

Терапијска вриједност антиоксиданаса и блокатора калцијумских канала код болесника са затвореном повредом главе у акутној фази

Мајор асист. dr sc. med. Ранко Раичевић^{*}, генерал-потпук. проф. dr sc. med. Ацо Јовичић^{*}, потпук. mr sc. med. Љубо Марковић[†], пук. проф. dr sc. med. Томислав Мареновић[‡], асист. dr sc. med. Драгана Ђорђевић^{*}, пук. проф. dr sc. med. Братислав Магдић^{*}, dr Предраг Перић[§]

Војномедицинска академија, ^{*}Клиника за неурологију, [†]Институт за радиологију, [‡]Клиника за анестезиологију и интензивну терапију, [§]Клиника за неурохирургију, Београд

Циљ овог истраживања био је, а слиједећи логику да је у случају неуроitraуме примарна неконтролисана калцијумска сигнализација уз експресивно стварање реактивних оксидативних материја, да утврди терапијску вриједност комбиноване примјене антиоксиданаса (АО) и блокатора калцијумских канала (БКК) код болесника са затвореном повредом главе (ЗПГ). Истраживањем је обухваћено 120 болесника са ЗПГ који су током 10 дана парентералним путем добијали АО (витамин Е и витамин С) и БКК (нимодипин), а контролну групу је чинило 60 болесника са ЗПГ који у терапијском програму нијесу добијали ове препаратне. Утврђиван је утицај терапије на неуролошки и функцијски дефицити, односно поремећај стања свјесности. Резултати овог истраживања су потврдили значајније побољшање сва три посматрана параметра (стајење неуролошког дефицита, стајење функцијског дефицита и поремећај стања свјесности) у групи болесника који су добијали АО и БКК, што је било статистички значајно. Закључно се може рећи да комбинована примјена АО и БКК код болесника са ЗПГ у акутној фази заслужује да буде уривана у терапијски програм овог значајног клиничког синдрома.

Кључне речи: glava, затворене повреде; antioksidansi; askorbinska kiselina; vitamin E; kalcijum, blokatori; nimodipin; svest, poremećaji.

Увод

Траума је постала највећи здравствени проблем у развијеном свијету не само због броја обољелих, односно повријеђених у општој популацији већ и због комплексности и разноврсности патогенетских механизма који су укључени у овај ентитет (1–4). Сам израз

траума истовремено укључује ткивно оштећење, редистрибуцију интраваскуларног волумена тјелесних течности, као и психолошки стрес (5–9). Све ове компоненте засебно, али и заједно доприносе развоју комплексног клиничког синдрома са многобројним међусобно повезаним патофизиолошким процесима које је веома тешко контролисати (1–9).

Повреде главе су међу најчешћим разлозима смрти повријеђених, како у мирнодопским, тако и у ратним условима. Међутим, доказано је да чак и периферне повреде, без директних оштећења централног нервног система, могу да покрену значајне поремећаје неуроендокриних функција и посљедишно погоршање тока и исхода примарних повреда. Траума централног нервног система (ЦНС) је посљедица оштећења ткива које може настати као резултат дјеловања великог броја етиолошких фактора посредством различитих механизма. Примарни механизми се јаве у тренутку повреде и укључују механичке факторе као што су истезање, увртање и прекид аксона. Секундарни механизми наступају неколико минута и/или дана после трауме и подразумевају промјене физиолошких и биохемијских карактеристика: измијењен проток крви кроз мозак, едем мозга, развој екситотоксичности, електролитни дисбаланс, оштећење ћелијске мембране, генерисање реактивних метаболита кисеоника и исцрпљивање енергетског стања неурона. Доказано је да секундарни механизми неуротрауме могу бити стимулирани не само директним оштећењем главе већ и периферним повредама које посредством неурогених и биохемијских механизма, у виду удаљених ефеката, могу узроковати развој неуротрауме (1–4, 10–18).

Ако слиједимо логику кључних патофизиолошких процеса који прате синдром неуротрауме, можемо претпоставити да неконтролисана калцијумска сигнализација уз експресивно стварање реактивних оксидативних материја представља срж патогенезе овог синдрома.

У складу са изнесеним чињеницама циљ нашег истраживања био је да утврдимо терапијску вриједност комбиноване примјене антиоксиданаса и блокатора калцијумских канала код болесника са затвореном повредом главе у погледу опоравка и прогнозе испољеног неуролошког дефицита.

