

Branko D. MILAKOVIĆ*

SISTEMSKE KOMPLIKACIJE KRANIOCEREBRALNE POVREDE

Sažetak: Kod približno 90% bolesnika sa teškom kranIOCerebralnom povredom (KCP) razviće se značajno oštećenje još nekog organskog sistema, a time i lošiji ishod bolesti.

Najčešće su kardiorespiratorne komplikacije i njihovo lečenje se ne razlikuje od lečenja drugih kritično obolelih osoba. Ipak, naglasak mora da bude na lečenju KCP i smanjenju intrakranijalnog pritiska (IKP), čime se ograničava simpatička disfunkcija odgovorna za poremećaj kardiovaskularnog sistema i nastanak neurogenog edema pluća.

Kada se isključi dalja opasnost od intrakranijalnog krvarenja, treba uvesti profilaktičke antikoagulantne lekove — za većinu bolesnika sa KCP, u roku od 3 do 7 dana.

Primena antifibrinolitika — traneksamične kiseline, kod bolesnika sa KCP, predmet je istraživanja CRASH-3 studije, koja je zatvorena 31. januara 2019. godine, sa skoro 13.000 randomiziranih bolesnika, od kojih 1.811 u prvom satu posle povrede.

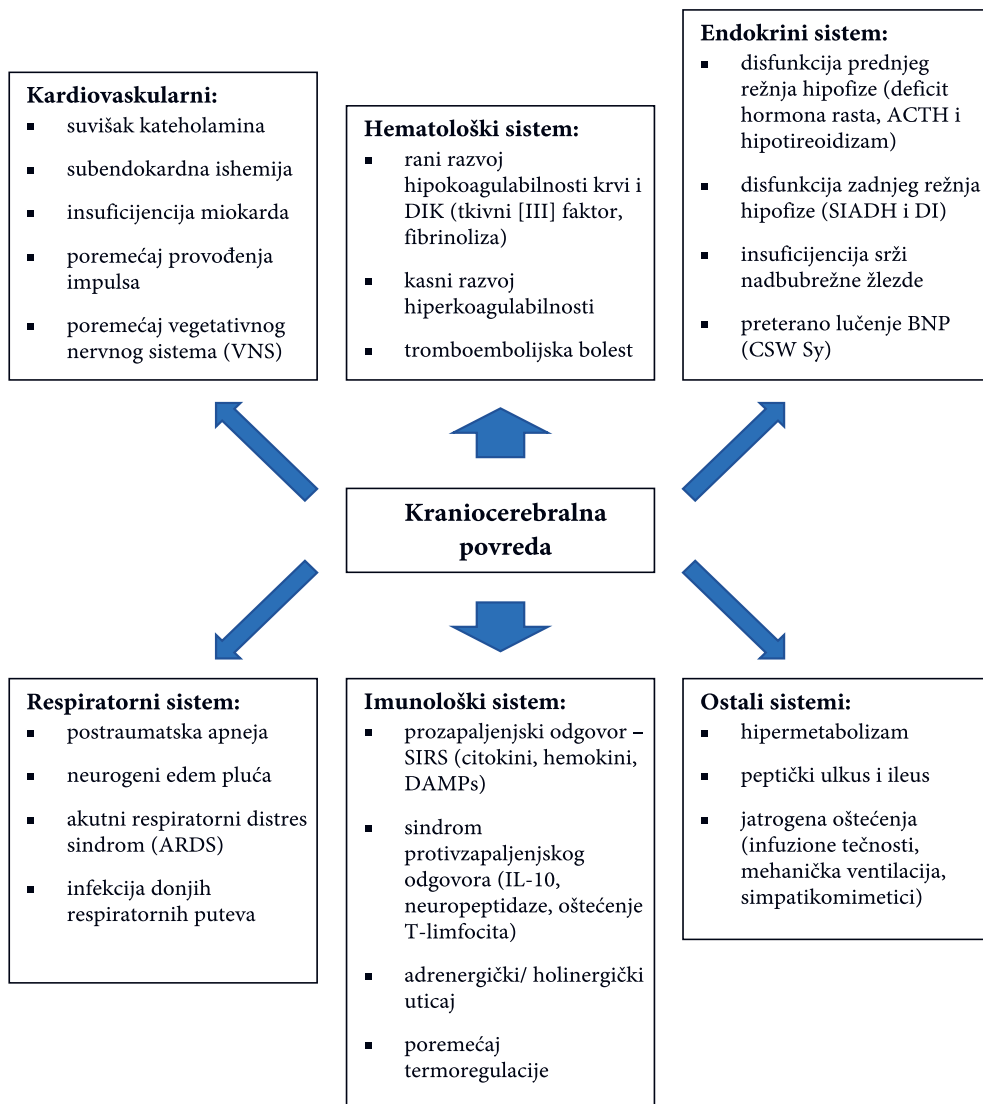
Kod bolesnika sa teškom KCP veoma često se razvija ulceracija želuca, verovatno usled povećane parasimpatičke (vagusne) aktivnosti. Kod svakog šestog pacijenta čir na želucu dovode do klinički značajnog krvarenja, povezanog sa povećanom smrtnošću kod ovih bolesnika.

