

Toplinski udar

Toplinski udar nastaje kad zataji mehanizam za regulaciju topline koji je smješten u hipotalamusu te prestane znojenje. Kod toga su stanja česta neurološka poremećenja koja uključuju poremećenja svijesti, konvulzije, tremor, ataksiju, dizartriju, pareze, pozitivan Babinskijev znak, različite znakove dekortikacije pa i decerebracije, a sve to može biti popraćeno i abnormalnostima zjenica. Kod obdukcije su upadljivi nalazi edem i kongestija mozga te opsežna petehijalna krvarenja. Zapravo se petehijalna krvarenja nađu u mnogim organima uključujući kožu, pluća, srce, gastrointestinalni trakt, bubrege, pleure i konjunktive. To hemoragično stanje se dugo pripisivalo povećanoj kapilarnoj permeabilnosti, hipoprotrombinemiji i trombocitopeniji koje su se obično opažale. Istom je 1962. Shibolet sa sur. (Shibolet, S., Fisher, S., Gilat, T., Bank, H. i Heller, H.: *New Engl. J. Med.*, 266 [1962] 169) ukazao da kod toplinskog udara postoji hipofibrinogenemija i teška fibrinoliza pa je pretpostavio da je uzrok hemoragičkoj dijatezi zapravo fibrinoliza. Budući da nije bilo intravaskularnih ugrušaka kod obdukcija Shibolet je vjerovao da je fibrinoliza bila primarno zbivanje. Takav zaključak ne mora biti, razumije se, ispravan, budući da se kod obdukcijskih pretraživanja bolesnika s intravaskularnom koagulacijom s udruženom fibrinolizom zbog drugih uzroka često također ne nađu intravaskularni trombi. U svjetlu novih saznanja o konsumpcijskoj koagulopatiji (sindrom defibrinacije, difuzna intravaskularna koagulacija), vjerojatno su trombocitopenija i produženo protrombinsko vrijeme uzrokovani primarnom intravaskularnom koagulacijom s konsumpcijom prokoagulansa pa su fibrinoliza i hemoragijska dijateza zapravo sekundarni fenomeni. Weber i Blakely opisuju bolesnika s toplinskim udarom kod kojeg su laboratorijski nalazi ukazivali na konsumpcijsku koagulopatiju, a hemoragično stanje je uspješno bilo liječeno heparinom. Riječ je o 33-godišnjem muškarcu koji je jednog toplog dana (31°C i 59% zasićenosti zraka vlagom), zapravo 5. dana postojanja sparine u Torontu za vrijeme ručka osjetio jaku žeđ i pio velike količine vode. Nakon toga je osjetio mučninu, bol u trbuhu i grčeve u nogama. Nakon dva sata dobio je dizartriju, nesiguran hod i teturanje. Primljen je u bolnicu u delirantnom stanju, vrlo tople i suhe kože, a rektalno izmjerena temperatura iznosila je 41,7°C. U bolnici je imao vrlo često kopiažno povraćanje i masivne proljeve, a svijest mu se dalje gubila uz povremene epizode decerebracije. Plantarni refleksi povremeno su bili ekstenzornog tipa, dok su duboki tetivni refleksi nedostajali. Zbog konvulzija liječen je barbituratima i paraldehydom. Početni hipovolemički šok sa sistoličkim tlakom od 90 mmHg bio je suzbijan velikim količinama intravenski primijenjene tekućine, elektrolita i kortikosteroida. Na primjenu ledenih omotača i klorpromazina rektalna temperatura se spustila na 37,8°C. Nalazi u likvoru su bili normalni, makar je tlak bio neznatno povišen. U urinu je postojala proteinurija i mikrohematurija, a u krvnoj slici blaga leukocitoza. Ureja u krvi i transaminaze su bile povišene, a tako isto i mokraćna kiselina u serumu. Kalij u serumu bio je nizak, vjerojatno zbog masivnog gastrointestinalnog gubitka tekućine. Nekoliko sati nakon dolaska u bolnicu pojavile su se kod bolesnika mnogobrojne petehije po trupu i ekstremitetima, a ekhimoze i krvarenja supkunjunktivalno. Budući da se pretpostavilo da se radi o hemoragijskoj dijatezi na bazi konsumpcijske koagulopatije, primijenjen je heparin (7.500 j supkutano svakih 6 sati), našto su hemoragijski fenomeni vrlo brzo

nestali. Neurološke abnormalnosti su nakon 36 sati također izčezle. Liječenje heparinom bilo je nastavljeno sve dok se nisu fibrinogen, faktor V, faktor VII i broj trombocita normalizirali.