Методe

Испитивањем је обухваћено 180 болесника (експериментна група-ЕГ) са затвореном повредом главе у акутној фази, који су лијечени у нашој установи. Од овог броја 120 болесника је у терапијском програму добијала алфа-токоферол (витамин Е) парентералним путем у дози од 1 000 mg дневно, уз витамин С

путем iv инфузије у дневној дози од 1 000 mg, уз блокаторе калцијумских канала путем споре iv инфузије у укупној дневној дози од 50 mg (нимодипин). Лијечење овим терапијским програмом је трајало у просјеку 10 дана уз остале неопходне терапијске мјере и поступке. Контролну групу (КГ) чинило је 60 болесника са затвореном повредом главе из ранијег периода, који нијесу добијали ове препарате у терапијском програму овог синдрома.

Свим испитаницима је утврђиван степен неуролошког дефицита-СНД (Канадска неуролошка скала) (19), степен функцијског дефицита-СФД (Бартелова скала дневних активности) (20) и степен поремећаја свијести (Глазгов кома скор) (21) прије започетог лијечења, односно непосредно након пријема на болничко лијечење.

Код одређеног броја болесника у дијагностичком поступку био је урађен преглед структура ендокранијума компјутеризованом томографијом и/или магнетном резонанцом, као допуна стандардној радиографији кранијума ради потврде синдрома затворене повреде главе и утврђивања евентуалних морфолошки видљивих лезија можданог паренхима.

У погледу осталих медикамената, као дијелова терапијског програма, није било значајне разлике међу испитиваним групама.

Након завршеног периода лијечења утврђиван је степен неуролошког и функцијског дефицита, односно опоравак поремећаја свијести.

Значајност разлике по посматраним параметрима између испитаника различитих група је утврђивана Студентовим t-тестом, док је степен опоравка испитиваних параметара у односу на примијењени терапијски програм у истој групи на почетку и крају лијечења утврђиван линеарном регресионом анализом (22).

Резултати

У вези са општим карактеристикама није било значајне разлике између испитаника у посматраним групама. Ови показатељи су приказани на табели 1.

Такође, поређењем показатеља неуролошког и функцијског дефицита и степена поремећаја свијести помоћу интернационално прихваћених скала код испитаника обје групе прије почетка лијечења није утвр-

Табела 1

Опште карактеристике испитаника у групама

Испитаници	П о л		Просечна старост у год. ($\bar{x} \pm SD$)
	М	Ж	
ЕГ (n=120)	86	34	42,41 $\pm$ 8,97
КГ (n=60)	38	22	45,76 $\pm$ 11,34

ђена значајна разлика по било којем праћеном параметру (табела 2).

траним параметрима у односу на период прије и после лијечења, са јасно већом значајношћу ових одно-

Табела 2

Степен неуролошког и функцијског дефицита и поремећај стања свијести код испитаника обје групе прије започињања терапије

Испитаници	СНД (Канадска неуролошка скала) ($\bar{x} \pm SD$)	СФД (Бартелова скала дневних активности) ($\bar{x} \pm SD$)	Поремећај свијести (Глазгов кома скор) ($\bar{x} \pm SD$)
ЕГ (n=120)	12,23 $\pm$ 5,24	10,98 $\pm$ 4,67	9,97 $\pm$ 2,78
КГ (n=60)	12,97 $\pm$ 5,71	11,34 $\pm$ 5,01	10,01 $\pm$ 2,98

На следећој табели је приказан број позитивних резултата (видљива лезија структура možданог паренхима) коришћењем компјутеризоване томографије и/или магнетне резонанце код болесника обје групе.

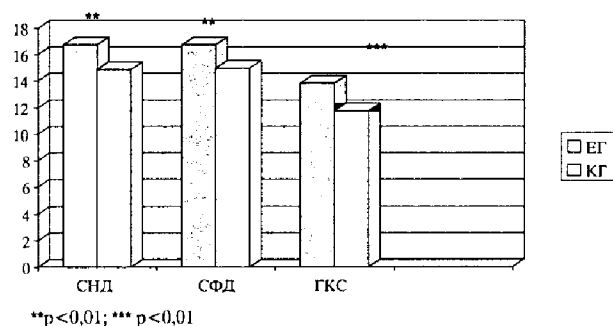
Као што се из претходне табеле види, код значајног броја болесника из обје групе независно од технике прегледа постоји видљива лезија структура možданог паренхима. Када је ријеч о болесницима из ЕГ, она је верификована код 66 болесника или у 55% случајева уз чињеницу да свим болесницима није рађен овај преглед. Такође је демонстрирана већа поузданост и специфичност прегледа мозга помоћу магнетне резонанције у дијагностици мањих морфолошких лезија možданог паренхима, посебно за одређене локализације (задња лобањска дупља, možдано стабло).

