

Liječenje otrovanja organofosforim pesticidima

U jednom od najnovijih brojeva američkog časopisa The Journal of the American Medical Association objavilo je Vijeće za medicinu rada (Council on Occupational Health) članak o prevenciji i liječenju otrovanja »organofosfatima«. Budući da je nedavno i u evropskom medicinskom tisku izašlo nekoliko članaka o istoj temi smatramo vrijednim prikazati ta najnovija uputstva, mišljenja i iskustva.

Kako je poznato ti su spojevi u širokoj upotrebi kao insekticidi i svi su inhibitori holinesteraze u različitu stupnju. Svi oni mogu penetrirati kroz intaktnu kožu, ali u tjelesnim tkivima ne akumuliraju kao što to čine mnogo organoklorni pesticidi kao, uostalom i drugi klorirani ugljikovodici. Organofosfati ne persistiraju u okolišu, tj. nakon primjene se brzo rastvaraju u relativno netoksične supstancije. Konačno, svi su u stanju izazvati akutna otrovanja ako se resorbiraju u dostatnim količinama. Klinička slika je slična kod otrovanja bilo kojim od tih spojeva pa se i dijagnoza, a tako isto i liječenje i prevencija mogu prikazati za čitavu grupu. Prema otrovnosti Vijeće dijeli sve organofosforne pesticide u četiri grupe: najopasniji, opasni, manje opasni i najmanje opasni. Vrijedno je spomenuti i stavove Vijeća u dijagnostici tih otrovanja. Dijagnoza intoksikacije organofosfatima, kaže se u saopćenju, temelji se primarno na definitivnom anamnestičkom podatku o ekspoziciji šest ili manje sati prije početka bolesti i na kliničkim manifestacijama »difuzne parasimpatičke stimulacije«. Laboratorijska verifikacija se pak temelji na nalazu depresije aktivnosti holinesteraze u plazmi i eritrocitima do koncentracije koja je bitno (50% ili više) ispod vrijednosti prije ekspozicije ako su te bile negdje zabilježene. Ako tih vrijednosti prije ekspozicije nema, mogu se upotrijebiti granične vrijednosti iz tog laboratorija. Ima, naime, mnogo različitih metoda za određivanje aktivnosti holinesteraze u krvi i uz svaku od metoda postoje različite granične vrijednosti i različite jedinice izražavanja rezultata. Po Michelovoj metodi normalni je raspon aktivnosti holinesteraze u eritrocitima 0,39 do 1,02 za muškarce i 0,34 do 1,10 za žene. Normalni raspon aktivnosti holinesteraze u plazmi je 0,44 do 1,63 za muškarce, a 0,24 do 1,54 za žene. U stvarnoj praksi test s holinesterazom često je vrijedniji za potvrdu nego za postavljanje dijagnoze, jer kod težih otrovanja kliničaru daleko češće preostaje da se osloni na svoj klinički utisak i na podatke o ekspoziciji nego da čeka laboratorijske nalaze. Početni znakovi otrovanja su glavobolja, mučnina, povraćanje, znojenje, zamagljen vid, slabost, proljev, bol u trbuhu i blijedilo. Kod težih otrovanja mogu se nadovezati dispneja, salivacija, suzenje, mišićne fascikulacije, konvulzije, cijanoza, šok, aritmija srca, koma i smrt. U slučaju blagog otrovanja određivanje aktivnosti holinesteraze može biti odlučno u postavljanju dijagnoze.

Liječenje otrovanja organofosforim pesticidima kreće se između jednostavnog uklanjanja iz ekspozicije kod vrlo bogatih otrovanja do vrlo rigoroznih mjera suportivne i antidotne terapije. Kod umjerenih do teških otrovanja zbog plućnih afekcija može postojati potreba za umjetnim disanjem metodom pozitivna tlaka. Mora se voditi briga i o odstranjivanju sekreta i o održavanju prohodnosti dišnih putova. Katkada će biti potrebno primijeniti i natrijev tiopental. Ne treba zaboraviti da smrt često nastaje zbog slabosti respiratorne muskulature i istodobnog prekomjernog nakupljanja sekreta u respiratornom traktu. Čim se svlada cijanoza treba odmah intravenski primijeniti 2 do 4 mg atropina, što je deseterostruka doza od one doze koja se obično daje kada je atropin potreban zbog drugih internističkih indikacija. Tu dozu treba ponavljati svakih 5 do 10 minuta sve do znakova atropinizacije (suha, crvena koža, tahti-

kardija čak do 140 u min. i dilatacija zjenica). Blagu atropinizaciju treba zatim podržavati bar 24 sata. Kod cijanotičkog bolesnika je atropin kontraindiciran jer može izazvati fibrilaciju ventrikula. Iako je atropin najbolji antidot, pogotovu ako liječenje treba nastaviti kroz više od jednog ili dva dana, može se upotrijebiti pralidoksim klorid (Protopam) koji »upotpunjuje atropin i ubrzava reaktivaciju holinesteraza«. Kod odraslih ga valja primijeniti zajedno s atropinom u umjerenim do teških slučajevima i to intravenski u početnoj dozi od 1 g brzinom koja ne prelazi 500 mg na minutu. Nakon jednog sata indicirana je druga doza od 1 g ako se slabost mišića nije oporavila od prve doze. Kod težih ekspozicija doze mogu biti podvostručene. Za djecu doza pralidoksima iznosi 25 do 50 mg na kg tjelesne težine. Liječenje pralidoksimom će biti najdjelotvornije ako se daje u početku otrovanja, unutar prvih 24 sata nakon otrovanja, jer je njegova djelotvornost nakon 36 ili 48 sati problematična. Ipak, kad je na vrijeme započelo davanje antidota može se slobodno kazati da su zajedno davani ti antidoti djelotvorniji nego svaki sam za sebe. Morfij, aminofilin i fenotiazini su specifično kontraindicirani kod otrovanja organofosforinim pesticidima.

Od vrlo velike važnosti je dekontaminacija otrovanog pa se mora provoditi ispiranje želuca i primjena saliničkih katartika, ako je otrov uzet peroralno. Kontaminirana odjeća se mora smjestiti svući, a koža oprati obilnim količinama sapunice i vode najbolje pod tušem ili bar uronjavanjem čitavog tijela u vodu. Na kraju izlaganja o liječenju autori podvlače činjenicu da je atropin antagonist za muskarinske učinke (tj. za anoreksiju, mučninu, povraćanje, abdominalne grčeve, znojenje, slinjenje, uske zjenice, edem pluća i cijanozu), a nema djelovanja na nikotinske (fascikulacija i slabost mišića), pa i »potpuno atropiniziran bolesnik« može umrijeti od respiratorne insuficijencije!