Kew, Tucker, Bersohn i Seftel su proučavali ponašanje srca i srčane funkcije za vrijeme toplinskog udara, jer tvrde da su takva proučavanja za razliku od proučavanja drugih organa (bubrega, jetre i mozga) kod toplinskog udara rijetko vršena. Malo je do sada bilo dokazanih oštećenja miokarda kod toplinskog udara koji bi se temeljili na nalazima elektrokardiografskog snimanja. Makar je poznato da je aktivnost mnogih serumskih enzima povišena kod bolesnika sa srčanim udarom (Kcw, Mc., Bersohn, I., Peter, J., Wyndham, Ch., Seftel, H. C.: *South Afr. M. J.*, 41 [1967] 530; Shibolet, S., Coll, R., Gilat, T., Sohar, E.: *Quart. J. Med.*, 36 [1967] 525), do sada se nije pokušavalo odrediti da li je ta povišena aktivnost enzima miokardiogenog porijekla odn. da li odražuje oštećenje srca. Autori su poduzeli ispitivanja promjena na srcu kod 26 neselekcioniranih bolesnika za vrijeme toplinskog udara i to na temelju kliničkih nalaza, određivanja aktivnosti serumskih izoenzima te na temelju elektrokardiografskih promjena, a kod umrlih na temelju patološko anatomskih nalaza. Proučavani bolesnici su pripadali plemenu Bantu, a oboljeli su od toplinskog udara za vrijeme jamskih radova u rudnicima zlata u Transvaalu i Orangeu. Svi su bolesnici prije toplinskog udara bili zdravi i nijedan nije bio pretio. Dob im je varirala između 20 i 57 godina. Od 26 bolesnika, 16 su bili potpuno aklimatizirani, dok su 10 bili upravo pod aklimatizacijom kad je došlo do toplinskog udara. Uzrok tog udara koji je zahvatio čak i aklimatizirane radnike autori pripisuju teškom fizičkom radu u ekstremno povišenoj temperaturi i vlazi. Ispitivanja koja su proveli autori pokazala su da je oštećenje srca zahvatilo 17 od 26 Bantu rudara. To oštećenje miokarda autori su dijagnosticirali na temelju povišenja aktivnosti serumske mliječne dehidrogenaze te na temelju elektrokardiografskog nalaza. Značajan porast aktivnosti LDH-1 nađen je kod 69% bolesnika, dok su elektrokardiografski nalazi bili abnormalni kod 58% oboljelih. Te su se elektrokardiografske promjene sastojale uglavnom od sinus tahikardije i nespecifičnih abnormalnosti ST-segmenta i T valova, a bile su reverzibilne, bar koliko se može zaključiti iz ponovnih pregleda nekolicine bolesnika. Nađena je dobra korelacija između enzimatskih i elektrokardiografskih znakova oštećenja srca. Obdukcijski nalazi srca kod dva bolesnika koji su umrli za vrijeme akutne faze toplinskog udara pokazivali su intersticijalni edem i degeneraciju mišićnih vlakana. Iako je oštećenje miokarda zabilježeno kod većine slučajeva, ipak se ne može ustvrditi da bi ta oštećenja miokarda bila toliko teška da bi sama po sebi uzrokovala zatajivanje srca.

Slično ispitivanje kardiovaskularnog sistema u toplinskoj okolini proveli su Ansari i Burch. Ti autori zapravo proučavaju učinke topline i vlage na čovjeka, posebno na kardiovaskularni sistem već više od 25 godina, a njihova se proučavanja dijele na ona koja provode na zdravim ljudima i na ona koja provode na bolesnicima od kardiovaskularnog sistema. Ispitivanja, rezultate kojih objavljuju, provodili su u specijalno konstruiranoj »klimatskoj« sobi u Charity Hospital u New Orleansu. Klinički su promatrana u mirovanju 23 bolesnika s kardijalnom insuficijencijom i to u neutralnoj okolini (21°C, 41% relativne vlage), zatim u toploj i suhoj okolini (32°C, 41% relativne vlage), te u toploj i vlažnoj okolini (32°C, 75% relativne vlage). U toploj suhoj klimi je 15 bolesnika dobilo klinički manifestnu dekompenzaciju srčane insuficijencije, a 18 su dobili takve simptome u toploj i vlažnoj klimi, dvojica među njima uz to i epizode angine pectoris. Elektrokardiografske promjene T valova pokazivalo je 17 bolesnika u obim toplim uvjetima, a 9 su imali značajne promjene u vektor kardiogramima. Venski tlak bio je povišen u obim toplim uvjetima kod 12 bolesnika, a smanjen kod 6 u toploj i suhoj klimi, te smanjen kod 5 u toploj i vlažnoj atmosferi. Kod većine bolesnika se za vrijeme boravka u toploj klimi povisivala tjelesna temperatura, frekvencija pulsa i disanja te krvni tlak. Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima slabije su podnosili toplu i vlažnu nego toplu i suhu klimu, pa je topla i vlažna atmosfera uzrokovala veće opterećenje kardiovaskularnog opterećenja naročito kod bolesnika s uznapredovalom kardiovaskularnom bolešću.