У погледу параметара праћених прије и након лијечења код болесника обје групе потврђено је постојање бољих резултата у вези са свим показатељима за болеснике који су у терапијском програму примали антиоксидансе и блокаторе калцијумских канала. Ово је детаљно приказано на табели 4.

Коришћењем линеарне регресионе анализе потврђено је постојање значајних корелација међу посма-

са код болесника експериментне групе. Ово је посебно упечатљиво на примјеру опоравка функције свијести који је у значајној позитивној корелацији са примјеном антиоксиданаса и блокатора калцијумских канала са нивоом значајности од $p < 0,001$ и коефицијентом корелације $r = 0,698$.

На слици 1 су приказани најзначајнији односи посматраних параметара са значајношћу разлике у испитиваним групама.



Сл.1 – Однос посматраних параметара у испитиваним групама

Табела 3

Учесталост позитивних налаза компјутеризованом томографијом и/или магнетном резонанцом код болесника са затвореном повредом главе

Метода	Контролна група n (%)			Експериментална група n (%)		
	позит. налаз	негат. налаз	укупно	позит. налаз	негат. налаз	укупно
КТ	16 (66,66)	8 (33,33)	24 (100)	46 (67,65)	22 (32,35)	68 (100)
МР	4 (100)	0 (0)	4 (100)	20 (76,92)	6 (23,08)	26 (100)

Табела 4

СНД, СФД и функција свијести прије и након лијечења

Испитаници	Прије терапије			Послије терапије		
	СНД ($\bar{x} \pm SD$)	СФД ($\bar{x} \pm SD$)	ГКС ($\bar{x} \pm SD$)	СНД ($\bar{x} \pm SD$)	СФД ($\bar{x} \pm SD$)	ГКС ($\bar{x} \pm SD$)
ЕГ	12,23 $\pm$ 5,24	10,98 $\pm$ 4,67	9,97 $\pm$ 2,78	16,78 $\pm$ 3,23	16,76 $\pm$ 3,88	13,88 $\pm$ 0,98
КГ	12,97 $\pm$ 5,71	11,34 $\pm$ 5,01	10,01 $\pm$ 2,98	14,89 $\pm$ 2,87	14,98 $\pm$ 2,87	11,76 $\pm$ 1,01

Дискусија

Патолошки ентитет, који је нажалост највјернији пратилац развоја науке и технологије, у XX вијеку је дошао до пуног изражаја. Подразумијева се да говоримо о трауматизму, који у задњих тридесетак година поприма епидемијске размјере. Ово је, прије свега, последица развоја индустрије, посебно саобраћаја, али нажалост развоја и усавршавања наоружања, као и повећане учесталости оружаних сукоба, што је недавно била и наша збиља (1–10).

Све ово утиче на стални раст учесталости повреда нервног система, односно даје нову димензију неуро-трауматизму. Раније студије су највећи значај придавале тзв. класичним краниоцеребралним повредама. Тако, у резултатима неких ранијих студија извештавало се да 25% мирнодопских повреда представља краниоцеребралну трауму, а од умрлих 75%. У случају поли-трауме краниоцеребралне повреде појављују се као доминантне у 50% случајева. У ратним условима учесталост се, зависно од ратног сукоба, креће од 6 до 25%, а процена смртности ових болесника достиже према процјенама 25% (22–25).

Дакле, краниоцеребралне повреде се у суштини могу подијелити на повреде са директном неуротраумом, односно повреде са индиректном неуротраумом у најширем смислу. Сама подјела не значи и да у неким случајевима није могуће разлучити да је оштећење мозга последица директне и/или индиректне неуротрауме (26–30).

Класификација краниоцеребралних повреда се, поред осталог, може заснивати и према клиничким показатељима према којима се ове повреде дијеле на: отворене и затворене краниоцеребралне повреде.

Затворене краниоцеребралне повреде се према клинички испољеном обиму повреде мозга дијеле на: комозију, контузију и компресију мозга.

За разлику од отворених повреда гдје се испољава потреба за хитним оперативним рјешавањем повреде, као и борба да не дође до инфекције као компликације, за затворене повреде главе основни проблем је дијагностика обима оштећења можданог паренхима уз потребу планирања терапијског програма усмјереног на успостављање поремећене интракранијалне просторне равнотеже (9–4, 26–36).

Трауму мозга можемо посматрати и као снажан неспецифичан стрес. При дјеловању стресних фактора на организам покреће се низ збивања на локалном и системском нивоу, означених као адаптациони синдром. Он укључује различите фазе и нивое реакције зависне од времена, степена, дужине и природе стреса. Поред многобројних патофизиолошких процеса на локалном нивоу које зависе првенствено од природе стреса и посебности погођеног дијела организма, одигравају се бројни патолошки процеси на системском нивоу као прва фаза активације реактивних способности организма (37–40).

