

PREHOSPITALNA PRIMENA SKALE TEŽINE TROVANJA

M. Isailović – Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, Beograd

Skala težine trovanja (Poisoning Severity Score – PSS) je standardizovana, generalno primenjiva šema za gradiranje težine trovanja. Nastala je u cilju bolje i sistematičnije dijagnostike, lečenja, prognoze ishoda i boljeg epidemiološkog praćenja akutnih trovanja. PSS je proistekla iz saradnje Internacionalnog programa za hemijsku sigurnost, Komisije Evropske unije i Evropske asocijacije Centara za kontrolu trovanja i kliničkih toksikologa (EAPCCT). Skala je u početku nosila naziv TOXskor, a pojednostavljena verzija - Phone. TOXskor je kasnije dobila naziv PSS da bi se izbegla pogrešna asocijacija na isključivo telefonsku konsultaciju. PSS je razrađen, testiran i postepeno revidiran u toku projekta koji je trajao četiri godine, od 1991. do 1994. Skala težine trovanja je klasifikaciona šema za akutna trovanja odraslih i dece, pri čemu se ne uzima u obzir tip i broj agenasa koji su ih izazvali. Bazira se samo na postojećim simptomima i znacima trovanja. PSS zahteva praćenje celokupnog kliničkog toka i predstavlja retrospektivnu ocenu trovanja. Međutim, on može da se primeni i u svakoj drugoj fazi akutnog trovanja kao dinamičan skor, ali to treba naglasiti. Koegzistirajuće bolesti koje mogu uticati na tok i težinu trovanja treba navesti pri prezentaciji rezultata.

PSS procenjuje težinu trovanja u tri stepena: 1, 2, i 3. Ekstremi su 0 – trovanja u kojih nema simptoma i znakova trovanja i 4 – trovanja koja su fatalnog ishoda.

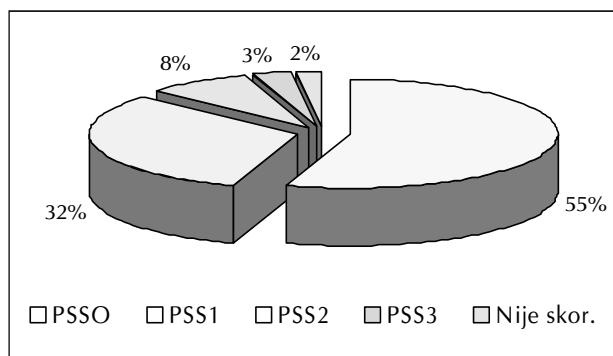
PSS skala:

- 0 – Nema simptoma i znakova trovanja;
- 1 – Laka trovanja – blagi i prolazni simptomi koji se spontano povlače;
- 2 – Srednje teška trovanja – naglašeni simptomi dužeg trajanja;
- 3 – Teška trovanja – izraženi ili životno ugrožavajući simptomi;
- 4 – Fatalna trovanja – smrtni ishod.

Cilj našeg rada je analiza akutnih trovanja prema PSS pri prvom pregledu i procena praktične koristi primene skale težine trovanja u prehospitalnim uslovima zbrinjavanja. Korišćena metodologija je retrospektivna analiza naloga za hitnu lekarsku intervenciju Gradskog zavoda za hitnu medicinsku pomoć (GZZHMP).

U periodu od 1.01. do 30.06.2001. godine zbog sumnje na akutno trovanje lekari GZZHMP su pregledali 698 pacijenata, na terenu. Medicinska dokumentacija o tim pregledima daje nam mogućnost da odredimo PSS otrovanih. Objektivnan nalaz obuhvatao je registrovanje stanja svesti (očuvana, pore-





Šema 1. Stepeni težine trovanja prema PSS skoru, n=684.

mećena, bez svesti); kvalitet respiracije (eupnoa, tahipnoa, bradipnoa, apnoa); vrednosti arterijske tenzije i frekvencije srca.

Na osnovu evidentiranih parametara određen je PSS u 684 pregledana pacijenta. Bez simptoma i znakova trovanja (PSS 0) bilo je 384 (55%), lako trovanje (PSS 1) imalo je 223 (31,9%), srednje teško (PSS 2) 58 (8,3%) i teško trovanje (PSS 3) 19 (2,7%) bolesnika. Nije skorovano 14 (2%) bolesnika, zbog nedostatka podataka. Smrtni ishod (PSS 4) nije registrovan pri prvom pregledu akutno otrovanih u ovoj grupi.

Analizirajući uzročnike trovanja u okviru pojedinih PSS skorova uočene su neke karakteristike prikazane u tabeli 1.

Najčešći uzrok trovanja u grupama koje imaju PSS 0, PSS 1 i PSS 2 jeste etil-alkohol, a opijati u grupi sa PSS 3. Benzodiazepini su drugi po učestalosti u grupama koje

Tabela 1. Najčešći uzročnici trovanja u okviru pojedinog PSS

Uzrok trovanja	PSS 0 %	PSS 1 %	PSS 2 %	PSS 3 %
Benzodiazepini	16,1	20,1	10,3	5,2
Ostali lekovi	7,8	17,0	27,5	10,5
Etil-alkohol	56,7	39,0	32,7	10,5
Alkohol i benzodiazepini	4,6	10,3	13,7	5,2
Opijati	13,5	7,6	12,0	68,4
Ostalo	1,0	6,2	3,4	0,0
Ukupno	100	100	100	100

Tabela 2. Prehospitalni postupci u akutnim trovanjima zavisno od PSS

Prehospitalni postupak	PSS 0 %	PSS 1 %	PSS 2 %	PSS 3 %
Terapijske mere	5,7	10,7	31,0	73,6
Hospitalizacija	41,0	85,2	94,8	100

imaju PSS 0 i 1, a ostali lekovi u grupi akutnih trovanja koja imaju PSS 2. Etil-alkohol i lekovi koji ne pripadaju benzodiazepinskoj grupi podjednako su česti uzročnici trovanja u grupi koja ima PSS 3.

Prehospitalni postupak u akutnim trovanjima podrazumeva primenu terapijskih mera (infuzioni rastvori, obezbeđenje disajnih puteva, antidoti, terapija kiseonikom) i hospitalizaciju (najčešće Klinika za toksikologiju VMA). Njihova zastupljenost, u zavisnosti od PSS, prikazana je u tabeli 2.

Procenat hospitalizovanih bolesnika raste sa porastom PSS, te kod PSS 3 iznosi 100. Primena terapijskih mera u prehospitalnom zbrinjavanju akutnih trovanja takođe je znatno češća u grupi trovanja sa većim PSS, a najveća u grupi koja ima PSS 3 (73,6 %).

Na osnovu analize akutnih trovanja u odnosu na skalu težine trovanja uočljiva je jednostavnost i laka primenljivost PSS. Ujednačenim stepenovanjem akutnih trovanja obezbeđuje se laka komunikacija između ustanova koje se bave njihovim zbrinjavanjem. Trijaža pacijenata na one koji se mogu uspešno zbrinuti prehospitalno i na one koji se moraju hospitalizovati moguća je primenom skale težine trovanja. Uvođenjem PSS skorovanja u prehospitalnu toksikološku praksu dobija se relevantan i pouzdan sistem za procenu težine trovanja, a takođe se obezbeđuje dobra epidemiološka analiza podataka.

Literatura:

1. Babić G.: Analiza akutnih trovanja prema skali težine trovanja. Subspecijalistički rad. Beograd, 2000.
2. Swis Toxicological Information Centre, Annual Report 1999.



DISEKCIJA AORTE

diferencijalno-dijagnostički problem u prehospitalnim uslovima

J. Peruničić, P. Mitrović, M. Ašanin, R. Lasica, S. Čaprić – *Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd*

S. Simeunović – *Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, Beograd*

Akutna disekcija aorte jedno je od najdramatičnijih oboljenja u kliničkoj medicini sa vrlo visokim ranim mortalitetom koje kod nelečenih bolesnika u prvih 24 do 48 sati iznosi 1–2% na sat. Tačna incidencija disekcije aorte je nepoznata, ali se na osnovu broja dijagnostifikovanih disekcija, njihovog procenta u uzrocima smrti, kao i poznatog odnosa disekcija aorte prema rupturiranoj abdominalnoj aneurizmi aorte (koju premašuje u odnosu 2:1), procenjuje da je godišnja incidencija 10 slučajeva na 100 000 stanovnika¹. Inicijalni događaj u nastanku disekcije, vrlo verovatno, je rascep intime sa sekundarnim prodorom krvi u mediju. Drugi mogući mehanizam je da se prvo javlja lokalna hemoragija iz vasa vasorum, sa razvojem intramuralnog hematoma u mediji i sekundarnim rascepom intime. U oba slučaja kod netraumatske disekcije postoje degenerativne promene medije različitog stepena. Takve disekcije aorte bez intimalnog rascepa, u kojih ne postoji komunikacija između pravog i lažnog lumena, nazivaju se intramuralnim hematomom. Aterosklerotični penetrirajući ulkus aorte, diskretna (ograničena) disekcija bez hematoma, sa ekscentričnim ispupčenjem zida aorte na mestu intimalnog rascepa, jatrogena ili traumatska disekcija i in-

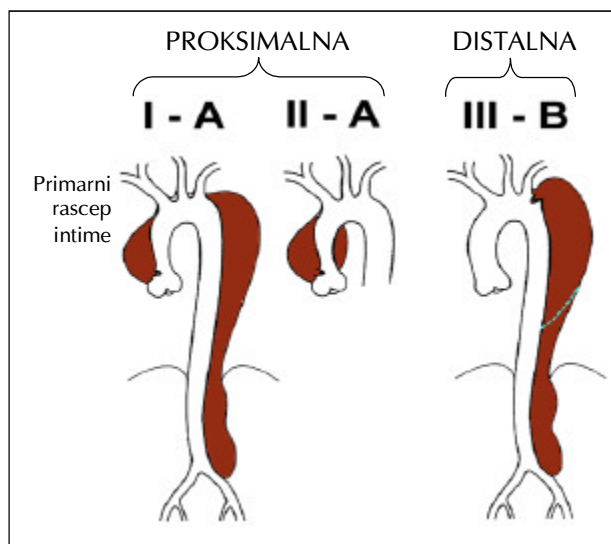
tramuralni hematom su četiri nove vrste disekcije aorte koje se danas izdvajaju od klasične disekcije aorte. Sve ove vrste disekcija aorte mogu da pređu u klasičnu disekciju, da rupturiraju ili da budu „izlečene. Poslednje dve decenije je došlo do izvanrednog napretka u invazivnim i neinvazivnim dijagnostičkim metodama, poboljšana je hirurška tehnika i anestezija, što je, uz savremenu medikamentnu terapiju, dovelo do značajnog poboljšanja ranog preživljavanja koje iznosi 70–90%. Vođeci doprinos u smanjenju visoke spontane smrtnosti od ovog oboljenja i danas je brzo kliničko prepoznavanje ovog oboljenja, da bi se mogla preduzeti hitna dijagnostika i adekvatna medikamentna i/ili hirurška terapija.

Klasifikacija

Danas su u kliničkoj upotrebi tri glavne klasifikacione šeme disekcije aorte čiji je cilj da definišu mesto nastanka disekcije i dužinu segmenta aorte zahvaćene ovim procesom. Sve tri šeme su prikazane na slici 1.

Sve tri ove klasifikacione šeme su zasnovane na kliničkim, prognostičkim i terapijskim razlikama između disekcija aorte koje na bilo koji način zahvataju ushodnu aortu u odnosu





Slika 1. Klasifikacione šeme.

na one disekcije koje poštedeju ovu anatomsku lokalizaciju. Uopšteno govoreći, hirurške intervencije su indikovane za disekcije koje na bilo koji način zahvataju ushodnu aortu, bez obzira na mesto primarnog rascepa intime, dok je medikamentna terapija, kao definitivna metoda lečenja, rezervisana za nekomplikovanu distalnu (ili tip B) disekciju aorte.

Primarni rascep intime koji označava mesto početka disekcije aorte najčešće je lokalizovan u ushodnoj aorti, a na drugom mestu po učestalosti sledi nishodna aorta, najčešće neposredno iza leve potključne arterije. Na tabeli 1. prikazana je relativna učestalost mesta primarnog rascepa intime.

Retko primarna mesta disekcije aorte mogu biti karotidne, koronarne, renalne ili vertebralne arterije.

Druga značajna klasifikacija disekcije se odnosi na njeno trajanje, definisano kao vreme od početka simptoma do medicinske evaluacije. Disekcije se nazivaju akutnim ukoliko je prošlo manje od dve nedelje od njihovog nastanka, a hroničnim ako traju preko dve nedelje. Značaj ove vremenske razlike potiče

Tabela 1. Mesto primarnog rascepa intime

Mesto rascepa intime	%
Ushodna aorta	65
Luk aorte	10
Nishodna aorta	20
Abdominalna aorta	5

iz saznanja da približno 75–80% bolesnika sa nelečenom disekcijom umire unutar dve nedelje od početka simptoma.

Etiologija

Patološki supstrat za nastanak disekcije aorte je degenerativna promena njene medije. Ne postoji jedinstveni etiološki faktor koji dovodi do oštećenja medije i posledičnog razvoja disekcije aorte. Najčešći etiološki faktori za nastanak disekcije prikazani su na tabeli 2.

Tabela 2. Etiologija disekcije aorte

Predisponirajući faktori
Godine starosti (najveća učestalost u 6. i 7. deceniji života)
Muškarci (2 puta češće obolevaju od žena)
Hipertenzija
Nasledne bolesti vezivnog tkiva
Urodene kardiovaskularne anomalije
Bikuspidna aortna valvula
Koarktacija aorte
Trudnoća
Arteritis (retko)
Upotreba kokaina
Traumatska disekcija aorte
Zatvorena povreda grudnog koša
Jatrogena trauma
Intraarterijska kateterizacija
Insercija intraaortne balon pumpe
Kardijalna hirurgija (mesto incizije aortnog zida ili mesto klemovanja aorte)
Implantacija veštačke aortne valvule

Klinička slika

Simptomi

Bol je vodeći simptom disekcije aorte i skoro uvek je prisutan, osim ako bolesnik nije izgubio svest. Najveći broj slučajeva disekcije bez bola nađen je kod hroničnih disekcija². Karakteristike bola služe kao pomoć u razlikovanju disekcije aorte od drugih uzroka bola u grudima. Pre svega bol kod disekcije aorte najčešće počinje iznenada i sa vrlo jakim intenzitetom odmah na početku, što je u suprotnosti u odnosu na bol kod infarkta srca koji ima obično kresčendo karakter. Bol može biti toliko nepodnošljivo jak da bolesnik kolabira, da se grči kao u agoniji, ili da se kreće



da bi se oslobodio bola. Kvalitet bola, kako ga pacijent opisuje, često je potpuno odgovarajući aktuelnom događaju, tako da bolesnici često kažu da imaju cepajući, razdirući ili u vidu sečenja bol u grudima. Druga karakteristika bola je njegov migratorni karakter, što je zabeleženo u oko 70% slučajeva.³ Propagacija bola je posledica širenja disekujućeg hematoma duž određenih segmenata. Znači, bol može da se širi u vrat, zube, vilicu, ruke, lumbalnu regiju, trbuh ili noge, u zavisnosti kako se širi disekcija od svog mesta nastanka. Lokalizacija bola može da ukaže na mesto početka disekcije i prostranstvo disekcije. Lokalizacija bola isključivo na prednjoj strani grudnog koša obično označava zahvaćenost ushodne aorte, dok se bol lokalizovan samo u interskapularnoj regiji znatno češće javlja kod distalne disekcije aorte. Odsustvo bilo koje komponente posteriornog bola dosta ubedljivo govori protiv zahvaćenosti nishodne aorte. Bol lokalizovan u grlu, vilici i/ili vratu, često ukazuje na zahvaćenost luka aorte. Bol lokalizovan bilo gde u leđima, abdomenu ili donjim ekstremitetima u preko 90% slučajeva je prediktor zahvaćenosti disekcijom nishodne aorte.

Manje česti simptomi pri nastanku disekcije, udruženi ili bez prisustva bola u grudima uključuju: sinkopu, simptome kongestivne srčane insuficijencije, cerebrovaskularni insult, ishemijsku perifernu neuropatiju, paraplegiju, srčani zastoј ili naprasnu smrt.

Sinkopa je najčešće udružena sa proksimalnom disekcijom i najčešće sugeriše da se radi o rupturi disekcije u perikardni prostor sa razvojem tamponade srca, znatno ređe sugeriše rupturu nishodne aorte u interpleuralni prostor.² Učestalost sinkope bez fokalnih neuroloških znakova je u 4–5% disekcija aorte. Ako je sinkopa udružena sa fokalnim neurološkim znakovima, to ukazuje na zahvaćenost disekcijom krvnih sudova luka aorte. Ovde se može istaći da malperfuzija organa u disekciji aorte može biti izazvana sa 3 mehanizma: 1. ekspanzijom lažnog lumena; 2. ekstenzijom (širenjem) disekcije u aortne grane; 3. opstrukcijom ili okluzijom ušća grana aorte mobilnom intimalnom membranom (flapom).

Simptomi srčane insuficijencije skoro uvek nastaju kao posledica akutno nastale aortne regurgitacije, retko kao posledica nastalog infarkta srca. Simptomi šoka po pravilu nastaju kao posledica ruptуре aorte na bilo kom mestu.

Fizikalni nalaz

Mora se istaći da fizikalni znaci mogu biti izuzetno varijabilni tako da u pojedinim slučajevima mogu vrlo jasno da sugerišu dijagnozu, dok u drugim slučajevima, i pored vrlo ekstenzivne disekcije, takvi karakteristični fizikalni znaci mogu biti minimalni ili odsutni. Ipak, detaljan fizikalni pregled može znatno da doprinese postavljanju dijagnoze. Bolesnici često izgledaju kao da su šokirani, sa hladnom i vlažnom kožom. Međutim, krvni pritisak pri pregledu je često povišen, naročito kod bolesnika sa distalnom disekcijom gde je prisutan u preko 80–90%, dok znatan procenat bolesnika sa proksimalnom disekcijom u momentu hospitalizacije ima snižen krvni pritisak ili se nalazi u stanju tranzitornog ili perzistentnog šoka. Postojanje hipertenzije se objašnjava ranije prisutnom hipertenzijom koja je pogoršana naglim oslobađanjem veće količine kateholamina zbog akutnog osnovnog procesa. Hipertenzija može biti rezistentna na terapiju ako je disekujući hematom kompromitovao renalnu cirkulaciju. Hipotenzija, koja se kod proksimalne disekcije sreće i do 38% slučajeva, najčešće je izazvana akutnom srčanom insuficijencijom (zbog akutne aortne insuficijencije) ili je posledica hipovolemije izazvane rupturom u perikard intrapleuralni ili intraperitonealni prostor. Pseudohipotenzija može da se javi ukoliko disekujući hematom komprimuje ili okludira obe brahijalne arterije i na taj način smanji vrednost krvnog pritiska izmerenog na ruci, iako je centralni arterijski pritisak visok.

Najtipičniji fizikalni znaci koji su prisutni kod bolesnika sa disekcijom aorte su: 1. pulsni deficit, 2. novonastali šum aortne insuficijencije i 3. neurološke manifestacije. Sva tri ova znaka su znatno češće prisutna kod bolesnika sa proksimalnom disekcijom aorte.



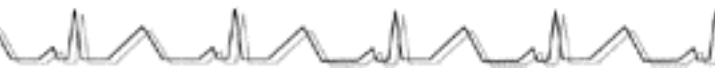
Oslabljeni ili odsutni arterijski pulsevi su nađeni u oko 50% bolesnika sa proksimalnom disekcijom, a samo u oko 15% bolesnika sa distalnom disekcijom. Kod proksimalne disekcije pulsni deficit se najčešće sreće kod desne karotidne arterije i/ili obe potključne arterije, ali mogu da nastanu bilo gde duž aorte, uključujući i femoralne krvne sudove, ukoliko se proksimalna disekcija širi distalno duž aorte. Kod distalne disekcije češće su zahvaćene femoralne arterije, nešto češće leva od desne femoralne arterije, i leva potključna arterija. Bitno je istaći da deficiti pulsa mogu biti prolazni, što zavisi od visine krvnog pritiska u pravom i lažnom lumenu, od pokreta odlubljene intime u odnosu na arterijsko ušće i od prisustva ili odsustva izlaznog cepanja intime, tj. nastanka distalnog reentrya koji dovodi do dekompersije lažnog lumena.