Sohar, Michaeli, Waks i Shibolet prikazuju u Izraelu slučaj toplinskog udara kod mladog, dobro aklimatiziranog muškarca koji je za vrijeme dehidracije sudjelovao u kratkotrajnom fizičkom opterećenju. Klinička slika se sastojala od kome, konvulzija

i vrlo povišene tjelesne temperature (41°C). Riječ je o 19-godišnjem farmeru čija je bolest započela proljevima zbog kojih je sâm obustavio drastično uzimanje hrane i tekućine, misleći da će se time izliječiti, a nastavio je s teškim fizičkim opterećenjima. Nakon jednog takvog opterećenja koje je trajalo 50 minuta bolesnik se srušio u nesvijest. Tada je njegova temperatura, rektalno izmjerena iznosila 41°C. Odmah je poliven hladnom vodom i primijenjena mu je otopina soli intravenski, nakon čega se počeo znojiti. Kod dolaska u bolnicu temperatura mu je još uvijek iznosila 40,7°C, frekvencija pulsa 160 na minutu, a krvni tlak 100/60 mm Hg. Bolesnik je bio i dalje u dubokoj komi, sa spastičkim ekstremitetima i u ekscitaciji. Tetivni refleksi su bili prisutni, Babinsky negativan, koža topla i znojna. Elektroliti u krvi su imali ove vrijednosti: natrij 140 mEq na litru, kalij 4,1 mEq na litru, kloridi 108, ugljični dioksid 20,3 mEq na litru. Hemoglobin je iznosio 15,9 g na 10 ml, a hematokrit 58%. U tamno žutoj mokraći bilo je proteina i granuliranih cilindara. Kod provođenja hlađenja bilo je potrebno davati »litički koktel«, jer je bolesnik drhtao i imao jače ekscitacije, a kasnije je davan i natrijev pentotal. Autori iznose sve detalje liječenja, a na kraju podvlače tri posebna zapažanja kod tog bolesnika: kontinuirano znojenje, kratko trajanje jakog fizičkog napora i blaga okolišna temperatura u kojoj čovjek ne bi očekivao toplinski udar. To sve ukazuje na činjenicu da se toplinski udar razvija kada tjelesna, a ne vanjska temperatura postaje prekomjerna pa kao takva štetna, jer povremeno ljudsko tijelo. Nagli porast tjelesne temperature uzrokovan je nesposobnošću mehanizma odavanja topline da doista i odaje tjelesnu toplinu, bilo zbog poremećenog mehanizma ili zbog prekomjerne topline.

Graber, Reinhold, Breman, Harley i Hennigar prikazuju fatalni toplinski udar kompliciran šokom, septikemijom, anurijom i konsumpcijskom koagulopatijom. Riječ je o 18-godišnjem mladiću koji je na treningu nogometa nakon sprinta kolabirao, makar su i ovdje temperatura okoline i vlaga bili u granicama normale. Prethodni pregledi tog mladića nisu ustanovili nikakve abnormalnosti pa je on zapravo bio potpuno zdrav. Nakon kolabiranja tjelesna temperatura iznosila je 40,6°C peroralno, a krvni tlak 80/20 mmHg, dok je frekvencija pulsa iznosila 140 udara na minutu. Kod pregleda su opaženi stalni konvulzivni trzaji na glavi, rukama i nogama; zjenice su bile uske, a refleksi odsutni. Pokušaji da se smanji hiperpireksija na licu mjesta nisu imali uspjeha pa je bolesnik doveden u bolnicu gdje je tjelesna temperatura iznosila 43,3°C. Kateterizacijom nije dobiven urin, dok je nazogastralnom intubacijom dobivena krvava tekućina. Nakon dva sata hlađenja bolesnikova tjelesna temperatura je spala na 37°C. Unatoč stalne terapije koma i renalna insuficijencija su perzistirali pa je zbog anurije, hiperkalijemije i acidoze započeta hemodijaliza. Zbog sumnje na konsumtivnu koagulopatiju davana mu je svježa krv, svježe smrznuta plazma, fibrinogen i natrijev heparin, ali sve bez uspjeha. Nakon što su dobiveni nalazi krvnih kultura započeta je terapija natrijevim cefalotinom, a osim toga bolesnik je dobio digoksin, izoproterenol i metaraminol ditartarat. Unatoč svojoj terapiji bolesnik je četvrtog dana umro nakon treće epizode fibrilacije ventrikula. Ovaj slučaj fatalnog toplinskog udara bio je, dakle, kompliciran endotoksemijom, hipokomplementemijom, hipoinmunoglobulinemijom i povišenim serumskim lizozimom. Obdukcijски nalazi su odgovarali onima koji se vide kod eksperimentalnog endotoksičnog šoka, a bili su karakterizirani brojnim fibrinskim trombima u arteriolama.