Из ових чињеница постаје јасно да ће реакција организма бити посебно снажна, ако је патолошким процесом погођен мозак, средиште свих средишта, уз стварање услова за формирање каскаде најсложенијих патофизиолошких процеса на локалном и системском плану. Ако је природа стреса по интензитету и дужини толико значајна да представља стање које непосредно угрожава функционисање мозга, као у случају директне и индиректне трауме нервног ткива, ова реакција ће бити посебно комплексна, како по интензитету, тако и по мрежи патофизиолошких процеса. Једну од кључних функција у овим догађајима има неуроендокрина осовина са бројним хормонским и неуротрансмитерским измјенама, као реакција на новонастало стање (37–42).

Доказано је да неуроендокрина реакција представља суштинску компоненту адаптивног процеса организма на трауму, повреду мозга, као и на опсежне хируршке захвате. Аферентни нервни импулси из оштећеног ткива и барорецептора стимулишу и централни нервни систем, активирају симпатички нервни систем и хипоталамо-хипофизно-адrenalну осовину (42–56).

Укратко, механизам трауме нервног ткива је мултикомплексан и веома сложен, а укључује истовремено: оштећење ткива, редистрибуцију васкуларног волумена, поремећај тока ликвора, метаболичке абнормалности, системске компликације и психолошки стрес.

Неуропатолошке последице краниоцеребралних повреда су многобројне, а као резултат дејства директне или индиректне неуротрауме долази до одговарајуће реакције нервних, глијних и васкуларних елемената који се у времену испољавања могу грубо подијелити на примарне и секундарне.

Микроскопске промјене укључују промјене на свим структурама ендокранијума. Оне обухватају, прије свега, промјене на микроциркулаторном систему са стварањем услова за настанак исхемијских огњишта, некрозе или руптуре крвних судова. Неурони и глијни елементи су, такође, погођени са измијењеном структуром и функцијом ћелије. Такође долази до реакције лептоменингеа (1–4, 42–50).

Све ове промјене током развоја патофизиолошких процеса везаних за трауму мозга могу се компликовати настанком тзв. секундарних неуропатолошких промјена.

Претпоставља се да током реакције можданог паренхима на трауму током затворених повреда главе постоје три различита механизма који уобличавају церебралну реакцију на индиректну неуротрауму: пренос кинетичке енергије ударног таласа путем тјелесних течности (крв, лимфа, периваскуларни, перинеурални простор), хиперексцитација, и исхемија.

Према доступним подацима из текуће литературе основне карактеристике индиректне неуротрауме, а према свему и церебралне реакције на трауму директног или индиректног механизма настанка су: појава едема мозга, развој оксидо-редукцијског стреса, поре-

мећај метаболизма угљених хидрата са скретањем ка анаеробним условима, развој ацидозе, смањен капацитет искоришћавања високоенергетских фосфата, поремећај равнотеже катјона, измијењена функцијска способност Na^+ , K^+ АТФ-азе у можданим структурама и измијењена електрична активност мозга.

Резултати бројних експериментних и клиничких студија су дали прецизније одговоре на природу ових замршених међусобно испреплетаних процеса током којих се стварају услови за многобројне интеракције, гдје неуроендокрина осовина има регулаторну улогу у покушају заустављања каскаде патолошких догађаја. Тако, са великом извесношћу може се рећи да су цитирани процеси карике у ланцу патофизиолошких догађаја са неизвјесним исходом по читав организам (43–70).

Оштећење можданог ткива путем описаних патофизиолошких процеса напредује различитим темпом, али се може рећи да повећана интраћелијска калцијумска сигнализација покреће продукцију многобројних медијатора са неповољним посљедицама, односно у овом процесу јони калцијума представљају преноснике првог и другог реда. Сем ових процеса, који су међусобно тјесно повезани, неконтролисано стварање реактивних оксидативних материја уз неадекватно функционисање антиоксидацијског система усмјеравају патофизиолошке процесе у неповољном правцу (71–77).

Без намјере да широко расправљамо о патофизиолошким процесима и интеракцијама везаним за синдром неуротрауме, сагласно изнесеним чињеницама, и резултати нашег истраживања су показали значајну терапијску вриједност примјене антиоксиданаса и блокатора калцијумских канала у акутној фази затворене повреде главе.