Drugi veoma značajan fizikalni nalaz jeste prisustvo šuma aortne regurgitacije. U najvećem broju prikazanih serija aortna regurgitacija se sreće u preko 50% bolesnika sa proksimalnim tipom disekcije. Šum aortne regurgitacije obično je „muzikalnog“ karaktera i bolje se čuje duž desne nego duž leve ivice sternuma, a njegov intenzitet se pojačava ili slabi u zavisnosti od visine krvnog pritiska. I pored izražene aortne regurgitacije, njeni periferni znaci za razliku od hronične aortne regurgitacije istog stepena manje su izraženi ili mogu biti čak odsutni. Takođe, intenzitet prvog srčanog tona može biti smanjen, a ponekad čak i nečujan zbog brzog porasta dijastolnog pritiska u levoj komori. Četiri su moguća mehanizma koji mogu dovesti do aortne regurgitacije kod disekcije aorte: 1. disekujući hematoma može zahvatiti celu cirkumferenciju aorte i jako proširiti koren aorte tako da aortni listići nepotpuno zatvaraju aortno ušće u dijastoli; 2. disekcija može zahvatiti koren aorte asimetrično tako da disekujući hematoma može potisnuti jedan listić ispod linije zatvaranja drugog listića aortnog zaliska; 3. anularna potpora ili sami aortni listići mogu biti oštećeni disekcijom što dovodi do lepršanja listića; 4. u ekstenzivnoj disekciji ili cirkumferencijalnoj disekciji, odlubljena inti-

ma može da prolabira u levu komoru dovodeći do teške aortne regurgitacije.

Neurološke komplikacije kao što su: cerebrovaskularni insult, koma, ishemijsko periferna neuropatija, ishemijsko oštećenje kičmene moždine – parapareza ili paraplegija, opisane su kao komplikacije disekcije aorte i sreću se u 6–19% svih disekcija i češće su kod proksimalne disekcije. Cerebrovaskularni insult se sreće u 3–6% slučajeva kao posledica zahvatanja disekcijom truncusa brachiocephalicusa ili leve zajedničke karotidne arterije. Ishemijsko oštećenje kičmene moždine je posledica kompromitovane ili prekinute cirkulacije u spinalnim arterijama koje su nutritivne arterije kičmene moždine. Od vitalnog je značaja brižljivo ispitivanje moguće zahvaćenosti perikarda kod bolesnika sa disekcijom aorte. Na tu komplikaciju kao posledicu hemoragije u perikard ukazuju: nalaz perikardnog trenja, proširenje jugularnih vena, paradoksalni puls ili nalaz perikardnog izliva na rendgenogramu grudnog koša ili na ehokardiografiji ili nalaz niske voltaže na elektrokardiogramu. Druge kliničke manifestacije kod bolesnika sa disekcijom aorte se javljaju ređe. Tako su zapaženi: Hornerov sindrom, promuklost i paraliza glasnih žica zbog kompresije na levi laringealni rekurentni nerv, sindrom gornje šuplje vene, kompresija traheje ili bronha, pulsiranje jednog od sternoklavikularnih zglobova, hemoragija u traheobronhijalno stablo sa hemoptojama, hematemeza zbog rupture aorte u gastrointestinalni trakt, srčani blok zbog retrogradnog širenja disekcije u interatrijalni septum sa kompresijom atrioventrikularnog čvora, kao i kontinuirani šum zbog rupture aorte u desnu komoru ili pretkomoru ili levu pretkomoru sa sekundarnom srčanom insuficijencijom.

U malom broju slučajeva, oko 1-2% sa proksimalnom disekcijom, može se razviti akutni infarkt srca kao posledica širenja disekcije na koronarne arterije ili zatvaranja ušća koronarnih arterija intimalnim flapom. Kako je ovim procesom najčešće zahvaćena desna koronarna arterija, to je infarkt donjeg zida znatno češći. Danas u eri lečenja akutnog infarkta srca trombolitičkom i antikoagulantnom tera-



pijom, neprepoznavanje udruženog infarkta srca i akutne disekcije aorte je najčešće fatalno. Tako su Kamp i saradnici prikazali rani mortalitet od 71% kod 21-nog slučaja skupljenog u literaturi sa akutnom disekcijom aorte i posledičnim infarktom srca kod kojih je greškom primenjena trombolitička terapija. Zato je neophodno pre primene trombolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim infarktom srca uraditi detaljnu anamnezu i klinički pregled, a kod sumnje na disekciju i dodatne dijagnostičke metode pre primene trombolitičke terapije.

Pleuralni izliv može biti posledica rupture ili curenja disekcije u pleuralni prostor češće levi, ili kao posledica inflamatorne reakcije oko aorte zahvaćene disekcijom. Širenje disekcije na abdominalnu aortu može dovesti do drugih vaskularnih komplikacija. Tako može biti kompromitovana jedna ili obe renalne arterije, što može dovesti do ishemije ili infarkta bubrega, što se susreće u oko 5–8% slučajeva. Mezenterijalna ishemija ili infarkt takođe se mogu desiti kod zahvaćenosti disekcijom abdominalne aorte, što se sreće u 3–8% slučajeva. Disekcija aorte se može proširiti i na ilijačne arterije i izazvati deficit pulsa nad femoralnim arterijama sa postojećom ishemijom donjih ekstremiteta (u 12% slučajeva). U tim slučajevima može se pogrešno postaviti dijagnoza periferne arterijske embolije. Ovakva šarolika klinička slika disekcije aorte može da imitira različita oboljenja (tabela 3).

Klinička dijagnoza može biti naročito otežana kod bola u grudima bez prisustva promena u rendgenogramu grudnog koša.

Tabela 3. Disekcija aorte – diferencijalna dijagnoza

Akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom ili bez ST elevacije
Aortna regurgitacija bez disekcije
Aneurizma aorte bez disekcije
Mišićno-skeletni bol
Perikarditis
Medijastinalni tumori
Pleuritis
Embolija pluća
Holecistitis
Cerebrovaskularni insult
Embolije perifernih arterija

Elektrokardiogram

Elektrokardiografske promene u disekciji aorte su nespecifične, ali elektrokardiogram u disekciji aorte je značajan iz dva razloga: 1. odsustvo elektrokardiografskih ishemijskih promena ili znakova infarkta kod bolesnika sa bolom u grudima treba da pobudi sumnju i na disekciju aorte i 2. u bolesnika sa proksimalnom disekcijom aorte elektrokardiogram može da pokaže i postojanje akutnog infarkta srca, kao i znake ishemije zbog kompromitovanosti koronarne cirkulacije disekujućim hematoma.

Rendgenogram grudnog koša

Rutinski rendgenski snimak grudnog koša često daje važne podatke koji upućuju na disekciju aorte ali i normalan rendgenogram ne isključuje postojanje ovog oboljenja. Mada postoji više rendgenografskih znakova koji upućuju na disekciju aorte, oni su nespecifični i retko dijagnostički.

Inicijalno lečenje suspektne akutne disekcije aorte

Terapija disekcije aorte je usmerena na zaustavljanje progresije disekujućeg hematoma i sprečavanje fatalnih komplikacija. Bez lečenja smrtnost od disekcije aorte je jako visoka u prvim satima i zbog toga, kada postoji opravdana sumnja na postojanje ovog oboljenja, sa medikamentnom terapijom se mora odmah započeti.³ Takvi bolesnici treba da se prime na odeljenje intenzivne nege gde se moraju primeniti sledeći postupci lečenja (tabela 4).

Kombinacija lekova koji se najčešće koriste u svrhu snižavanja krvnog pritiska i smanjenja arterijskog dP/dt jeste *i.v.* primena Na-nitroprusida i *i.v.* primena beta adrenergičnih blokatora. Početna doza Na-nitroprusida obično iznosi 0,5–1,5 mcg/kg/min, i dalje se stalnim monitorisanjem krvnog pritiska doza prilagođava, ali dozu od 20 mcg/kg/min. ne treba prekoračivati jer može doći do toksičnih koncentracija tijocijanata u krvi. Da bi se akutno smanjio aortni dP/dt, *i.v.* adrenergični

Tabela 4. Inicijalno lečenje bolesnika sa suspektom disekcijom aorte

1) Detaljna anamneza i kompletan fizikalni pregled
2) Intravenska linija, laboratorijske analize (CK, troponin T ili I, mioglobin, krvna slika, D-dimer, hematokrit, LDH)
3) EKG
4) Monitoring krvnog pritiska i pulsa
5) Suzbijanje bola (morfin-sulfat)
6) Smanjenje sistolnog pritiska (intravenski propranolol, metoprolol, esmolol ili labetalol)
7) Transfer u intenzivnu jedinicu
8) Primena vazodilatatora kod izražene hipertenzije (intravenski Na-nitroprusid do smanjenja TA do 100–120 mmHg)
9) Kod bolesnika sa opstruktivnom bolešću pluća sniziti krvni pritisak Ca-antagonistima
10) Kod bolesnika sa EKG znacima ishemije, pre trombolitičke terapije, primeniti adekvatne dijagnostičke tehnike u cilju isključivanja moguće disekcije aorte

beta blokatori se daju u postepeno uvećavajućim dozama do adekvatne kontrole srčane frekvencije koja treba da se kreće aproksimativno oko 60/min. Medikamentna terapija akutne disekcije aorte prikazana je u tabeli 5.

Kada pacijenti sa suspektom disekcijom aorte imaju značajnu hipotenziju, treba razmotriti davanje brze infuzije tečnosti i razmišljati o mogućnosti postojanja srčane tamponade ili ruptur aorte. Pre inicijalnog agresivnog lečenja takve hipotenzije, treba brižljivo razmotriti mogućnost da je reč o pseduhipotenziji, koja je posledica kompromitovanja disekcijom arterijskih sudova ekstremiteta. Ako

Tabela 5. Medikamentna terapija akutne disekcije aorte

Lek	Početa doza	Doza održavanja
LEKOVI PRVE LINIJE		
Propranolol	1 mg <i>i.v.</i> svakih 3–5 min (max 0,15 mg/kg, aproksimativno oko 10 mg)	2–6 mg <i>i.v.</i> svakih 4–6 sati
Labetolol	10 mg <i>i.v.</i> za 2 min, onda 20–80 mg svakih 10–15 min (max 300 mg)	2 mg/min <i>i.v.</i> do 5–20 mg/min
Esmolol	30 mg <i>i.v.</i> bolus	3–12 mg/min
Metoprolol	5 mg <i>i.v.</i> na 5 min	5–10 mg <i>i.v.</i> svakih 4–6 sati
LEKOVI DRUGE LINIJE (KADA SU KONTRAINDIKOVANI BETA BLOKATORI)		
Enalaprilat	0,625 mg <i>i.v.</i>	0,625 <i>i.v.</i> na 4–6 sati
Diltiazem	0,25 mg/kg <i>i.v.</i> za 2 min. 0,35 mg/kg <i>i.v.</i> posle 15 min. ako nema efekta	5 mg/h (od 2,5 do 5 mg/h, max 15 mg/h)
Verapamil	0,075–0,1 mg/kg u toku 2 min.	5–15 mg/h <i>i.v.</i>

je zbog refraktarne hipotenzije, apsolutno indikovana primena vazopresora, preporučuje se Norepinefrin ili Fenilefrin (Phenylephrine). Dopamin se može davati u vrlo malim dozama radi poboljšanja renalne perfuzije, jer ima nepoželjno dejstvo zbog povećanja dp/dt^3 .

Posle inicijalne medikamentozne terapije i hitne dijagnostike, neodložna, hitna hirurška terapija je metoda izbora u lečenju akutne proksimalne disekcije.

Hirurška terapija je indikovana u akutnom tipu A disekcije aorte (tip I i II). Cilj hirurške terapije jeste da prevenira rupturu aorte, perikardnu tamponadu i koriguje insuficijenciju aortnog zaliska. Bolesnici sa nekomplikovanim distalnom disekcijom aorte tip B (tip III) ostaju na medikamentnoj terapiji, a hirurška intervencija je indikovana kod komplikacija: perzistentni ponavljajući bol, širenje aorte, periaortni hematoma i medijastinalni hematoma.

PRIKAZI SLUČAJEVA

1. Muškarac star 58 godina zatražio je lekarsku pomoć u stanu zbog iznenadnog, jakog bola u truhu i lumbalnom predelu levo, hematurije i utrnulosti leve noge. Dugogodišnji je hipertoničar. Ostale bolesti i tegobe negira. Pri pregledu: abdomen mek, desna lumbalna loža osetljiva na perkusiju. TA 210/100 mmHg. Pacijentu je obezbeđen venski put i dat je spazmolitik parenteralno. Sa sumnjom na renalnu koliku, pacijent je kolima hitne pomoći odvezen na Urgentni centar radi konsultativnog pregleda kod urologa. Pri pre-



gledu od strane urologa puls arterije femoralis levo se ne palpira, desno očuvan frekvencije 80/min. Kod pacijenta je urađen EHO abdomena. Dg: disectio aortae abdominalis.

2. Muškarac star 65 godina je zatražio pomoć lekara zbog iznenadnog, jakog bola u trbuhu pod levim rebarnim lukom koji zrači ispod leve plećke. Dugogodišnji je hipertoničar. Druge tegobe, izuzev vrtoglavice, negira. Povremeno uzima alkoholna pića. Pri pregledu: trbuh mek, osetljiv pod levim rebarnim lukom, jetra i slezina se ne palpaju. TA: 100/70 mmHg, EKG: sinusna tahikardija frekvencija 130/min., depresija ST u D2, D3, V5, V6. Pacijentu je obezbeđen venski put, uključena infuzija rastvora RL i oksigenacija 100% kiseonikom. Sa sumnjom na akutni pankreatit, sanitetom hitne pomoći odvezen kod hirurga na konsultativni pregled. Na prijemu je urađen EHO abdomena i biohemijske hemotološke analize. Sem blage anemije i leukocitoze, ostale analize su u granicama normale. EHO abdomena – disectio aortae abdominalis.

3. Muškarac star 62 godine zatražio je pomoć lekara u kući zbog bolova u grudima koji zrače u leđa i epigastrijum. Dugogodišnji je hipertoničar i u toku je ispitivanja zbog sumnje na anginu pectoris. Pri pregledu: srčana radnja ritmična, tonovi jasni, šum se ne čuje. TA merena na levoj ruci je nemerljiva. EKG:

sinusni ritam, frekvencija 96/min bez promena u ST-T segmentu. Nalaz na plućima: vezikularno disanje bez propratnih šušnjeva. Pacijentu je obezbeđen venski put, dato 300 mg acetylsalicilne kiseline per os, oksigeniran je 100% kiseonikom. Sa sumnjom na ACSy sa normalnim EKG zapisom sanitetom hitne pomoći je odvezen na UC kod kardiologa zbog konsultativnog pregleda i potrebe da se eventualni ACSy potvrdi ili odbaci kroz biohumoralni status. U internističkoj ambulanti TA merena na desnoj ruci: 230/120 mmHg. Sa sumnjom na disekciju grudne aorte, poslat na EHO kardiografiju. Nalaz kardiospecifičnih enzima u granicama normale. Nalaz EHO – disectio aortae thoracalis.

Literatura

1. Svensson L. G., Crawford E. S.: Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta. WB Saunders; 1997, p 44.
2. Spittel P. C., Spittel J. A. Jr., Joyce J. W.: Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: Experience with 236 cases (1980 through 1990) Mayo Clin Proc 1993; 68–642.
3. Isselbacher E. M., Eagle K. A., DeSanctis R.W.: Diseases of the aorta. In Heart Diseases: A Textbook of cardiovascular Medicine, 5th ed. Edited by Braunwald E. Philadelphia: Saunders; 1997: 1546–1581.



HIPOGLIKEMIJSKI SINDROMI

Dijagnostički i terapijski pristup i prikaz dva slučaja

M. Šumarac-Dumanović, D. Micić, Đ. Macut, A. Kendereški, S. Zorić, G. Cvijović,
D. Pejković – Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

SAŽETAK. Sprečavanje hipoglikemije je neophodno za očuvanje metabolizma mozga, ali i za preživljavanje celog tela. Glikoza je glavni energetski supstrat za centralni nervni sistem, koji ne može da je sintetise. Sadrži samo ograničene depoe glikogena koji traju samo nekoliko minuta. Kako pada koncentracija glikoze (npr. tokom dužeg gladovanja ili zbog davanja hipoglikemika) nekoliko fizioloških odgovora se aktivira da spreči dalji pad glikoze u krvi. Proces je kontraregulacija, a sistem koji sprečava i koriguje hipoglikemiju odvija se preko oslobađanja kontraregulatornih hormona.

Kako i nastaju zbog lišavanja nervnog sistema dovoljne količine glikoze i simptomi hipoglikemije su neurogeni (autonomni) i neuroglikopenijski. Neurogeni simptomi (tremor, palpitacije, anksioznost, znojenje, glad i parestezije) rezultat su percepcije fizioloških promena koje nastaju kao odgovor autonomnog sistema na hipoglikemiju. Neuroglikopenijski simptomi (konfuzija, osećaj vrućine, malaksalost, zamor, poremećaj u mišljenju, konvulzije i koma) rezultat su nedostataka glikoze u CNS-u. Prag glikemije za pojavu simptoma hipoglikemije se pomera ka nižim vrednostima nakon ponavljanih hipoglikemijskih epizoda, što može da dovede do sindroma neprepoznavanja hipoglikemije, tj. gubitka simptoma upozorenja. Tako, bolesnici sa ponavljanim hipoglikemijama (npr. oni sa jako dobro regulisanim dijabetesom ili sa insulinom) često tolerišu abnormalno niske koncentracije glikoze u krvi bez simptoma.

Klasifikacija simptoma hipoglikemije, reaktivna prema hipoglikemiji gladovanja, bazira se u odnosu na vreme proteklo od uzimanja hrane. Ali takva klasifikacija, sa kliničke tačke gledišta, i nema više veliki značaj. Svaki bolesnik sa neuroglikopenijskim simptomima, bez obzira na vreme proteklo od unosa hrane, zahteva opsežno ispitivanje. Identifikacija mogućih uzroka hipoglikemije i selekcija dijagnostičkih postupaka zavisi od aspekta samog bolesnika, da li je bolesnik inače zdrav ili bolestan (ima bolest za koju se zna da može da dovede do hipoglikemije ili je hospitalizovan). Neki lekovi mogu da izazovu hipoglikemiju bez obzira na to da li je reč o bolesnicima koji izgledaju zdravo ili bolesno.

Optimalno stanje za potvrđivanje prisustva i precizne dijagnoze hipoglikemijskog sindroma jeste stanje spontanih hipoglikemija. S druge strane, dinamsko testiranje u kontrolisanim uslovima treba da se sprovede svim bolesnicima sa anamnezom neuroglikopenijskih simptoma, bez obzira na vreme proteklo od uzimanja hrane. Specifični kriterijumi koji se odnose na koncentraciju beta-ćelijskih polipeptida su potrebni da bi se dokazala hiperinsulinemija. Sulfonilureja u plazmi treba da se meri senzitivnim esejima. Hirurško lečenje insulinoma sprovodi se na osnovu biohemijske dijagnoze.

ABSTRACT. Prevention of hypoglycemia is essential for preservation of brain metabolism and survival of the whole body. Normally, glucose is only substrate used by the brain to meet its metabolic requirements. When plasma glucose concentration decreases (e.g., during prolonged fasting or after administration of glucose-lowering drugs) several physiological responses are activated to prevent further decreases in blood glucose. The first response is known as counterregulation, a system that prevents and corrects hypoglycemia through the release of counterregulatory hormones.

Ultimately traceable to neural glucose deprivation, symptoms of hypoglycemia include neurogenic (autonomic) and neuroglycopenic symptoms. Neurogenic symptoms (tremulousness, palpitations, anxiety, sweating, hunger, and paresthesias) are results of the perception of physiologic changes caused by the autonomic nervous systems response to hypoglycemia. Neuroglycopenic symptoms (confusion, sensation of warmth, weakness or fatigue, severe cognitive failure, seizure, coma) are the results of brain glucose deprivation itself. Glycemic thresholds for symptoms of hypoglycemia shift to lower plasma glucose concentrations following recent episodes of hypoglycemia, leading to the syndrome of hypoglycemia unawareness-loss of warning symptoms of developing hypoglycemia. Thus, patients with recurrent hypoglycemia (e.g. those with tightly controlled diabetes or with an insulinoma) often tolerate abnormal low plasma glucose concentration without symptoms.

Classification of symptoms of hypoglycemia, namely reactive versus fasting based on segregation by timing in relation to meals is no longer useful from a clinical point of view. Every patient with neuroglycopenic symptoms, regardless of relation to food ingestion, requires comprehensive evaluation. Identification of the possible cause of hypoglycemia and selection of diagnostic modalities are facilitated by considering whether the patient appears to be healthy (with or without compensated coexistent disease) or ill (with a disease known to have a proclivity to develop hypoglycemia, or is hospitalized). Medications may mediate hypoglycemia in anybody, whether they appear healthy or ill.