Weber, M. B., Blakely, J. A.: The Haemorrhagic Diathesis of Heatstroke, *Lancet*, 2 (1969) 1190. — Kew, M. C., Tucker, R. B. K., Bersohn, I., Seftel, H. C.: The Heart in Heatstroke, *Amer. Heart J.*, 77 (1969) 324. — Ansari, A., Burch, G. E.: Influence of Hot Environments on the Cardiovascular System, *Arch. Intern. Med.*, 123 (1969) 371. — Sohar, E., Michaeli, D., Waks, U., Shibolet, S.: Heatstroke Caused by Dehydration and Physical Effort, *Arch. Intern. Med.*, 122 (1968) 158. — Graber, C. D., Reinold, R. B., Breman, J. G., Harley, R. A., Hennigar, G. R.: Fatal Heat Stroke, *J. A. M. A.*, 216 (1971) 1195.

D. DIMOV i T. BERIĆIĆ

Diazepam u liječenju otrovanja strihninom

Strihnin se rijetko susreće kao otrov kod akcidentalnih i suicidalnih ingestija, pa još uvijek, unatoč dobrog poznavanja njegovih farmakoloških i toksikoloških svojstava, nema djelotvornog liječenja kod kliničkih otrovanja. Strihnin se još u pojedinim zemljama upotrebljava kao pesticid u poljoprivredi. Tako se npr. strihninski pesticidi još uvijek mogu naći u SAD, dok je njihova upotreba u Vel. Britaniji strogo ograničena posebnim zakonom o jakim otrovima («Cruel Poisons Act»). Međutim, u Velikoj Britaniji se još mogu slobodno dobiti različiti farmaceutski pripravci, različiti »tonici« kao što je npr. Eastonov sirup koji se čak može dobiti i u tabletama i to u dva stupnja jakosti (Martindale's Extra Pharmacopoeia, 1967). Formula A sadrži željeznog fosfata 200 mg, kinin sulfata 50 mg, te strihnin hidroklorida 1 mg, dok je u formuli B polovica svih tih pojedinačnih doza. Tablete s formulom A se vrlo mnogo upotrebljavaju u obliku obojenih dražeja, koje su naročito privlačne za djecu.

Po svom djelovanju strihnin izazivlje ekscitaciju svih dijelova centralnog živčanog sistema, povećavajući stupanj neuronske podražljivosti, što je direktan rezultat inhibicije blokiranja. Zbog toga se živčani impulsi propagiraju. Konvulzije koje nastaju kao posljedica te smanjene inhibicije karakterizirane su toničkom ekstenzijom tijela i svih udova na simetričan način. Ti intermitentni grčevi nastaju na bilo kakav senzorički stimulus, obično kad je koncentracija strihnina niža od one koja podržava toničke konvulzije. Toksički učinci uzrokuju uz to i kontrakcije dijafragmalnog, torakalnog i abdominalnog mišićja, što dovodi do respiratornog aresta. Hipoksemija koja konačno nastaje dovodi do terminalne medularne paralize. Podnošljivost strihnina je različita; čak već i 2 mg mogu dovesti do neugodnosti, a 15 mg uzrokovati smrt. Naprotiv, već je bilo zabilježeno i potpunih ozdravljenja nakon uzimanja čitavog jednog grama pa i više (Thienes, C. H., Haley, T. J.: *Clinical Toxicology*, 4. izd., Kimpton, London, 1964).

Jackson, Diggle i Imelda Bourke, prikazuju nedavno slučaj djeteta u dobi od 18 mjeseci, koje je nađeno u igri s bijelim tabletama od kojih je jednu imalo u ustima; 15 minuta kasnije dijete je vrlo glasno kriknulo i ukočilo se. To ukočenje s povremenim krikovima trajalo je i za vrijeme prevoza u bolnicu, a u bolnici je dijete dobilo konvulzije i respiratorni arest. Reanimacija disanjem usta na usta i vanjskom masažom srca, donekle je popravila stanje ali su se opet povremeno pojavljivali grčevi i respiratorni arest. Za to vrijeme se održavalo prohodne dišne puteve, a davan je stalno i kisik. Za vrijeme konvulzije dijete je bilo pri svijesti, ali je imalo ukočeno lice i opistotonus. U to vrijeme još se nije znao sastav tableta, a diazepam u dozi od 2,5 mg davan subkutano nije doveo do relaksacije, dok je ta ista doza dana intravenski smjesta izazvala relaksaciju. Kad se doznalo da je dijete progutalo tablete Eastonovog sirupa, izvršilo se ispiranje želuca, a zatim je još primijenjena i injekcija desferioksamin mezilata (zbog sadržaja željeza). Kod djeteta je još uvijek neko vrijeme zaostala hiperrefleksija, ali je disanje bilo spontano, pa je davanje umjetnog disanja na intermitentno pozitivan tlak bilo obustavljeno. Autori su izračunali da je dijete moglo progutati između 10 i 20 tableta, što bi odgovaralo dozi od 10–20 mg strihnina.