Ово ћемо поткријепити неким чињеницама. У новије вријеме су највише истраживани терапијски ефекти блокатора калцијумских канала, и то углавном из групе дихидропиридина (нимодипин, никардипин, нивадипин), и дифенилкламина (цинаризин и флунаризин). Ови љекови се обично убрајају у метаболички активна средства због познатих механизма дјеловања, –блокадом уласка јона калцијума у ћелије зауставља се активисање ензимских система, енергетско исцрпљивање, продукција слободних радикала и деградација структура ћелија. Међутим, ови љекови истим механизмом спрјечавају измјену деформабилности ћелијских мембрана, спречавају активацију тромбоцита, па се могу сврстати и у хемореолошки активна средства, а превенцијом вазокондистриктије (спрјечавањем уласка јона калцијума у миогене ћелије васкуларног зида онемогућава се њихова контракција), и исхемијског оштећења на миокарду испољавају и позитивне хемодинамске ефекте. Има и података да се блокадом канала за јоне калцијума ефикасно супримише и фактор активације тромбоцита. Према томе, ради се о љековима са поливалентним и политоппним деј-

ствима и ефектима који спрјечавају неповољне метаболичке процесе у зони исхемије можданог ткива, који коригују хемореолошке поремећаје уз одређене позитивне ефекте на системне метаболичке и хемодинамске поремећаје (78–90).

С обзиром на утврђену улогу слободних радикала у синдрому неуротрауме све више се испитује ефекат антиоксидативних средстава. Доказан је повољан ефекат примјене Е витамина који са липидним пероксидима ствара инертна једињења. Системском примјеном ткивног антиоксидацијског ензима (супероксидне дизмутазе) у експериментима на анималном моделу (блокадом супероксидних радикала) остварени су бројни позитивни ефекти, прије свега одржавање нормалне реактивности крвних судова (нема блокаде фактора релаксације ендотела супероксидним радикалима) и смањење морталитета (71–93).

Ако се након свих ових информација има у виду да биохемијске промјене које настају у мозгу у току и после трауме, уз водећу улогу исхемије, представљају скуп блиско повезаних реакција које изазивају једна другу, модулирају се међусобно и у виду метаболичке каскаде покренуте недостатком кисеоника и глукозе у једном тренутку пропагације доводе до исцрпљења одбрамбених резерви ћелије, њиховог оштећења и смрти, и ако се уз то узму у обзир збивања на системном нивоу, може се тврдити да су поједине врсте поремећаја, које ми истражујемо, анализирамо и описујемо као релативно независне из прагматичних разлога, у ствари недјеливе динамички међузависне појаве. Из тога произилази да се ни терапијски програм не може посматрати само са аспекта непосредних, најближих ефеката, јер се корекцијом једних патофизиолошких процеса посредно утиче и на друге премећаје. Чини се да блокатори калцијумских канала и антиоксидативна средства у комбинацији дјеловањем на више пунктова патолошког збивања обезбјеђују корекцију најширег спектра појава. Они спрјечавају метаболичку исцрпљеност неурона, али истовремено утичу на обезбјеђивање нормалне реактивности кардиоваскуларног система, модификују активацију формираних ћелијских елемената, посебно у смислу очувања деформабилности њихових мембрана. У сваком случају, политерапија је основни принцип у програму лијечења синдрома неуротрауме (61–93).

Закључак

Резултати новијих истраживања су потврдили велики значај прекомјерне калцијумске сигнализације и ексцесивног стварања реактивних оксидативних материја након настанка неуротрауме, што води неповољном развоју овог синдрома. Ово је логична посљедица кључних процеса који прате синдром неуротрауме, а чију срж представља развој исхемије можданог паренхиме.

Стога је корекција кључних поремећаја одговорних за настанак, али и развој синдрома неуротрауме уз мјере превенције системских компликација неопходан услов савремених терапијских стратегија.