Optimal condition for confirming the presence and accurately diagnosing the type of hypoglycemic disorder occurs at the time of spontaneous spell. Otherwise, dynamic testing to generate conductive conditions should be conducted in any patients with a history of neuroglycopenic symptoms, regardless of relation to meal ingestion. Specific criteria regarding beta-cell polypeptide concentrations are required to establish hyperinsulinemia. Sulfonilureas in plasma should be measured with sensitive assays. Surgical management of insulinoma begins with simply considering the diagnosis then proceeding to establish absolutely the biochemical diagnosis.



UVOD

Čak i kratkotrajna hipoglikemija dovodi do ozbiljnog poremećaja u funkcionisanju mozga, a prolongirana i teška hipoglikemija i do moždane smrti. Normalno se vrednosti glikemije održavaju u relativno uskom intervalu, približno od 3,3 do 8,3 mmol/l (60–150 mg/dl), uprkos širokom variranju u unosu i potrošnji glikoze (posle obroka i tokom fizičkog opterećenja).¹ Hipoglikemija podrazumeva sniženje koncentracije glikoze u cirkulaciji ispod 2,5–2,8 mmol/l (45–50 mg/dl).^{1,2} Međutim, klinički znaci i simptomi hipoglikemije mogu da se pojave i na višim nivoima glikemije, u zavisnosti od kliničkog stanja bolesnika. Zato je važno svaku hipoglikemijsku epizodu evaluirati u smislu ispunjavanja kriterijuma Whipple-ove trijade:² a. Klinički simptomi koji odgovaraju hipoglikemiji; b. Snižena koncentracija glikemije; c. Reverzija i gubitak simptoma nakon povišenja nivoa glikemije.

Hipoglikemije se dele na postapsorptivne i postprandijalne. Svaka hipoglikemija koja se ponavlja ukazuje na postojanje bolesti i zahteva dijagnostičke procedure i lečenje. Ova stanja se nazivaju postapsorptivne hipoglikemije ili hipoglikemije gladovanja. Nasuprot tome, postprandijalne (reaktivne, stimulativne) hipoglikemije obično ne ukazuju na prisustvo nekog ozbiljnog, osnovnog oboljenja.^{1,2} Uzroci koji mogu da dovedu do ispoljavanja hipoglikemije prikazani su na tabeli 1.²

Kako je teška hipoglikemija inkompatibilna sa životom, to je tokom humane evolucije razvijen zaštitni glikoregulatorni sistem. Sniženje lučenja insulina je prvi odbrambeni mehanizam u uslovima pada glikemije.³ Postoji hijerarhija u kontraregulatornom hormonskom odgovoru. Primarni kontraregulatorni hormon je glukagon. Adrenalin u normalnim uslovima nema kritičnu važnost, ali postaje esencijalni hormon u kontraregulatornom hormonskom odgovoru u uslovima nedostatka glukagona (recimo u dugogodišnjem tipu 1 dijabetesa).⁴ Hormon rasta i kortizol reaguju kasnije i nemaju primarnu važnost za korek-

Tabela 1. Hipoglikemijski sindromi - uzroci

Postapsorptivne hipoglikemije (hipoglikemije gladovanja)
Lekovi: Insulin, sulfonilureja, etanol, pentamidin, kinin, ređe salicilati i sulfonamidi.
Endogeni hiperinsulinizam Insulinom, Drugi poremećaji beta ćelija, Sekretagogi (sulfonilureja), Autoimuni (autoantitela na insulin, insulinski receptor, beta ćelije), Ektopična sekrecija insulina.
Teška oboljenja Insuficijencija bubrega ili srca, Sepsa, Gladovanje i pothranjenost,
Endokrini deficiti Kortizol, hormon rastanja, Glukagon i adrenalin (tip 1 diabetesa).
Ne-beta ćelijski tumori Fibrosarkom, mesoteliom, rabdomiosarkom, liposarkom, drugi sarkomi, Hepatom, adrenokortikalni tumori, karcinoid, Leukemija, limfom, melanom, teratom.
Poremećaji u odojčadi i dece: Prolazna intolerancija gladovanja, Deca dijabetičnih majki (hiperinsulinizam), Perzistentna hiperinsulinemijska, hipoglikemija odojčadi, Nasledeni enzimski defekti.
Postprandijalne hipoglikemije
Reaktivna (posle hirurških intervencija na želucu), Alkoholom-izazvana, Autonomni simptomi bez prave hipoglikemije.
Lažna
Insulin, sulfonilureja.

ciju prolongirane hipoglikemije, niti pak za prevenciju hipoglikemije našte.⁴

KLINIČKI SIMPTOMI

Klinički simptomi hipoglikemije se konvencionalno dele u dve kategorije:^{1,2} neurogeni (ili autonomni) i neuroglikopenijski. Obe kategorije nastaju usled nedostatka glikoze u centralnom nervnom sistemu, ali se njihovi



mehanizmi razlikuju. Neurogene manifestacije nastaju zbog odbrambenog odgovora autonomnog nervnog sistema. On uključuje aktivaciju medule nadbubrega, simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema.⁵ Neurogeni simptomi i znaci hipoglikemije su znojenje, glad i parestezije (acetilholin), tremor, palpitacije, anksioznost, tahikardija i povišenje sistolnog krvnog pritiska (kateholamini). Neuroglikopenijske manifestacije nastaju kao posledica nedostatka glikoze u centralnom nervnom sistemu i manifestuju se kao malaksalost, zamućenje vida, osećaj vrućine, umor, otežan govor, diplopije, hemipareze, epi napadi i koma, što može dovesti i do smrti.

Jačina kontraregulatornog odgovora u hipoglikemiji inverzno korelira sa nivoom glikemije u momentu hipoglikemije. Glikozni kontraregulatorni sistem se aktivira na nivoima glikoze od oko 3,6 do 3,9 mmol/l (65–70 mg/dl), simptomi se razvijaju pri koncentraciji od oko 2,8 do 3 mmol/l (50–55 mg/dl), a kongitivni poremećaji započinju na vrednostima glikemije od oko 2,5 do 2,8 mmol/l (45–50 mg/dl).³

Hipoglikemije u dijabetesu su poseban i čest dijagnostički i terapijski problem.^{4,6} Bolesnici sa tipom 1 dijabetesa uvek su pod rizikom za razvoj hipoglikemije. Insulin u višku je primarni faktor za razvoj jatrogene hipoglikemije, bilo da je reč o tipu 1, bilo da je reč o tipu 2 dijabetesa, iz različitih razloga. Jedan od mogućih razloga je primena insulina ili oralnog sekretagoga u preteranim dozama u neadekvatno vreme ili uzimanje pogrešnog tipa insulina. Hipoglikemije su moguće u periodima smanjenog unosa egzogene glikoze, tokom noćnog gladovanja ili preskakanja obroka ili užina, kao u slučajevima fizičkog opterećenja (zbog insulinske nezavisne potrošnje glikoze i povećane insulinske senzitivnosti). Hipoglikemija može nastati i zbog smanjenog unosa glikoze nakon unosa alkohola. Bubrežna insuficijencija zbog smanjenog klirensa insulina povećava rizik za hipoglikemiju.

Neprepoznavanje hipoglikemije, koje se javlja nakon dužeg trajanja tipa 1 dijabetesa, ograničava optimalnu glikoregulaciju u ovih

bolesnika (25% bolesnika sa dijabetesom ima ovaj problem). Vremenom izostaju autonomni simptomi hipoglikemije kao što su znojenje, tremor i palpitacije (zbog sniženog odgovora kontraregulatornih hormona glukagona i adrenalina). Gubitak glukagona prati smanjenje sekretornog kapaciteta beta ćelija za insulin. Zbog gubitka odgovora glukagona, odgovor adrenalina ostaje jedini odbrambeni mehanizam u hipoglikemiji.⁴ Prag glikemije za pojavu simptoma hipoglikemije je snižen, tako da je bolesnik lišen adekvatne reakcije sve do pojave neuroglikopenijskih simptoma kada reakcija i nije uvek moguća. Gubitak ranih, upozoravajućih simptoma hipoglikemije, u slučajevima kada postoji neprepoznavanje hipoglikemije, povezan je sa povećanim rizikom za razvoj teških hipoglikemijskih epizoda u toku kojih može doći do pojave epi napada pa i kome. Korekcijom terapijskog režima, uz izbegavanje hipoglikemija, moguće je poboljšati kontraregulatorni hormonski odgovor u hipoglikemiji i obnoviti odgovor organizma na skok adrenalina. Hipoglikemija se ređe ispoljava u dijabetesu tipa 2, ali se dešava kako u onih lečenih oralnim preparatima sulfonilureje tako i u onih na terapiji insulinom. Prolazne, blage hipoglikemije mogu se uočiti u bolesnika na terapiji sa kratkododelujućim preparatima sulfonilureje i repanglinida, dok bolesnici na dugodelujućim preparatima sulfonilureje, kao što su hlorpropamid i gliburid, mogu razviti epizode teške i dugotrajne hipoglikemije (24 do 36 sati).⁷ Neselektivni beta blokatori bolesnika sa dijabetesom mogu da smanje reakciju na hipoglikemiju i oštete glikogenolizu, pa se stoga preporučuje upotreba selektivnih beta-1 antagonista (metoprolola ili atenolola) u slučajevima kada je indikovana upotreba beta blokatora.^{7,8}

Reaktivne ili postprandijalne hipoglikemije se dešavaju nakon uzimanja hrane. U dečjem uzrastu pojava ovih hipoglikemija vezana je za nasledne defekte u metabolizmu ugljenih hidrata (nasledna intolerancija fruktoze ili galaktozemija). Ovakve reaktivne hipoglikemije uočavaju se i kod bolesnika koji su operisali želudac, zbog ubrzane pasaže hrane u tanko



crevo. To uzrokuje značajan postprandijalni skok glikoze u cirkulaciji i oslobađanje inkretina iz creva, što dovodi do naglog oslobađanja insulina i posledičnog pada glikemije.⁹ Ovim bolesnicima može biti korisna primena inhibitora alfa-glikozidaze koji usporavaju razlaganje ugljenih hidrata i tako usporavaju i apsorpciju glikoze iz creva.

Postoje i idiopatske hipoglikemije, tj. od njih je potrebno razlikovati normalne osobe koji posle OGTT-a (100 g glikoze) mogu da imaju asimptomatski pad glikoze ispod 2,4 mmol/l (43 mg/dl). Takvih slučajeva je oko 5%. Dijagnoza postprandijalne hipoglikemije zahteva da budu ispunjena sva tri kriterijuma Whipple-ove trijade posle unosa mešanog obroka. Neke osobe mogu imati ponavljane postprandijalne tegobe slične hipoglikemijskim, a uz merene normalne glikemije. Ove osobe su preosetljive na normalan autonomni odgovor koji se javlja nakon unosa obroka. Takvim osobama terapija sedativima može da ublaži tegobe.^{1,2}

Hipoglikemije gladovanja navedene su na tabeli broj 1.^{1,2} Hipoglikemija gladovanja izazvana alkoholom karakteristična je za osobe koje unose velike količine alkohola a malo hrane, što dovodi do iscrpljenja rezervi glikogena. Unos alkohola pri tome blokira glikoneogenezu. Mortalitet u hipoglikemiji izazvanoj unosom alkohola relativno je visok i iznosi 10%.

Neki lekovi, kao što su pentamidin i kinin, izazivaju povećano oslobađanje insulina što dovodi do hipoglikemija. Sličan mehanizam delovanja imaju i salicilati i sulfonamidi, premda retko dovode do hipoglikemije.^{7,8}

U nekim oboljenjima, kao što je težak toksički hepatitis ili srčana insuficijencija, sa kongestijom jetre može se javiti hipoglikemija zbog oštećene glikoneogeneze u jetri. U bubrežnoj insuficijenciji snižen je klirens insulina, a u sepsi hipoglikemija gladovanja nastaje iz više razloga: smanjenog unosa hrane, oštećenog stvaranja glikoze i povećane periferne utilizacije glikoze.^{1,2}

U stanju deficita nekih hormona, kao što su kortizol i hormon rasta, može se javiti i hipoglikemija gladovanja i ponekada ukazati

na postojanje hipofiznog ili nadbubrežnog oboljenja. U bolesnika sa Addisonovom bolešću postoje anoreksija, gubitak telesne težine i ispražnjeni depoi glikogena, a nedostatak kortizola dovodi do smanjenog dotoka supstrata za glikoneogenezu.^{1,2}

Hipoglikemija gladovanja se javlja i u slučajevima kada postoje veliki mezenhimalni ili drugi tumori (hepatom, adrenokortikalni tumori, karcinoid). U ovakvoj hipoglikemiji dolazi do supresije insulina. Povećane količine IGF-II iz tumora ostvaruju svoje hipoglikemijsko delovanje vezujući se za receptore za insulin ili za receptore za IGF-I.^{1,2}

Hipoglikemije gladovanja usled endogenog hiperinsulinizma teorijski mogu nastati zbog sledećih uzroka: 1) primarnog poremećaja beta ćelija sa prekomernim lučenjem insulina (insulinom; nesidioblastoza); 2) primene sekretagoga za beta ćelije, kao što je sulfonilureja, ili pak postojanja stimulišućeg auto antitela za beta ćelije; 3) autoantitela za insulin i 4) ekotopične sekrecije insulina. Za hipoglikemiju izazvanu endogenim hiperinsulinizmom je tipično da u uslovima pada glikemije ne dolazi do očekivane normalne supresije insulina.^{1,2}

Kritički dijagnostički parametri u tom slučaju iznose: vrednost insulina u plazmi veća ili jednaka 36 pmol/l (0,6 microU/ml), vrednost C-peptida u plazmi veća ili jednaka 0,2 mmol/l (0,6 ng/ml) u slučajevima kada je vrednost glikemije u plazmi manja ili jednaka 2,5 mmol/l (45 mg/dl) u stanju gladovanja sa simptomima hipoglikemije. Vrednost proinsulina je takođe povišena u insulinomima. Kada se sumnja na povišenu sekreciju insulina izazvanu primenom sekretagoga, korisno je određivanje prisustva preparata sulfonilureje u plazmi ili u urinu. U slučaju da postoje insulinska antitela, do hipoglikemije dolazi pri likom razvezivanja kompleksa insulin-insulinsko antitelo (dokaz na osnovu povećanih količina insulinskih antitela i povećane koncentracije ukupnog i slobodnog insulina).^{10,11,12}

Insulinomi su tumori endokrinih ostrvaca pankreasa koji sekretuju insulin i dovode obično do ponavljanih hipoglikemija našte.



Insulinom je redak tumor, javlja se u 1 do 2 slučaja na milion stanovnika godišnje. Uprkos tome, on je jedan od najčešćih uzroka hipoglikemija našte u nedijabetičnoj populaciji.^{11,13} Može se javiti u svim uzrastima, ali je najčešći između pete i sedme decenije života. Tumori su najčešće solitarni i benigne prirode, male veličine (od 0,5 do 5 mm u prečniku) i mogu se naći u bilo kom delu pankreasa. Kod odojčadi i dece insulinom se mora razlikovati od difuzne adenomatoze beta ćelija i nesidoblastoze.¹⁴ Svega oko 10 % insulinoma ima maligne karakteristike. Insulinom je često udružen sa MEA-I i tada je obično multifokalan. Simptomi se obično javljaju u bolesnika više godina pre postavljanja dijagnoze. Najčešće je to pospanost prilikom jutarnjeg buđenja ili pak niz drugih simptoma zbog kojih se bolesnik javlja neurologu ili psihijatru (diplopije, znojenje, palpitacije, slabost, konfuzija, abnormalno ponašanje, glavobolje, gubitak svesti, koma). Tegobe se karakteristično javljaju pre obroka i bivaju ublažene unošenjem hrane ili slatkih napitaka.

Ključni dokaz za postojanje insulinoma jeste pojava hipoglikemije našte (niže od 2,5 mmol/l) u prisustvu normalnih ili povišenih koncentracija insulina u najmanje tri pojedinačna uzorka, kao i izostanak supresije lučenja endogenog insulina, procenjeno kroz vrednosti C-peptida, prilikom hipoglikemije izazvane insulinom.¹⁵ Hipoglikemija se dokazuje: a) Merenjem glikemije i insulina našte (posle 12 do 16 sati gladovanja) pri čemu oko 90% bolesnika sa insulinomima ima niske vrednosti glikemije i nesuprimovan (normalan ili visok insulin); b) Izvođenjem testa gladovanja u trajanju od 72 sata, koji se izvodi pod striktnim medicinskim nadzorom, tokom koga se unutar prvih 48 sati dokazuje prisustvo Whipple-ove trijade sa pojavom hipoglikemije (ispod 2,8 mmol/l u muškaraca i ispod 2,5 mmol/l u žena) u oko 95 % bolesnika.¹²

Lokalizovanje tumora se vrši ehotomografijom pankreasa (transabdominalnom ili transezofagealnom); CT ili MR pankreasa ili selektivnom arteriografijom pankreasnih arterija.^{1,2,11,13} Insulinom se može lokalizovati

u oko 50 % bolesnika uz pomoć oktreotida obeleženog radioizotopom (scintigrafija pankreasa sa octreoscanom). U slučaju negativnih nalaza navedenih lokalizacionih procedura, može se primeniti transhepatična kateterizacija ili arteriografska stimulacija sekrecije insulina kalcijumom uz vensku kateterizaciju. Nalaženje tzv. vrućeg mesta (sa najvišom koncentracijom insulina u odnosu na ostale uzorke) može da ukaže na položaj tumora. Najefikasnija terapija tumora je hirurška, i u slučaju benignih tumora operacija najčešće rezultuje kompletnim izlečenjem.^{13,16} U slučaju negativnog preoperativnog nalaza, većinu insulinoma može palpirati tokom operacije iskusni hirurg ili se može lokalizovati intraoperativnim ultrazvukom. Izostanak kompletnog izlečenja može se javiti u slučajevima nesidoblastoze pankreasnih ostrvaca i kod malignih insulinoma, kada je indikovana primena medikamentozne terapije koja ima za cilj supresiju lučenja insulina.¹⁷

Pored navedenih indikacija, terapija diazoksidom je korisna i za bolesnika kod kojih se tumor ne može lokalizovati kao i za starije bolesnike sa blagim simptomima. Dobri rezultati su postignuti i sa primenom analoga somatostatina (SMS 201-995). U slučajevima metastatskih promena koristi se kombinovana cistostatska terapija sačinjena od streptozotocina i doxorubicina.^{1,2}

Lažna hipoglikemija se prouzrokuje nameranim samodavanjem insulina ili uzimanjem preparata sulfonilureje i pokazuje mnoge sličnosti u kliničkom nalazu i laboratorijskim analizama sa onima koje se viđaju u bolesnika sa insulinomom. Najčešće se sreće među zdravstvenim personalom, rođacima zdravstvenih radnika i među bolesnicima sa dijabetesom. Hipoglikemija izazvana egzogenim davanjem insulina razlikuje se od hipoglikemije izazvane endogenim lučenjem insulina po tome što u ovoj poslednjoj postoji i skok C-peptida, dok je endogeni C-peptid kod egzogenog ubrizgavanja insulina suprimovan.¹ Lažne hipoglikemije izazvane primenom sulfonilureje dokazuju se prisustvom sulfonilureje u plazmi ili urinu bolesnika.^{18,19,20,21}



TERAPIJA HIPOGLIKEMIJSKIH STANJA

Terapija hipoglikemijskih stanja može biti oralna i parenteralna.^{1,2} Ako je bolesnik svestan, ako može i želi da unese hranu kroz usta, dovoljno je dati tablete glikoze, voće ili hranu da bi se vrednosti glikemije popravile (dovoljno dati oko 20 grama glikoze). Ako je bolesnik bez svesti ili neuroglikopenija ometa oralni unos, neophodna je primena parenteralne terapije. Daje se 25 g 50% rastvora glikoze u vidu bolusa i zatim nastavlja infuzija 5–10% rastvora glikoze sve do stabilizacije kliničkog stanja bolesnika. Ako nije moguće primeniti intravensku infuziju glikoze, tada je neophodno dati 1 mg glukagona s.c. ili i.m., posebno bolesniku sa tipom 1 dijabetesa. Primarni mehanizam delovanja glukagona jeste izazivanje glikogenolize, te je stoga glukagon neefikasan u slučajevima kada postoji nedostatak glikogena, kao što su npr. hipoglikemije izazvane unosom alkohola. Primena glukagona izaziva samo kratkotrajni porast glikoze i u međuvremenu treba ohrabriti bolesnika da nastavi sa oralnim unosom hrane. Primena glukagona je kontraindikovana kod hipoglikemije izazvane preparatima sulfonilureje. U ci-

lju prevencije novih hipoglikemijskih kriza, nekim bolesnicima se savetuju češći, manji obroci u toku dana. Nekim bolesnicima je neophodno primeniti u toku noći intragastrične infuzije glikoze kako bi se sprečio razvoj hipoglikemije u toku sna, koji se može fatalno završiti. Opisana je i upotreba veštačkog endokrinog pankreasa u slučajevima pokušaja suicida uzimanjem velikih doza sulfonilureje, u cilju stabilizacije nivoa glikemije do potpunog metabolisanja i izlučivanja unetog hipoglikemijskog sredstva. Diazoksid je specifični antidot za hipoglikemije izazvane sulfonilurejom a oktreotid (somatostatin) inhibiše insulinsko oslobađanje izazvano sulofoniurejom. Potrebno ih je primeniti u slučajevima pokušaja suicida sa preparatima sulfonilureje ako je glikemiju nemoguće kontrolisati samo primenom intravenske infuzije glikoze. Intravenski hidrokortizon, deksametason i manitol se primenjuju za prekidanje hipoglikemijske kome ako uspostavljanje normoglikemije prethodno pomenutim sredstvima ne povraća svest bolesniku unutar 15 do 20 minuta. Bolesnicima koji imaju deficit kortizola i hormona rastenja, taj deficit se mora nadoknaditi.