U nekoliko publikacija u Deutsche medizinische Wochenschrift dovodi se u pitanje vrijednost obidoksima (bis-4-hidroksiiminometil-piridin-metil-eter-diklorida, Toxogonina) kao specifičnog antidota kod otrovanja organofosforinim pesticidima. Heitmann i Felgenhauer prikazuju tri slučaja otrovanja kod kojih se, doduše, testiranjem in vitro ustanovilo da je Toxogonin reaktivirao gotovo potpuno inhibiranu holinesterazu. U prvom slučaju riječ je o 46-godišnjem bolesniku koji je otprilike 30 minuta nakon ingestije letalne doze pesticida E 605 primljen u bolnicu u besvjesnom stanju. Nakon injekcije visokih doza atropina opće stanje tog bolesnika bilo se poboljšalo pogotovo i nakon što je suzbijena metaboličko-respiratorna acidoza te primjenjeno umjetno disanje. Kako je Toxogonin in vitro pokazao dobro djelovanje sa serumom bolesnika aplicirano mu je 13 ampula tog antidota, ali unatoč toga bolesnik je umro 22 sata nakon uzimanja otrova. U drugom slučaju je 41-godišnja bolesnica primljena u bolnicu 45 minuta nakon ingestije letalne doze E 605 također u besvjesnom stanju. I kod te bolesnice je reanimacijom suzbijena apneja, a srce ponovno započelo radom, pa joj je davan atropin u velikim dozama; Toxogonin je primijenjen i kod te bolesnice na osnovu pozitivnog testa in vitro, ali in vivo nije ni kod nje postignuta reaktivacija holinesteraze pa je bolesnica umrla 84 sati nakon uzimanja otrova. U trećem slučaju je 45-godišnji bolesnik popio u svrhu suicida čitavu bocu pesticida PFU 26 (Triumphos). Povraćanjem i ispiranjem želuca uklonjen je dio otrova, ali je ipak nekoliko sati kasnije došlo do poremećenja svijesti, cirkulacijskog kolapsa i lagane metaboličke acidoze. Stalnim davanjem atropina došlo je postepeno do poboljšanja. Holinesteraza, u početku maksimalno inhibirana, postepeno je kroz dalji boravak rasla, ali dvije ampule Toxogonina primijenjene drugog dana terapije dovele su samo do neznatnog porasta aktivnosti. U isto vrijeme mogla se dokazati esterolitička aktivnost u mokraći. Diskrepancija između dobrog djelovanja Toxogonina na reaktivaciju holinesteraze in vitro prema onoj in vivo bila je već i prije opažena [Prinz, H. K.: Dtsch. Acrztbl., 64 (1967) 1845], a objašnjava se esterolitičkim djelovanjem Toxogonina.

O liječenju otrovanja »alkilnim fosfatima« pišu i Kunst, Collard, Heitmann, Möbius i Ritter u istom časopisu i to na temelju iskustva kod 60 slučajeva liječenih u vremenu između 1954. g. i kraja ožujka 1970. g. Oni podvlače da su otrovanja organofosforinim spojevima posljednjih godina u porastu: od 60 otrovanja u 16 godina čak ih je 5 bilo u prva tri mjeseca 1970. godine, i to svih pet po život vrlo opasnih; kod 3 od tih bolesnika znakovi otrovanja su se gubili uz pomoć liječenja atropinom i istovremenim umjetnim disanjem, dok je kod ostala dva trebalo čak oko 4 sedmice da se

postigne oporavak, a uz to i vrlo visoka doza atropina. Jedan od tih bolesnika je primio čak 2524,5 mg a drugi još i više, 4037,5 mg atropina. Kazuistički prikaz oba ta bolesnika daju autori in extenso. Kod prvoga se radilo o 39-godišnjem muškarcu, koji je u suicidalnoj namjeri uzeo 250 ml Folidol ulja, što odgovara otprilike dozi od 25 g parationa. Kod primitka u bolnicu taj je otrovani bio u komi, s vrlo jakom cijanozom, plućnim edemom i bez spontanog disanja, bez pulsa ali s ekstremno uskim zjenicama. Terapijski je izvršeno ispiranje želuca, davanje umjetnog disanja i visokih doza atropina, zatim suzbijanje izražene metaboličke acidoze. U toku bolesti javljale su se prolazne poremetnje u ritmu srca. U drugom slučaju riječ je o 46-godišnjoj ženi koja je također u svrhu samoubojstva uzela 25-30 ml E 605. Primljena je u kliniku u besvjesnom stanju s nepravilnim disanjem, nemjerljivim tlakom i uskim zjenicama. U svrhu terapije primijenjeno joj je umjetno disanje, vrlo visoke doze atropina, sredstva za suzbijanje metaboličke acidoze, a osim toga joj je prethodno izvršeno i obilno ispiranje želuca.

U diskusiji Kunst i sur. razmatraju općenito pitanje liječenja pa kažu da je za ishod otrovanja odlično davanje atropina. Atropinom se, ako je u visokim dozama, ne postiže samo uklanjanje muskarinskih učinaka nego se, po njihovim riječima, poboljšava i stanje svijesti. Staviše, ako se atropin ne dozira u dostatnim količinama poremetnje svijesti se čak i produbljuju. Dostatnim atropiniziranjem pak mogu se, po iskustvu Kunsta i sur., vlastiti mišićni refleksi opet uspostaviti, a tonus povisiti. Ti autori naglašuju da u potrebnoj atropinizaciji širina zjenica sama po sebi nije jedini pouzdan kriterij. Uostalom, za atropinizaciju nema fiksne sheme, već se valja stalno orijentirati prema časovitoj kliničkoj slici pa se npr. kod pogoršanja simptoma doza mora povisiti. Liječenju prolaznih ali opasnih poremećenja ritmike srca, koju su autori zabilježili kod 13 od 60 svojih bolesnika, posvećuju naročitu pažnju. Davanje orciprenalina (Alupent) uz atropin kod nekoliko je otrovanih uspješno suzbilo aritmije, dok je kod jednog 59-godišnjeg bolesnika koji je bio otrovan Metasystoxom R a koji je imao vrlo opasnu tahiaritmiju čak s frekvencijom od 230/min. davanje ajmalina (Gilurytmal) bilo djelotvorno.