Резултати овог истраживања су потврдили значајну терапијску вриједност комбиноване примјене антиоксиданаса и блокатора калцијумских канала код болесника са затвореном повредом главе у акутној фази.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kraus JF*. Epidemiology of head injury. In: *Cooper PR*, editor. Head injury. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 1–25.
2. *Miller JD*. Assessing patients with head injury. *Br J Surg* 1990; 77: 241–2.
3. *Jennett B*. Assessment of the severity of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 647–55.
4. *Chesnut RM, Marshall LF, Marshall SB*. Medical management of intracranial pressure. In: *Cooper PR*, editor. Head injury. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 225–46.
5. *Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM*, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34: 216–22.
6. *Raičević R*. Promjene u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga [Doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1998.
7. *Jovićić A, Krgović M, Tavčiovski D, Raičević R*. Cerebrokardijalni i kardiocerebralni sindromi. Beograd: JPPTT Srbije; 1998.
8. *Jovićić A, Malešević M*. Nervni sistem, stres i imunitet. *Vojnosanit Pregl* 1986; 43: 304–7.
9. *Vojvodic V*. Management of war casualties in the Military Medical Academy (Belgrade) during combat operations in 1991/1992: an overview. *J Trauma* 1996; 40(3 Suppl): S180–2.
10. *Petersen SR, Jeevanandam M, Harrington T*. Is the metabolic response to injury different with or without severe head injury? Significance of plasma glutamine levels. *J Trauma* 1993; 34: 653–60.
11. *Chiolero R, Berger M*. Endocrine response to brain injury. *New Horiz* 1994; 2: 432–42.
12. *Woolf PD*. Hormonal responses to trauma. *Crit Care Med* 1992; 20: 216–26.
13. *Jovićić A*. Slobodni radikali, lipidni peroksidi i nervni sistem. *Vojnosanit Pregl* 1991; 48: 61–7.
14. *Siesjo KB*. Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. *Eur Neurol* 1990; 30 Suppl 2: 3–9.
15. *Gutteridge JM*. Iron and oxygen radicals in brain. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl: S16–21.
16. *Alkayed NJ, Birks EK, Narayanan J, Petrie KA, Kohler-Cabot AE, Harder DR*. Role of P-450 arachidonic acid epoxygenase in the response of cerebral blood flow to glutamate in rats. *Stroke* 1997; 28: 1066–72.
17. *Jovićić A, Ivanišević V, Marković M, Simović M*. Uloga azotnog oksida u fiziološkim funkcijama i patološkim stanjima. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51: 126–31.
18. *Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH*. A novel messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; 32: 297–311.
19. *Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C*. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17: 731–7.
20. *Wade DT, Hewer RL*. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 177–82.
21. *Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK*, editors. Clinical anesthesia. New York: Lippincott-Raven Press; 1996.
22. *Halliwell B*. Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: fact or fiction? *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl: S10–5.
23. *Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P*. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl: 33–42.
24. *Felgenhauer K*. The blood-brain barrier redefined. *J Neurol* 1986; 233: 193–4.
25. *Uematsu D, Greenberg JH, Reivich M, Karp A*. In vivo measurement of cytosolic free calcium during cerebral ischemia and reperfusion. *Ann Neurol* 1988; 24: 420–8.
26. *Siesjo BK, Wieloch T*, editors. Advances in neurology. Vol. 71. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
27. *Robinson KO*. Mechanisms of brain recovery. *R Soc Med* 1986; 79: 430–3.
28. *Kostić S*, editor. Hirurgija centralnog nervnog sistema. Beograd: Medicinska knjiga; 1976.
29. *Ćeramilac A*. Patologija mehaničkih povreda. Beograd: Medicinska knjiga; 1973.
30. *Ćeramilac A*. Klasifikacija povreda prema kriterijumima Krivičnog zakonika. *Vojnosanit Pregl* 1970; 27: 9–13.
31. *Jovićić A, Ivanišević V, Tadić R, Vujičić M*. Spontana subarahnoidalna hemoragija. *Vojnosanit Pregl* 1987; 44: 287–92.
32. *Jovićić A, Ivanišević V, Magdić B*. Primena antagonista kalcijuma u neurologiji. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45: 202–5.

