

16. *Schmaltz AA, Kemnitz J.* Endomyocardial biopsy in infancy and children: an overview. *Progress in cardiology* 1991;2:81–90.
17. *Billingham ME.* The safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents. *JACC* 1990;1(2):443–4.
18. *Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK.* The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins Experience with 1 287 patients.
19. *Cassling RS, Linder UJ, Sears TD i sur.* Quantitative evaluation of inflammation in biopsy specimens from idiopathically failing or irritable hearts: Experience in 80 pediatric and adult patients. *Am Heart J* 1985; 110/4:713–9.
20. *Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G.* Ventricular preexcitation in children and young adults. Atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001;1:29–27.
21. *Matsuura H, Palacios IF, Dec GW i sur.* Intraventricular conduction abnormalities in patients with clinically suspected myocarditis is associated with myocardial necrosis. *Am Heart J* 1994;127:1290–7.
22. *Baba A, Yoshikawa T, Mitamura H, Akaishi M, Ogawa S.* Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase in patients with dilated cardiomyopathy: autoimmune basis for ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Jap J Cardiol* 2002;39:50–1.
23. *Malčić I, Buljević B, Kaltenbruner W i sur.* Permanent junctional reciprocating tachycardia (PJRT) and dilated cardiomyopathy (DCM). *Z Kardiolog* 2002;91:34.
24. *Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL i sur.* Complications of endomyocardial biopsy in children. *JACC* 1999;34:2105–10.
25. *Osterziel KJ, Scheffold T, Parrot A, Dietz R.* Genetik der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiolog* 2001;90:461–9.
26. *Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R.* Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997;336:1860–6.
27. *Kuehl U, Daun B, Seeberg B, Schultheis H-P, Strauer BE.* Dilatative Kardiomyopathie – eine chronische Myocarditis? *Herz* 1992;17:97–106.
28. *Herzum M, Maisch B.* Humoral and cellular immune reactions to the myocardium in myocarditis. *Herz* 1992;17:91–6.
29. *Why HJF, Meany BT, Richardson PJ i sur.* Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582–9.
30. *Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U i sur.* Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinical suspected myocarditis. *Circulation* 1999;99:889–895.
31. *Masson JW, O'Connell JB, Herskowitz A i sur.* A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269–75.

ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S HIPERTENZIVNOM KRIZOM U CENTRU ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ DOMA ZDRAVLJA OPATIJA

TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSIVE CRISIS IN EMERGENCY DEPARTMENT OF OPATIJA HEALTH CARE CENTER

IRENA MARKIĆ, MILICA KATIĆ, DEAN MARKIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – klasifikacija, komplikacije, farmakoterapija; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Hitno liječenje – metode

Sažetak. Svrha istraživanja bila je utvrditi učestalost te značajke zbrinjavanja bolesnika s arterijskom hipertenzijom u službi izvanbolničke hitne medicinske pomoći. Uvidom u dokumentacijske listove 9677 bolesnika pregledanih tijekom 2001. godine u Centru za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija izdvojeno je 727 bolesnika s povišenim arterijskim tlakom koji su svrstani u četiri skupine prema klasifikaciji povišenog arterijskog tlaka u hitnoj medicini. Prosječna dob pacijenata s arterijskom hipertenzijom bila je 66,5 godina. Hipertenzivnu krizu imala su 333 bolesnika (3,4%), uz najveću pojavnost u ranim večernjim satima, subotom te u proljetnim mjesecima (travanj). Bolesnici s hipertenzivnom emergencijom u pravilu su liječeni nitratom, a oni s urgencijom nifedipinom. Svih 175 bolesnika s hipertenzivnom emergencijom, nakon započetog prehospitalnog liječenja, upućeno je u Hitnu medicinsku službu Kliničkoga bolničkog centra rijeka, a hospitalizirano je njih 122-je (69,7%). Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom definitivno su zbrinuti prehospitalno. S obzirom na spoznaje o potencijalnim opasnostima uporabe nifedipina, za liječenje hipertenzivnih urgencija u službi izvanbolničke hitne pomoći preporučuje se primjena brzodjelujućeg ACE-inhibitora kaptoprila.

Descriptors: Hypertension – classification, complications, drug therapy; Antihypertensive agents – therapeutic use; Emergency treatment – methods

Summary. The aim of this investigation was to determine the incidence and characteristics of treatment of hypertensive patients in prehospital conditions. From medical histories of 9677 patients treated during 2001 in the Emergency Department of Opatija Health Care Center, 722 patients with arterial hypertension were found and divided in four groups according to the classification of arterial hypertension in emergency medicine. The mean age of all patients with arterial hypertension was 66.5 years. 333 patients had hypertensive crises (3.4%), with the highest prevalence in the early evening, on Saturday and in spring (April). Patients with hypertensive emergencies were treated in most cases with nitrates and with nifedipine in urgent cases. All of 175 patients with hypertensive emergencies, after initial prehospital treatment, were transported to the Emergency Department, Rijeka University Hospital and 122 patients (69.7%) were admitted to hospital. Patients with hypertensive urgencies terminated their treatment in the prehospital conditions. Because of nifedipine's adverse effects, introducing a fast acting antihypertensive drug like captopril may improve treatment of hypertensive urgencies in prehospital conditions.

Liječ Vjesn 2004;126:234–240

* Centar za hitnu medicinsku pomoć, Dom zdravlja Opatija (Irena Markić, dr. med.), Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet Zagreb (prof. dr. sc. Milica Katić, dr. med.), Hitna medicinska služba, Klinički bolnički centar Rijeka (mr. sc. Dean Markić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Markić, Centar za hitnu medicinsku pomoć, Dom zdravlja Opatija, Stubiste dr. Vande Ekl 1, 51410 Opatija
Primljeno 30. siječnja 2003., prihvaćeno 24. rujna 2004.