Nekada je standardno liječenje dugo počivalo na prevenciji konvulzija i na održavanju disanja davanjem različitih depresora centralnog živčanog sistema, koji bi mogli dostatno antagonizirati učinak strihnina. Kasnije se davanje barbiturata intravenski uz endotrahealnu intubaciju s disanjem na intermitentno pozitivan tlak smatralo kao najdjelotvornije. Uspješno djelovanje diazepama kao antikonvulzivnog sredstva istaknuo je Brett 1970. godine (Brett E. M.: *Develop. Med. Child Neurol.* 12 [1970] 655).

Liječenje diazepamom prethodno je bilo objavljeno samo još jednom i to 1969. godine. Heidrich, Karla Ibe i Klinge su opisali slučaj akutnog trovanja jednim strihninskim derivatom i to strihnin-N-oksidihidrokloridom, koji je sastavni dio tableta pod imenom Movellan. Ti autori navode da je u Njemačkoj relativno često otrovanje strihninom upravo iz tog preparata, pa je po njihovim navodima od 1947. godine zabilježeno 14 takvih slučajeva otrovanja Movellanom. U tim tabletama ima 7,5 mg spomenutog strihninskog derivata za odrasle, te 1,5 za djecu. Taj preparat postoji

i u ampulama koje sadrže 10,5 mg acidi strychninici tetrahydrochlorici. Autori su među 4.216 akutnih otrovanja u razmaku između 1957. i 1967. godine liječili i 3 bolesnika s klinički asimptomatskim predoziranjem Movellana, a sada prikazuju 18-godišnju bolesnicu, koja je u svrhu »poticanja cirkulacije« a zbog zaostale menstruacije uzela 5 tableta tog preparata što odgovara dozi od 37,5 mg strihnin-N-oksidihidroklorida. Budući da se nije pokazalo nikakvo djelovanje, jedan sat kasnije je ponovo uzela istu dozu, tako da je sveukupna doza iznosila 75 mg odnosno 1,24 mg na kilogram tjelesne težine. Tri i po sata nakon posljednjeg uzimanja tableta, osjetila je ukočenost obih nogu, a 6 sati nakon prvog uzimanja dobila je spontane grčeve svih ekstremiteta koji su se ubrzo pojačavali, tako da je nakon 2 sata bilo potrebno pristupiti reanimaciji. Autori podrobno opisuju čitav tok otrovanja, a zatim kemijsko-toksikološke analize. Spektrofotometrijskim i kromatografskim ispitivanjima pokazali su da se strihnin nastavlja izlučivati u urinu u količinama koje se još daju kvantitativno odrediti, čak još i 15 sati nakon ingestije tableta, a kvantitativno još i 3 dana kasnije. Nije im uspjelo dokazati strihnin u krvi. Ti su autori očito prvi koji su upotrijebili diazepam u liječenju konvulzija kod otrovanja strihninom, što oni i naglašuju. Diazepam su upotrijebili zbog toga što je njegovo specifično mjesto djelovanja identično s mjestom djelovanja strihnina, samo u antagonističkom smislu. Uz supraspinalno djelovanje na limbički, talamički i hipotalamički sistem, diazepam ima i mišićno-relaksirajuće djelovanje na sprečavanje polisiniptičkih refleksa u području leđne moždine. Doza diazepamima potrebna za liječenje otrovanja strihninom ravna se prema simptomatici. Za zdrave je navodno granica tolerancije diazepamima između 50 i 100 mg na dan. Maksimalna do danas primijenjena doza diazepamima (pro die) iznosi 700–800 mg.

U jednom od najnovijih brojeva Lanceta pišu Hardin i Griggs o liječenju otrovanja strihninom kod jednog 50-godišnjeg pčelara koji se strihninom služio u borbi protiv lasica, a u bolnicu je primljen ubrzo nakon ingestije nepoznate količine strihnina, s generaliziranim konvulzijama koje su se mijenjale sa sačuvanom svijesti te opistotonusom i rizusom sardonikusom. Mnogo se znojio, a disanje mu je bilo ubrzano i teško. Krvni tlak je iznosio 170/100, a puls 120 u min. Bolesniku je odmah po dolasku u bolnicu primijenjen intravenski diazepam u dozi od 10 mg, pa su mu konvulzije prestale za manje od jedne minute. Tada je izvršeno i ispiranje želuca. Daljim pregledavanjima ustanovljeno je da je bolesnik priseban i orijentiran, normalnog mišićnog tonusa, ali s hiperaktivnim refleksima te patelnarnim i Ahilovim klonusom. Doza za održavanje učinka od 10 mg diazepamima svakih 6 sati intramuskularno bila je vrlo djelotvorna, jer se više nisu pojavile konvulzije.