Ključne riječi: *Politrauma, kranIOCerebralne povrede, zbrinjavanje*

UVOD

Mada su primarno i sekundarno oštećenje mozga, posle KCP, dobro razjašnjeni, daleko se manje zna o patofiziologiji i uticaju sistemskih komplikacija na ishod ovih bolesnika. Čak i u odsustvu politraume, odnosno direktne ekstrakranijalne povrede, kod približno 90% bolesnika sa teškom KCP razviće se značajno oštećenje još nekog organskog sistema, a time i lošiji ishod bolesti. Oštećenje može da zahvati nekoliko organskih sistema, od rane posttraumatske faze pa sve do perioda rehabilitacije bolesnika. Pored direktnog uticaja KCP na oštećenje mnogobrojnih organskih sistema, sami terapijski postupci, usmereni na optimizaciju cerebralnog perfuzionog pritiska (CPP), mogu, takođe, dovesti do insuficijencije vitalnih organa (Slika 1).

* Prof. dr Branko D. Milaković, Neurohirurška klinika, Klinički centar Srbije, Beograd



Sl. 1.

KARDIOVASKULARNI SISTEM

Sve više smo svesni uticaja KCP na srce, kako na poremećaj elektrofiziologije, tako i mišićne snage, što rezultira ozbiljnim hemodinamskim posledicama. Teško oštećenje mozga i skok IKP mogu dovesti do direktne stimulacije specifičnih okidačkih zona, kao što su jedra traktusa solitarijusa, area postrema produžene moždine i hipotalamus. Stimulacija ovih zona izaziva: pojačanu sekreciju kateholamina, disfunkciju VNS i sistemski zapaljenjski odgovor.

Kod tri od četiri bolesnika sa KCP javiće se promene u EKG-u. Promene se javljaju u širokom dijapazonu, od sinusne tahikardije do promena sličnih ishemiji miokarda, zatim poremećaja repolarizacije, kao što su: promene u ST segmentu, patološki T talasi, produženje QT intervala i U talasi. Učestalost promena u EKG-u prati težinu KCP i u korelaciji je sa lošijom prognozom bolesnika. EKG promene se razvijaju i u odsustvu aterosklerozične koronarne arterijske bolesti. Nastanak subendokardne ishemije, subendokardnog krvarenja, nekroze kontraktilnih vlakana i rezultirajuće insuficijencije srčanog mišića, dovodi do znatnog skoka vrednosti srčanih biomarkera, troponina i MB izoenzima kreatin-fosfokinaze (CPK MB). Patološki ehokardiografski (EchoKG) nalaz je reverzibilan, ali, svedjedno, znak znatno veće verovatnoće smrtnog ishoda. Opisane su različite nenormalnosti u EchoKG-u: regionalni poremećaji motiliteta zida, globalno oslabljena sistola i, eventualno, teška takotsubo kardiomiopatija. Stvoreni koncept neurogenog „ošamućenog“ miokarda nije nov i, najverovatnije, posledica je suvišnog oslobađanja kateholamina u intersticijum srčanog mišića, brzog iscrpljivanja rezervi ATP-a i ranije opisanih histoloških promena. Blagovremeno regulisanje intrakranijalne hipertenzije (IKH) može dovesti do brzog povlačenja znakova popuštanja miokarda. Paroksizmalna simpatička hiperaktivnost (PSH), poznata i kao paroksizmalna vegetativna nestabilnost, klinički se prezentuje kao izražena mišićna distonija, naročito u kasnijoj fazi rehabilitacije.