Visina arterijskog tlaka usko korelira s učestalošću niza kardiovaskularnih bolesti, posebice moždanog udara, subarahnoidalnog krvarenja, zatajivanja srca, infarkta miokarda, bubrežne insuficijencije i disecirajuće aneurizme aorte.¹

Arterijska hipertenzija smatra se jednim od najvažnijih modificirajućih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i to je po učestalosti četvrta kronična bolest u SAD-u, prisutna u 24% odraslog američkog stanovništva.² Iako je stanovništvo sve obrazovanije, samo dvije trećine Amerikanaca s povišenim arterijskim tlakom znaju od čega boluju, 75% ne uspijeva kontrolirati tlak tako da bude ispod 140/90 i samo pola od njih uzima lijekove kako su im i propisani. Stoga nije čudno što je povišen arterijski tlak česta pojava u bolesnika koji traže pomoć u hitnoj medicinskoj službi.³

Prema prihvaćenim kriterijima Nacionalnog komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i liječenje povišenog arterijskog tlaka u SAD-u (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – skr. JNC) normalna razina arterijskog tlaka u odraslih su vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka do 140 mmHg, a dijastoličkog do 90 mmHg.⁴ U skladu s preporukama JNC-a o liječenju arterijske hipertenzije, Hrvatsko društvo za hipertenziju izradilo je smjernice o liječenju arterijske hipertenzije.⁵

Sa stajališta hitne medicine, sve bolesnike s povišenim arterijskim tlakom možemo podijeliti u četiri skupine: hipertenzivna emergencija, hipertenzivna urgencija, akutna hipertenzivna epizoda te tranzitorna arterijska hipertenzija.³ Nazivom hipertenzivna kriza obuhvaćamo bolesnike s hipertenzivnom emergencijom, a u širem smislu tu spadaju i bolesnici s hipertenzivnom urgencijom.

Cilj je rada prikazati bolesnike s arterijskom hipertenzijom koji su tijekom 2002. pregledani u Centru za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija, s posebnim osvrtom na bolesnika s hipertenzivnom krizom, njezinim liječenjem, ishodom i mogućnošću unapređenja izvanbolničkoga terapijskoga postupka.

Ispitanici i metode

Tijekom 2001. godine (1. 1. 2001.–31. 12. 2001.) u Centru za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija pregledano je 9677 bolesnika. Uvidom u sve dokumentacijske listove (terenske i ambulantne) izdvojeno je 727 pacijenata s povišenim arterijskim tlakom ($\geq 140/90$ mmHg). Bolesnici su prema preporučenoj klasifikaciji podijeljeni u četiri skupine: hipertenzivna emergencija, hipertenzivna urgencija, hipertenzivna epizoda i tranzitorna arterijska hipertenzija.³

Hipertenzivna emergencija predstavlja povišenje arterijskog tlaka koje je dovelo do akutnog oštećenja ciljnih organa (mozak, oči, srce, bubrezi). Oštećenje ciljnih organa događa se u sklopu kliničkih sindroma kao hipertenzivna encefalopatija, intrakranijalno krvarenje, akutno zatajenje lijeve klijetke uz plućni edem, nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda, disecirajuća aneurizma aorte i eklampsija.

Hipertenzivna urgencija predstavlja povišenje arterijskog tlaka uz prijetće oštećenje ciljnih organa. Akutno oštećenje ciljnih organa nije prisutno, ali postoji značajan rizik da će do njega doći ako povišeni tlak bude perzistirao.

Akutna hipertenzivna epizoda predstavlja povišenje arterijskog tlaka u bolesnika koji imaju dugogodišnju arterijsku hipertenziju uz akutno povišenje arterijskog tlaka, ali za razliku od prve dvije skupine ne postoje simptomi ili znakovi oštećenja ciljnih organa niti prijetnja oštećenjem.

Tranzitorna arterijska hipertenzija je povišenje tlaka koje postoji samo u određenim okolnostima (trauma, anksioznost, u sklopu apstinencijskog sindroma, trovanje i tzv. »hipertenzija bijele kute«), a liječenjem osnovne bolesti (npr. davanjem analgetika kod traume) bolesnika postaje normotenzivan.

Iz medicinske dokumentacije Centra za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Opatija prikupljeni su podaci o spolu ispitanika, životnoj dobi, o osnovnoj i pridruženim bolestima, vremenu i mjestu pregleda te o poduzetim postupcima zbrinjavanja, posebice o primjeni lijekova.

Razlikovanje hipertenzivne emergencije od urgencije temeljilo se ponajprije na prisutnosti (emergencija) odnosno odsutnosti (urgencija) određenih simptoma ili znakova oštećenja ciljnih organa. Primjerice, bolesnici s tranzitornom ishemičkom atakom svrstani su u bolesnike s hipertenzivnom urgencijom. U njih je bio prisutan neurološki deficit koji je spontano regresirao, bilo do pregleda ili tijekom pregleda. Bolesnici u kojih je neurološki ispad perzistirao svrstani su u skupinu hipertenzivnih emergencija.

S obzirom na poteškoće raščlambe između akutnog infarkta miokarda i nestabilne angine pektoris u postojećim prehospitalnim uvjetima za podjelu smo se koristili sljedećim kriterijem. Bolesnici koji su imali pozitivnu anamnezu i tipične promjene na EKG-u svrstani su u bolesnike sa srčanim infarktom. Bolesnici sa stenokardijom koja nije prolazila na nitrate, koja je bila dugotrajna i izražena, ali bez promjena na EKG-u svrstani su u nestabilnu anginu pektoris. Bolesnici sa stenokardijom koja je prošla na nitrate ili druge lijekove svrstani su u skupinu hipertenzivne urgencije.

U dvije bolesnice s karcinomom cerviksa maternice uz započetu kemoterapiju zbog prestanka mokrenja, postavljena je sumnja na akutno bubrženo zatajenje, što je bolničkom obradom i potvrđeno.

Bolesnici bez akutnog oštećenja ili u prijetnje oštećenjem ciljnih organa, a u kojih nije postojala adekvatna anamneza arterijske hipertenzije svrstani su u skupinu bolesnika s arterijskom tranzitornom hipertenzijom. U najvećem broju radilo se o bolesnicima koji su bili traumatizirani te onima s bolima (renalne ili bilijarne kolike). U tu skupinu uvršteni su i bolesnici s akutnom anksioznošću.

Arterijski krvni tlak je u bolesnika koji su obrađivani u ambulanti mjeren živinim sfigmomanometrom, a na terenu anerooidnim tlakomjerom. U pravilu je u dokumentacijskom listu napisana jedna vrijednost arterijskog krvnog tlaka koja je i uzeta kao referentna za dotičnog pacijenta. Nije bilo moguće odrediti koliko je vremena prošlo od početka pregleda pacijenta do mjerenja arterijskog tlaka niti položaj u kojem je mjerenje izvršeno.