Kunst i sur. se posebno osvrću na davanje »supstancija za reaktiviranje holinestera«. Kod sada opisanih 5 bolesnika oni te supstancije nisu primijenili zato što su »na temelju svojih iskustava te nakon analize 30 najtežih slučajeva otrovanja alkilnim fosfatima, od kojih su 14 dobili bilo obidoksim (Toxogonin) bilo pralidoksim (PAM) došli do uvjerenja da dodatno liječenje sa supstancijama koje reaktiviraju holinestera ne pruža za sada nikakve odlučne prednosti«. Uz to navode i slična iskustva iz literature [Crowley, W. J., Johns, T. R.: Arch. Neurol., 14 (1966) 611; Stoeckel, H., Meinecke, K. H.: Arch. Toxikol., 21 (1966) 284]. Tok kliničke slike otrovanja kod uzimanja velikih količina organofosfornih pesticida jasno pokazuje, kažu autori, da unatoč svim mjerama eliminacije otrova, još danima dolazi do »naknadne resorpcije i mobilizacije iz privremenih depoa«. Tome nasuprot stoji relativno vrlo kratko poluvrijeme od cigla dva sata koje ima Toxogonin, supstancija s malom molekularnom težinom, koji ima, prema tome, vrlo ograničeno djelovanje. Na kraju autori još jednom ističu da je liječenje njihovih posljednjih 5 bolesnika koje prikazuju kao teška otrovanja bilo uspješno i bez davanja Toxogonina.

U istom broju časopisa iznose Boelcke, Butigan, Davar, Erdmann, Gaaz i Nenner »nova iskustva kod toksikološki kontrolirane terapije jednog neobično teškog otrovanja Nitrostigminom (E 605 forte)«. Riječ je o 48-godišnjoj bolesnici koja je uzela 70 ml E 605 forte što odgovara 35 g nitrostigmina. Preračunato na tjelesnu težinu bolesnice (65 kg) proizlazi da je bolesnica uzela 540 mg nitrostigmina na kilogram težine, a već se količina od 5-10 mg na kg smatra kod ljudi smrtnom dozom. Kod primitka u bolnicu postojala je jaka salivacija, teško disanje i znatna cijanoza. Budući da je otrov bio poznat odmah je dobila 6 ampula atropina (po 0,5 mg) i jednu ampulu Toxogonina (250 mg) intravenski. Ispiranjem želuca dobili su se ostaci hrane i smrdljiva sivo-plava tekućina. Stanje se nakon dva sata od početka terapije bitno poboljšalo, jedino je zaostala visoka hipertenzija od 210/140 mm Hg. tahikardija od 150/min. i negativni mišićna refleksi. Do 24 sata primila je daljih 19 ampula atropina i jednu Toxogonina. Međutim, drugog dana liječenja došlo je do znatnog pogoršanja disanja pa je ponovno intubirana i stavljena »na respirator«, a primijenjen je opet

atropin i Toxogonin pa dolazi opet do poboljšanja, a zaostaje jedino bronhospazam. U krvi se pojavila jaka acidoza pa je odmah dana infuzija s natrijevim bikarbonatom (4% 900 ml) nakon čega dolazi ponovno do poboljšanja. Uz to je vršeno ispiranje želuca svaka dva sata uz stalne toksikološke analize dobivenog sadržaja. Prehrana je vršena intravenskim infuzijama hranjivih tekućina (Laevosan Sterofundin, Aminofusin), a propagiranje izlučivanja mokraćne furosemidom, spironolaktonom i Osmofundinom. Kasnije je došlo do jakog pada kalija, porasta transaminaza i ponovnog jakog pada aktivnosti hlinesteraza pa je primijenjena i ekssangvinotransfuzija. Plinsko-kromatografska ispitivanja sadržaja želuca pokazala su da je još osmog dana bolesti bilo u želučanom sadržaju nitrostigmina. Nakon ponovne ekssangvinotransfuzije došlo je ponovno do poboljšanja. Budući da je aktivnost hlinesteraza 18. dana otrovanja ponovno jako opala opet je primijenjen Toxogonin, ali je sutradan unatoč toga morala biti dana i treća ekssangvinotransfuzija. Nakon toga dolazi postepeno do konačnog ozdravljenja.

Među toksikološkim ispitivanjima u prikazu ovog slučaja otrovanja valja posebno naglasiti određivanje aktivnosti acetilholinesteraze u toku otrovanja. Ono je vršeno titrimetrijskom metodom po Nenneru [Nenner, M.: Z. klin. Chem., 8 (1970) u tisku]. Prvo je određivanje izvršeno istom 16 sati nakon uzimanja otrova, a pokazalo je vrijednost od 65% od normalne, ali tada je bilo već dano 750 mg Toxogonina. Međutim, nakon davanja tog spoja nije se aktivnost hlinesteraze u serumu uopće mogla odrediti, a kako se s Toxogoninom samo u rijetkim slučajevima može reaktivirati, valja zaključiti da je i aktivnost u eritrocitima prije Toxogonina bila potpuno inhibirana. Trećeg dana liječenja zabilježena je slaba djelotvornost reaktiviranja hlinesteraze djelovanjem Toxogonina, jer je u eritrocitima spala na 16% od normale (kritična vrijednost je 30% od normale). Tog je dana ponovno primijenjen Toxogonin pa je aktivnost porasla na 27% od normale, ali je četvrtog dana spala opet na 8%, a istom je davanjem ekssangvinotransfuzije opet porasla na 49% odnosno 43% od normale. U toku dva iduća dana opet je spala na 5%, a davanjem Toxogonina porasla na 16%, da opet spade do nule, a istom davanjem treće ekssangvinotransfuzije poraste na 35%. Točno tako su se kretala i klinička pogoršanja odnosno poboljšanja. Kod posljednje ekssangvinotransfuzije je konačno aktivnost hlinesteraze od 0 vrijednosti porasla na 70% što je dovelo do konačnog ozdravljenja. To pokazuje, zaključuju autori, da se Toxogoninom u mnogim slučajevima aktivnost hlinesteraze ne može reaktivirati.