Prioritet u lečenju srčane insuficijencije jeste medicinski tretman KCP i IKH. Međutim, nedovoljno je proverena vrednost vodiča za hemodinamsku optimizaciju bolesnika. Kada procenjujemo stanje kardiovaskularnog sistema, posle KCP, razumno je da primenimo sličan pristup preporučen u usvojenim vodičima za spontano subarahnoidalno krvarenje. Svakodnevno praćenje nalaza: EKG-a, srčanih biomarkera, invazivnog monitoringa i EchoKG-a, pomaže u individualizaciji primene: infuzionih tečnosti, inotropnih lekova, vazopresora i mehaničke ventilacije. Još nema konsenzusa oko primene β -blokatora (propranolol) i α_2 -agonista (klonidin), kao simpatikolitika, u lečenju vegetativne disfunkcije.

RESPIRATORNI SISTEM

Centralni nervni sistem (CNS) ima vitalnu ulogu u kontroli disanja, preko inspiratornog i ekspiratornog centra u retikularnoj formaciji produžene moždine, kao i pneumotaksičnog i apneustičkog centra u ponsu. Nakon KCP, praćene hipoksičnom ishemijskom encefalopatijom, nastaju apneja i poremećaji disanja, često neprepoznati, ali koji imaju znatan uticaj na ishod ovih bolesnika — često bez ikakvog radiografskog dokaza parenhimske ili ekstraaksijalne anatomske promene.

Uzrok respiratorne insuficijencije, posle KCP, multifaktorijalne je prirode i obuhvata, kako patofiziološke posledice same traume, tako i jatrogene uzroke. Uzroci akutne, hipoksemične respiratorne insuficijencije su: neurogeni plućni edem (NPE), aspiracioni pneumonitis, infekcije donjih disajnih puteva, sistemski zapaljenjski odgovor / sepsa — praćen razvojem ARDS-a, mehaničkom ventilacijom uzrokovano oštećenje pluća (ventilator-induced lung injury –VILI) i oštećenje izazvano postupcima usmerenim na poboljšanje CPP.

Komplikacije respiratornog sistema veoma su česte posle teške KCP i prave lošijim ishodom. Mada su kliničari najviše preokupirani prepoznavanjem i lečenjem NPE, tek kod svakog petog bolesnika sa KCP doći će do njegovog razvoja. Karakteristike NPE su intraalveolarno nakupljanje krvi i tečnosti bogate belančevinama, kao i perivaskularno (intersticijalno) nakupljanje tečnosti. Tipično, ovaj plućni edem nastaje u prve dve nedelje posle KCP. Predložena su četiri modela nastanka NPE.

— *Neurokardijalni*: KCP i IKH stimulišu specifične okidačke zone u moždanom stablu, dovodeći do povećane simpatičke aktivnosti i povišenog nivoa kateholamina u cirkulaciji. Nastaju: subendokardna ishemija, smrt miocita i insuficijencija srčanog mišića, što dovodi do povišenja okluzionog pritiska plućne arterije (pulmonary artery wedge pressure — PCWP) i nastanka kardiogenog edema pluća.