PRIKAZ DVA SLUČAJA

Bolesnica A, stara 41 godinu, najmanje četiri godine imala je anamnezu o povremenim postprandijalnim hipoglikemijskim epizodama. Nekoliko meseci pred prijem u naš Institut razvila je spontane hipoglikemije, posebno tokom noći. Tri godine pre prijema bio je rađen 72-časovni test gladovanja koji je bio negativan. Zbog čestih hipoglikemijskih epizoda primljena je u naš Institut i ponovljen je 72-časovni test gladovanja koji je ovog puta bio pozitivan i prekinut je tokom prvih 24 sata gladovanja zbog neuroglikopenijskih simptoma pri glikemiji od 1,8 mmol/l i odnosu insulin/glikoza od 0,52 (insulin 16,9 mU/l). Ultrasonografski pregled abdomena, magnetna rezonanca (MR) i celijska angiografija su bile negativne za pankreasni insulinom. Urađena je subtotalna pan-

PRESENTATION OF TWO CASES

Patient 1: A 41-year old female presented with a four-year history of postprandial hypoglycemic episodes. A several months before admission at our Institute she developed spontaneous hypoglycemic episodes particularly during the nighttime. Three years before admission she had a 72-h fast test, which was negative. Due to frequent hypoglycemic episodes she entered our Institute for a repeat 72-h fast test which was positive. Within first 24h of fasting the test was disrupted due to neuroglycopenic symptoms, glucose (mmol/L) of 1.8 and insulin/glucose ratio of 0.52 (insulin of 16.9 mU/L). Ultrasound of the abdomen, magnetic resonance imaging and celiac angiography were negative for a



kreatektomija (70–75%). Patološki nalaz je ukazivao na hiperplaziju beta ćelija i nesidobalstozu. Insulinom nije nađen. Imunohistochemijska analiza je potvrdila postojanje ćelija pozitivnih za insulin i hromogranin A. Bolesnica je bila bez hipoglikemijskih epizoda oko sedam meseci postoperativno. Hipoglikemijske epizode su se ponovo počele pojavljivati i postprandijalno i spontano tokom noći. Ponovljen je 72-časovni test gladovanja i prekinut je nakon 10 sati gladovanja pri glikemiji od 2,0 mmol/l i insulinu od 9,7 IU/l. Diazoksid 800 mg/dan u podjeljenim dozama nije bio efikasan. Inhibitor alfa-glikozidaze je bio uveden u terapiju pred obroke, ali je povoljan efekat bio mali i prolazan. Ponovljeno je morfološko ispitivanje: MR i transezofagealni ultrazvuk pankreasa su bili normalni. Bolesnici je urađena i totalna pankreatektomija i insulinom nije nađen. Bolesnica sada ima diabetes mellitus nestabilnog toka, što je i očekivano stanje.

Prikaz ove bolesnice potvrđuje mogućnost postojanja pankreatogenog neinsulinomskog hiperinsulinemijskog hipoglikemijskog sindroma, o čijem postojanju je govorio Service i sar.¹⁷ Etiologija ovog sindroma je nepoznata, ali se smatra da postoje mutacije u receptorima na beta ćelijama (Kir6 i SUR1) koje mogu biti odgovorne za funkcionisanje senzora za prepoznavanje nivoa glikemije.

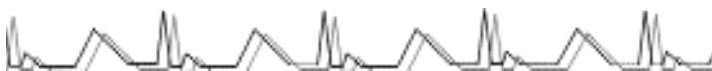
Bolesnik B, star 46 godina, po profesiji zidar, od pre šest godina ima povremene krize svesti, najčešće ujutru ili nakon napornog fizičkog rada. Iz ovih kriza uvek se povraća nakon uzimanja hrane. Dve godine unazad uzimao je redovno Phenobarbiton (EEG bio normalan), ali se učestalost tegoba nije menjala. U ličnoj anamnezi zabeleženo je da je imao povredu glave pre devet godina, MR endokranijuma bio je normalan. U porodičnoj anamnezi – nema obolelih od šećerne bolesti. Nije pušač, ranije je konzumirao veće količine alkohola.

Tokom prve hospitalizacije urađen OGTT uz početnu nisku glikemiju (1,8 mmol/l) normalnu toleranciju glikoze i niske glikemije u 4 i 5 sati testa. Tokom prve hospitalizacije urađena su dva testa gladovanja (I test je prekinut posle 9 sati, a II test nakon 36 sati gladovanja), uz znake neuroglikopenije i bizarno ponašanje, prema viđenju dežurnog le-

pancreatic insulinoma. Patient underwent partial pancreatectomy (70–75%). Pathological finding: islet cell hyperplasia and nesidoblastosis. No insulinoma found. Immunohistochemistry showed that chromogranin A was positive and insulin positive cells were found. She was free of hypoglycemic episodes for 7 months post operatively and hypoglycemic episodes, postprandial and during nighttime, reoccurred. A repeat 72h fast was interrupted after 10h of fasting with glucose (mmol/L) of 2.0 and insulin of 9.7 IU/L. Diazoxide of 800 mg/day in divided doses was ineffective. An alpha-glucosidase inhibitor prior meals were introduced but this treatment after a while was ineffective as well. MR and transoesophageal ultrasound were negative. Thus, this patient underwent total pancreatectomy and no insulinoma was detected. She is nowadays diabetic with unstable course of the disease, as it is expectable. Presentation of this case confirms the possibility of the existence of unique non-neoplastic hyperinsulinemic hypoglycemic syndrome (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia) which was proposed by Service et al. Etiology of this syndrome is not clear. It is possible that mutations in SUR1 and Kir6 receptors exist that are responsible for glucose sensor on beta cell functioning.

Patient B. A 46 years old male, construction worker, presented with 6 years history of temporary loss of consciousness, mostly early in the morning or after physical activities. These episodes disappeared after taking a meal. Two years before admission to our Institute, he started to use Phenobarbitone (EEG was negative), but frequency of his compliance didn't change. In his personal history we found a head injury that occurred 9 years ago, MR of endocranium was normal. There were no diabetes mellitus cases in his family. He was non-smoker, but consumed substantial quantities of alcohol drinks earlier.

OGTT showed low basal plasma glucose (1.8 mmol/l), normal glucose tolerance and



kara, koje je prekinuto davanjem 50% glikoze. U vezi sa tim dešavanjima, kod pacijenta je postojala amnezija. Indeksi I/G su bili pozitivni (I test 0,58; II test 0,72), odnosno postojale su neadekvatno visoke insulinemije u hipoglikemiji. Aceton u urinu u momentu prekida oba testa bio je negativan. C-peptid (insulin) supresioni test je pokazao nedovoljnu supresiju c-peptida (47%). Transesofagealni ultrazvuk pankreasa, kao i MR pregled pankreasa, bili su negativni. Tokom hospitalizacije nije bilo spontanih hipoglikemija. Bolestnik je otpušten kući s predlogom da uzima Diazoxid (Proglycem) u dozi od 3x25mg. Tokom tri meseca na ovoj terapiji imao je navodno nekoliko hipoglikemijskih epizoda obično posle težeg fizičkog rada.

Tokom II hospitalizacije ponovljen je test gladovanja sa početnom hipoglikemijom (2,0 mmol/l) i neadekvatnim insulinemijama tokom testa. Indeksi I/G su bili pozitivni (0,47). Test je prekinut drugog dana gladovanja (posle 26 sati) pri glikemiji od 1,8 mmol/l u „napadu“ neuroglikopenije koji je prekinut davanjem 80 ml 50% glikoze. Aceton u urinu je bio negativan. C-peptid (insulin) supresioni test tokom druge hospitalizacije pokazao je zadovoljavajuću supresiju c-peptida od 62,8% (granično za BMI i starost je 61%).¹⁵

Tokom III testa gladovanja simultano su uzimani uzorci za određivanje etanola u krvi koji su bili negativni i preparata sulfonilureje. Toksikološka analiza ovih uzorka je pokazala prisustvo tolbutamida (sulfonilureja) u krvi.

low plasma glucose in 4th and 5th hour of glucose test. The 72-h fast tests were performed but disrupted (1st after 9 h, and 2nd after 36 h) due to neuroglycopenic syndrome and bizarre behavior. Insulin/glucose ratios were positive (1st=0.58, 2nd=0.72), that means plasma insulin levels were not suppressed during hypoglycemia. Ketones were negative at the moment of disruption. C-peptide (insulin suppression test) showed insufficient suppression of C-peptide (47%). Transoesophageal ultrasound of pancreas and MR were negative. He had no spontaneous hypoglycemic episodes during hospitalization. When he was sent home he was advised to use Diazoxide (Proglycem, 25 mg, 3 times pre day). During 3 months he reported several hypoglycemic episodes, usually after hard physical activities. 72-h fast test was performed again, started with low plasma glucose level (2.0 mmol/l), but it was disrupted after 26 h at plasma glucose level of 1.8, in neuroglycopenic episode, which was stopped with 80 ml of 50% glucose. C-peptide suppression test showed adequate peptide suppression (62.8%). During this test simultaneous samples were taken for determine ethanol (which was negative) and sulfonilureas. Toxicological analysis of these samples confirmed tolbutamide (sulfonilureas) in blood.

Literatura

1. Cryer P. E., Polonsky K. S.: Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. U: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H. M., Reed Larsen P.: Williams Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998:939–971.
2. Cryer P. E., Hypoglycemia. U: Braunwald E., Hauser S. L. Fauci A. S., Longo D. L., Kasper D. L., Larry Jameson J. L. (Ured.): Harrisons Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York 2001:2138–2143.
3. Cryer P. E.: Glucose counterregulation: the prevention and correction of hypoglycemia in humans. Am J Physiol 1993;264:E149–E155.
4. Frier B. M.: Hypoglycaemia in diabetes mellitus. U: Pickup J., Williams G. (Ured.): Textbook of Diabetes. Blackwell Science, Oxford 1997: 40.1–40.23.
5. Malouf R., Brust J. C. M.: Hypoglycemia: cause, neurological manifestations, and outcome. Ann Neurol 1985;17:421–430.
6. Widom B., Simonson D. C.: Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1990;112:904–912.
7. Seltzer H. S.: Drug-induced hypoglycaemia: a review based on 473 cases. Diabetes 1972;21: 955–966.



8. Marks V, Teale J. D.: Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:555–577.
9. Leichter S. B., Permutt M.A.: Effect of adrenergic agents on postgastrectomy hypoglycemia. *Diabetes* 1975;24:1005–1010.
10. Micić D.: Insulinom. U: Manojlović D. (Ured.): Udžbenik: Interna medicina, Savremena administracija, Beograd, 1997:1292–1294.
11. Service F. J.: Diagnostic Approach to Adults with Hypoglycemic Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:519–532.
12. Hirsberg B., Livi A., Barlett D. L.: Forty-eight-hour fast. The dignostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;9:3222–3226.
13. Service F. J., Molly McMahon M., OBrien P.C., Ballard D. J.: Functioning Insulinoma – Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival of Patients: A 60 Year Study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711–719.
14. Bell D. S. H., Grizzle W. E. Dunlop N. E., Nesidioblastosis causing reversal of insulin-dependent diabetes and development of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Diabetes Care* 1995;18:1379–1380.
15. Service F. J., OBrien P.C., Kao P. C. Young W. F.: C-Peptide Suppression Test: Effects of Gender, Age, and Body Mass Index; Implications for the Diagnosis of Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:204–210.
16. Whipple A.O.: The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938;3:237–276.
17. Service F. J., Natt N., Thompson G. B.: Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syn-drome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1582–1589.
18. Melander A.: Clinical pharmacology of sulfonylureas. *Metabolism* 1987;36:12–16.
19. Klonoff D. C.: Association of hyperinsulinemia with chlorpropamide toxicity. *Am J Med* 1988; 84: 33–38.
20. Seltzer H. S.: Drug-induced hypoglycaemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:163–183.
21. Shenfield G. M., Boutagy J. S., Webb C.: A screening test for detecting sulfonilyreas in plasma. *Ther Drug Monit* 1990;12:393–397.



TROSTRUKA, USPEŠNA KARDIOPULMONALNA CEREBRALNA REANIMACIJA NEUROHIRURŠKOG BOLESNIKA, U NEPOSREDNOM POSTOPERATIVNOM TOKU

N. Vranjković, M. Stamenić, M. Dostanić, B. Milaković – Klinički centar Srbije. Institut za anesteziologiju i reanimatologiju. Institut za neurohirurgiju – Odeljenje anestezije i reanimacije.

SAŽETAK. Kardiopulmonalne reanimacije neurohirurških pacijenata su veliki problem, jer je srčani zastoj uglavnom centralnog porekla, a ne kardiogenog, pa je ishod često nepovoljan.

Prikaz slučaja. Pacijent star 61 godinu primljen je na Neurohiruršku kliniku radi operacije Tu intraduralis extramedullaris reg. Th 6–7. Pored navedene bolesti, pacijent je bolovao i od HBI uzrokovane hipoplazijom levog bubrega; Hypertensiae art. nephrogenes; Myocardipathiae chr. hypert. comp. i Arrhythmiae abs. Nakon tronedeljne pripreme operativni zahvat je izvršen u OET-anesteziji. Na uvodu, kao i tokom cele operacije, srčana radnja je bila aritmična po tipu apsolutne aritmije. Neposredno nakon operacije pacijent se probudio i prodisao. Preveden je na odeljenje za intenzivnu negu intubiran i svestan. Jedan sat kasnije dolazi do prvog srčanog zastoja. Sprovedena je CPR i uspostavljen je rad srca, a pacijent je stavljen na respirator. Međutim, u naredna četiri sata dolazi do još dva srčana zastoja posle kojih se, takođe, pacijent uspešno reanimira. Posle 6 sati pacijent je ekstubiran, a 12 sati kasnije prevodi se na odeljenje. Nakon sedam dana pacijent se pušta kući u dobrom opštem stanju

Zaključak. Uspeh kardiopulmonalne reanimacije ovog bolesnika tumačimo kao indirektan dokaz da se radilo o kardiogenom srčanom zastoju koji je kod neu-

APSTRACT. Cardiopulmonal reanimation of neuro-surgical patients are a great problem as cardiac arrest is mainly of central origin, not of cardiac, usually with fatal end.

Review of case. The patient of 61 accepted in Neurosurgical clinic for operation in intraduralis extramedullaris reg.th 6–7, together with that diagnosis, HBI-caused by hypoplasia of left kidney, Hipertensiae art.nephrogeneses, Myokardiopathiae chr.hypert.comp and arrhythmiae, abs. was also diagnosed. After the preparation of three weeks the operation in OET anasthesia was done. At the begining and during the operation the heart was in arrhythmie by the type of absolute arrhythmie. After the operation the patient woked up and started to breath. He was moved at the department for intesive care and was conscions. One hour later cardiac arrest occurred. Reanimation was done and heart started to work and patient was conected on respirator. But for four hours two cardiac arrests occurred again. The reanimation in both cases was successful. Twelve hours later the patient was sent to the department. After seven days patient was dismissed home in good general status.

Conclusion. The success of cardiopulmonal reanimation of this patient is explained as indirect proof that cardiogenic cardiac arrest occurred which is rare

REZIME

Prikazujemo slučaj bolesnika operisanog od intraduralnog, ekstramedularnog tumora kičmene moždine, u visini šestog i sedmog grudnog pršljena (Th 6/7) koji je tokom prva četiri postoperativna sata boravka u jedinici intenzivne terapije (JIT) doživeo tri uzastopna srčana zastoja. Srčani zastoji su, sva tri puta, uspešno reanimirani primenom metoda kardi-

opulmonalne cerebralne reanimacije (KPCR) i bolesnik je svestan, sedeći u kolicima, napustio Institut za neurohirurgiju, sedam dana kasnije.

UVOD

Pod terminom srčani zastoj (cardiac arrest) podrazumevamo gubljenje hemodinamski svrshodne, mehaničke aktivnosti srčanog mišića



koje dovodi do prekida cirkulacije (cirkulatorni arrest). Čelije kore velikog mozga su veoma osetljive na hipoksiju. Svaki prekid cirkulacije duži od 4 do 5 minuta dovodi do deficita u snabdevanju ćelija centralnog nervnog sistema (CNS) kiseonikom i glukozom. Kao posledica ovoga nastaje njihovo ireverzibilno oštećenje i konačno – ćelijska smrt. Srčani zastoj je ekstremni oblik hitnog medicinskog stanja koje zahteva brzu i efikasnu intervenciju od strane očevidaca. Lekari, specijalisti (odn., na specijalizaciji) anesteziologije i reanimatologije, medicinski su najpotpunije obrazovani i najbolje istrenirani za pružanje brze i efikasne reanimacije srčanog zastoja. Etiologija akutnog zastoja srca je kompleksna. Kod neurohirurških bolesnika srčani zastoj uglavnom je centralnog, a ne kardiogenog porekla. Obično nastaje kao posledica ishemijske lezije moždanog stabla. Budući da te ćelije grade i strukture vitalnih centara (respiratornog, vazomotornog i dr.), ishod reanimacije neurohirurških bolesnika najčešće je nepovoljan.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik star 61 godinu primljen je na Institut za neurohirurgiju radi operacije intraduralnog, ekstramedularnog tumora kičmene moždine, na nivou šestog i sedmog grudnog pršljena (Th 6/7). Postojanje, dimenzije i precizna lokalizacija tumora dokazani su snimanjem, metodom nuklearne magnetne rezonance (NMR). Prilikom prijema u Institut, kod bolesnika je uočena spastična, obostrana slabost donjih ekstremiteta, teškog stepena. Bolesnik nije mogao samostalno da hoda. Sfinktere je kontrolisao nepotpuno i uz veliki napor.

Budući da bolesnik živi u Republici Srpskoj, operativni zahvat je prethodno pokušao u Banjaluci, kao regionalnom neurohirurškom centru, ali je zbog maligne hipertenzije na uvodu u anesteziju odložen sa preporukom da se obavi u većem, referentnom centru koji pruža mogućnost učešća neuroanesteziologa u pripremi bolesnika za operativni zahvat, sprovođenju anestezije i neposrednoj, postoperativnoj intenzivnoj terapiji.

U anamnezi bolesnika ističe se dugogodišnja, loše regulisana arterijska hipertenzija. Pre 28 godina otkrivena mu je hipoplazija levog bubrega kao verovatni uzrok povišenih vrednosti krvnog pritiska. Iz medicinske dokumentacije vidi se da bolesnik duže vreme ima povišene vrednosti ureje i kreatinina u krvi, ali ta azotemija nije bila praćena smanjenom brzinom stvaranja i lučenja mokraće, niti povećanim vrednostima jona kalijuma u plazmi, tako da nije ni tretirana kao znak početne bubrežne insuficijencije.

Po prijemu u Institut stanje funkcije bolesnikovih bubrega se pogoršava. Dolazi do porasta ureje iznad 50 mmol/L i kreatinina iznad 750 mmol/L, smanjenja obima diureze, pojave visoke febrilnosti i skoka belih krvnih zrnaca (leukocitoze) u uzetim uzorcima krvi. Sve je ukazivalo na razvoj infekcije mokraćnih puteva sa akutizacijom prethodne, hronične bubrežne insuficijencije. Konsultovan je nefrolog koji potvrđuje takvu pretpostavku i određuje odgovarajuću, antibiotsku, rehidratacionu i diuretsku terapiju.