U dijelu bolesnika s arterijskom hipertenzijom učinjen je EKG (na 12-kanalnom aparatu u ambulanti, dok se na terenu rabio EKG s defibrilatora). U opisu EKG-a dominirao je opis ishemičnih promjena, dok u pravilu postojanje hipertrofije lijeve klijetke nije opisivano. Također s obzirom na to da ne postoje kopije EKG nalaza, nije bilo moguće EKG detaljnije analizirati osim opisa pronađenog u dokumentacijskom listu.

Na i jednog bolesnika s hipertenzijom nije učinjena fundoskopija (nedostaje u opremi centra).

Svi bolesnici koji su transportirani u bolnicu bili su pregledani u Hitnoj medicinskoj službi Kliničkoga bolničkog centra (HMS KBC) u Rijeci te primljeni na odgovarajući odjel ili otpušteni kući.

U obradi podataka učinjena je analiza i opis distribucija te hi-kvadrat test za nezavisne uzorke, a statistički značajnim smatrao se $P < 0,05$. Uz aritmetičku sredinu određena je i standardna devijacija (SD).

Rezultati

U ispitivanom razdoblju pregledano je 9677 bolesnika od čega 7423 u ambulanti te 2254 na terenu. Povišeni arterijski tlak ($\geq 140/90$ mmHg) imalo je 420 bolesnika na terenu (18,6%) te 307 u ambulanti (4,1%). Arterijska hipertenzija bila je češća

Tablica 1. *Raspodjela bolesnika s arterijskom hipertenzijom prema spolu i dobi s obzirom na pripadnost hipertenzivnoj skupini*
 Table 1. *Distribution of patients with arterial hypertension according to gender, age and categories of hypertension*

| | Prosječna dob±SD Mean age±SD | Broj pacijenata s obzirom na spol Number of patients according to gender | | Ukupno Total |
|--|---------------------------------|---|---------------|-----------------|
| | | Muškarci Men | Žene Women | |
| Hipertenzivna emergencija Hypertensive emergency | 68,8 ± 12,8 | 95 | 80 | 175 |
| Hipertenzivna urgencija Hypertensive urgency | 69,6 ± 11,8 | 50 | 108 | 158 |
| Hipertenzivna epizoda Hypertensive episode | 67,3 ± 11,8 | 36 | 74 | 110 |
| Tranzitorna arterijska hipertenzija Transient arterial hypertension | 63,1 ± 16,0 | 132 | 152 | 284 |
| Ukupno/Total | 66,5 ± 13,6 | 313 | 414 | 727 |

u žena. Prosječna dob bolesnika s povišenim arterijskim tlakom iznosila je 66,5 godina (raspon 20–84 godine).

Od 727 bolesnika s arterijskom hipertenzijom u 284 (39,1%) dijagnosticirana je tranzitorna arterijska hipertenzija kao najčešći hipertenzivni entitet. Hipertenzivnu krizu imalo je 333-je bolesnika (45,8%) (tablica 1). Hipertenzivna emergencija javljala se češće u muškaraca, a hipertenzivna urgencija u žena (tablica 1).

Bolesnici s hipertenzivnom krizom (hipertenzivna emergencija + hipertenzivna urgencija) bili su najbrojniji u ranim večernjim satima (slika 1), subotom (slika 2) te u proljetnim mjesecima (slika 3).

Iako je najveći broj pacijenata s emergencijom zabilježen između 8 i 10 sati ujutro, uspoređujući broj jutarnjih i poslijepodnevni, odnosno večernjih pacijenata, nije nađena statistički značajna razlika ($\chi^2=3,02$; $df=1$, $p=0,082$) za razliku od pacijenata s urgencijom, koji su se češće javljali u poslijepodnevni i večernjim satima ($\chi^2=42,6$; $df=1$, $p=0,0001$).

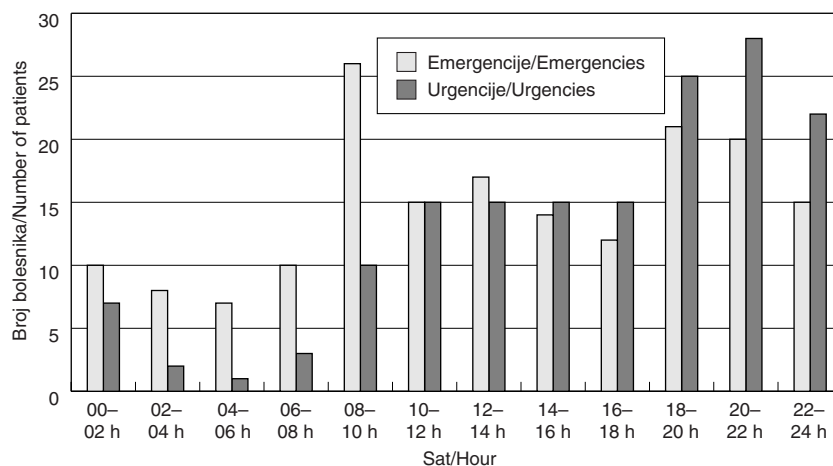
Hipertenzivna emergencija prezentirala se sljedećim kliničkim entitetima: cerebrovaskularni inzult (78 bolesnika), nestabilna angina pectoris (61), akutni infarkt miokarda (17), plućni edem (17) i akutna renalna insuficijencija (2). Nije bilo bolesnika s eklampsijom i hipertenzivnom encefalopatijom. Od 175 bolesnika s hipertenzivnom emergencijom infarkt miokarda preboljelo je njih 12, cerebrovaskularni inzult 7, šećernu bolest imalo je 10, a kroničnu renalnu insuficijenciju 1 bolesnik.

Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom imali su sljedeće vodeće simptome: stenokardija (45 bolesnika), glavobolja (55),

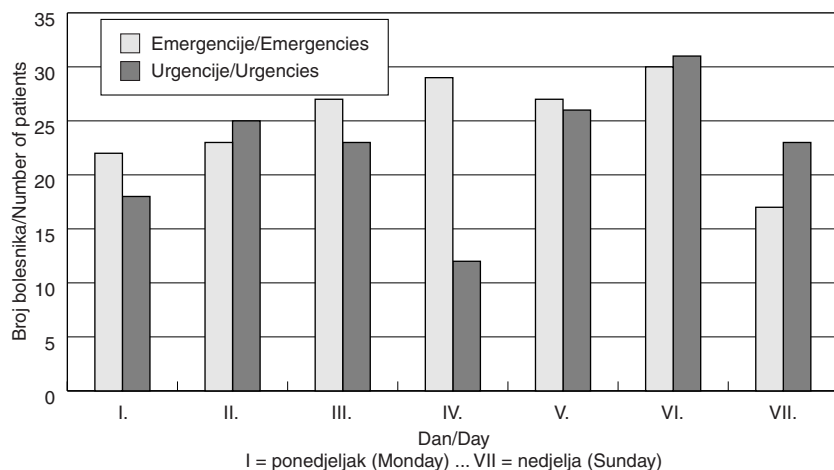
vrtočlavica (29), tranzitorna ishemička ataka (6), epitaksa (15), gubitak svijesti (1), loše osjećanje (10) i dekompenzacija srca (3). Od 158 bolesnika s hipertenzivnom urgencijom petero je bolovalo od šećerne bolesti, dvoje je imalo kroničnu renalnu insuficijenciju, cerebrovaskularni inzult je imalo dvoje, a infarkt miokarda jedan bolesnik.

Razdioba bolesnika s hipertenzivnom emergencijom i urgencijom s obzirom na redovitost uzimanja terapije prikazana je na tablici 2. Uspoređujući redovitost uzimanja terapije, nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika s hipertenzivnom urgencijom i emergencijom ($\chi^2=5,29$; $df=2$, $p=0,381$). No razdioba po spolu pokazala je da pojava hipertenzivne krize ovisi o redovitosti uzimanja terapije u žena ($\chi^2=11,7$; $df=2$, $p=0,040$), a u muškaraca ne ($\chi^2=0,7$; $df=2$, $p=0,982$). Usporedivši pojavu hipertenzivne krize između bolesnika koji su uzimali terapiju i onih koji su bili bez nje, vidi se da je učestalija u bolesnika bez terapije ($\chi^2=4,7$; $df=1$, $p=0,0029$).

Bolesnici s nestabilnom anginom pectoris liječeni su: izosorbiddinitratom (18/61 bolesnika), izosorbiddinitratom + furosemidom (4), izosorbiddinitratom + tramadolom (4), izosorbiddinitratom + diazepamom (1), izosorbiddinitratom + nifedipinom (1), tramadolom (2), metamazolom (1), nifedipinom (1) i furosemidom (2), dok 27 bolesnika nije bilo medikamentno liječeno. Liječenje bolesnika s infarktom miokarda sastojalo se u davanju izosorbiddinitrata (3/17 bolesnika), izosorbiddinitrata + furosemida (1), izosorbiddinitrata + tramadola (1), tramadola (4) te furosemida (1), a 7 ih je bilo bez terapije. Većina bolesnika s cerebrovaskularnim inzultom (61/78) nije medikamentno liječena, a ostali su dobili nifedipin (8), nifedi-

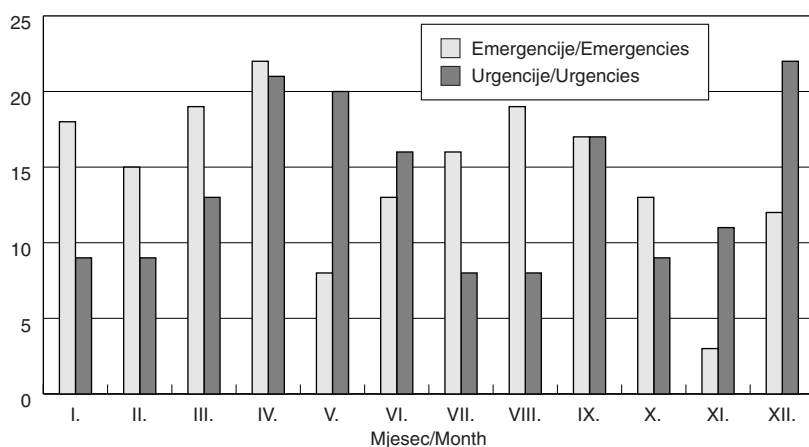


Slika 1. *Razdioba bolesnika s hipertenzivnom krizom prema vremenu dolaska u Centar za hitnu medicinsku pomoć*
 Figure 1. *Distribution of patients with hypertensive crisis according to arrival time in Emergency Department*



Slika 2. Razdioba bolesnika s hipertenzivnom krizom prema danu dolaska u tjednu

Figure 2. Distribution of patients with hypertensive crisis according to day of arrival



Slika 3. Razdioba bolesnika s hipertenzivnom krizom po mjesecima

Figure 3. Distribution of patients with hypertensive crisis by months

Tablica 2. Podjela bolesnika s hipertenzivnom krizom (N=333) s obzirom na anamnestičku redovitost uzimanja terapije

Table 2. Distribution of patients with hypertensive crises (N=333) according to reported medication

| | Muškarci/Men | | | Žene/Women | | |
|---|------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Redovito Regular | Neredovito Occasional | Bez terapije No therapy | Redovito Regular | Neredovito Occasional | Bez terapije No therapy |
| Hipertenzivna emergencija Hypertensive emergency | 22 | 6 | 67 | 44 | 1 | 35 |
| Hipertenzivna urgencija Hypertensive urgency | 8 | 3 | 39 | 32 | 7 | 69 |

pin + furosemid (2), izosorbiddinitrat (1), tiielperazin (5), diazepam (1). U svih 17 bolesnika s edemom pluća primijenjen je furosemid, 4 bolesnika dobila su i izosorbiddinitrat, a jedan morfin. Obje bolesnice s akutnom renalnom insuficijencijom dobile su nifedipin radi snižavanja povišenog arterijskog tlaka.

Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom i stenokardijom dobili su: izosorbiddinitrat (23/45), izosorbiddinitrat + diazepam (8), izosorbiddinitrat + furosemid (7), izosorbiddinitrat + nifedipin (2), furosemid + diazepam (2), nifedipin + furosemid (1) te diazepam (2). Terapija bolesnika s hipertenzivnom urgencijom uz glavobolju, vrtoglavicu, tranzitornu ishemičku ataku, epistaksu, gubitak svijesti, malaksalost i umor te dekompenzaciju sastojala se u primjeni: nifedipina (40/113 bolesnika), furosemida (31), nifedipina + furosemida (15), nifedipina + diazepam (11), furosemida + diazepam (7) te diazepam (9).

Svi bolesnici s hipertenzivnom urgencijom transportirani su uz liječničku pratnju na daljnju obradu u HMS KBC-a

Rijeka, a oni s uregencijom liječeni su bez bolničke obrade. Od 175 bolesnika s hipertenzivnom urgencijom hospitalizirano je njih 122-je (69,7%).

Od 78 bolesnika s prehospitalnom dijagnozom cerebrovaskularnog infarkta u njih 44 (56,4%) postavljena je tijekom boravka u HMS-u KBC-a Rijeka od neurologa, dijagnoza infarkta, a ostali su vođeni kao tranzitorna ishemička ataka.

Od 61 bolesnika koji su u bolnicu upućeni kao nestabilna angina pectoris u njih 8 (13,1%) postavljena je dijagnoza akutnog infarkta miokarda.

Na osnovi prikupljenih podataka nije bilo moguće analizirati ishod liječenih i neliječenih bolesnika.

Rasprava

U hitnoj medicinskoj službi bolesnici s povišenim arterijskim tlakom nisu rijetka pojava. Osnovno je u bolesnika odre-

diti da li povišenje prijeti akutnim oštećenjem organa (hipertenzivna urgencija) ili ga je već i izazvalo (hipertenzivna emergencija) ili nije. U slučaju pozitivnog odgovora na to pitanje moraju se poduzeti farmakološke mjere. Ne postoji jedinstvena strategija niti univerzalni lijek koji bi trebalo primijeniti u određenom slučaju. Liječenje bolesnika s hipertenzivnom krizom mora biti prilagođeno svakom bolesniku i temeljeno ne samo na vrijednostima arterijskog tlaka nego i na kliničkoj prezentaciji.³⁻⁷

Ako bolesnik osim povišenja arterijskog tlaka nema nikakve smetnje, agresivno davanje antihipertenzivnih lijekova je upitno. Naglo snižavanje povišenog tlaka u asimptomatskih bolesnika može dovesti do komplikacija, ponajprije kao posljedice ishemijskog mozga i miokarda. Takve bolesnike treba pratiti, a ako se ipak primijeni terapija, treba davati lijekove koji postepeno snižuju arterijski tlak uz kontrolu bolesnika.^{8,9}

Hipertenzivna kriza bila je češća u žena (56,5%) nego u muškaraca (43,5%). Hipertenzivna emergencija bila je češća u muškaraca, a urgencija u žena. Slični su rezultati dobiveni i u talijanskom istraživanju.¹⁰ To se ne podudara s činjenicom da je arterijska hipertenzija češća u muškaraca.¹¹ No to se ne odnosi na hipertenzivnu emergenciju gdje prevladavaju muškarci, koji su, čini se, podložniji oštećenju ciljnih organa. To može biti i posljedica udruženosti s drugim faktorima rizika (pogotovo pušenjem) koji su češći u muškaraca. Zanimljivo je da žene u postmenopauzi imaju veću sklonost oštećenju ciljnih organa, vjerojatno zbog hormonalnih razloga.¹² U našem istraživanju žene su redovitije uzimale antihipertenzivnu terapiju u odnosu na muškarce (55% prema 23% u emergencijama te 29,6% prema 16% u urgencijama), što može biti razlog češćoj pojavi emergencija u muškaraca. Očekivano, pojava hipertenzivne krize bila je češća u bolesnika koji nisu uzimali terapiju. Redovitost uzimanja terapije i pojava hipertenzivne krize, skupno gledano, nije se razlikovala između bolesnika s hipertenzivnom urgencijom i emergencijom. No, podatak da pojava hipertenzivne krize ovisi o redovitosti uzimanja terapije u žena, a u muškaraca ne, govori u prilog činjenici da su muškarci skloniji hipertenzivnim krizama.^{11,12}

Učestalost bolesnika s emergencijom bila je podjednaka u jutarnjim te poslijepodnevnim i večernjim satima za razliku od bolesnika s urgencijom koji su se znatno češće javljali u poslijepodnevnim i večernjim satima. Najveći broj dolazaka zabilježen je između 18 i 24 sata te između 8 i 10 sati, pogotovo subotom i u proljetnim mjesecima (travanj). Visoka pojavnost hipertenzivne krize subotom može biti posljedica činjenice što tijekom vikenda većina ambulanta obiteljske medicine ne radi, niti postoje organizirana dežurstva te se bolesnici zbrinjavaju u Centru za hitnu medicinsku pomoć. Istraživanje u Torinu¹⁰ također je imalo dva vrhunca učestalosti: oko 9 sati ujutro, između 19 i 20 sati uvečer, navlastito u siječnju. U Framinghamskom istraživanju cirkadijani ritam iznenadne srčane smrti imao je vrhunac između 7 i 9 sati.¹³ Nužna su daljnja istraživanja u svezi s cirkadijanim i cirkannualnim ritmom hipertenzivne krize.

Poznato je da se hipertenzivna emergencija prezentira u nekoliko kliničkih sindroma.³ U naših bolesnika najbrojniji su bili bolesnici s cerebrovaskularnim inzultom i akutnim koronarnim sindromom. Ovdje treba ponovno spomenuti otežano prehospitalno razvrstavanje bolesnika s nestabilnom anginom pektoris i akutnim infarktom miokarda, a kao posljedicu neadekvatnog EKG monitoringa i nemogućnosti određivanja srčanih enzima. Tijekom bolničke obrade u 8 bolesnika s prehospitalnom dijagnozom nestabilne angine pektoris razvio se infarkt (8/61=13%), što je bilo i očekivano.