Donedavna se liječenje otrovanja strihninom sastojalo od održavanja disanja i suzbijanja konvulzija s pomoću centralnih depresora kao što su barbiturati kratka djelovanja ili inhalacijski anestetici. Hardin i Griggs misle da je za suzbijanje konvulzija mnogo prikladniji diazepam koji inhibira toničku aktivnost, jer taj spoj, čini se, ima lokalizirani učinak na razini medule spinalis, dakle upravo tamo gdje su i strihninovi učinci najjači [Cook, J., Nathan, P. W.: J. neurol., 5 (1967) 33]. Diazepam je u najnovije vrijeme bio s uspjehom primijenjen i kod onih poremetnja za koje se misli da su posljedica gubitka neuronskog inhibitornog učinka, kao što je tetanus i druga neurološka spastička stanja [Lancet, 2 (1970) 918; Gordon, E. D., Januszko, D. M., Kaufma, L.: Amer. J. Med., 42 (1967) 582]. U jednom od najnovijih brojeva British Medical Journal su Wilson, Donker, Van der Hem i Wientjes istaknuli da su i kod otrovanja litijevim karbonatom mišićnu hiperaktivnost, koja je ukazivala na poremetnju ekstrapiramidnog sistema, uspjeli suzbijati davanjem 15 mg diazepamima intravenski.

Jackson, G., Ng, S. H., Diggle, G. E., Bourke, Imelda: Strychnine Poisoning Treated Successfully with Diazepam. Brit. med. J., 3 (519) 19–71. – Hiedrich, H., Ibe, Karla, Klinge, D.: Akute Vergiftung mit Strychnin-N-oxhydrochlorid (Movellan^R-Tabletten) und ihre Behandlung mit Diazepam. Arch. Toxikol., 24 (1969) 188. – Hardin, J. A., Griggs, R. C.: Diazepam Treatment in a Case of Strychnine Poisoning. Lancet, 2 (1971) 372. – Wilson, J. H. P., Donker, A. J. M., Van der Hem, G. K., Wientjes, J.: Brit. med. J., 2 (1971) 749.

D. DIMOV, T. BERITIĆ

Dijagnoza i terapija otrovanja parakvatom

Dipiridilski herbicidi parakvat (Gramoxone) i dikvat (Reglone) vrlo se mnogo upotrebljavaju svugdje u svijetu za suzbijanje korova i kao tzv. defolijansi prije žetve npr. krumpira i pamuka. Oni imaju neposredno djelovanje na biljke, ali se vrlo brzo inaktiviraju kada su u kontaktu s vlažnom zemljom. Parakvat se upotrebljava i za kemijsku renovaciju oslabljenih pašnjaka, što može čak i smanjiti potrebu za oranjem. Parakvat je u upotrebi u poljoprivredi od 1961. godine, a budući da je toksičan vrlo se brižno pazilo na sigurnost pri radu kod njegove upotrebe. Međutim, ipak je od 1964. godine zabilježeno nekoliko smrtnih otrovanja. Osim jednog bizarnog incidenta gdje je izvršeno samoubojstvo primjenom parakvata putem subkutane injekcije, sva su ostala otrovanja nastala ingestijom herbicida, najčešće akcidentalno lakomislenim pohranjivanjem herbicida u staru, neoznačenu bočicu. Nedavno je opisan i slučaj oštećenja oka, kada su parakvat i dikvat poprskali radnika po oku. Te su slučajeve opisali Cant i Lewis, 1968. godine. Vrlo je rijetka incidencija kožnih reakcija kod ekspozicije parakvatu, što posebno spominje Swan 1967. godine. Zanimljivo je da je s obzirom na oštećenje kože i adneksa zabilježeno već dva puta da parakvat može izazvati promjene na noktima. Prvi put su to opisali Samman i Johnston 1969. godine, i to kod ekspozicije koncentratu Gramoxona ili Reglona Extra koji su sadržavali i parakvat i dikvat. Vrlo je rijetko da razrijeđeni herbicid može izazvati takav učinak na noktima, pa su to u jednom od najnovijih radova opisali Hearn i Keir na Trinidadu. Oni su te promjene na noktima opisali kod 55 osoba među 296 radnika koji su bili zaposleni u prskanju parakvatom na jednoj plantaži šećera na Trinidadu.