Osim navedenog, kod bolesnika je konstatovan poremećaj srčanog ritma po tipu apsolutne tahiaritmije pa je, u sklopu preoperativne pripreme, konsultovan i kardiolog koji dijagnozu dopunjuje nalazom: arterijske hipertenzije nefrogenog porekla, hronične, kompenzovane hipertenzivne miokardiopatije, kao i hronične insuficijencije koronarnih arterija. Bolesnika, u daljem toku preoperativne pripreme, tretiramo: blokatorom kalcijumskih kanala (nifedipin 3 × 20 mg), digitalisnim kardiotonikom (digoksin 0,25 mg na II dan), metildopom (2 × 250 mg) i jakim diuretikom Henleove petlje (furosemid 20 mg *i.v.* na II dan), uz korekciju vrednosti jona kalijuma u krvi.

Priprema bolesnika za operativni zahvat trajala je tri nedelje. Nakon tog perioda dolazi do poboljšanja bubrežne funkcije, arterijski pritisak je bolje regulisan, tako da nefrolog i kardiolog, posle kontrolnih pregleda, konstatuju da ne postoje razlozi za dalje odlaganje operativnog zahvata.

Posle uobičajene premedikacije antisijalognim parasimpatikolitikom (atropin sulfat,



0,5 mg *i.m.*) i benzodiazepinskim tranquilizatorom (midazolam, 5 mg *i.m.*) – 30 minuta pre dovoženja u operacioni blok, bolesnik je uveden u opštu, endotrahealnu anesteziju (OETA) uz pomoć brzodelujućeg hipnotika (etomidat), potentnog, sintetskog opijoida (fentanil) i nedepolarizujućeg mišićnog relaksanta (pankuronijum bromid). Laringoskopija je izvedena bez teškoća i gornji vazdušni put je osiguran orotrahealnim tubusom sa balončićem, unutrašnjeg prečnika 8,5 mm. Intraoperativno, anestezija je održavana smešom kiseonika (O₂) i azot-oksida (N₂O), uz dodavanje inkrementnih doza fentanila i pankuronijuma. Na uvodu, kao i u toku tročasovnog trajanja OETA, srčana radnja je očekivano bila aritmična, po tipu apsolutne aritmije, sa povremenim pojavljivanjem pojedinačnih komorskih ekstrasistola (VES), a arterijski pritisak se kretao između 20 i 24 kPa (150 do 180 mm Hg). Intraoperativno bolesniku su dati: antiaritmik (verapamil, 2 × 5 mg *i.v.*), kardiotonik (digoksin, 0,25 mg *i.v.*) i diuretik (furosemid, 20 mg *i.v.*).

Intraoperativni tok je bio uobičajen, bez incidenata i bez obimnijeg krvarenja u operativnom polju. Po završetku hirurškog rada, bolesnik je preveden na ventilaciju čistim kiseonikom i dekurarizovan antiholinesteraznim sredstvom (neostigmin sulfat, 2 mg *i.v.*) uz dodatak atropina (1 mg *i.v.*) radi neutralisanja neželjenih muskarinskih efekata.

Bolesnik je prodisao odmah po buđenju iz anestezije. Preveden je u jedinicu intenzivne terapije sa endotrahealnim tubusom *in situ*, ali postoperativna ventilatorna podrška mehaničkim respiratorom nije bila potrebna, već samo rutinska oksigenacija putem kiseoničkog katetera. U tom momentu bolesnik je još uvek duboko pospan, pokušava da otvori oči na poziv, ali krajnje tromo i neefikasno. Nije bilo motornog odgovora gornjih i donjih udova. Takvo stanje nije izazvalo značajniju zabrinutost anesteziologa u pratnji. Protumačio ga je sporijom eliminacijom intraoperativno primenjenih anestetika, godinama bolesnika i njegovim hroničnim, lošim internističkim statusom. Trideset minuta kasnije bolesnik je

potpuno nekomunikativan. Počinje da hipoventilira i plavi. Ordinirajući anesteziolog JIT-a tumači to reverzijom neuromišićnog bloka usled nedovoljne dekurarizacije i stavlja bolesnika na mehanički ventilator u režimu intermitentne ventilacije pozitivnim pritiskom (IPPV) sa inspiratornom frakcijom kiseonika (FiO₂) 0,4. Bolesnik je priključen na stalni monitoring srčane radnje (EKG), arterijskog krvnog pritiska (NIBP) i saturacije hemoglobina periferne krvi kiseonikom (SpO₂). U tom trenutku frekvencija srčane radnje bolesnika je tek 60/minuta, pa se ne odlučujemo za dodatnu dekurarizaciju neostigminom. Arterijski pritisak je 22/15 kPa, a SpO₂ 96%.

Jedan sat po završetku operacije dolazi do prvog srčanog zastoja. KPCR je započeta odmah, spoljašnjom masažom srca uz oksigenaciju čistim kiseonikom (FiO₂ = 1,0) i davanjem atropin sulfata (1,0 mg *i.v.*), ali ne dolazi do uspostavljanja srčane radnje. Odlučujemo se za adrenalin (1:10000), intratrahealno i intravenski, u jednakim dozama (5 + 5 ml). Na EKG monitoru se, posle početne asistolije, uočava nepravilna, bizarna, u početku retka, potom sve učestalija električna aktivnost komorske muskulature. Posle ponovljenog davanja adrenalina (1:10000), uz kontinuiranu spoljnu srčanu masažu, ova aktivnost prerasta u tipičnu, grubu komorsku fibrilaciju koju tretiramo defibrilacionim elektrošokom od 200 J. Srčana radnja se i dalje ne uspostavlja, fibrilacije postaju ređe i slabije, pa se pristupa trećem davanju adrenalina (1:10000) i novom elektrošoku, ali sada sa 300 J. Posle kratkotrajne električne tišine, uspostavlja se srčana akcija koja je tahiaritmična kao i u preoperativnom periodu, ali po jasnom tipu sinusnog ritma. Nad vratnim arterijama počinju da se palpiraju ubedljive pulsacije kao znak uspostavljanja cirkulacije, a na monitoru je izmeren arterijski pritisak od 32/18 kPa. U tom trenutku frekvencija srčane radnje prelazi 180/min, pa apliciramo lidokain (100 mg *i.v.*) u bolusu. Tahiaritmija se, međutim, ne smiruje. Lice bolesnika postaje purpurno-lividno usled snažne simpatičke aktivacije cirkulacije, pa dajemo i bretili-



jum tosilat (500 mg) u vidu spore intraven-
ske injekcije koju ponavljamo još jednom,
posle 10 minuta. Trideset minuta po otpo-
čnjanju KPCR bolesnik je u nepravilnom sinu-
snom ritmu, sa frekvencom 130/min, arterij-
skim krvnim pritiskom 26/16 kP i SpO₂ 98%.
Bez svesti je, atonične muskulature, u are-
fleksiji. Zenice su medioponirane, srednje ši-
rine, bez uočljive reakcije na svetlost i akomo-
daciju. Rutinski dajemo brzu infuziju 1mol
NaHCO₃ (100 ml *i.v.*), radi korekcije očekiva-
ne postreanimacione acidoze. U momentu rea-
nimacije aparat za gasne analize krvi je neis-
pravan, pa ne možemo da procenimo postoji li
potreba za ponavljanjem rastvora bikarbonata.

Tokom narednih dva i po sata bolesnik još
dva puta doživljava srčani zastoj, ali sada,
svaki put, po tipu grube fibrilacije koju brzo
prevodimo u sinusni ritam elektrošokovima od
300 J. Između ovih reanimacija bolesnikovo
neurološko stanje je nepromenjeno. Sve
vreme je u dubokoj komi, atoniji, arefleksiji,
sa medioponiranim, srednje širokim, nereak-
tivnim zenicama. Ipak, posle četvrtog elektro-
šoka primećuje se pojava spontanih respirator-
nih pokreta, tako da, šest sati posle operacije,
bolesnika prevodimo na režim sinhronizovanog
mandatornog disanja (SIMV) uz oksigenaciju
smešom vazduha i kiseonika (FiO₂ = 0,5).
Neurološko stanje bolesnika je poboljšano.
Registruje se necelishodna odbrambena reak-
cija na grube draži, zenice počinju tromo da
reaguju na svetlost, ali je bolesnik i dalje pot-
puno nekomunikativan. Opšti utisak je da
imamo uobičajenu sliku uspešno reanimiranog,
ali nažalost apaličnog bolesnika. Međutim, na-
kon 12 sati od prvog srčanog zastoja, bolesnik
se osvestio i ekstubiran je. Pošto je stanje sta-
bilno tokom narednih dvanaest časova, upr-
kos protivljenju anesteziologa, drugi član de-
žurne ekipe, neurohirurg, prevodi ga na ode-
ljenje uz naknadno zgražavanje i bes lekara
koji je operisao bolesnika. Sutradan po dola-
sku na odeljenje, u neurološkom nalazu postoi-
ji umeren psihoorganski sindrom. Iz dana u
dan se povlači dezorijentisanost bolesnika, ko-
ju tumačimo kao posledicu pretrpljene ishemi-

je kore velikog mozga. Nakon sedam dana pa-
cijent se pušta kući u dobrom opštem stanju,
budan, komunikativan, u sedećim kolicima.

ZAKLJUČAK

Uobičajeni rezultat kardiopulmonalne cere-
bralne reanimacije neurohirurškog bolesnika
je slika dekortikacije/ decerebracije, odn. apa-
lija. Takav bolesnik ostaje u perzistirajućem
vegetativnom stanju od nekoliko sati do ne-
koliko dana, u retkim, nesrećnim slučajevima
i više meseci i potom umire. Razlog ovome
je ireverzibilna ishemija visoko osetljivih mo-
ždanih ćelija.

Uspeh kardiopulmonalne reanimacije ovog
bolesnika tumačimo kao indirektan dokaz da
se radilo o kardiogenom srčanom zastoju ko-
ji je kod neurohirurških bolesnika redak, ali
se evidentno uspešnije reanimira i ima bolju
prognozu. Preoperativno loše hronično stanje
kardiovaskularne i bubrežne funkcije našeg
bolesnika učinili su ga izuzetno osetljivim na
stres operativnog zahvata i efekte intraopera-
tivno primenjenih anestetika. Relativna arte-
rijska hipotenzija, posle prestanka hirurških
noksi, dovela je ovog čoveka, naviknutog na
hronično visoke vrednosti krvnog pritiska, u
stanje koronarne insuficijencije koje je, naj-
verovatnije, provociralo prvi srčani zastoj.
Moguće, dodatno objašnjenje za nastanak sr-
čanog zastoja jeste i nedovoljna reverzija ne-
uromišićnog bloka koja je izazvala hipoksiju
svih tkiva i pokrenula lanac biohemij-
skih/električnih dešavanja u miokardu koji je
kulminirao cirkulatornim arestom. U svakom
slučaju, ističemo da je za uspeh ove trostru-
ke reanimacije najvažnija činjenica da je
bolesnik blagovremeno stavljen na režim me-
haničke ventilacije i da je time popravljena
oksigenacija mozga. Drugi važan činilac
uspeha reanimacije je prisustvo čak tri ane-
steziologa u blizini bolesnika, u momentu
prestanka cirkulacije. Sinhronizovanom akci-
jom ovako jakog tima i iskusnih sestara in-
tenzivne nege, KPCR je izvedena precizno,
brzo i efikasno.



HEMOPTIZIJE

V. Drecun, D. Radovanović, B. Drecun – KBC „Bežanijska kosa“

SAŽETAK. Hemoplizije je termin za iskašljavanje krvi koja dolazi iz nižih slojeva disajnih puteva gde se nalaze glasne žice. Hemoplizija se klasifikuje kao blaga i masivna. Masivna hemoplizija podrazumeva iskašljavanje više od 100 ml krvi u toku 24 sata. Prema mestu krvarenja hemoplizija može biti traho-bronhijalno plućno tkivo.

Hemoplizija nastaje kao posledica primarne vaskularne bolesti, poremećaja koagulacije krvi ili kao rezultat neadekvatnog antikoagulacionog lečenja i napokon, postoji hemoplizija koja nije posledica krvarenja nižih disajnih puteva.

Kod pacijenata koji imaju hemopliziju je potrebna detaljna prirodna istorija kao i analiza krvi (hematološka i biohemijska), analiza urina, analiza ispljuvka na maligne ćelije, analize na bakterije *Mycobacterium tuberculosis*. Plućna radiografija je vrlo važna kao i bronhoskopija. Skeniranje plućne CT je ponekad važno, ali ventilaciona-scintigrafija pluća ili pulmonalna arteriografija koja nije često korišćena metoda kod hemoplizije.

Lečenje pacijenata koji imaju hemopliziju je fokusirano na zaštitu funkcionisanja plućne ventilacije, na zaustavljanje krvarenja; zagušavanje. Lekovi koji se koriste da spreče hemopliziju (Konakion, Dicynone, Capnemol ili Exacyl) su na žalost manje važni. Sedatacija pacijenta je potrebna kao i adekvatna oksigenacija, zamena krvi, kao i brzi transport u bolnicu, gde će se validne i brze procedure dijagnoze obaviti uključujući i operaciju.

Ključne reči: hemoplizija, masivna hemoplizija,

APSTRACT. Haemoptysis is a term for coughing up blood which comes from lower airways-lower than vocal chords are located. Haemoptysis (HMPTs) are classified in mild and massive. Massive HMPTs represent coughing up more than 100 ml of blood during 24 hours. Classified by the bleeding site, HMPTs may be: – tracheo-bronchial-lung parenchymal, – HMPTs as consequences of primary vascular diseases, – as consequences of blood coagulation disorders, – as results of inadequate anti-coagulant drugs treatment and finally HMPTs which are not consequence of lower airways bleeding.

In patients having haemoptysis detailed natural history is necessary, together with blood analyses (hematologic and biochemical), urine examinations, sputum analyses towards malignant cells, bacterial cultures as towards *Mycobacterium tuberculosis*. Chest radiography is of great importance, followed by bronchography/bronchoscopy. Chest CT scanning is sometimes necessary, but ventilatory – perfusion scintigraphy of lung or pulmonary arteria arteriography are not frequently used methods among HMPTs diagnostic procedures.

Treatment of patients having haemoptysis is focussed on protecting of lung ventilatory function, to stop bleeding and suffocation. Drugs used in order to stop haemoptysis (Konakion, Dicynone, Capramol or Exacyl) unfortunately are of less importance. Sedation of patient is necessary, as adequate oxygenation, blood replacement and also urgent transport to hospital where valid and quick diagnostic procedures, including surgical, are possible to be done.

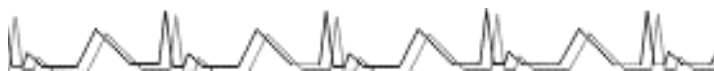
Hemoptizija (haemoptysis) je iskašljavanje krvi, tj. izbacivanje krvi iz disajnih organa ispod nivoa glasnih žica. Prema količini iskašljane krvi, hemoptizija može biti blaga – kada je u ispljuvku prisutan samo trag krvi ili kada se retko iskašlje mala količina krvi, i masivna – kada se putem ispljuvka izbaci veća količina krvi, tj. više od 100 ml. krvi za 24 časa.¹ Masivna hemoptizija je ranije nazivana hemoptoja. Bez obzira na količinu iskašljane krvi, hemoptizija je obično simptom i znak ozbiljnog oboljenja respiratornog ili nekog drugog sistema u organizmu obolelog. Da je iskašljavanje krvi obično znak ozbiljnog

oboljenja znaju i laici, pa je stoga svaki bolesnik sa hemoptizijom vidno uznemiren i uplašen. Bolesnik sa masivnom hemoptizijom, zbog većeg gubitka krvi i straha od sufokacije, bukvalno je u paničnom stanju i zahteva hitnu stručnu intervenciju.

Danas postoji više klasifikacija hemoptizija, međutim, svaka od njih ima neke nedostatke. Navodimo klasifikaciju hemoptizija prema mestu odakle potiče krv, datu u referenci 1, koja nam se čini najprihvatljivijom.

Hemoptizije iz traheobronhijalnog stabla:

– Neoplazme (karcinom bronha, endobronhijalni metastatski tumori, karcinoid bronha),



- Bronhitis (akutni ili hronični),
- Bronhiektazije,
- Bronholitijaza,
- Povrede disajnih puteva i
- Strano telo u disajnim putevima.

Hemoptizije iz plućnog parenhima:

- Apsces pluća,
- Pneumonija,
- Tuberkuloza pluća,
- Aspergiloza pluća (ređe i druge mikoze),
- Goodpasture'ov sindrom,
- Wegener'ova granulomatoza,
- Idiopatska plućna hemosideroza,
- Pneumonitis u sistemskom eritemskom lupusu, i
- Kontuzija pluća.

Hemoptizije zbog primarnih vaskularnih oboljenja:

- Arterio-venske malformacije,
- Embolije (sa infarktom pluća ili bez infarkta pluća),
- Bolesti sa povišenim plućnim venskim i kapilarnim pritiskom, i
- Posle jatrogenih manipulacija na plućnoj arteriji.

Ređi uzroci hemoptizija:

- Endometriozna pluća,
- Sistemska koagulopatija, i
- Primena antikoagulantne terapije.

Hemoptizije koje nisu poreklom iz donjih disajnih puteva:

- Gornji disajni putevi (najčešće nazofarinks),
- Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta.

Prema rezultatima ispitivanja učestalosti uzroka hemoptizija, danas se smatra da su bronhitis i karcinom pluća na prvom mestu, a samo neznatno iza njih su tuberkuloza pluća i bronhiektazije.¹

Oboleli od bronhitisa u fazi egzacerbacije bolesti, koja je najčešće precipitirana infekcijom (bakterije ili virusi), mogu imati hemoptizije koje po pravilu nisu obilne i ne ugrožavaju život bolesnika. Sa smirivanjem egzacerbacije bolesti hemoptizije izčezavaju.² Podaci o dugogodišnjem kašlju sa iskašljavanjem i

pogoršanju bolesti neposredno pre pojave hemoptizija, uz povećanje količine iskašljanog sadržaja i promene boje sputuma (žut ili žuto-zelen) i eventualnom skoku telesne temperature bolesnika, skoro da su dovoljni da se posumnja na bronhitis kao uzrok hemoptizija. Ovo, naravno, treba potvrditi dopunskim ispitivanjem bolesnika.

Iskašljavanje krvi kod bolesnika od neoplazmi bronha može biti veoma različito, tj. može biti samo diskretno i retko, tako da mu sam bolesnik ne pridaje veći značaj, naročito ako brzo prestane i više se ne ponovi. Ali, može biti veoma obilno, sve do krvarenja koje ugrožava život bolesnika. Neophodno je naglasiti da su retke neoplazme bronha koje nikada ne daju hemoptizije. Bolesnici od plućnih neoplazmi obično pripadaju osobama koje su starije od 40 godina, imaju dugačak pušački staž ili su profesionalno bili izloženi dejstvu raznih hemijskih ili fizičkih karcinogena. Obično, ovi bolesnici daju podatak o dugotrajnom kašlju, malaksalosti, bržem zamaranju i gubitku telesne težine koji su kraće ili duže vreme prethodili pojavi hemoptizije.³ Retko je hemoptizija prvi znak malignog procesa u plućima. Veličina tumorske promene u plućima ne utiče obavezno na stepen izraženosti hemoptizije. Ponekad čak i veoma mali tumor može dati veoma obilnu i za život opasnu hemoptiziju.²

Bronhiektazije, patološko trajno proširenje bronhija u nekom delu bronhijalnog stabla, praćeno infekcijom i dugotrajnom obilnom ekspiracijom, čest je uzrok hemoptizija. Kod bolesnika sa bronhiektazijama hemoptizije se javljaju češće u fazi pogoršanja infekcije sa obilnim iskašljavanjem sadržaja koji zaudara i uz primese krvi. Ponekad hemoptizija kod ovih bolesnika može biti masivna i može im ugroziti im život. Opisani su slučajevi masivnih, za život bolesnika opasnih, hemoptizija iz takozvanih suvih bronhiektazija.³

Tuberkuloza pluća je bolest koja često tokom svoje evolucije može izazivati hemoptizije, koje mogu biti sporadične i minimalne, ili pak veoma izražene i opasne za život bolesnika.⁴ Najveći rizik od hemoptizija predstavljaju



hematogeni oblici tuberkuloze pluća i oblici bolesti sa kavernama. Krvarenje iz respiratornog sistema kod ovih bolesnika može nastati iznenada i može biti profuzno, što ove oblike tuberkuloze čini veoma ozbiljnim oboljenjima. Srećom, danas su ovakvi oblici tuberkuloze ređi zbog toga što je lečenje bolesti olakšano postojanjem moćnih antituberkulotskih lekova.³ Treba naglasiti da stepen raširenosti tuberkuloznih promena u plućima ne korelira sa opasnošću od pojave hemoptizija, niti sa njihovim intenzitetom. Naime, dešava se da vrlo male tuberkulozne promene u plućima daju veoma izražene hemoptizije i obrnuto.