Trećina bolesnika s emergencijom bolovala je od povišenog tlaka i uzimala terapiju (73/175=41,7%), od čega je njih 66 terapiju navodno uzimalo redovito. Moguće je da je u dijela

tih bolesnika došlo do pojave emergencije zbog neredovitog uzimanja lijekova ili neadekvatne terapije. Iako je dakle samo trećina bolesnika imala pozitivnu prijašnju anamnezu u svezi s povišenim tlakom, pitanje je što je s preostale dvije trećine. Možemo pretpostaviti da dobar dio njih također boluje od arterijske hipertenzije, ali nisu bili kod liječnika. Također, u obzir valja uzeti ograničenja retrospektivnog istraživanja: u svih bolesnika sigurno nisu ispitivane prijašnje bolesti (često i zbog lošeg općeg stanja i nedostatka heteroanamnestičkih podataka), a često nisu upisane u dokumentacijski list. Prisutnost popratnih bolesti (cerebrovaskularni inzult – 4% bolesnika, infarkt miokarda – 6,9%, šećerna bolest – 5,7% i kronično bubrežno zatajenje – 0,5%) također pridonosi nastajanju hipertenzivne emergencije.

Liječenje bolesnika s hipertenzivnom emergencijom podijelili smo s obzirom na kliničke sindrome. Snižavanje tlaka u tih bolesnika postiže se parenteralnim antihipertenzivima, kao što su: natrij-nitroprusid, labetalol, esmolol, nitroglicerol, hidralazin, trimetafan, enalaprilat, fenoldopam, nikardipin, urapidil.³ Kao lijek izbora većinom se predlaže natrij-nitroprusid.^{3,7,14,15} Za njega, kao i za većinu navedenih, potrebno je trajno praćenje arterijskog tlaka, što je provedivo samo u bolničkom uvjetima te primjena tih lijekova ne dolazi u obzir u prehospitalnim uvjetima, osim za enalaprilat i urapidil. Kao alternativa ostaju peroralni antihipertenzivi.

Akutni koronarni sindrom skupni je naziv za akutni infarkt miokarda (Q i nonQ) te nestabilnu anginu pektoris. Inicijalno liječenje tih bolesnika sastoji se od uporabe morfina (5 mg iv.), kisika ($O_2=5$ l/min), nitroglicerina (gliceriltrinitrat), sublingvalno 0,5 mg ili u obliku spreja te acetilsalicilne kiseline 300 mg per os – mnemotehnički MONA.^{16,17} Bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom davan je nitrat (izosorbiddinitrat) sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima. U svih bolesnika ordiniran je i kisik. Nitrati brzog djelovanja (nitroglicerol) korisnici su liječenja,³ no svi naši bolesnici dobili su izosorbiddinitrat, premda bi zbog bržeg djelovanja trebalo davati nitroglicerol. Ostale lijekove koji čine osnovu liječenja akutnoga koronarnog sindroma, osim kisika, liječnici nisu primjenjivali. Jedan od razloga je vjerojatno, bojazan od davanja morfina zbog potencijalne depresije disanja iako on u terapijskoj dozi od 5 mg praktički nikada ne dovodi do respiratornog aresta; ako do toga i dođe, nalokson promptno poništava te efekte. Uporaba pak acetilsalicilne kiseline predstavlja značajan, očito zanemaren korak (antitrombotički učinak) koji bi trebalo prihvatiti u liječenju ove skupine bolesnika (može prevenirati do 23% letalnih ishoda).¹⁸

Tijekom prehospitalne obrade 27/61 bolesnika s nestabilnom anginom pektoris i 7/17 bolesnika s infarktom miokarda nije dobilo nikakvu terapiju. S obzirom na to da se radi o retrospektivnom istraživanju, nije bilo moguće doznati zašto ti bolesnici nisu bili medikamentno tretirani. Vjerojatno je dio bolesnika i dobio terapiju, međutim to nije bilo zabilježeno u dokumentaciji.

Bolesnici s cerebrovaskularnim inzultom u pravilu nisu bili medikamentno tretirani. Prema novijim podacima povišeni arterijski tlak u takvih bolesnika nije potrebno agresivno snižavati.^{3,14,19,20} Razlog leži u činjenici što je povišeni arterijski tlak u tih bolesnika posljedica fiziološkog odgovora na incident (kako bi se održala adekvatna perfuzija u području još uvijek vijabilnog ali edematoznog moždanog tkiva koje okružuje ishemično područje), a ne uzrok tom stanju. U dobrog dijela bolesnika takvo je hipertenzivno stanje prolazno te se antihipertenzivna terapija ne preporučuje. Jedino u slučaju ekstremno visokih vrijednosti (dijastolički tlak iznad 140 mmHg) arterijski tlak treba kontrolirano snižavati. S obzirom na prije spomenuto, nretiranje arterijske hipertenzije u ovih bolesnika ispravan je put liječenja. Zbog nadražaja vegetativnoga živčanog sustava

dobar dio bolesnika imao je izražene tegobe te su u skladu s time i liječeni, npr. antiemeticina. Od 78 bolesnika s prehospitalnom dijagnozom cerebrovaskularnog infarkta u njih 44/56,4%) postavljena je tijekom boravka u hitnoj medicinskoj službi KBC-a Rijeka, od strane neurologa, dijagnoza infarkta a ostali su vođeni kao tranzitorna ishemička ataka. Takav podatak možemo objasniti time što pod naziv tranzitorne ishemičke atake spada svaki neurološki deficit koji je reverzibilan unutar 24 sata pa je definitivnu dijagnozu moguće postaviti, u pravilu, tek u bolničkim uvjetima.

Hipertenzivna ecefalopatija karakterizirana je povišenim arterijskim tlakom, jakim glavoboljom, povraćanjem, različitim vrstama poremećaja svijesti, porastom intrakranijalnog tlaka i neurološkim ispadima. Za razliku od cerebrovaskularnog infarkta, ovdje se radi o stanju koje je, uz adekvatnu terapiju, reverzibilno, a u suprotnome nerijetko progredira do cerebralne kome i smrti unutar nekoliko sati.³

Bolesnici s plućnim edemom bili su liječeni diureticima (ponajprije furosemidom) u kombinaciji s drugim lijekovima. Samo u jednog bolesnika dan je uz furosemid i morfin koji se uz diuretike smatra lijekom izbora.^{21,22} I ovdje vrijedi ono što je napisano za akutni koronarni sindrom: morfin treba davati jer je vjerojatnost štetnog djelovanja (depresija disanja) relativno malena u odnosu na korist od njegove primjene.