Najranija lezija koja se vidjela kod tih radnika bila je bjelkasta, a povremeno žućkasta diskoloracija baze nokta koja je u početku nalikovala na vrlo dobro ograničenu lunulu. Najčešća lezija se sastojala od transversalnih bijelih pruga diskoloracije, koje su pogadale jedan ili više noktata. Zatim bi nastupio progresivni deformitet nokta uz gubitak površine nokta i nepravilno svijanje površine sa stvaranjem sekundarnih rubova i naboravanja. Sve veća nepravilnost i bizarni deformiteti čitavog nokta doveli su konačno do olabavlivanja i do početne separacije nokta, dok se ne bi sav nokat skvrčio i otpao. Uz te promjene na noktima nastale su i hiperpigmentacije oko baze noktata. Sve promjene na noktima ruku, odgovarale su i promjenama na noktima nogu, ali su te posljednje bile uvijek manje izražene. Hearn i Keir razlikuju pet stupnjeva oštećenja nokta: Stupanj I. se sastoji od lokalizirane diskoloracije ili poprečnih pruga bjelkaste diskoloracije, a sve promjene se zbijaju samo na jednom jedinom noktu; stupanj II: poprečne pruge bjelkaste diskoloracije pogadaju dva ili više noktata; stupanj III: deformiranje nokta bilo zbog gubitka njegove površine ili zbog nepravilnih naboravanja površine; stupanj IV: jako izražena nepravilna deformiranost čitavog nokta sa ili bez olabavlivanja nokta uz početak separacije; stupanj V: potpuni gubitak nokta. Makar je svih 55 radnika koji su radili s parakvatom bilo eksponirano i herbicidu »2,4-D« Hearn i Keir smatraju, da je to bilo u vrlo ograničenoj mjeri. Osim toga, promjene na noktima koji su oni zabilježili već su dok sigurno isključive ekspozicije parakvatu vidjeli ranije (1969. godine) i Samman i Johnston, pa je prema tome jasno da su te promjene izazvane parakvatom a ne nekim drugim herbicidom. Istina, kao što je već i spomenuto, kod prijašnjih opažanja bila je riječ o koncentriranom herbicidu. Autori smatraju, da tipična distribucija lezija, koje su pogadale pretežno kažiprst, srednji prst i prstenjak ukazuje izričito da je dolazilo do curenja herbicida iz automatskog držača raspršivača.

Zanimljivo je da Swan koji je 1969. godine opisao potanko medicinska zapažanja kod raspršivača parakvata u Malaji, gdje su radnici bili kontinuirano eksponirani kroz 6 dana u nedjelji radeći na plantažama gume, nije opazio nikakvih promjena na noktima, makar su uvjeti rada bili vrlo nepovoljni, s vrlo visokom ekspozicijom. Hearn i Keir uspoređuju svoje radnike sa onima koje je opisao Swan 1969. godine dajući najrelevantnije podatke za obje grupe u obliku tablice. Ono što u toj tablici upada u oči je veće razrjeđenje parakvata kod radnika u Malaji, a i ekspozicija je kod radnika na Trinidadu bila nešto kraća, makar je sveukupna količina primijenjenog parakvata na Trinidadu bila prema srednjoj vrijednosti veća. Osim toga, Swanova

opažanja su vršena na selekcioniranom timu od 6 radnika-raspršivača, koji su bili strogo nadzirani i brižljivo pregledavani. Hearn i Keir misle, da u njihovim slučajevima, zbog činjenice što u prethodne dvije sezone prskanja periodičkim pregledima radnika nikada ništa patološko nije bilo otkriveno, nije bilo dovoljne pažljivosti i nadziranja tehničke zaštite rada. Staviše, nije radnicima bilo omogućeno ni osnovno pranje ruku nakon posla. Isto tako je i standard osobne individualne higijene bio nizak. Što se tiče koncentracije herbicida brzim isparivanjem iz vodene baze, treba imati na umu, da je unatoč toploj klimi (srednja temperatura 29°C!) taj faktor bio znatno ograničen visokom relativnom vlagom (80-90%). Pojava tako učestalih oštećenja nokata ukazuje na potrebu da se stalno vrše periodički zdravstveni pregledi, čak i kod radnika koji su eksponirani razrijeđenom preparatu. Zanimljivo je, da su oni rijetki pojedinačni slučajevi gdje je nokat bio oštećen na nozi zabilježeni kod onih radnika, koji su nosili gumene čizme, što je opet ukazivalo da je moralo doći do slijevanja sredstva u čizme, a to bi mogao biti znak nedovoljne pažljivosti za vrijeme primjene herbicida. Čini se da su takve promjene na nožnim noktima bile već i prije zapažene kod bosonogih radnika-raspršivača u Keniji. Hearn i Keir ističu da nije bilo ni krvarenja iz nosa ni iritacija oka, makar je Swan 1969. godine opisao takve promjene čak kod gotovo polovice eksponiranih. Ti autori na kraju ističu, da u diferencijalnoj dijagnozi treba naročito uzeti u obzir traumu, koja također može uzrokovati slične transverzalne nabore.

Posebno su zanimljivi pokusi za kliničko sprečavanje resorpcije parakvatom iz gastrointestinalnog trakta davanjem adsorbencija. Clark je u travnju ove godine objavio da mu je uspjelo davanjem tzv. Fullerove zemlje i bentonita kod životinja spriječiti resorpciju parakvata i prevenciju sistemnog otrovanja, ako su ta sredstva dana ubrzo nakon ingestije. Clark je čak našao da su obje te tvari djelotvornije nego samo ispiranje želuca. Fullerova zemlja koja se sastoji od kalcijeva montmorilonita i sub-bentonita bila je čak djelotvornija kad se uspoređivalo rezultate davanja i tog preparata i bentonita; ta Fullerova zemlja se i bolje sprema u suspenziji. Minerali kaolin, decalzo, i amberlit imaju, naprotiv, vrlo mali učinak.