Pneumonije izazvane stafilokokama, klebsijelom, pseudomonasom i mikoplazmom pneumonije, a ponekad i virusima, mogu dati hemoptizije koje obično nisu masivne i ne ugrožavaju život bolesnika.⁴ Već na osnovu anamnestičkih podataka o naglo nastalom febrilnom stanju, sa slabošću, kašljem i iskašljavanjem (sa ili bez bolova u grudima), u prethodno zdrave osobe, navešće nas da posumnjamo na zapaljenjski proces u plućima. U lobarnoj pneumoniji iskašljana krv nije svetlocrvena, već je ispljuvak prebojen tamnom bojom, što mu daje karakterističan rdast (rubiginozan) izgled.

Potrebno je posebno istaći značaj hemoptizija koje se javljaju u emboliji grana plućne arterije. Naime, kod bolesnika se iznenada pojavljuju kašalj, nedostatak vazduha, bol u grudima i iskašljavanje manjih ili većih količina sveže crvene krvi. Ovi bolesnici obično boluju od tromboze dubokih vena, neke maligne bolesti, ili su prethodno bili podvrgnuti nekoj većoj hirurškoj intervenciji sa produženom imobilizacijom, na što se nadovezuje opisana klinička slika.^{3,4} Sve navedeno će uputiti lekara da posumnja na emboliju pluća i da preduzme odgovarajuće terapijske mere.

Kod bolesnika sa tesnom mitralnom stenozom i akutnim popuštanjem miokarda leve komore dolazi do pojave krvi u ispljuvku. Dijapedezom eritrocita kroz proširene kapilare u plućima dolazi do njihovog nakupljanja u alveolama i ružičastog prebojavanja sadržaja u njima, tako da bolesnik iskašlja veće količi-

ne penušavog, ružičastog sadržaja. Obično, ne predstavlja veći problem da se na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i, eventualno, elektrokardiografskog pregleda postavi tačna dijagnoza.

U slučajevima značajnog porasta pritiska u sistemske cirkulaciji, kod bolesnika koji imaju ožiljne promene u plućima vaskularizovane krvnim sudovima koji pripadaju cirkulaciji sa visokim pritiskom, mogu ponekad da se jave hemoptizije, koje obično nisu masivne i smiruju se po snižavanju vrednosti krvnog pritiska.

Srećom, nisu česte hemoptizije koje nastaju u slučajevima vaskulitisa, autoimunih oboljenja, malignih hemopatija, trombocitopenija, poremećaja koagulacije, antikoagulantne terapije i dr., ali i na njih treba misliti, naročito onda kada ne nađemo neki od češćih uzroka za hemoptiziju.

Na kraju ovog pregleda uzroka hemoptizija treba reći da, prema nekim rezultatima iz svetske literature, uzrok hemoptizija nije bilo moguće naći čak u 30% ispitivanih, iako su primenjene sve dostupne metode ispitivanja. Ovakve hemoptizije nepoznate etiologije označavaju se kao idiopatske hemoptizije.¹

POSTUPAK SA BOLESNIKOM KOJI IMA HEMOPTIZIJE

Prvi zadatak lekara kada se sretne sa bolesnikom sa hemoptizijama jeste da se brzo orijentiše o jačini hemoptizije, tj. o tome da li je reč o hemoptiziji koja može ugroziti život bolesnika ili je reč o blagoj hemoptiziji. Kada stekne uvid u težinu hemoptizija, tada će lako odrediti vrstu i hitnost daljih postupaka sa bolesnikom. Za ovu prvu i brzu orijentaciju najvažnije je uzeti detaljnu i ciljanu anamnezu o tome kada se prvi put pojavila krv u ispljuvku, da li je ispljuvak bio samo sa žilicama krvi, da li je ispljuvak pomešan sa tamnocrvenom krvlju ili se iskašlja čista, jasno crvena krv, ili se iz respiratornog sistema izbaciju veće količine sveže krvi. Sledeće bitno pitanje jeste da li je početku hemoptizija prethodio porast telesne temperature sa ka-



šljem i pojačanim iskašljavanjem žutog ispljuvka. Značajno je dobiti podatak od bolesnika da li su pojavi hemoptizija prethodili bolovi u grudima. Pitanje o eventualnoj povredi grudnog koša nikako ne treba izostaviti, kao ni pitanje o uzimanju lekova (antikoagulansi, aspirin, nesteroidni antiinflamatorni lekovi), zadesnom udisanju toksičnih para ili eventualnoj inhalaciji kokaina. Pitanja o hroničnim bolestima srca, urođenim i stečenim srčanim manama i povišenom krvnom pritisku veoma su značajna za diferencijalnu dijagnozu hemoptizija. Pitanja o navici pušenja duvana i dužini pušačkog staža, kao i o eventualnoj profesionalnoj i drugoj izloženosti hemijskim i fizičkim karcinogenima, mogu uputiti lekara na sumnju da je reč o neoplazmi pluća.

Posle detaljno uzete anamneze treba pažljivo obaviti fizikalni pregled bolesnika. Kod bolesnika sa minimalnim plućnim lezijama, koje su dale hemoptiziju, fizikalni nalaz na plućima je obično uredan, a kod bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom, bronhiektazijama, apscesom pluća ili pneumonijom, fizikalni nalaz je jasan i često karakterističan tako da može brzo usmeriti dijagnostiku i doći do pravog uzroka hemoptizije.

Minimum dopunskog ispitivanja bolesnika sa hemoptizijom je pregled krvne slike i broja trombocita, bojenje sputuma po Gramu i na prisustvo alkoholo-acido-rezistentnih bacila, zasejavanje sputuma na odgovarajuće kulture, pregled urina, ureje i kreatinina u serumu (da bi se isključilo oštećenje bubrega koje se viđa u lupusnom nefritisu i Goodpasture-ovom sindromu), zatim protrombinsko vreme i eventualno faktori koagulacije. Rendgenski snimak pluća treba svakako uraditi, jer će nam često ukazati na mesto i prirodu procesa koji je doveo do pojave hemoptizije. Ukoliko pomenuta ispitivanja ne daju adekvatan odgovor i ne pomognu da se postavi dijagnoza uzroka hemoptizije, preporučuje se pregled grudnog koša pomoću kompjuterizovanog tomografa i to bolje na aparatu sa visokom rezolucijom koji je u stanju da otkrije i lezije čija je veličina ispod 3 milimetra. Če-

sto je za definitivnu dijagnozu mesta i uzroka hemoptizije neophodno uraditi bronhoskopiju. Kod masivne plućne hemoragije prednost ima rigidna bronhoskopija jer aparat ima značajno širi radni kanal i velike mogućnosti za eliminaciju većih količina krvi iz disajnih puteva, inače u svim drugim slučajevima prednost ima fiberoptička bronhoskopija. U izvesnim slučajevima neophodno je uraditi ventilaciono-perfuzionu scintigrafiju pluća ili angiografiju pulmonalne arterije da bi se otkrio uzrok hemoptizije.

LEČENJE BOLESNIKA SA HEMOPTIZIJAMA

Vrlo atraktivna je ideja da se bolesniku sa hemoptizijom da neki lek koji će brzo zaustaviti krvarenje i ostaviti dovoljno vremena za ispitivanje uzroka i sprovođenje odgovarajuće kauzalne terapije. U tom cilju davani su (i daju se i dalje) različiti lekovi. Međutim, nažalost, efikasnost ovih lekova nije zadovoljavajuća, pa se s pravom postavlja pitanje opravdanosti njihove primene. U cilju zaustavljanja hemoptizija najčešće se primenjuju preparati vitamina K, dicynone, capramol i ugurol, odnosno exacyl.

Fitomenadion (Konakion, tj. vitamin K1) učestvuje u sintezi II, VII, IX i X faktora koagulacije i veoma je efikasan u lečenju krvarenja koje je posledica predoziranja antikoagulantnih lekova iz grupe kumarina. U lečenju hemoptizija drugog porekla nije dokazana njegova efikasnost.⁵

Aethamsylatum (Dicynone, Cyclonamine) dejstvom na ubrzano stvaranje trombocitnog tromboplastina i povećavanjem njihove adhezivnosti, a usporavanjem metabolizma askorbinske kiseline, smanjuje fragilnost i permeabilnost kapilara, arteriola i venula. Na taj način smanjuje vreme krvarenja. Nažalost, u mnogobrojnim studijama nisu dokazana njegova povoljna dejstva na hemoptizije, tako da ovaj lek nije ni registrovan u našoj zemlji.⁵

Epsilon-aminocaproic acid (Capramol), inhibira aktivator plazminogena i tako deluje antifibrinolitički, pa ga ima smisla davati u



slučajevima krvarenja uzrokovanog fibrinolizom. U lečenju hemoptizija godinama je primenjivan ovaj lek, međutim, njegova efikasnost za ovu indikaciju nije dokazana, tako da nije opravdana njegova primena kod bolesnika sa hemoptizijama.⁵

Acidum tranexamicum (Ugurol, Exacyl), ima način delovanja i indikaciono područje identično sa aminokapronskom kiselinom. Jedina razlika među njima je u jačini delovanja (traneksamična kiselina ima deset puta jače dejstvo). Dakle, nema velikog opravdanja za davanje ovog leka bolesnicima sa hemoptizijama.⁵

Bolesnik sa hemoptizijom je uvek jako zabrinut i uplašen, a ponekada je u pravoj panici. Jedna od prvih mera koju treba preduzeti je sedacija bolesnika (bezodiazepinski preparati). Kod bolesnika sa povišenim krvnim pritiskom, a većina ovih bolesnika ima povišen krvni pritisak, bilo stoga što boluju od hipertenzivne bolesti, ili zbog toga što im je krvni pritisak porastao zbog straha i nadražaja simpatikusa, primena antihipertenzivnog leka i diuretika je veoma korisna. Naime, normalizacija krvnog pritiska dovodi do pada pritiska i u krvnom sudu iz koga bolesnik krvari, i na taj način se olakšava hemostaza.

Kašalj kod bolesnika sa hemoptizijom je, s jedne strane, posledica osnovne bolesti i, s druge strane, nadražaja tusigenih receptora izlivenom krvlju u disajne puteve. Kašalj je ovde u funkciji izbacivanja krvi iz disajnih puteva i to je njegov koristan efekat. Međutim, kašalj značajno usporava hemostazu, ili je onemogućava, što je veoma nepovoljan efekat na tok i ishod hemoptizije. Dakle, kašalj bi trebalo umiriti bar delimično, ali ne i sasvim zaustaviti. U tu svrhu primenjuju se razni tusisedativi.

Kod bolesnika sa hemoptizijom koji su febrilni, obavezna je primena antibiotika. No, i kod bolesnika koji nemaju znake respiratorne infekcije a imaju hemoptizije, obavezna je primena antibiotika, zbog toga što je krv izlivena u disajne puteve dobra podloga za razvoj bakterija i postoji realna mogućnost infektivnih komplikacija u plućima, što svakako treba sprečiti.¹

Bolesnici sa blagim hemoptizijama ne zahtevaju neposredno hitan tretman. Međutim, pošto nekada blage hemoptizije brzo postanu masivne (što se ne može predvideti), svaki bolesnik sa hemoptizijom je potencijalno urgentan. Dakle, bolesnika sa blagom hemoptizijom treba što je moguće pre uputiti u zdravstvenu ustanovu u kojoj se može sprovesti adekvatno ispitivanje i lečenje hemoptizija.

Bolesnik sa masivnom hemoptizijom je bolesnik koji uvek zahteva urgentan tretman, jer masivna hemoptizija može vrlo brzo dovesti do letalnog ishoda.⁴

Dva osnovna zadatka hitnih medicinskih mera kod bolesnika sa masivnom hemoptizijom su održavanje prohodnosti disajnih puteva (ventilacija pluća) i sprečavanje daljeg krvarenja, da kod bolesnika ne dođe do sufokacije izlivenom krvlju.

Kada postoje smetnje ventilacije pluća i poremećaj respiratornih gasova u krvi bolesnika neophodno je omogućiti adekvatnu oksigenaciju. Obično je dovoljno dati do 10 litara kiseonika u minuti preko binazalnog katetera, a u slučajevima masivne hemoptizije neophodna je intubacija i mehanička ventilacije pluća.

Nadoknada volumena cirkulišuće krvi, bilo putem infuzionih rastvora, bilo davanjem krvi i derivata krvi, neophodna je u svim slučajevima gde postoji veći gubitak krvi.⁴

Da bi se očuvala ventilacija pluća i sprečila sufokacija bolesnika, često je kod masivnih hemoptizija neophodno izvršiti aspiraciju krvi ili aspiraciju krvi iz disajnih puteva pomoću fiberbronhoskopa uz lokalnu aplikaciju rastvora adrenalina.⁶ Ovo su prvi postupci u eliminaciji krvi, uspostavljanju ventilacije pluća i zaustavljanju krvarenja iz disajnih puteva. Za sve dalje postupke sa bolesnikom sa masivnom hemoptizijom neophodno je pomoću fiberoptičkog bronhoskopa odrediti mesto krvarenja (desno ili levo plućno krilo), a kad god je moguće i režanj odakle bolesnik krvari. Obično posle ovih procedura krvarenje se zaustavlja. Ukoliko krvarenje ne prestane, dalji postupci su usmereni na to da se spreči prelivanje krvi iz obolelog plućnog krila u zdravo, da bi se očuvala ventilacija bar jed-



nog (zdravog) plućnog krila. Intubacijom bolesnika užim tubusom koji se plasira u bronhijalno stablo zdravog plućnog krila obezbeđuje se adekvatna ventilacija i oksigenacija. Na suprotnoj strani, u plućnom krilu u kome je došlo do krvarenja, koagulum u bronhijalnom stablu svojim prisustvom dovodi do kompresije na mesto krvarenja i olakšava nastanak hemostaze.⁷ U cilju omogućavanja ventilacije zdravog plućnog krila mogu se koristiti Carlen-ov dvolumenski tubus ili Fogarty-ev kateter.⁸

Fogarty-ev kateter se plasira u bronh plućnog krila odakle potiče krvarenje i po potrebi se izvrši naduvavanje njegovog balona i tako se postiže tamponada mesta iz koga bolesnik krvari. Carlen-ov tubus se uvodi sa ciljem da omogući ventilaciju zdravog plućnog krila i da spreči prelivanje krvi iz plućnog krila koje krvari u zdravo plućno krilo.⁹

Kod nekih bolesnika sa hemoptizijom embolizacija odgovarajuće grane pulmonalne arterije (proksimalno od mesta krvarenja) dovodi do prestanka krvarenja.

Za privremeno zaustavljanje masivnog intrabronhijalnog krvarenja koristi se laserska fototerapija, naročito kod endobronhijalnih neoplazmi.¹

Kada se privremeno zaustavi masivna hemoptizija i dovede do kardiorespiratorne stabilizacije bolesnika, vrši se procena potrebe za hirurškom intervencijom. Indikovane su one hirurške intervencije koje u potpunosti uklanjaju bolest koja je dovela do krvarenja (neoplazma bronha, TBC i slično). Ako pak operativno nije moguće trajno rešiti uzrok krvarenja (inoperabilni karcinomi i sl.), tada su konzervativne metode lečenja metode izbora.

Hirurški mortalitet bolesnika sa hemoptizijama kreće se od 0 do 33%, dok se mortalitet kod bolesnika sa masivnim hemoptizijama koji nisu lečeni hirurški kreće od 18 do 85%.⁴ Ako se uzmu u obzir ovi podaci i činjenica da nema pouzdanih prediktora preži-

vljavanja kod bolesnika sa masivnom hemoptizijom, onda je neophodno kod svakog takvog bolesnika izvršiti ozbiljnu procenu o svrishodnosti hirurške intervencije.

Na kraju treba reći da dobro sediranog bolesnika treba postaviti u polusedeći položaj. Ukoliko znamo iz kog plućnog krila krvari, tada bolesnika treba namestiti da leži na toj strani, jer se tako smanjuje opasnost od prelivanja krvi u zdravu stranu pluća. Bolesnik treba da izbegava da govori i da se napreže na bilo koji drugi način. Zabranjuje mu se topla hrana i napici, a mogu se dati hladni napici.

Literatura

1. Weinberger E. S. , Braunwald E.: Cough and hemoptysis in *Harrisons Principles of Internal Medicine*, Mcgraw-Hill, New York, 1998, 194–198.
2. Ogilvie M. C.: Symptoms and signs in respiratory disease in *Respiratory Medicine*, ed.by Brewis RAL, Gibson G. J., Geddes D. M.: Bailliere Tindall, London, 1990, 207–221.
3. Szidon P. J., Fishman P. A.: Approach to the Pulmonary Patient with Respiratory Signs and Symptoms in *Pulmonary Diseases and Disorders* ad. By Fishman AP, McGraw-Hill Book Company, New York, 1988, 313–365.
4. Harchelroad F. Jehle D.: Miscellaneous Respiratory Emergencies in *Emergency Medicine* ed. by Kravis T. C., Warner C.G., Jakobs L. M. Jr.: Raven Press, New York, 1993, 1159–1174.
5. Reynolds E. F. J.: Haemostatics in *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, The Pharmaceuticals Press, London, 1982, 733–739.
6. Santiago S. A reapraisal of the causes of hemoptysis, *Arch Intern. Med.* 151:2449, 1991.
7. Schraufnagel D., Margolis B.: Bronchoscopy for hemoptysis, *Chest*, 97:1502, 1990.
8. Hirshberg B.: Haemoptysis. Etiology evaluation and outcome in a tertiary referral hospital, *Chest*, 112.440, 1997.
9. Darling G., Dresler C. M.: Clinical presentation of Lung Cancer in *General Thoracic Surgery*, ed. by Shields TW. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.



ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR URGENTNO STANJE U NEUROLOGIJI

Lj. Beslač-Bumbaširević, D. Jovanović – Urgentno odeljenje Instituta za neurologiju,
Klinički centar Srbije, Beograd

S. Bogunović – Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, Beograd

SAŽETAK. Cerebrovaskularna bolest je najčešća neurološka bolest, treći je uzrok smrtnosti u svetu i bolest koja ostavlja najveći stepen invaliditeta. Može biti ishemijska (embolija i tromboza) ili hemoragijska (intracerebralna i subarahnoidalna hemoragija). S obzirom na etiološku raznorodnost, terapijski koncept se svodi na mere primarne prevencije tj. delovanje na faktore rizika, lečenje samog akutnog moždanog udara, i na mere sekundarne prevencije. Uvođenje fibrinolitičke terapije u lečenje akutnog moždanog udara, koja dovodi do rekanalizacije zapušenog krvnog suda, ali koja se mora primeniti u tri prva sata od početka simptoma, ukazuje na neophodnost tretiranja akutnog moždanog udara kao urgentnog oboljenja. Stoga je potrebno obezbediti rano prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći, brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika uz pružanje opštih i potpornih terapijskih mera, koje prethode daljem lečenju bolesnika u specijalizovanim jedinicama za moždani udar.

APSTRACT. Cerebrovascular disease is the most frequent neurological disease, is the third cause of death in the world and is the disease causing the highest degree of invalidity. It can be ischemic (embolie and thrombosis), or hemoragic (intracerebral and subarahnoidic hemoragie). Due to etiologic differences therapeutic concept is based on the measures of primary prevention i.e. treating risk factors, treating acute cerebral stroke and the measures of secondary prevention. Application of phybrinolytic therapy in treatment of acute cerebral stroke which leads to redrainage of blood vessel, but must be applicated during first three hours of appearness of symptoms, shows that cerebral stroke must be treated as urgent disease. So it is neccessary at the earliest stage to recognise symptoms and ask for medical help, prompt transport, early prehospital inquire of patient about general therapeutic measures which will help the better treatment of patient in specialized union for cerebral stroke.

Cerebrovaskularna bolest (CVB) je najučestalija od svih neuroloških bolesti, vodeći je uzrok invaliditeta među odraslima i treći uzrok smrti posle kardiovaskularnih i malignih bolesti. Moždani udar ili akutni cerebrovaskularni insult (CVI) definiše se kao nagli razvoj fokalnog neurološkog deficita prouzrokovan trombotičnom ili embolijskom arterijskom okluzijom (ishemijski CVI), ili rupturom arterije sa izlivom krvi u moždani parenhim ili subarahnoidalni prostor (hemoragijski CVI). Ishemijski moždani udar je znatno učestaliji i javlja se u oko 85% bolesnika, a hemoragijski u oko 15% obolelih.