U oba bolesnika s akutnom renalnom insuficijencijom radilo se o onkološkim bolesnicima u kojih se razvilo bubrežno zatajenje nakon kemoterapije. U takvih bolesnika jedino liječenje je što hitnija hemodijaliza.

Bolesnici s hipertenzivnom urgencijom su, u slučaju stenokardije, liječeni nitratom (izosorbiddinitratom iako bi bilo bolje nitroglicerinom), dok je u svih ostalih davan u prvom redu nifedipin, sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima.

Nifedipin je najvjerojatnije najpropisivaniji lijek za brzo snižavanje povišenog arterijskog tlaka. Unatoč tomu što je nifedipin dobar lijek, postoje i nuspojave koje ograničavaju njegovu uporabu. Postoji čak pet efekata ovog lijeka koji mogu dovesti do komplikacija u slučaju brzog snižavanja tlaka. Tu spadaju: 1. proishemijski efekt – ima potencijal da neočekivano pogorša ishemiju, pogotovo miokarda, 2. prohemoragijski učinak – antitrombotična aktivnost u kombinaciji s vazodilatacijom 3. negativni inotropni učinak – posebice pri srčanoj dekompenzaciji, 4. hipotenzijski učinak s posljedičnom hipoperfuzijom subendokardijalnog dijela srca te 5. aritmogeni učinak – predispozicija za razvoj ventrikularnih tahiaritmija.^{3,23,24} Furosemid je davan vrlo često, odnosno u urgencijama odmah je po učestalosti iza nifedipina. Iako je on opravdano davan u bolesnika sa srčanom dekompenzacijom treba izbjegavati njegovo davanje u bolesnika s hipertenzivnom krizom zbog relativno slabog antihipertenzivnog učinka, a potencijalno opasnoga učinka na koncentraciju elektrolita (hiponatremije, hipokalemija, hipomagnezemija, hipokalcemija).

U literaturi kao izuzetno pogodan lijek za liječenje urgencija spominje se kaptopril (brzo djelujući inhibitor konvertaze angiotenzina).^{3,19,25,26} U nekim istraživanjima navodi se i kao inicijalni lijek u liječenju urgencija.^{18,25,26} Prilikom njegove uporabe nije potreban monitoring. Iako lijek nije registriran u Hrvatskoj, rabi se u Hitnoj medicinskoj službi KBC-a Rijeka s veoma dobrim rezultatima te bi njegovo uvrštavanje među registrirane lijekove pridonijelo boljem liječenju hipertenzivnih kriza, ponajprije u prehospitalnim uvjetima.

U liječenju hipertenzivne krize može se rabiti i urapadil koji je antagonist alfa₁-adrenergičkih receptora (dilatacija arteriola) te agonist serotonininskih (5-HT_{1A}) receptora (smanjenje tonusa simpatikusa uz sprečavanje refleksne tahikardije). Pad arterijskoga tlaka je brz uz antihipertenzivni učinak koji traje 4 do 6 sati.²⁸⁻³⁰ Moguće objašnjenje zašto ni jedan od ispita-

nika nije dobio urapadil jest bojazan od prenaplog spuštanja arterijskog tlaka te mogućnost pojave ortostatske hipotenzije iako se ove komplikacije događaju rijetko.²⁸⁻³⁰

Analiziramo li primjenu u odnosu na preporučenu terapiju u bolesnika s hipertenzivnom krizom u prehospitalnim uvjetima, zamjetna je velika razlika. Mišljenja smo da bi suradnjom stručnih društava (Hrvatskog društva za hitnu medicinu i Hrvatskog društva za hipertenziju) trebale nastati smjernice koje bi bile bazirane na dostupnim lijekovima (uz dodatak kaptoprila), a kontrolom njihove provedbe unaprijedilo bi se liječenje bolesnika s hipertenzivnom krizom.

Zaključak

Bolesnici s hipertenzivnom emergencijom najčešće se liječeni izosorbid-dinitratom, a bolesnici s hipertenzivnom urgencijom nifedipinom. Analizirajući primijenjenu farmakoterapiju, opažamo izostanak davanja nitroglicerina (zamijenjen izosorbiddinitratom), morfina i acetilsalicilne kiseline u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom te morfina u bolesnika s edemom pluća. S obzirom na to da danas najpropisivaniji lijek za snižavanje tlaka (nifedipin), prate izvješća o potencijalnim opasnostima prilikom uporabe, nameće se potreba davanja sigurnijeg antihipertenziva. Ulogu opsoletnog nifedipina mogao bi preuzeti brzodjelujući inhibitor ACE enalaprilat (intravenoski) ili kaptopril (per os), odnosno, urapadil (intravenoski).

LITERATURA

1. *Rumboldt Z.* Arterijska hipertenzija. U: Vrhovac B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1991:697–712.
2. *Buert VL, Whelton P, Roccella EJ i sur.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305–13.
3. *Wu MM, Channmugam A.* Hypertension. U: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, ur. Emergency medicine – a comprehensive study guide. New York-St. Louis: McGraw-Hill; 2001:401–12.
4. Joint National Committee (JNC) on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*2003;289:2560–72.
5. *Rumboldt Z.* Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. *Liječ Vjesn* 2000;122:155–9.
6. *Kitiyakara C, Guzman NJ.* Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:133–42.
7. *Vaughan CJ, Delanty N.* Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411–17.
8. *Mathews J.* The hypertensive patient in the emergency department. *J Emerg Med* 2000;19:379.
9. *Fagan TC.* Acute reduction of blood pressure in asymptomatic patients with severe hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:2169–70.
10. *Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P.* Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144–7.
11. *He J, Whelton PK.* Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin N Am* 1997;81:1077–97.
12. *Julius S.* Borderline hypertension: an overview. *Med Clin N Am* 1977;61:495–511.
13. *Willick SN.* Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Frammingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987;60:801–16.
14. *Bales A.* Hypertensive crisis. How to tell if it's an emergency or an urgency. *Postgrad Med* 1999;105:119–26.
15. *Kaplan NM.* Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994;344:1335–8.
16. *ALS Provider Manual.* European resuscitation council; 2001:9–17.
17. *2000 Handbook of emergency cardiovascular care for healthcare providers.* American Heart Association 2000:29–41.
18. *Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group.* Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.* *J Am Coll Cardiol* 1988;12:3–13.

19. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises. The scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertension* 2001;14:1154-67.
20. Hayashi M, Kobayashi H, Kaeano H, Handa Y, Hirose S. Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in cases of brain hemorrhage. *Stroke* 1988;19:314-21.
21. Nikolić-Heitzler V, Rudar M, Planinc D. Zatajivanje (insuficijencija) srca. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed; 1991;594-606.
22. Vnuk V. Plućni edem. U: Vnuk V. *Urgentna medicina – prehospitalni postupak*. Zagreb. Alfa; 1995:186-9.
23. McCarthy M. US NIH issues warning on nifedipine. *Lancet* 1995;346:689.
24. Furberg CD, Psaty BM. Should dihydropyridines be used as first-line drugs in the treatment of hypertension? *Arch Intern Med* 1995;155:2157-61.
25. Al-Furaih TA, McElnay JC, Elborn JS, Rusk R, Scott MG, McMahon J, Nicholls DP. Sublingual captopril – a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:393-8.
26. Komsouglu B, Sengum B, Bayram A, Komsouglu SS. Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nicardipine and captopril. *Angiology* 1991;42:447-54.
27. Ivančević Ž, Sikirić P, Bergovec M, Kotarac S. Prvi hrvatski farmakoterapijski priručnik. Split: Placebo; 1999:150-6.
28. Hirschl MM, Seidler D, Zeiner A i sur. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. *Am J Emerg Med* 1993;11:653-6.
29. Alijotas-Reig J, Bove-Farre, I, de Cabo-Frances, F, Angles-Coll R. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001;19:130-3.
30. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2002;17:937-45.

CIKLOKRIOKOAGULACIJA U LIJEČENJU NEOVASKULARNOGA GLAUKOMA

CYCLOCRYOCOAGULATION IN TREATMENT OF NEOVASCULAR GLAUCOMA

ŽELJKO KOVAČIĆ, MILAN IVANIŠEVIĆ, VELJKO ROGOŠIĆ,
ANDREA PLAVEC, DENI KARELOVIĆ*

Deskriptori: Glaukom, neovaskularni – kirurgija; Cilijarno tijelo – kirurgija; Kriokirurgija – metode

Sažetak. Neovaskularni glaukom (NVG) teško je patološko stanje oka s brzim razvojem, praćeno bolju i slabljenjem vida. Cilj rada je ispitati učinkovitost krioterapije u liječenju NVG-a otpornog na medikamentno i operativno liječenje, u odnosu na intraokularni tlak (IOT) i bol oka, neposredno nakon i 6 mjeseci poslije operacije. U Klinici za očne bolesti, KB Split, tijekom tri godine, prospektivno je praćeno 70 bolesnika s NVG-om, otpornim na medikamentno i operacijsko liječenje. Bilo je 50 muškaraca i 21 žena, srednje dobi 74±6,94 (45-87) godina. Oboljeli su liječeni transkonjunktivalnom ciklokriokoagulacijom, aparatom ERBOKRYIO AE-ERBE. Srednja vrijednost IOT kod dolaska iznosi 44,8 mmHg, 7 dana nakon operacije 30,7 mmHg, s daljnjim padom IOT-a nakon 30 i 90 dana te nakon 180 dana 19,9 mmHg. Vrijednosti IOT-a nakon operacije su statistički značajno manje. Srednja vrijednost intenziteta boli je kod dolaska visokih vrijednosti (4,2), a 7 dana nakon operacije bol ima vrijednost 2,1 s daljnjim opadanjem, te nakon 180 dana 1,1. Vrijednosti intenziteta boli nakon operacije su statistički značajno manje. Ciklokriokoagulacija je metoda izbora u liječenju NVG-a, otpornog na medikamentno i kirurško liječenje. Liječenje uznapredovalog stanja nereguliranog NVG-a krioterapijom nema učinka na poboljšanje vida.

Descriptors: Glaucoma, neovascular – surgery; Ciliary body – surgery; Cryosurgery – methods

Summary. Neovascular glaucoma (NVG) is a pathological condition of the eye with fast deterioration, accompanied with eyeball pain and loosing sight. The aim of the study was to examine the efficacy of cryotherapy in the treatment of NVG which is resistant to medical and surgical therapy, concerning intraocular pressure (IOT) and eyeball pain immediately after the treatment and 6 months after. In the Department of Ophthalmology, Split University School of Medicine, during three years 70 patients with NVG, which were resistant to medical and surgical treatment, were included in the prospective study. There were 50 males and 21 women, average age 74±6.94 (45-87). The patients were treated with transconjunctival cyclocryocoagulation, machine ERBOKRYIO AE-ERBE was used. The average value of IOT was: at admission 44.8 mmHg, 7 days after the treatment 30.7 mmHg with the tendency of falling down 30 and 90 days later, to finally 19.9 mmHg 180 days after the treatment. The IOT was significantly lower after the treatment. At admission, the average value of eyeball pain intensity was high (4.2), 7 days after the treatment it was 2.1 with the tendency of falling down to finally 1.1 180 days after the treatment. The eyeball pain intensity was significantly lower after the treatment. Cyclocryocoagulation is a method of choice in the treatment of NVG resistant to medical and surgical treatment. Cyclocryocoagulation, as a treatment of noncontrolled progressive NVG, does not have any effect on the improvement of sight in these patient.

Liječ Vjesn 2004;126:240-242

Neovaskularni glaukom (NVG) teško je patološko stanje oka s brzim razvojem, praćeno bolju i slabljenjem vida. Patogeneza neovaskularizacije (NV) najčešće ide primarno s razvojem komplikacija proliferacijske dijabetične retinopatije (PDR), visokim intraokularnim tlakom (IOT), koji reducira cirkulaciju krvi u žilicama retine i posljedičnom hipoksijom mrežnice.¹ Kliničkom slikom dominira NV šarenice i povišeni IOT.

* **Klinika za očne bolesti, Klinička bolnica Split** (dr. sc. Željko Kovačić, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Ivanišević, dr. med.; mr. sc. Veljko Rogošić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Andrea Plavec, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (mr. sc. Deni Karelović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ž. Kovačić, Klinika za očne bolesti, KB Split, Spinčeva 1, 21000 Split

Primljeno 8. lipnja 2004., prihvaćeno 24. rujna 2004.