33. *Friedman AH*. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. In: *Wilkins RH, Rengachary SS*, editors. *Neurosurgery Update II*. New York: McGraw-Hill; 1990. p. 73–7.
34. *Arandelović S, Popović B, Pavlica D, Obradović M, Đukić S, Novaković S*. Neki pokazatelji bolničkog lečenja i organizacije zbrinjavanja povredjenih i obolelih u oružanim sukobima 1991/92. godine. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50: 561–8.
35. *Černak I*. Lokalni i opšti odgovor organizma na delovanje udarnog talasa generisanog aerosolnom bombom [specijalistički rad]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1989.
36. *Černak I, Ignjatović D, Andelić G, Savić J*. Metaboličke promene kao sastavni deo opšte reakcije organizma na delovanje udarnog talasa. *Vojnosanit Pregl* 1991; 48: 515–22.
37. *Golovkin VI, Glaznikov LA*. [The neurological manifestations of blast trauma to the brain]. *Voen Med Zh* 1991; (8): 37–8.
38. *Goris RJ*. Mediators of multiple organ failure. *Intensive Care Med* 1990; 16 Suppl 3: S192–6.
39. *Phillips YY*. Primary blast injuries. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1446–50.
40. *Savić J*. Primarne blast povrede. *Vojnosanit Pregl* 1991; 48: 489–98.
41. *Vink R*. Magnesium in brain trauma. *Magnesium Trace Elem* 1991; 10: 1–10.
42. *Cernak I, Savić J, Lazarov A*. Relations among plasma prolactin, testosterone, and injury severity in war casualties. *World J Surg* 1997; 21: 240–5.
43. *Oppenheimer SM*. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke* 1993; 24(12 Suppl): 13–5.
44. *Raičević R*. Značaj pojedinih promjena u EKG-u kod bolesnika sa akutnom ishemijskom bolešću mozga [Magistarski rad]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1997.
45. *Natelson BH*. Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s. *Arch Neurol* 1985; 42: 178–84.
46. *Hecker M, Foegh ML, Ramwell PW*. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leucotrienes and related components. In: *Katzung BG*, editor. *Basic and clinical pharmacology*. Norwalk: Appleton-Lange; 1995. p. 290–304.
47. *Jovićić A, Đorđević D, Marić D, Raičević R*. Noviji podaci o reaktivnim oksidativnim materijama i njihovoj ulozi u biološkim sistemima. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52: 579–84.
48. *Stanimirović D*. Oksido-reduktivni stres u ishemičnom oštećenju neurona. [Doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1990.
49. *Schmidley WJ*. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 21: 1086–90.
50. *Jovićić A, Ivanišević V, Marković M*. Racionalne osnove za primenu antioksidanata u neurologiji. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50: 406–15.
51. *Kryzanovskii L*. Stress i imunitet. *Vestn Akad Med Nauk SSSR* 1985; 40(8): 3–12.
52. *Halliwel B*. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke? *Acta Neurol Scand Suppl* 1989; 126: 23–33.
53. *Greenberg DA*. Calcium channels and calcium channel antagonists. *Ann Neurol* 1987; 21: 317–30.
54. *Murakami K, Kondo T, Epstein CJ, Chan PH*. Overexpression of CuZn-superoxide dismutase reduces hippocampal injury after global ischemia in transgenic mice. *Stroke* 1997; 28: 1797–804.
55. *Kehrer JP*. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 21–48.
56. *Natelson BH*. Stress, predisposition and the onset of serious disease: implications about psychosomatic etiology. *Neurosci Biobehav Rev* 1983; 7: 511–27.
57. *Surprenant A*. The neurotransmitter and its receptors. *Neurosciences* 1989; 1: 125–36.
58. *Mršulja BB, Mičić DV*. Slobodni radikali i značaj reperfuzije u cerebrovaskularnim bolestima. In: *Mršulja BB, Kostić VS*, editors. *Biološki osnovi terapije cerebrovaskularne bolesti*. Beograd: Medicinski fakultet; 1992; p. 66–73.
59. *Kristian T, Siesjö BK*. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29: 705–18.
60. *Sherman DG*. Advances in stroke management. *Neurology* 1997; 49 (5 Suppl 4): S1–2.
61. *Luiten PGM, Stuijver B, de Jong GI, Nyakas C, De Keyser JH*. Calcium homeostasis, nimodipine and stroke. In: *Ter Horst GJ, Korff J*, editors. *Clinical pharmacology of cerebral ischemia*. Totowa; 1998. Humana Press Inc; p. 67–99.
62. *Hille B*. Ionic channels of excitable membranes. Sunderland: Sinauer Associates; 1992.
63. *Cooper JR, Bloom FE, Roth RH*. The biochemical basis of neuropharmacology. New York: Oxford University Press; 1991.
64. *Kandel ER, Schwartz JH*. Principles of neural science. New York; Elsevier; 1991.
65. *Berridge MJ*. Regulation of ion channels by inositol trisphosphate and diacylglycerol. *J Exp Biol* 1986; 124: 323–35.
66. *Sokoloff L*. Circulation and energy metabolism of the brain. In: *Siegel G, Agranoff B, Albers RW, Molinoff P*, editors. *Basic neurochemistry*. New York: Raven Press; 1989. p. 565–72.