Council on Occupational Health: Organophosphate Poisoning, J. A. M. A., 216 (2131) 1971. – Heitmann, R., Felgenhauer, K.: Die esterolytische Wirkung von Bis-[4-hydroxyiminomethyl-pyridinium-(1)methyl]-äther-dichlorid (Toxogonin), Dtsch. med. Wschr., 94 (1969) 224. – Kunst, H., Collard, W., Heitmann, R., Möbius, W., Ritter, U.: Ueber die Behandlung von Alkylphosphatvergiftung, Dtsch. med. Wschr., 95 (1970) 2513. – Boelcke, G., Butigan, N., Davar, H., Erdmann, W. D., Gaaz, J. W., Nenner, M.: Neue Erfahrungen bei der toxikologisch kontrollierte Therapie einer ungewöhnlich schweren Vergiftung mit Nitrostigmin (E 605 forte), Dtsch. med. Wschr., 95 (1970) 2516.

D. DIMOV

Pneumokonioza uzrokovana tvrdim metalom

U prosincu prošle godine (1970.) objavljena su dva rada o pneumokoniozi nastaloj kod rada s tvrdim metalom. U prvoj publikaciji Dorsit, Girard, Rousset, Brune, Wiesendanger, Tolot, Bourret i Galy opisuju prvo jednog radnika koji je radio pet godina na izradi pločica od tvrdog metala, koji se sastoji uglavnom od tungstenovog karbida i kobalta. Taj j radnik istom nakon 5-godišnje ekspozicije došao autorima na promatranje, makar je već tri godine nakon početka ekspozicije počeo dobivati suhi kašalj nakon čega mu je disanje počelo bivati sve teže, pa kad se dispneja javljala i u mirovanju, morao je povremeno napuštati posao. U posljednje dvije godine izgubio je 7 kilograma na težini. Ipak, opće njegovo stanje je kod dolaska u bolnicu bilo dobro, temperatura nije bila povišena, sedimentacija eritrocita je bila uredna, a tako isto i

njegov auskultatorni plućni nalaz. Tada je rentgenska snimka njegovih pluća pokazivala difuznu retikulaciju s vrlo sitnom nodulacijom. Funkcionalno ispitivanje pluća ukazalo je na »čisto restriktivnu smetnju ventilacije, desaturaciju oksihemoglobina te hipokapniju, ali normalni kapacitet difuzije«. Nakon prve hospitalizacije bolesnik je liječen kortikosteroidima, pa je došlo do takvog poboljšanja da se povratio čak na isto radno mjesto; istom nakon ponovne pojave respiratornih simptoma premješten je na drugo radno mjesto. Kasnija funkcionalna ispitivanja pluća pokazala su poboljšanje, jer nije bilo smetnja restrikcije već samo znakova kronične hiperventilacije. Drugi bolesnik je 14 godina nakon početka ckspozicije dobio suhi kašalj, progresivnu dispneju kod napora, pa čak i kod hodanja po ravnome s navodima da je u posljednju godinu dana izgubio 10 kilograma na težini. Kod primitka u bolnicu nađeno je da je osrednjeg općeg stanja, dok je auskultacija pluća bila u granicama normale. Međutim, rentgenska snimka pluća otkrila je obostrano, naročito bazalno, maglušaste sjene. Funkcionalno ispitivanje pluća ukazalo je na veće restriktivne smetnje ventilacije, normokapniju i sniženu difuziju. Postavljena je dijagnoza difuzne intersticijalne fibroze pluća. I taj je bolesnik dobivao kortikosteroide kroz dva mjeseca, nakon čega mu se stanje lagano poboljšalo. Međutim, u daljnjem promatranju, dvije godine kasnije, i ventilacione i subjektivne smetnje se pogoršavaju, a bolesnik gubi daljnjih 8 kg na težini. Kod trećeg bolesnika, uposlenog 13 godina kod istog rada i u istom poduzeću kao i prethodna dva, postojala je povremena dispneja kroz gotovo 12 godina, a posljednje 3-4 godine vrlo jaki recidivi bronhitisa zbog kojih je često napuštao radno mjesto. Posljednje tri godine izgubio je 4 kg na težini. Zbog tih smetnja autori su pregledali i tog bolesnika pa su našli rentgenskom snimkom pluća retikulo-mikronodularne promjene, a ispitivanjem plućne ventilacije »čiste restriktivne smetnje ventilacije« s normokapnijom i sniženom difuzijom. Analizirajući radna mjesta autori su našli znatnu količinu prašine, ali ističu da su samo tri bolesnika od populacije radnika koja broji 380 osoba, oboljela od pneumokonioze uzrokovane tvrdim metalom. Autori su posebno obradili pitanje koncentracije prašine na radnim mjestima pa su utvrdili da je bila jako povišena i to ne samo u uzorcima uzetim u samom snopu emitirane prašine (62,3 za stroj zvan Blohms, a 13,4 za stroj zvan Loewe, nego isto tako i na rubu snopa (9,2 za stroj Blohms, a 16,8 na 0,30 metra za otvor kartera na stroju Agathon). Broj čestica na litru zraka manjih od 3 mikrona bio je naročito povišen u snopu prašine stroja Blohms i iznosio je 5.600.000, a kod stroja Loewe 1.500.000. Sva su mjerenja vršena iz uzoraka uzetih u visini usta radnika. Kemijska analiza prašine pokazala je da u njoj nema slobodnog silicija već kobalta i tungstena. U anketi koja je obuhvatila 29 od 380 najekspoziranih radnika i kojom su autori otkrili treći opisani slučaj, našli su brojne respiratorne smetnje među njima najčešće suhi, iritativni kašalj kod 15 od 29, a dispneju kod 9; zanimljivo je da je ta dispneja nestajala čim bi radnici prekinuli posao bar na dva dana. Autori ovog prikaza daju vrlo opširan pregled literature od prvih opisa pneumokonioze tvrdih metala do danas.