Kada je reč o učestalosti ove bolesti, onda se zna da u visoko razvijenim zapadnoevropskim zemljama i Sjedinjenim Američkim Državama oko 0,2% populacije (dakle, 2000 obolelih na milion stanovnika) dobije akutni

moždani udar svake godine, od čega jedna trećina umire iste ili sledeće godine, jedna trećina ostaje trajno nesposobna, a jedna trećina se značajno oporavi.¹ Incidenca obolevanja je značajno veća u zemljama Istočne Evrope, uključujući i našu, zatim Finskoj, Japanu, zemljama Azije i Afrike, u crnoj rasi SAD-a i kreće se do 4700 obolelih na milion stanovnika, što se delimično može protumačiti slabijom primarnom prevencijom, tj. nedovoljnim delovanjem na faktore rizika za cerebrovaskularnu bolest. Zanimljivo je da je u našoj zemlji registrovan pad incidence u periodu od 1983. do 1990. godine sa 514 na 410 na 100 000 stanovnika, da bi u periodu od 1991. do 1998. incidenca porasla na 685 obolelih, što je svakako prouzrokovano okolnostima u kojima se u našoj zemlji u ovom periodu živelo (značajan pad stan-



darda sa globalnim osiromašenjem stanovništva, pad zdravstvene zaštite, kontinuirani stres i sl.).²

Etiologija ishemijskog CVI je vrlo raznovrsna i može biti posledica arterioskleroze velikih krvnih sudova, kardioembolizacije, bolesti malih arterija (lakune), migrene, drugih uzročnika (infektivni ili autoimuni vaskulitisi, disekcije, fibromuskularne displazije, trombofilije i dr.), a može ostati nepoznata, tj. nerazjašnjena.

Ovakva etiološka raznorodnost u nastajanju bolesti onemogućava pronalaženje jedinstvenog, etiološki usmerenog terapijskog sredstva, ali rezultira pronalaženjem većeg niza terapijskih mera i postupaka čiji je zadatak jeste smanjenje mortaliteta i invaliditeta obolelih od CVI.

Sve ove terapijske mere i postupci mogu se svrstati u tri kategorije:

1. pokušaj sprečavanja bolesti krvnih sudova i njihovo rano otkrivanje, tj. delovanje na faktore rizika koji se mogu korigovati (arterijska hipertenzija, bolesti srca, šećerna bolest itd.), što sve, u stvari, čini mere primarne prevencije;
2. lečenje akutnog CVI, koje se za sada svodi na ograničene mogućnosti rekanalizacije opstruiranog krvnog suda uz primenu neuroprotektivnih lekova, ali i sprečavanje i lečenje brojnih komplikacija od strane nervnog sistema (moždani edem, hernijacija, konvulzije itd.) i ostalih sistema u organizmu (pneumonije, tromboflebitisi, urinarne infekcije i dr.);
3. s obzirom da je, u stvari, reč o hroničnoj bolesti sa učestalim recidiviranjem, posebne mere terapijskog delovanja su mere sekundarne prevencije, dakle sprečavanje novog CVI kod pacijenata sa već preležanim CVI ili sa tranzitornim ishemijskim atakom.

Na osnovu svega iznetog, jasno je da je terapija CVI prilično složena i da često zahteva multidisciplinarni pristup.

Uvođenje trombolitične terapije u lečenje CVI, čije je započinjanje vremenski striktno ograničeno (u prva tri sata od početka bole-

sti), uz jasne dokaze da i neuroprotektivna terapija deluje na zonu penumbre (zona oko nekrotičnog dela infarkta mozga) u ograničenom vremenskom periodu od početka bolesti, dodaje navedenom konceptu lečenja i faktor vreme, tj. terapijski prozor, koji najčešće iznosi od 3 do 6 sati.^{3,4} Terapijski prozor, dakle, jeste vremenski period u kom su neuroni u zoni penumbre još uvek vijabilni i moguće je sprečiti njihovo umiranje, čime se sprečava širenje nekroze moždanog parenhima, pa samim tim i stepen neurološkog oštećenja. Nekatere studije sugerišu da je ishemijska penumbra prisutna samo jedan sat do četiri sata od početka bolesti, mada je nekada moguće na nju delovati i u prvih 12 do 17 časova.⁵ Ovo vremensko ograničenje za primenu odgovarajuće terapije je doprinelo da se akutni ishemijski moždani udar definiše kao urgentno medicinsko stanje koje podrazumeva primenu svih prehospitalnih i hospitalnih mera za ovakva stanja.

AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR - URGENTNO STANJE U NEUROLOGIJI

Novija saznanja o mogućoj reverzibilnosti ishemijskog oštećenja dela neurona dovela su do zaključka da brzo prepoznavanje bolesti, brz transport uz primenu svih prehospitalnih mera za medicinske urgencije, brz dijagnostički postupak i započinjanje terapije uz mere rane rehabilitacije izjednačavaju u pristupu moždani udar sa srčanim udarom, smanjuju mortalitet i stepen invaliditeta bolesnika sa CVI.^{3,6}

Da bi ovakav koncept lečenja CVI zadovoljio postavljene zahteve, neophodno je obezbediti:

- prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći,
- brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika,
- prehospitalne opšte i potporne terapijske mere,
- smeštanje bolesnika u specijalizovane jedinice za moždani udar ili u jedinice za in-



tenzivnu neurološku negu u zavisnosti od težine kliničke slike.

1. Prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći

Grupa eksperata iz 26 evropskih zemalja načinila je konsenzus od 4 tačke koji se odnosi na edukativni program široke populacije kada je reč o prepoznavanju CVI i njegovom tretiranju kao medicinske urgencije:⁶

- Neophodno je pojednostaviti, tj. uniformisati, terminologiju i koristiti isključivo termin moždani infarkt ili moždani udar (paralela srčanom infarktu ili srčanom udaru što se vrlo široko prepoznaje kao medicinski ozbiljno stanje), i pojasniti šta to tačno podrazumeva.
- Najšira populacija je glavna ciljna grupa edukativnog programa, u okviru koje je potrebno obratiti posebnu pažnju na rizične grupe za CVB (oboleli od šećerne bolesti, hipertenzije, urođenih srčanih mana i sl.). Istovremeno je potrebno obaviti edukaciju i profesionalnog osoblja (tehničari, lekari, transportni radnici hitne pomoći, medicinske sestre koje dolaze u kontakt sa obolelima na bilo kom nivou).
- Potrebno je sprovesti široku medijsku kampanju.
- Promocija ove medicinske urgencije ne sme biti suviše agresivna ili preuranjena ukoliko ne postoji odgovarajuća infrastruktura koja je u stanju da ispuní postavljene terapijske zahteve.

Nacionalno udruženje za moždani udar u SAD konstatuje da oko 40% ljudi ne prepoznaje znake moždanog udara, a samo oko 1% zna da se radi o bolesti koja je jedan od vodećih uzroka smrti.⁶ Ovakvo neznanje objašnjava činjenicu da se oko 42% bolesnika javlja lekaru u prvih 24 časa, a 67% u prvih 48 časova od početka moždanog udara.⁶ Dakle, jasno je da širokoj populaciji nije poznata činjenica da smetnje govora, gubitak vida, slabost ili utrnulost ekstremiteta može značiti početak moždanog udara, te je znači neo-

phodno sprovesti veoma širok edukativni program kako bi se ovakva saznanja proširila i prihvatila. Edukativne programe bi trebalo započeti još u školama, sa posebnom pažnjom usmerenom na mere primarne prevencije (tj. upoznavanje sa faktorima rizika i načinom delovanja na njih), pa preko medija (radija, televizije, štampe) obuhvatajući najširu populaciju.⁶ Cilj ovako široke edukacije jeste da se odmah prepoznaju simptomi akutnog moždanog udara, da se pojasni da je to bolest koja zahteva hitno stručno zbrinjavanje i da je neophodan hitan transport do bolnice koja može da pruži odgovarajući dijagnostički i terapijski postupak. Uvođenje edukativnih programa značajno je ubrzalo postupak prijema u bolnicu. Tako je 39% obolelih od CVI koji su ranije stizali u prvih 24 časa, za vreme jednog istraživačkog edukativnog programa počelo da dolazi u bolnicu za 90 minuta, a trajanjem edukativne kampanje tokom ove istraživačke studije srednje vreme dolaska do bolnice smanjilo se sa 3,2 sata na 1,5 sat.^{6,7}

2. Brz transport i rana prehospitalna medicinska evaluacija bolesnika

Brz transport do odgovarajuće medicinske ustanove treba sprovoditi specijalizovanim kolima službi hitne pomoći (SHP), čime se značajno skraćuje vreme do hospitalizacije. Prethodni poziv dispečeru i prezentovanje simptoma omogućava da se napravi prva orijentaciona procena težine stanja, te sa dolaskom ekipe SHP može odmah da se postavi rana klinička dijagnoza, konstatuje eventualna vitalna ugroženost i izvrši procena težine moždanog udara, uz istovremenu primenu odgovarajućih terapijskih postupaka. Kola SHP imaju prioritet u saobraćaju, čime je omogućeno maksimalno brzo stizanje do bolnice, a takođe imaju i podatke o tome koja bolnica šta pruža kom bolesniku te u tom smislu prave najadekvatniji izbor. U nekim razvijenim zemljama SHP je radio vezom povezana sa odgovarajućim bolničkim ustanovama, tako da još pre dolaska mobilisu bolničke ekipe za



prijem ovakvih bolesnika. Na taj način se skraćuje i vreme koje bi se potrošilo na administrativni prijem, obezbeđivanje osoblja za prijem, pregled i dijagnostiku bolesnika.

Rosamond sa saradnicima⁸ je analizirao 104 telefonska poziva upućena službi hitne pomoći, od kojih su većinu uputili članovi porodice obolelog, i zabeleženo je da je 45% koristilo termin moždani udar, opisujući specifičnu neurološku simptomatologiju. Na kraju telefonskih razgovora dispečer je doneo provizoran zaključak da je reč o CVI kod svega 31%, ali je bez obzira na nesigurnost u dijagnozi poslao kola za transport po principu najvećeg prioriteta kod 80% slučajeva. Kola su stizala u proseku za 8 minuta, 19 minuta je trajao pregled i smeštanje u kola, a transport do bolnice u proseku 11 minuta, što je izuzetan uspeh i dokaz da se u razvijenim zemljama sveta moždani udar tretira kao medicinska urgencija, te da je edukativni program i društvena kampanja u tom smislu dala izuzetne rezultate.

Od ekipa SHP se očekuje da, pored registrovanja vitalnih funkcija, uoči postojanje traume glave ili vrata, kardiovaskularnih abnormalnosti u vidu srčanih ili arterijskih šumova, prisustvo meningealnih znakova i da obave orijentacioni neurološki pregled. Predlaže se, takođe, formiranje specijalizovanih ekipa SHP za moždani udar (opet po analogiji sa kardiološkim ekipama) koje bi napravile kompletan rani dijagnostički postupak, procenu težine stanja, vremena nastanka CVI i još za vreme transporta donele preliminarnu ocenu o eventualnom uvođenju trombolitičke terapije.⁷

3. Prehospitalne opšte i potporne terapijske mere

Prvu medicinsku pomoć obolelima od moždanog udara, kao što je već rečeno, pružaju ekipe SHP. Njihov prehospitalni terapijski pristup zasniva se na merama opšte medicinske reanimacije-obezbeđivanje prolaznosti respiratornih puteva, ventilacije i cirkulacije.⁷

4. Jedinica za moždani udar

Koncept definisanja specijalizovanih jedinica u kojima se sprovodi akutno lečenje bolesnika sa CVI, tzv. jedinica za moždani udar (stroke unit), danas je široko prihvaćen u svetu. Ove jedinice podrazumevaju obezbeđivanje brzog dijagnostičkog postupka, brzo uvođenje trombolitičke i neuroprotektivne terapije, istovremeno uvođenje lekova za prevenciju (anti-agregaciona i antikoagulantna terapija), sprečavanje i lečenje mnogobrojnih komplikacija akutnog moždanog udara, primena mera rane rehabilitacije uz kontinuirane mogućnosti multidisciplinarnog lečenja. Jedinice su organizovane na teritorijalnom principu, imaju najčešće do 6 postelja, i imaju specijalizovani tim koji neprekidno radi tokom 24 sata.

Neophodni činioci za funkcionisanje ovakvih jedinica (dakle, za akutno zbrinjavanje obolelog) jesu kontinuirano prisustvo neurologa, mogućnost 24-časovnog monitoringa arterijskog pritiska, EKG-a, telesne temperature, respiracija i saturacije kiseonika, stalna dostupnost CT pregleda, dopler ultrasonografije i angiografije, kao i mogućnost kontrole laboratorijskih analiza 24 časa. Multidisciplinarni pristup podrazumeva mogućnost neuro-radiološke, neurohirurške kontrole i internističke konsultacije kada god je to potrebno.⁶

Optimalna medicinska nega je moguća sa jednom medicinskom sestrom na 2–4 bolesnika.^{5,6} Praćenje funkcije srca i disanja je neophodno tokom prvih 24 časa kod svih obolelih, a ukoliko je reč o bolesnicima sa rizikom od kardiološkog pogoršanja, praćenje se produžava na više dana. Planiran boravak bolesnika u ovakvim akutnim jedinicama za moždani udar bi bio prvih tri dana bolesti,^{6,7} a zatim bi se pacijenti, u zavisnosti od težine bolesti, upućivali u druge ustanove (neurološke bolnice, neurološka odeljenja opštih bolnica, rehabilitacione centre i dr.). Ovakve jedinice bi svu aktivnost trebalo da obavljaju po odgovarajućim (međusobno ujednačenim) protokolima.^{3,6} Ovakav način funkcionisanja je neophodan da bi se obezbedila sigurnost sprovođenja svih traženih postupaka koji su



doktrinarno definisani, da bi se izbegli propusti, ujednačili kriterijumi i stekla značajna iskustva sa više strana. Primenjivanjem ovih protokola jedinice za moždani udar postaju, u stvari, ne samo terapijske već i istraživačke jedinice, što je veoma značajan aspekt njihovog postojanja.

Tako bazičan protokol za funkcionisanje jedinica za moždani udar podrazumeva:

- održavanje vitalnih funkcija,
- klasifikovanje vrste CVI i postavljanje etiološke dijagnoze,
- prevenciju pogoršanja,
- prevenciju komplikacija,
- uputstva za trombolitičku terapiju,
- ranu rehabilitaciju,
- terapiju faktora rizika,
- sekundarnu prevenciju sa promenama u životnim navikama, lekovima i hirurškim lečenjem (endarterektomija).

Iz ovog protokola je jasno da jedinica za moždani udar podrazumeva istovremeni dijagnostički i terapijski postupak, s tim što su u terapijskom postupku sadržani postupci iz oblasti primarne prevencije, lečenja akutnog CVI i započinjanja rane sekundarne prevencije.

Lečenje akutnog moždanog udara obuhvata primenu trombolitične terapije, neuroprotektivne terapije, uključujući tu i mogućnost lečenja hipotermijom, ali i lečenje moždanog edema uz eventualnu primenu mera dekompresivne hirurgije i sprečavanje i lečenje komplikacija.

Kada je reč o protokolima, smatra se da je do sada najbolje kreiran protokol o primeni trombolitične terapije jer je potpuno vremenski definisan, sa striktnim kriterijumima za uključivanje ove terapije (svega 5–6% uglavnom lakših bolesnika), sa jasnim kontraindikacijama za ovu vrstu lečenja, protokolisanim komplikacijama i doktrinarnim pristupom čak i u regulisanju arterijske hipertenzije koja predstavlja jednu od kontraindikacija.^{3,6}

Sledeći dobro definisan protokol odnosi se na primenu antikoagulantne terapije.^{9–11} Cilj-

ne grupe koje su ovim protokolom obuhvaćene su pacijenti sa mogućim uzrokom kardiomiolizacije, učestalim tranzitornim ishemijskim atacima krešćendo tipa, arterijskim disekcijama, venskim trombozama, deficitom proteina S, proteina C i antitrombina III kao i moždanim udarom u progresiji, sa jasno naznačenim karakteristikama CT nalaza koji predstavlja kontraindikaciju za uvođenje ove terapije. Interesantno je da, iako je ova terapija u stvari preventivna (sekundarna) terapijska mera koja, dakle, treba da spreči novi insult, postoje izvesni dokazi da heparin doprinosi i boljem oporavku bolesnika sa akutnim CVI, što se tumači njegovim mogućim neuroprotektivnim dejstvom.^{10,11} Slična saznanja uočavaju se i u slučaju ranog uvođenja aspirina u lečenje akutnog moždanog udara, uz istovremeno obezbeđivanje i sekundarne prevencije.¹²

Osim lečenja akutnog moždanog udara u specijalizovanim jedinicama, postoji i mogućnost organizovanja specijalizovanih timova sastavljenih od specijaliste neurologa, ili lekara urgentne medicine, ili porodičnog lekara, obučenog srednjeg medicinskog osoblja i fizikalnih terapeuta koji bi funkcionisali unutar opštih bolnica i pružali poseban vid lečenja.¹³ Stvaranje ovakvih timova znači izvestan napredak u lečenju, ali je nedvosmileno pokazano da su jedinice za moždani udar mnogo efikasnije.¹⁴

Uspeh jedinica za moždani udar ogleda se pre svega u skraćivanju dužine hospitalizacije, smanjivanju smrtnosti i stepena invaliditeta.^{15–17} Interesantna su istraživanja skandinavskih autora koji su npr. dokazali da njihovi bolesnici lečeni u jedinicama za moždani udar postižu sve navedene prednosti, ali kada su izvršili komparaciju lečenja u ovim jedinicama i odeljenjima neurologije opštih bolnica zaključili su da je jedina razlika u započinjanju rane rehabilitacije i podizanja bolesnika još u prva 24 časa, uključivanja hidratacije odmah po prijemu i davanje antipiretika odmah po pojavi febrilnog stanja. Dokazali su, dakle, kako relativno male, naizgled beznačajne, terapijske mere utiču na povoljniji tok bolesti.¹⁸



Međutim, najteži bolesnici sa akutnim moždanim udarom, dakle oni sa izmenjenim stanjem svesti, sa masivnim infarktima u području irigacije a. cer. medije i a. bazilaris sa oštećenjem donjih kranijalnih nerava ili sa ozbiljnim sistemskim komplikacijama (npr. infarkt srca, aspiraciona pneumonija) leče se u jedinicama intenzivne neurološke nege gde je moguće pružiti sve mere lečenja koje obezbeđuju ovakve jedinice, sa pre svega mogućom arteficialnom ventilacijom.^{3,5,7}

Literatura

1. Hankey G. J.: Stroke How large a public health problem, and how can the neurologist help? Arch Neurol 1999; 56:748–54.
2. Žikić M.: Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest: populacione studije. Zbornik radova Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest: posle dekade mozga, Beograd, 2001;6–9.
3. The European Ad Hoc Consensus Group. Cerebrovasc Dis 1997;7:113–28.
4. Živković M., Šternić N., Kostić V. S.: Ishemička bolest mozga, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000.
5. Alberts M. J.: Am J Med 1999; 106:211–21.
6. The European Ad Hoc Consensus Group. Cerebrovasc Dis 1996; 6:315–24.
7. Jovanović D. i sar.: Urgentna Medicina, CIBIF, Beograd, 1999;17–45.
8. Rosamond W. D. i sar.: Stroke 2001; 32:324.
9. Grau A. J., Hacke W.: Arch Neurol 1999; 56: 1159–60.
10. Roden-Jullig A., Britton M.: J Intern Med 2000; 248:287–91.
11. Chamorro A. i sar.: Arch Neurol 1999; 56:1098–102.
12. Wolin M. S.: Circ Res 1998; 82:1021–2.
13. Alberts M. J. i sar.: Stroke 1998; 29:2318–20.
14. Diez-Tejedor E., Fuentes B.: Cerebrovasc Dis 2001; 11(Suppl. 1):31–9.
15. Treib J. i sar.: Intensive Care Med 2000;26:1598–611.
16. Indredavik B. i sar.: Stroke 2000; 31:2989–94.
17. Collins D. i sar.: Ir Med J 2000; 93:84–6.
18. Indredavik B. i sar.: Stroke 1999; 30:1524–7.