67. Fishman RA. Brain edema. *N Eng J Med* 1975; 293: 706–11.
68. Gopinath SP, Robertson CS. Management of severe head injury. In: Cottrell JE, Smith DS, editors. *Anesthesia and neurosurgery*. St. Louis: CV Mosby; 1994. p. 661–84.
69. Wood M, Wood A, editors. *Drugs and anesthesia. Pharmacology for anesthesiologists*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
70. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84: 405–14.
71. Drayer BP. Diseases of the cerebral vascular system. In: *The clinical neurosciences. Vol 4: Neuroradiology*. New York: Churchill Livingstone; 1984. p. 247–360.
72. Forsman M, Olsnes B, Semb G, Steen PA. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 514–20.
73. Hauerberger J, Rasmussen G, Juhler M, Gjeris F. The effect of nimodipine on autoregulation of cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 132: 98–103.
74. Ledić S, Vujičić M, Sekulović S. Savremeni pristup ishemijskoj cerebrovaskularnoj bolesti – s posebnim osvrtom na algoritam neuroradiološke obrade bolesnika. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50: 179–86.
75. Turnbull IW. Computed tomographic pointers to the prognosis of subarachnoid hemorrhage. *Br J Radiol* 1980; 53: 416–20.
76. Andrews RJ. *Intraoperative neuroprotection*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996.
77. Kartush JM, Bouchard KR, editors. *Neuromonitoring in otology and head and neck surgery*. New York: Raven Press; 1992.
78. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N. Hyperglycemia and neurologic outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 1991; 75: 545–51.
79. Clifton GL, Robertson CS, Kyper K, Tayler AA, Chekne RD, Grossman RG. Cardiovascular response to severe head injury. *J Neurosurg* 1983; 59: 447–54.
80. Clifton GL, Ziegler M, Grossman R. Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury. *Neurosurgery* 1981; 8: 10–4.
81. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75: 685–93.
82. Stringer WA, Hasso AN, Thompson JR, Hinshaw DB, Jordan KG. Hyperventilation-induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions: demonstration by xenon-enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 475–84.
83. Matjasko MJ. Multisystem sequelae of severe head injury. In: Cottrell JE, Smith DS, editors. *Anesthesia and neurosurgery*. 3rd ed. St. Louis: Mosby Co; 1994. p. 685–712.
84. Scatton B. Excitatory amino acid receptor antagonists: a novel treatment for ischemic cerebrovascular diseases. *Life Sci* 1994; 55: 2115–24.
85. Lees KR. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49 (5 Suppl 4): S66–9.
86. Diner HC. Multinational randomised controlled trial of lubelurole in acute ischemic stroke. European and Australian Lubelurole Ischemic Stroke Study Group. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 172–81.
87. Muir KW. New experimental and clinical data on the efficacy of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts. *Magbes Res* 1998; 11: 43–56.
88. Prem P, Parihar MS, Malini L, Pradeep KG. Starvation induced hypothyroidism involves perturbations in thyroid superoxide-SOD system in pigeons. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 45: 73–83.
89. Dutcher SA, Underwood BD, Walker PD, Diaz FG, Michael DB. Patterns of heat-shock protein 70 biosynthesis following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1998; 15: 411–20.
90. Della Corte F, Mancini A, Valle D, Gallizzi F, Carducci P, Mignani V, et al. Provocative hypothalamic-pituitary axis tests in severe head injury: correlation with severity and prognosis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1419–26.
91. Woolf PD, McDonald JV, Feliciano DV, Kelly MM, Nichols D, Cox C. The catecholamine response to multisystem trauma. *Arch Surg* 1992; 127: 899–903.
92. Mansoor O, Bazin JE, Beaufre B, Schoeffler P. [Catabolic aspects of cranial trauma]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17: 180–5.
93. Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G, Skoric T, Frech S, Harleib M, et al. Post-traumatic hormonal disturbances: prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 78–86.

Abstract

Raičević R, Jovičić A, Marković Lj, Marenović T, Đorđević D, Magdić B, Perić P.
Vojnosanit Pregl 2000; 57(6): 647–655.

**THERAPEUTIC VALUE OF ANTIOXIDANTS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS
IN PATIENTS WITH CLOSED HEAD INJURY IN THE ACUTE PHASE**

Knowing that uncontrolled calcium signalization with excessive production of reactive oxidative matters is present in case of neurotrauma, aim of the investigation was to establish therapeutic value of combined administration of antioxidants (AO) and calcium channel blockers (CCB) in patients with closed head injury (CHI). Investigation comprised 120 patients with CHI who received AO (vitamins C and E) parenterally during 10 days and CCB (nimodipine), and control group was comprised of 60 patients with CHI who did not receive these medicinals in therapeutic program. We have established the influence of the therapy on neurologic and functional deficiency and consciousness disorder, respectively. Results of the investigation confirmed better recovery of all three observed parameters (degree of neurologic deficiency, degree of functional deficiency and consciousness disorder) in a group of patients receiving AO and CCB, which was statistically significant. It can be concluded that the administration of AO and CCB in patients with CHI in the acute phase should be included into therapeutic program of this significant clinical syndrome.

Key words: head injuries, closed; antioxidants; ascorbic acid; vitamin E; calcium channel blockers; nimodipine; consciousness disorders.