U drugom, nešto kasnijem saopćenju spominju Scherrer, Parambadathumalail, Bürki, Senn i Zürcher u prvom redu nedavnu publikaciju švicarskih liječnika socijalnog osiguranja o pojavi pneumokonioze uzrokovane tvrdim metalom u Švicarskoj [Reber, E., Burckhardt, P.: *Respiration*, 27 (1970) 120]. Do sada je u Švicarskoj u svemu ta pneumokonioza dijagnosticirana kod 10 bolesnika i svi su prijavljeni socijalnom osiguranju. Od tog broja su sadašnji autori promatrali 3 bolesnika u toku posljednjih 6 godina. Budući da je kod sva tri bolesnika bolest imala drugačiji tok, a u jednom je slučaju dijagnoza potvrđena i histološki odnosno histokemijski preko biopsije pluća, autori kažu da su smatrali vrijednim da svoja opažanja podrobnije prikažu. U prvom slučaju riječ je o 34-godišnjem radniku koji je 3 godine radio kao tokar u tzv. bidurit-odjeljenju gdje je bio češće izložen prašini kobalta, wolframa (tungstena), titana, tantala i niobija odn. njihovih oksida i karbida. Od onda je opetovano oboljevaao na astmatičkim napadima i upalama pluća. U srpnju 1964. god. dobio je naročito jaki kašalj, s ispljuvkom te uz to jaku dispneju, ali su mu u kolovozu te iste godine sve te smetnje nestale čim je otišao na godišnji odmor; međutim, kod ponovnog preuzimanja istog posla sve su se smetnje ne samo pojavile nego i pogoršale. Rentgenski je tada nađena obostrana slika finog retikularno-milijarnog zasjenjenja poput vela (»retikulär-miliaren Verschleierung«). Na plućima su se čuli obilni vlažni nezvučni hropci i

pojačani drugi pulmonalni ton. Plućna funkcija bila je teško restriktivno poremećena, difuzijski kapacitet za kisik u mirovanju umjereno snižen, ali je postojala vrlo izražena radna hipoksemija. Od ljeta 1966. g. ponovno je zaposlen kao tokar, ali na radnom mjestu bez prašine pa je potpuno za rad sposoban. Drugi je bolesnik, 38-godišnji radnik, radio od veljače 1964. g. do prosinca 1965. g. kod firme Sintur na tzv. Werner-Pleidererovoj preši gdje je prašak tvrdog metala prešao u metalne komade. Nakon toga je samo još u dva navrata bio eksponiran prašini tvrdih metala. Kod druge, vrlo kratkotrajne ekspozicije od samo dva dana obolio je akutno od vrlo progresivne, jake dispneje, suhog kašlja i povišenja temperature s rapidnim pogoršanjem općeg stanja. Tada je primljen u bolnicu gdje se našla jaka cijanoza, batičasti prsti, poliglobulija i jaka tahikardija već u mirovanju. Nad obim plućima bilo je mnogo zvučnih hropčuća, a nad art. pulmonalis je drugi ton bio naglašen. Rentgenski je na obim bazama pluća nađeno linearno i retikularno zasjenjenje i prominentni konus pulmonalis. I kod tog bolesnika je ventilacija pluća bila restriktivno poremećena, difuzijski kapacitet za kisik bio je jako snižen pa je postojala teška normokapnička radna hipoksemija. Kod tog bolesnika nisu ni prekid ekspozicije ni terapija kortikosteroidima doveli ni do kakva poboljšanja. U 1968. g. izvršena je biopsija pluća s pomoću torakotomije pa su nađena indurirana sivobjelkasta pluća s odebljanjem interlobularnih i interalveolarnih septa. Spektroskopska analiza spaljenog komadića pluća otkrila je nazočnost wolframa i kobalta, a kemijska analiza 200 puta povećane količine wolframa, ali ne i kobalta. Nalaz na plućima nije se ni u 1969. g. poboljšao, pa je bolesnik ostao trajni invalid. Treći slučaj je 58-godišnji radnik koji je od 1956. g. do 1964. g. radio kao bruslač tvrdog metala u tvornici satova Tornos u Moutieru. Taj je radnik kroz godine udisao vrlo finu prašinu tvrdog metala u kombinaciji zvanom »Widia« koja, kako navode ovi autori, sadrži pretežno kobaltovog klorida. Još 1961. je taj bolesnik imao normalni rentgenogram pluća, ali je iste te godine počeo dobivati sve jaču dispneju kod napora, tako da je 1963. g. već imao poteškoća i kod hodanja po ravnom. Tada je počelo i sve jače kašljanje pa i povremene atake povišene temperature. U rentgenogramu pluća obostrano milijarno-retikularno paučinasto zasjenjenje pa je iduće godine postavljena dijagnoza pneumokonioze uzrokovane tvrdim metalom. Međutim, unatoč promptne profilakse i prekida ekspozicije na radnom mjestu stanje se bolesnikovo iz dana u dan pogoršavalo i počeli su se pojavljivati znakovi pulmonalnog srca. U idućim godinama morao se nekoliko puta podvrći energičnom liječenju interkurentnih plućnih infekcija antibioticima te kortikosteroidima. Sada je stanje tog bolesnika, po riječima autora, stacionarno pa se ipak mogao uposliti kao skladištar, jer mu invalidnost iznosi 50%.

U općem razmatranju o pneumokoniozi uzrokovanoj tvrdim metalom autori naglašuju nisku stopu oboljevanja: kod jednako eksponiranih radnika samo izvanredno malen broj doista i oboli tako da neka individualna dispozicija mora igrati u patogenezi veliku ulogu. Osim toga, katkada je dostatna kratka, pa i vrlo kratka ekspozicija, čak samo nekoliko dana – kažu autori – pa da reakcija sa strane pluća bude jaka i akutna, kao što je bilo u njihovom drugom slučaju. Po svemu se čini da je imunološka reakcija pluća odgovorna za nastajanje ove bolesti. Po jedan takav slučaj akutne bolesti opisali su Desoille i sur. u Francuskoj [Desoille, H., Brouet, G., Assouly, M., List, F., Bechtel, P.: Arch. Mal. Prof., 23 (1962) 570] i Royprince u Australiji [Royprince, J. M.: Austr. Radiol. 12 (1968) 92]. Kod toga su Desoille i sur. opisali ireverzibilni slučaj oštećenja pluća kao što je bio drugi bolesnik sadašnjih autora, a Royprince je prikazao reverzibilno oštećenje kao što je bilo kod prvog bolesnika sadašnjih autora. Sluka (Sluka, F.: Ueber Hartmetallstaublungen in Widia-Betrieben, Fortschr. Staublungenforschung, str. 213, izd. Reploh i Klosterkötter, Niederrheinische Druckerei, Dinslaken, 1963.) razlikuje tri vrste plućnih reakcija na tvrde metale: nedužno regionarno odlaganje prašine tvrdog metala u plućima, bez vezivnih popratnih reakcija i bez teškoća u disanju, zatim difuzna »bronhiolostenotička reakcija u smislu astme i opstruktivna emfizema« te konačno subakutna ili kronična intersticijalna pneumopatija što dovodi do ireverzibilne plućne fibroze, koja se može smatrati imunom reakcijom pluća na tvrde metale. Dok se sva tri slučaja koje prikazuju autori mogu bez daljnijega svrstati u treću kategoriju po Sluki dotle drugi autori npr. Güthert i sur. [Güthert, H., Einbrodt, H. J., Heuer, W.: Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 21 (1965) 379] te već spomenuti Reber i Burckhardt opisuju slučajeve s čistom opstrukcijom bronha. Histološki nalaz