Na temelju tih Clarkovih ispitivanja Browne je pripremio 300-gramske omote čiste Fullerove zemlje, sterilizirane kod 150°C, pa ih pohranio u tvornicama gdje se izrađuje parakvat. Ta je radna mjesta osigurao i na taj način što je dao upute za upotrebu tako spremljenog parakvata tvorničkom zdravstvenom osoblju. U slučaju da je potrebno liječenje Browne preporuča da se jedna litra vode doda jednome omotu Fullerove zemlje, te da se potresuje kroz jedan minut, da nastane suspenzija. Nakon što se ispere želudac, suspenzija će proći kroz želučanu sondu, koja treba da ima široke otvore. Kod djece kojima je sonda uža, biti će katkada potrebna još razrednija suspenzija. Treba davati takav adsorbens sve dok ga bolesnik podnosi. Ako se unaprijed vidi da će biti kasno ispiranje želuca, treba izazivati povraćanje pa istom potom davati suspenziju. Sama Fullerova zemlja nema nikakvog toksičkog učinka, a jedina posljedica uzimanja su obilne stolice.

Ako postoji sumnja da li je uopće parakvat bio resorbiran, Browne preporuča jednostavne testove u mokraći koji se mogu izvršiti unutar 48 sati nakon eventualne resorpcije. Jednom uzorku od 25 ml mokraće dostatno je dodati svježe pripremljene 1%-tne otopine natrijeva ditionita u N/10 natrijeva hidroksida da se alkalizira urin (obično je dostatno 10 ml). Ista količina N/10 natrijeva hidroksida se doda drugom uzorku od 25 ml mokraće što služi kao kontrola. Ako je prisutan parakvat odmah nastaje promjena boje na zeleno-plavkastu. Taj će test otkriti parakvat sve do razine od 1 ppm (0,1 mg na 100 ml) u mokraći, a ako se upotrebljava normalna umjesto N/10 otopina natrijeva hidroksida do razine od 10 ppm (1 mg na 100 ml), u sadržaju želuca. Ako testovi mokraće ispadnu negativni u prvih 48 sati posve je sigurno da parakvat nije bio resorbiran u količinama koje bi bile dostatne da izazovu sistemske učinke. Ako je test bio pozitivan treba povremene uzorke mokraće podvrgnuti daljnjoj kvantitativnoj analizi kroz prvih 48 sati, jer to može poslužiti kao dobra orijentacija za konačnu prognozu.

Do sada je Fullerova zemlja bila kao suspenzija dana nekolicini ljudi koji su tvrdili da su u ustima imali nešto malo tekućeg parakvata. Oni su usta ispirali s tom suspenzijom, a nekima je dano i da je progutaju. Browne citira osobno saopćenje McGeowna koji je upotrijebio bentonit u dva slučaja, ali je kod njih između ingestije parakvata i bentonita prošlo oko 2 sata; oba su bolesnika kasnije umrla.

Bullivant, C. M.: Accidental Poisoning by Paraquat: Report in two Cases in Man, Brit. med. J., 1 (1966) 1272. - *Almog, C., Tal, E.*: Death from Paraquat after Subcutaneous Injection, Brit. med. J., 3 (1967) 721. - *Swan, A. A. B.*: Paraquat Poisoning, Brit. med. J., 4 (1967) 551. - *Campbell, S.*: Death from Paraquat in a Child, Lancet, 1 (1968) 144. - *Cant, J. S., Lewis, D. R. H.*: Ocular Damage due to Paraquat and Diquat, Brit. med. J., 2 (1968) 224. - *Matthew, H., Logan, A., Woodruff, M. F.A., Heard, B.*: Paraquat Poisoning - Lung Transplantation, Brit. med. J., 3 (1968) 759. - *Samman, P. D., Johnston, E. N. M.*: Nail Damage Associated with Handling of Paraquat and Diquat, Brit. med. J., 1 (1969) 818. - *Swan, A. A. B.*: Exposure of Spray Operators to Paraquat, Brit. J. industr. Med., 26 (1969) 322. - *Wilkinson, U.*: Ecological Effects of Diquat, Nature, 224 (1969) 618. - *Masterson, J. G., Roche, W. J.*: Another Paraquat Fatality, Brit. med. J., 2 (1970) 482. - *Clark, D. D., Hurst, E. W.*: The Toxicity of Diquat, Brit. J. industr. Med., 27 (1970) 51. - *Hearn, C. E. D., Keir, W.*: Nail Damage in Spray Operators Exposed to Paraquat, Brit. J. industr. Med., 28 (1971) 399. - *Browne, R. D.*: Treatment of Paraquat Ingestion, Brit. med. J., 3 (1971) 580. - *Clark, D. G.*: Inhibition of the Absorption of Paraquat from the Gastrointestinal Tract by Adsorbents, Brit. J. industr. Med., 28 (1971) 186.

D. DIMOV