PROTOKOL U PREHOSPITALNOM ZBRINJAVANJU ANAFILAKSE

S. Simeunović – Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć Beograd

Anafilaktička ili anafilaktoidna reakcija nemaju potpuno precizno prihvaćenu definiciju. Termin anafilaksa se primenjuje kod hipersenzitivne reakcije posredovane IgE i IgG4 antitelima ili kompleментом (alergijska reakcija na produkte krvi), dok anafilaktoidna reakcija nije posredovana antitelima ili kompleментом, ali su kliničke manifestacije i jednog i drugog stanja slične pa u pogledu tretmana nema značajne razlike.

Reakcija preosetljivosti po tipu anafilakse najčešće se javlja posle primene nekih lekova, kontrastnih sredstava, vakcine, seruma, posle uzimanja neke vrste hrane (mleko, jaja, neke vrste riba, rakovi, školjke). Hipersenzibilitet na ubod insekata je izvestan, a 35 do 60% senzibilisanih doživeće anafilaksu sa sledećim ubodom.¹ β -blokeri mogu povećati incidencu i ozbiljnost anafilakse i prouzrokovati paradoksalni odgovor na epinefrin.

SIMPTOMI I ZNACI

Manifestacija anafilakse je posledica oslobađanja hemijskih medijatora iz mast ćelija. Najznačajniji medijatori u anafilaksi su histamin, leukotrieni, prostaglandini, tromboxan, bradikinin. Ti medijatori dovode do vazdodi-

latacije, povećavaju kapilarnu permeabilnost i dovode do konstrukcije disajnih puteva. Zato su najčešće kliničke manifestacije:

- hipotenzija
- bronhospazam
- angioedem.

Koncentracija i lokacija mast ćelija uslovljava atake pojedinih organa, zato u anafilaktičku reakciju mogu biti uključeni: koža, respiratorni sistem, kardiovaskularni sistem, gastrointestinalni sistem, a u pravoj anafilaktičnoj reakciji su uključena najmanje dva sistema istovremeno.

Ako reakcija nastane ubrzo posle ekspozicije, pacijent je ugroženiji. Edem gornjih i donjih disajnih puteva se može razviti brzo i dovesti do ugrožavanja života. Kardiovaskularni kolaps je posledica apsolutne i relativne hipovolemije. Vazodilatacija uzrokuje relativnu hipovolemiju i opadanje intravaskularnog volumena, a povećanje kapilarne permeabilnosti dovodi do opadanja apsolutnog volumena. Mogu se javiti i drugi simptomi i znaci kao što je urtikarija, rinitis, konjunktivitis, bol u trbuhu, povraćanje, proliv ili znaci bliske smrti. Zato pacijent može biti crven ako je prisutna urtikarija, ili



bled ako je pacijent u kardiovaskularnom kolapsu.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Dijagnoza anafilakse je izazov za lekare i vrlo je komplikovana jer ima širok varijetet, ali nema patognomoničnog znaka. Mnoga stanja, uključujući i vazovagalnu reakciju zbog parenteralno aplikovanog leka, disfunkciju glasnih žica ili napad panike, mogu diferencijalno-dijagnostički doći u obzir, ali kod panike nema ni angioedema, ni bronhospazma, ni hipotenzije. Takođe, angioedemi različite etiologije mogu imponovati kao anafilaksa. Posebno je interesantno urgentno stanje, scombroid poisoning, koje se javlja 30 minuta nakon jela, npr. ustajale skuše, delfina ili tune. Ovo stanje je posledica trovanja histaminom i manifestuje se urtikarijom, edemom gastrointestinalne mukoze koji daje ozbiljan bol u trbuhu, povraćanje, proliv, a edem mukoze disajnih puteva daje spazam. Za razliku od anafilakse, ovo stanje se tretira sveže smrznutom plazmom.

KLJUČ INTERVENCIJE ZA PREVENCIJU ARESTA

Terapijski pristup je teško standardizovati zato što su i etiologija i kliničke manifestacije šarolike, uključujući ozbiljnost i tok, tako da su sledeće preporuke široko prihvaćene, ali se baziraju više na konsenzusu nego na dokazu.

Položaj

Postaviti žrtvu u pogodan položaj. Ako hipotenzija perzistira, elevirati noge dok se ne nadoknadi volumen.

Disajni put

Obezbediti disajni put što pre zbog pretećeg edema.

Oksigenacija

Dati kiseonik u visokim koncentracijama sa protokom od 5 litara u minuti.

Epinefrin

Dati epinefrin svim pacijentima sa kliničkim znacima šoka, edema disajnih puteva ili sa otežanim disanjem. Epinefrin dati intravenski ako je anafilaksa duboka i ako je život ugrožen a venski put otvoren. Ako venski put nije otvoren, anafilaksa nije duboka i život nije ugrožen i epinefrin se daje intramuskularno. Subkutana administracija može biti upotrebljena, ali apsorpcija i sledstveno postizanje maksimalne koncentracije u plazmi može biti produženo u šoku.²

Doze

1. 0,3–0,5 mg, *i.m.* (1:1000), može se ponoviti posle 5–10 minuta ako nema kliničkog poboljšanja.
2. 0,1–0,5 mg (1–5 ml rastvora 1:10 000) *i.v.* preko 5 minuta. Primenjuje se kod dubokog šoka, ili kada je život neposredno ugrožen. Može se dati i u infuziji (1 mg u 250 ml 5% glukoze = 4 g po ml brzinom od 1 ml u minuti, čime se može izbeći ponavljanje intravenskih injekcija.³

Antihistaminici

Antihistaminici se primenjuju u svim slučajevima anafilakse intravenski ili intramuskularno u zavisnosti od kliničke slike. Može se primeniti bilo koji antihistaminik, na primer 25 mg Diphenhydramina.

H₂ - blokera

Cimetidin 300 mg per os, intramuskularno ili intravenski.⁴

Izotoni rastvori

U anafilaksi je neophodno davati infuzione rastvora (kristaloidi) ako hipotenzija perzistira



i ako nema dobrog odgovora na epinefrin. Rapidna infuzija 1 do 2 litra, čak 4 litra, inicijalno može biti neophodna.

b - adrenergični agonisti

Kod jakog bronhospazma neophodna je inhalacija albuterola, na primer. Ako hipertenzija perzistira uz dominantno prisutan bronhospazam, treba pre inhalacije albuterola dati epinefrin.

Kortikosteroidi

Treba ih uvek dati u brznoj infuziji, intravenski ili intramuskularno posebno kod astmatičara u dozi od 80 do 200 mg.

Glukagon

Ako nema odgovora na epinefrin (pacijenti na β -blokatorima), glukagon se daje u dozi 1-2 mg svakih 5 minuta intravenski ili intramuskularno u zavisnosti od kliničkih manifestacija anafilakse.

Lokalni tretman

Kod uboda insekta treba odstraniti sve delove insekta i staviti led i lokalni anestetik.

Opservacija

Obavezno do 24 sata.⁵

Modifikacija ALS u arestu zbog anafilakse

- Airway, ventilacija, oksigenacija,
- Potpora cirkulaciji:
 - rapidna nadoknada volumena,
 - visoke doze adrenalina (1–3 mg *i.v.* na 3 minuta, kasnije 3–5 mg na 3 minuta),
 - nonVF/VT bez pulsa algoritam (transkutani pejsing),
- Prolongirana CPR.

Literatura

1. Hauk P, Friedl K, Kaufmehl K, et al.: Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to Hymenoptera... J. Pediatr. 1995; 126: 185–190.
2. Simons F. E., Robert J. R., Gu X., Simons K. J., Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. J. Allergy. Clin. Immunol 1998; 101:33–37.
3. Barach E. M., Nowak R. M., Lee T. G., Tomlanovich M. C.: Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. JAMA. 1984; 251:2118–2122.
4. Runge J. W., Martinez J. C., Caravati E. M., et al.: Histamine antagonists in the treatment of allergic reactions. Ann Emerg. Med. 1992; 21:237–242.
5. Brazil E., Mac Namara A. F.: Not so Immediate hypersensitivity: the danger of biphasic anaphylactic reactions. J. Accad Emerg. Med. 1998; 15:252–253..



UPUTSTVO AUTORIMA

U časopisu „ABC“ objavljuju se radovi članova Srpskog lekarskog društva i članova drugih društava medicinske struke koji obuhvataju celokupnu urgentnu medicinu. Objavljuju se originalni radovi, saopštenja, prikazi bolesnika, literaturni pregledi, dopisi za praksu, članci iz istorije medicine, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, stručne i staleške vesti, prikazi knjiga, pisma uredništvu i dopisi za rubriku „In memoriam“.

Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu (sa potpisima) svih autora da članak nije objavljan, kao i da nije u toku razmatranje za objavljivanje. Prispeli članak Uredivački odbor upućuje recenzentima (najmanje dva) radi stručne recenzije. Ako recenzenti predlože izmene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke. Prvi otisak članka upućuje se autoru radi ispravke štamparskih grešaka i zatim autor vraća rukopis Uredništvu u roku.

Radovi se ne honorarišu. Rukopisi se ne vraćaju.

Rukopis u tri primerka (original i dve kopije) slati poštom preporučeno na adresu: mr sci. med. Slavica Simeunović – SRPSKO LEKARSKO DRUŠTVO – Sekcija urgentne medicine, ul. Džordža Vašingtona 19, 11000 Beograd.

Opšta pravila. Rukopis članka i svi prilozi kucaju se pišaćom mašinom, čistih slova, na jednoj strani bele hartije (stranica formata A4) i isključivo sa dva proreda; na stranici se kuca do 30 redaka, a red sadrži do 70 znakova (što znači oko 2000 znakova na stranici). U rukopisu članka grafitnom olovkom na margini označiti mesta za slike, sheme, tabele, grafikone, i ne ostavljati prazan prostor u tekstu. Literaturni podaci u tekstu se označavaju arapskim brojevima u „črtastim“ zagradama, na primer [3, 4], redosledom kako se pojavljuju u tekstu (može se kucati i kosa crtica „/“ umesto četvrtaste zagrade).

Na posebnoj stranici (u jednom primerku) navesti naziv (naslov) članka, bez skraćenica, zatim imena i prezimena autora, indeksirana brojkama koje odgovaraju onima pod kojima se, zatim, navode nazivi ustanove i mesto u kojima autori rade. Ako je naziv članka duži od jednog retka, navesti i skraćeni naziv koji ne može biti duži od 50 slova. Da bi se olakšala korespondencija, na dnu stranice otkucati ime i prezime autora, poštansku adresu i broj telefona (što će biti štampano na kraju članka).

Tekst članka pisati kratko, jasno, čistim srpskim jezikom. U tom cilju, valja konsultovati stručnjaka za jezik. Skraćenice koristiti izuzetno i to samo za veoma dugačke nazive hemijskih supstancija ili za nazive koji su više poznati kao skraćenice nego u punom nazivu, na primer, AIDS, RIA itd. Ne mogu se skraćivati nazivi simptoma i znakova, kao i imena bolesti, anatomske ili histološke osobenosti. Koristiti mere metričkog sistema, koncentracije u molima, a za lekove generička imena: uredaji se označavaju trgovačkim nazivima, a ime i mesto proizvođača je u zagradama.

OBIM RUKOPISA (odnosi se na kratak sadržaj, teksta članka, tabele, ilustracije, grafikone, sheme, prevod na engleski jezik, spisak literature – sve zajedno) može iznositi najviše: za originalni rad, saopštenje i pregled iz literature – do deset kucanih stranica; za prikaz bolesnika i dopis iz istorije medicine – do osam stranica; za dopis za praksu – do četiri stranice; za izveštaj, prikaz, knjige, pismo – do dve stranice.

Sadržaj članka: originalni rad ili saopštenje sastoji se od uvoda, cilja rada, metoda rada, rezultata, diskusije, zaključka i spisa literature: prikaz bolesnika sadrži uvod, prikaz bolesnika, diskusija, spisak literature.

Kratak sadržaj. Uz originalni rad, saopštenje, prikaz bolesnika, pregled iz literature, dopis iz istorije medicine i uz članak za praksu treba priložiti, na posebnoj stranici, kratak sadržaj u do 15 redaka. U njemu su navedene, bez opisivanja, bitne činjenice, kratak prikaz

problema odnosno svrha rada, metoda rada, glavni rezultati (ako je moguće, navesti brojke), osnovni zaključak. Na kraju, pobrojati ključne reči (dve do pet) koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja članka.

Prevod na engleski jezik. Na posebnim stranicama otkucati na engleskom jeziku naslov rada, prezimena i inicijale imena autora, nazive ustanova i mesta (gradove). Pri tome, naša lična imena i nazivi mesta se transkribuju, a nazivi ustanova prevode na engleski jezik. Zatim: 1) za članke u rubrikama Radovi i Saopštenja priložiti prevod skraćenog članka (sinopsis) na dve i po do tri stranice, s dvostrukim proredom i oko dve hiljade slovnih mesta po stranici (ukupno pet do šest hiljada), kao i prevod teksta iz svih tabela, grafikona i slika i njihovih legendi; 2) za članke u rubrikama prikazi bolesnika, pregledi iz literature, dopisi iz istorije medicine i za praksu priložiti prevod u vidu sadržaja (apstrakt) u 20 do 40 redaka. Na kraju sinopsisa ili apstrakta navesti dve do pet ključnih reči.

Tabele. Svaka tabela se kuca na posebnoj stranici dvostrukim proredom, uključujući naslov, podnaslov, zaglavlje kolone i retka. Tabele se označavaju arapskim brojkama po redosledu navođenja u tekstu. Naslov tabele kratko prikazuje sadržaj tabele. Korišćene skraćenice u tabeli obavezno objasniti u legendi tabele. Ceo tekst tabele otkucati na engleskom jeziku.

Slike. Primaju se fotografije samo u crno-belom boji, oštrog kontrasta, na kvalitetnoj hartiji. Svaku fotografiju priložiti u tri istovetna primerka (kopije fotografija se ne primaju). Na poledini svake slike ispisati prezime prvog autora i skraćeni naziv članka, redni broj slike, a vrh označiti vertikalno usmerenom strelicom. Tekst (opis) slike (slika) kuca se na posebnom listu hartije na srpskom i engleskom jeziku, u kome se za mikrofotografije navodi stepen uvećanja.

Crteži (sheme, grafikoni). Primaju se crteži tušem na beloj hartiji ili paus-papiru, u jednom originalu i u dve kopije za svaki primerak. Tekst u crtežu je na srpskom jeziku (u ćirilicnom pismu) i na engleskom jeziku.

Spisak literature. Kuca se na posebnim stranicama dvostrukim proredom, a trostruki između pojedinih referenci, s rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci u spisku ne prelazi 20, osim za pregled i iz literature. Reference se navode po ugledu na „Index Medicus“.

*Za članak u časopisu, na primer:

1. Jasselon J, Kyser BY, Weir Mr. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 456–61.

Navode se imena najviše šest autora: ako ih je više, iza šestoga se dodaje: i sar. ili *et al.*

*Za poglavlje ili članak u knjizi, na primer:

2. Weinstein L, Swartz NM. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA (eds). *Pathologic Philadelphia* 1974;457–72.

*Za članak s kongresa ili sastanka, na primer:

3. Marković P, Živković L. Uticaj zračenja na pojavu recidiva. *Zbornik radova „II Kongres lekara“*, Vrnjačka Banja 1975;315–6.

Primaju se rukopisi isključivo kucani pišaćom mašinom ili snimljeni na računarskoj disketi s oznakom korišćenog tekst-procesora (diskete se ne vraćaju).

Ovo uputstvo je sačinjeno prema „Uniform requirement for manuscript submitted to biomedical journals“ koje je objavio „International committee of medical journal editors“ y *Ann Intern Med* 1988: 258–65.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

A. GENERAL INFORMATION. *Physiologia Bohemoslovaca* was founded in 1952 and from 1991 has retained its original name in the subtitle, and is now being published as „Physiological Research“. This decision was taken by the Editorial Board in order to stimulate interest of contributors from abroad to publish in our journal.

B. Four TYPES OF PAPERS will be considered for publication in the field of normal and pathological physiology, biochemistry, biophysics, pharmacology, immunology and other related disciplines.

a) Editorials and Minireviews giving personal views and state-of-the-art presented by prominent scientists on contemporary developments in their field of interest. These contributions should not exceed 10 type-written pages with 3 figures or 3 tables.

b) Full Length Papers presenting original experimental results in the field of normal and pathological physiology, biochemistry, biophysics, pharmacology and immunology which had not previously been published elsewhere. Papers on these topics will be accepted by the editors upon the recommendation of two referees. All papers will be published in English and should not be longer than 15 type-written pages (including references) and 5 figures or tables.

c) Rapid Communications, not exceeding 5 type-written pages (including a maximum of 2 figures or tables).

d) Symposial Proceedings. Publication of original, hitherto unpublished contributions, given at international symposia must be consulted beforehand with the Managing Editor. Individual papers should not be longer than 10 type-written pages and 3 figures or tables.

It is expected that requested Editorials and Review articles will be published within 4–6 months after being accepted. Rapid communications will be processed preferentially and should appear within 8 weeks.

C. MANUSCRIPTS in English should be sent typed in triplicate with three sets of figures and tables, and on a floppy disc to the Managing Editor of „Physiological Research“ (*Physiologia Bohemoslovaca*), Albertov 5, CZ-128 00 Prague 2, Czechoslovakia.

a) The manuscripts should be typed in double-line spacing with wide margins on the left side of each page. The form and contents should be carefully checked to exclude the need for corrections in the proofs. The text of the manuscript sent to the Editors should be considered as final. Major changes in the proofs are not permitted.

b) Papers should also be submitted on floppy discs (3 1/2 or 5 1/4“) if they are written by means of the following IBM text processors (Word, Word Star, Word Perfect, T 602) or when they are converted to ASCII code. Apple Macintosh text editors should be avoided because they cannot be accepted unless they are converted to ASCII code by the authors.

All authors will receive 50 reprints free of charge. There will, however, be a charge per printed page of Czech crowns 100 for authors from the Czech or Slovak Republics and US \$ 10 for foreign authors.

D. MANUSCRIPT STYLE. Full papers must be sub-divided into the following sections: 1. Title page, 2. Summary, 3. Introduction, 4. Methods, 5. Results, 6. Discussion, 7. Acknowledgements, 8. References.

Title page should comprise: title of paper, first name(s) and surname of author(s), Institute (affiliation to be indicated by numbers), page heading (running title not more than 67 type-written strokes including spaces), full address of the author to whom the proofs should be sent.

Summary. Each paper should be preceded by a summary of the main points (not more than 200 words).

Key words. Immediately following the summary, up to 5 key words should be supplied for subject indexing. Key words should be taken from the Index Medicus (Medical Subject Headings) or be composed on the same principle.

Footnotes, other than those referring to the title heading, should be numbered consecutively and should be kept to a minimum.

References are to be listed in alphabetical order, are not numbered, and must correspond to citations in the text. They must include: name and initials of the authors, full title of paper, journal as abbreviated in Index Medicus, volume number, first and last page and year of publication, e.g. Baker S.B., Summerson W.H.: The calorimetric determination of lactic acid in biological material. *J. Biol. Chem.* 168: 535–542, 1972. References to monographs should be supplemented by the name of publishers, place of publication and in the case of a conference or symposial proceedings also by the name of editors, e.g. OLNEY J.W.: Neurocytology of excitatory amino acids. In: Kainic Acid as a Tool in Neurobiology. E.G. MCGeer, J.W. Olney P.L., MCGeer (eds), Raven Press, New York, 1978, pp. 95–121.

References should be referred to in the text by the name of author and year of publication, e.g. (Carlsson 1987) or (Schnermann and Briggs 1985). If there are more than two authors, then only the first should be given (e.g. Novak et al. 1989). A reference cited „in press“ should include „accepted by“ with the name of the journal in which it was accepted.

Units. It is necessary to use the Systeme International d'Unites (SI) for the numerical expression of the results of measurements. In cases in which the SI unit is different from the conventional one, the conventional unit should be added in parentheses.

Figures. The number of illustrations should be kept to a minimum required for clarification of the text. All figures (whether photographs, graphs or diagrams) must be sent in triplicate, and are to be denoted on the back in pencil with the author's name, title of the paper and number of the figure. Text in the figures and tables are to be in English, decimal place must be denoted by a point (not comma). Figures should be sharp unmounted glossy photographs or computer-generated laser prints (on a good paper) not larger than 20 × 25 cm. Each figure should be prepared for either single-column width (8 cm), whenever possible, or for double-column width (17 cm). All drawings for reduction to a given size should be drawn and lettered to the same scale. Lettering should be done in indic ink or with graphic arts lettering system. Freehand, typewritten or dot-matrix lettering is not acceptable. Lettering must be proportionate to the size of the figure (not to be less than 2 mm high after the reduction). Each figure must have a legend consisting of a caption and an explanatory text.