nađen kod dva slučaja koja su ovdje prikazana slaže se, kažu autori, s histološkim nalazima što ih opisuju Einbrodt i Kühne (Einbrodt, H. J. i Kühne, W. Ein Fall von Lungenfibrose bei Hartmetallexposition, Fortschr. Staublungenforschung, str. 217, izdavač, mjesto i godina kao prije). Budući da je histološka slika nekarakteristična, svi se autori slažu da sigurna dijagnoza može biti postavljena samo na temelju histokemijskog nalaza. Zbog karakterističnih kliničkih i radioloških simptoma može se kod ove vrste pneumokonioza postaviti i vrlo rana dijagnoza ako se uzmu u obzir ovi kriteriji: 1. pozitivna radna anamneza, 2. dispneja kod napora i podražajni kašalj, event. i opći simptomi kao povišenje temperature i gubitak težine, 3. vlažni hropci obostrano, 4. pojačani drugi pulmonalni ton, i 5. milijarno-retikularno do linearno-sačastog paućinastog zatsjenjenja pluća, što može biti i asimetrično. Karakteristične promjene ventilacije pluća (čisto restriktivno ograničenje plućnih funkcija, lagano sniženi difuzijski kapacitet pluća itd.) podupiru dijagnozu.

Drosit, G., Girard, R., Rousset, H., Brune, J., Wiesendanger, T., Tolot, F., Bourret, J., Galy, P.: Fibrose pulmonaire chez 3 sujets d'une même usine exposés aux poussières de cobalt et de carbure de tungstène. Les troubles pulmonaires de l'industrie des métaux durs, Sem. des Hôp., 46 (1970), 3363. – *Scherrer, M., Parambadathumalail, A., Bürki, H., Senn, A., Zürcher, R.*: Drei Fälle von Hartmetallstaublunge, Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 225.

T. BERITĆ i D. DIMOV

Profesionalna akroosteoliza

Profesionalna akroosteoliza je rijetka bolest prstiju ruku koja se nađe kod nekih radnika u proizvodnji vinilklorida i polivinilklorida. Manifestacije te bolesti su Raynaudov fenomen i koštane promjene falanga. Na traženje Američkog udruženja proizvodnih kemičara Institut za ekološku i industrijsku medicinu (Institute of Environmental and Industrial Health) sveučilišta Michigan u Ann Arboru poduzeo je opsežna istraživanja o toj bolesti. Rezultate epidemiološkog istraživanja objavili su Dinman, Cook, Whitehouse, Magnuson i Ditchek, a odnose se na 5011 radnika s prosječnim radnim stažom od oko 4 godine. Ti su radnici bili uposleni u 32 poduzeća unutar SAD i Kanade, a radili su na polimerizaciji vinilklorida. Svrha tog ispitivanja bila je odrediti veličinu problema i eventualno utvrditi da li postoji specifični posao odgovoran za profesionalnu akroosteolizu. Svi su radnici morali ispuniti anketni list da se dobije uvid o pojavi Raynaudova fenomena, a od poduzeća se tražilo da dostavi rentgenske snimke obih šaka; te su slike morale biti u skladu s detaljnim tehničkim zahtjevima. Rezultati su bili obrađeni statistički. Od 5011 radnika koji su ispunili anketni list bilo je 94,4% muškaraca s prosječnom životnom dobi od 35,8 godina. Tvornice u kojima su vršena epidemiološka ispitivanja bile su podijeljene u tri grupe: u prvoj grupi je bilo 7 tvornica u kojima su bili nađeni jasni slučajevi profesionalne akroosteolize, u 21 tvornici su svi radnici bili zdravi ili vjerojatno zdravi tj. nije se mogla kod njih definitivno utvrditi profesionalna akroosteoliza (druga grupa), a u preostale 4 tvornice radilo se samo s gotovim polivinilkloridnim produktima (treća grupa). U svemu je 25 ljudi nađeno s definitivnom akroosteolizom, a 16 s vjerojatnom bolešću. Analiza radnih mjesta i podataka iz radne anamneze dovela je do zaključka da je profesionalna akroosteoliza u vezi s ručnim čišćenjem polimerizatora, a to je rad što ga većina radnika vrši kod početka rada u tvornici. Gdje god se taj posao vršio mehanički mogućnost nastajanja akroosteolize bila je minimalna jer su kod mehanizacijskog čišćenja autori našli samo jedan jedini slučaj profesionalne akroosteolize. U raspravi o patogenezi ove nove profesionalne bolesti autori spominju mogućnost senzibilizacije jednim od nedostatno definiranih nisko-molekularnih samo djelomično polimeriziranih spojeva. Medicinski periodički pregledi radnika s traženjem simptoma Raynaudova fenomena i s uzimanjem rentgenskih snimaka šaka za sada su jedini preventivni zahvati mogući s medicinske strane.

Cook, Giever, Dinman i Magnuson pišu o industrijsko-higijenskim aspektima profesionalne akroosteolize pa odmah naglašuju koliko je već u posljednjih 30 godina proširena produkcija polivinilklorida. Samo u jednoj, 1969. g., prosječna produkcija polivinilklorida u SAD iznosila je 1 milijardu i 360 milijuna kilograma! Pa ipak, unatoč te goleme produkcije profesionalna akroosteoliza nije bila zabilježena u svijetu sve do 1961. g. Industrijsko-higijenski aspekti o kojima pišu autori odnose se na iste one 32 tvornice PVC-a o kojima je bila riječ i u prethodnom saopćenju. Svrha ovog rada bila je da se dobije uvida u industrijska postrojenja i opremu koja se upotrebljava u tim tvornicama, zatim u materijale i opseg ekspozicije tako da bi se tehnološki i ostali procesi u tvornicama u kojima se pojavljuje profesionalna akroosteoliza mogli usporediti s onima iz tvornica u kojima te bolesti nema. Minucioznim ispitivanjima nije se, međutim, moglo sa sigurnošću utvrditi nikakvih procesa ili kemikalija koje bi očito bile odgovorne za nastajanje ove bolesti. Autori podvlače ekstremne varijacije u tehnološkim procesima kojih je katkada čak i u jednoj te istoj tvornici pa iz svega zaključuju da dosadašnje poznavanje profesionalne akroosteolize isključuje mogućnost bilo kakve kategoričke tvrdnje o uzrocima te bolesti i o vrijednosti preventivnih mjera koje bi trebalo poduzimati. Ipak, autori posebno ističu da su gotovo svi ljudi koji su oboljeli od profesionalne akroosteolize radili kao čistači reaktora s pomoću manualnih metoda. Zbog toga autori preporučuju da se za čišćenje upotrebljavaju otapala i vodene prskalice pod visokim tlakom što bi po njima bilo od velike koristi, jer bi barem smanjilo potrebu dužeg zadržavanja ljudi pod opasnim uvjetima. Autori, osim toga, predlažu da se razmotri mogućnost uvođenja ventilacije u reaktorima pa s time u vezi daju jednostavna uputstva.

Dodson, Dinman, Whitehouse, Nasr i Magnuson daju iscrpne podatke o bolničkom ispitivanju 4 bolesnika oboljelih od profesionalne akroosteolize. Ta su 4 bolesnika izdvojena iz grupe već spomenute u prvom radu, pa su prema tome bila uposlena u nekim od onih 32 poduzeća. Sva su četiri bolesnika u nekom periodu svog zaposlenja bila čistači reaktora provodeći nekoliko sati sedmično u tom poslu. Vremenski razmak između početka čišćenja reaktora i nastupa profesionalne akroosteolize vrlo široko je varirao, od 1 do 23 mjeseca. Prva opsežna manifestacija bila je kod svih Raynaudov fenomen. Fizikalni pregled otkrio je zadebljanja kože kod 3 bolesnika, sinovijalna zadebljanja kod 2, a u po jednom slučaju bilateralnu Dupuytrenovu kontrakturu, zadebljanja ekstenzornih tetiva u zapešću te skraćenje distalnih falanga ruke. Povremeni ortostatski tinitus zabilježen je kod 3 od 4 bolesnika. Osteolitički procesi pokazali su čitav spektar rentgenografskih promjena ruke, od ranih marginalnih erozija distalne falange do ekstenzivnih transverzalnih defekata s konačnim cijeljenjem koje je rezultiralo u skraćanju, ali i proširenju te distalne falange. Sva su 4 bolesnika pokazivala i afekciju sakroilijakalnog zgloba pa autori upozoruju na tu lokalizaciju bolesti izražavajući uvjerenje da je vjerojatno češća nego što se dotada smatralo. Ispitivanja o načinu prehrane ovih bolesnika pokazala su da je kod njih dnevno uzimanje kalcija bilo normalno, a ni ispitivanja o ravnoteži kalcija i fosfora nisu otkrila nikakvih abnormalnosti. Međutim, na taj se nalaz autori kritički osvrću ističući da su svi bolesnici u času tih laboratorijskih ispitivanja bili već nekoliko mjeseci izvan ekspozicije, tj. nisu uopće bili uposleni kod čišćenja reaktora. Scintigrafija kosti s pomoću radioaktivnog natrijeva fluorida (^{48}F) pokazivala je da je u času pregleda aktivna remineralizacija kosti bila u toku. Autori ističu da je profesionalna akroosteoliza vrlo rijetka pa zapravo i nije neki veliki praktični problem, ako se svaki radnik koji ima u anamnezi Raynaudov fenomen odmah ukloni s posla čišćenja reaktora.

Dinman, B. D., Cook, W. A., Whitehouse, W. M., Magnuson, H. J., Ditchek, T.: Occupational Acroosteolysis. I. An Epidemiological Study, 22 (1971) 61. - Cook, W. A., Giever, P. M., Dinman, B. D., Magnuson, H. J.: Occupational Acroosteolysis, II. An Industrial Hygiene Study, 22 (1971) 74. - Dodson, U. N., Dinman, B. D., Whitehouse, W. M., Nasr, A. N. M., Magnuson, J. H.: Occupational Acroosteolysis. III. A Clinical Study, 22 (1971) 83.

D. DIMOV, T. BERIĆ

Otrovanja difenilhidantoinom

Difenilhidantoin (fenitoin, Dilantin, »Hydantoin«) je najčešće upotrebljavani anti-epileptik koji se čak smatra i prilično netoksičnim, jer je zabilježeno da je i 25 g tog lijeka bilo uzeto bez nekih većih i težih posljedica [Nauth-Misir. T. N.: Brit. med. J., 2 (1948) 646]. Blage toksičke reakcije, obično kod kroničnog predoziranja nisu rijetke, ali se teške intoksikacije ne vide često. Poznati su smrtni slučajevi zbog preosjetljivosti, ali su do 1948. godine u literaturi objavljena samo tri smrtna slučaja otrovanja difenilhidantoinom [Tichner, J. B., Enselberg, T. D.: New. Engl. J. Med., 245 (1951) 723; Schmeiser, M.: Kinderarztl. Prax., 20 (1953) 158; Laubcher, F. A.: J. A. M. A., 198 (1966) 1120]. Međutim, sigurno je da je ipak mnogo više ljudi umrlo od otrovanja difenilhidantoinom nego što se objavilo.

Tenckhoff, Sherrard, Hickman i Ladda objavljuju slučaj akutnog otrovanja kod 2,5-godišnjeg dječaka čiji su simptomi počeli sa slabošću, inkoordinacijom i povraćanjem nakon čega su roditelji otkrili praznu bočicu koja je sadržavala inače difenilhidantoin u suspenziji. Stauje djeteta se pogoršavalo kroz iduća dva sata zbog čega je odveden u bolnicu, gdje mu je izvršeno ispiranje želuca, a intravenski dano 50 mg bmegrida. Kroz iduća tri dana dijete je i dalje bilo komatozno, a uz to je imalo spontanu mišićnu hipertoniju s opistotoničkim položajem. Računa se da je uzelo 2,8 mg difenilhidantoina. Zjenice su mu bile srednje široke, reagirale su na svjetlo. Duboki tetivni refleksi bili su hiperaktivni, a Babinski je bio obostrano pozitivan. Zbog prolongirane kome započeta je peritonealna dijaliza 70 sati nakon primitka u bolnicu nakon čega se dijete počelo poboljšavati makar je neurološki i dalje bilo spomenutih ispada, a razvio se i izraziti bilateralni nistagmus. Raspravljajući o tom slučaju autori ističu da točni mehanizam djelovanja difenilhidantoina još uvijek nije razjašnjen, jer im još uvijek brojnih kliničkih opažanja koja su proturiječna i zagonetna. Sporo antiepileptičko djelovanje je npr. u kontrastu s brzom pojavom simptoma kod akutnog predoziranja, a tako isto se vidi vrlo brzo učinak kad ga se daje u nekim tipovima kardijalnih aritmija. Obično postoji rana ekscitatorna faza nakon koje slijedi depresija centralnog živčanog sistema, koja izrazito fluktuiru u dubini. Čudno je što bolesnici nakon akutnog trovanja potpuno ozdrave, a kod odraslih koji kroz dugo vrijeme uzimlju velike doze mogu doživjeti ireverzibilne promjene na malom mozgu. Čini se da su djeca naročito osjetljiva pa dobiju teške oblike intoksikacije. Važno je da je u prikazanom slučaju koncentracija difenilhidantoina u krvi naglo spala kroz prvih 16 sati peritonealne dijalize.

Peters i Samaan opisuju slučaj reverzibilne hiperglikemije s relativnom hipoinulinemijom kod predoziranja difenilhidantoina kod 17-godišnje djevojke koja je bolovala od konvulzivne bolesti i familijarne šećerne bolesti. Difenilhidantoin je uzimala kroz četiri godine i to 5 mg na kg tjelesne težine na dan, ali je dvije godine prije prvog primitka uzimala 500–700 mg difenilhidantoina. Kod primitka je krvni šećer iznosio 275 mg na 100 ml, nakon čega je obustavljeno davanje difenilhidantoina. Autori su ustanovili da je reakcija insulina na davanje glukoze kod te bolesnice bila odgođena i subnormalna kadgod je difenilhidantoin u serumu bio u toksičkim koncentracijama. Progresivno poboljšanje i krivulje GTT i tzv. »insulinogenog indeksa« ustanovljeno je godinu dana nakon prekida uzimanja difenilhidantoina, koji je bio zamijenjen primidonom i fenobarbitalom koji u upotrebljivanim dozama nemaju dijabtogenog učinka.

Trlo su zanimljiva zapažanja koja iznose Kutt, Brennan, Dehejia i Verebely o intoksikaciji difenilhidantoinom kao komplikaciji terapije izoniazidom. Opaženo je, naime, da epileptičari koji se liječe fenitoinom mogu na taj lijek dobiti toksičke manifestacije ako u isto vrijeme dobijaju i lijekove protiv tuberkuloze, a toksičnost nestaje čim se terapija tuberkuloze obustavi pa čak ako uz to doza fenitoina ostane i nepromijenjena. Taj su fenomen proučavali autori kod 30 epileptičara i 44 zdravih ispitanika te na životinjama. Bolesnici koji su sudjelovali u tom kliničkom ispitivanju primali su fenitoin u prosječnoj dnevnoj dozi od 4–5 mg na kg tjelesne težine, izoniazid u dozi od 330 mg na dan, a PAS u dozi od 1,5 g na dan. Eksperimenti na životinjama i to na zdravim mačkama i štakorima bili su planirani da se prouči učinak

različitih doza izoniazida na koncentracije fenitoina u krvi. Mačkama je davan fenitoin u dozi od 5 mg na kg tjelesne težine intramuskularno, a nakon 10–15 dana davan im je još i izoniazid u dozama od 6, 12 i 24 mg na kg tjelesne težine na sukcesivne dane. Štakori su primali fenitoin 50 mg na kg tjelesne težine, a izoniazid 6–50 mg na kg tjelesne težine u sličnim pokusima. Koncentracije fenitoina u krvi prije i poslije svakog davanja izoniazida bile su redovito mjerene. Klinička proučavanja pokazala su da je 11% bolesnika koji su primali i fenitoin i izoniazid pokazivalo toksičnost fenitoina a ta je uvijek postojala kadgod bi koncentracije fenitoina u krvi prešle vrijednost od 4 gama na 1 ml. Fenitoin je bio obustavljen kroz nekoliko dana dok se ne bi koncentracija krvi spustila ispod 20 gama na 1 ml, a tada bi se ponovno s njime započelo u smanjenim dozama (100–200 mg na dan); drugih kumulativnih učinaka nije opaženo. Istraživanja su ujedno pokazala da oni bolesnici koji su genetički bili spori inaktivatori izoniazida, nisu bili skloni da razviju toksičnost fenitoina. Ispitivanja kod mačaka i štakora pokazala su da se, kad se dosegne konstantna koncentracija fenitoina u krvi, ta koncentracija povisi ako se istovremeno daje i izoniazid. Eksperimenti in vitro s izoliranim mikrosomima jetre štakora pokazali su znatnu inhibiciju metabolizma fenitoina izoniazidom u koncentracijama od 5 gama na 1 ml. Sličan učinak, ali mnogo manjeg stupnja, pojavio se s mnogo većim koncentracijama PAS-a i cikloserina. U raspravi o rezultatima autori naglašuju sličnost kliničkih i eksperimentalnih rezultata, ali podvlače da mehanizam kojim izoniazid inhibira metabolizam fenitoina još nije ustanovljen.

Tenckhoff, H., Sherard, D. J., Hickman, R. O., Ladda, R. L.: Acute Diphenylhydantoin Intoxication, Amer. J. Dis. Child., 116 (1968) 422. – Peters, B. H., Saman, N. A.: Hyperglycemia with Relative Hypoinsulinemia in Diphenylhydantoin Toxicity, New England Journal of Medicine, 281 (1969) 91. – Kutt, H., Brennan, R. Deheja, H., Verebely, K.: Diphenylhydantoin Intoxication. A Complication of Isoniazid Therapy, American Review of Respiratory Disease, 101 (1970) 377.

D. DIMOV, T. BERITZ