— *Neuro-hemodinamski*: pomera žižu patofizioloških dešavanja sa smrti miocita na naglo smanjenje aortne komplijanse, usled čega raste simpatička aktivnost, dovodeći do popuštanja kontraktilnosti leve srčane komore i hidrostatskog edema pluća.

— „*Blast*“ *teorija*: znamo da su za razvoj NPE neophodni insuficijencija miokarda i povišen pritisak u levoj srčanoj pretkomi, dovodeći do porasta hidrostatskog pritiska u tkivu pluća. Međutim, na izolovanom eksperimentalnom modelu istraživači nisu mogli da objasne nastanak alveolarnog eksudata i krvarenja u plućima. Nasuprot tome, dobro je poznato da prozapaljenjski odgovor, posle KCP, dovodi do disfunkcije ćelija plućnog endotelijuma i glikokaliksa koji ih oblaže. Ovim se može objasniti kasno, difuzno oštećenje alveola, kakvo se vidi u ARDS-u, ali ne i hiperakutni fenomen, poput NPE, koji može da se razvije već par minuta posle traume. Stoga, „*blast*“ teorija predviđa da hidrostatske snage deluju istovremeno sa nastankom direktnog oštećenja plućnog endotelijuma. Medijator takvog oštećenja bili bi prolazni, ali dramatični skokovi plućnog arterijskog pritiska — provocirani simpatičkom olujom koja nastaje u trenutku KCP ili skoka IKP.

— *Adrenergička preosetljivost plućnih venula*: budući da se zna za prisustvo α -i β -adrenergičkih receptora u plućnoj cirkulaciji, neki istraživači pretpostavljaju da kateholaminska oluja, izazvana dejstvom KCP, dovodi do oštećenja malih, plućnih krvnih sudova. Na eksperimentalnom modelu sa psima dokazano je da samo kod životinja sa povećanim plućnim vaskularnim pritiscima,

uzrokovanim dejstvom KCP, dakle simpatičkom olujom, nastaje NPE. Isti efekat nije mogao biti izazvan naduvavanjem balona u levoj srčanoj pretkomori.

Lečenje respiratorne insuficijencije, posle KCP, izazov je za terapeute, ali se ne razlikuje značajno od lečenja drugih kritično obolelih osoba. Prioritet je agresivno lečenje posledica KCP, odnosno smanjenje simpatičke hiperfunkcije. Najvažniji elementi su: pažljivo korišćenje mehaničke ventilacije, optimalni PEEP, titriranje inspiratorne koncentracije kiseonika i primena mišićnih relaksanata. Treba izbeći: volutraumu, barotraumu, atelektotraumu, biotraumu i hiperoksiju pluća. Lečenje otežavaju uski limiti željenih vrednosti PaO₂ i PaCO₂. Razumljiva je rezerva mnogih lekara intenzivista prema korišćenju: mehaničke ventilacije u potrbušnom položaju (prone ventilation), ekstrakorporalnom uklanjanju CO₂ i ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (EKMO), ali svaki od ovih postupaka je uspešno isproban na bolesnicima posle KCP. Dalji postulati terapije obuhvataju: mehaničku ventilaciju u polusedećem položaju, blagovremenu primenu antibiotika, individualizovanu primenu infuzionih tečnosti i vazoaktivnih lekova — u lečenju insuficijencije miokarda. U literaturi su prikazani rezultati primene: α 1-adrenergičkih antagonista (prazosin, tamsulosin), u lečenju NPE, kao i dekompresivne laparotomije, kod bolesnika sa odsustvom abdominalnog kompartment sindroma.

IMUNOLOŠKI SISTEM

Kod zdrave osobe, usled prisustva intaktne krvno-moždane barijere (KMB), CNS nema mnogo uticaja na imuni sistem. Međutim, posle povređivanja i oslobađanja sistemskih medijatora zapaljenja u cirkulaciju, glijalne ćelije postaju imunološki aktivne. Tokom bolesti, ćelije mikroglije (pre nego astrociti) menjaju ekspresiju svojih glavnih gena za histokompatibilnost (major histocompatibility — MHC set of genes), kao i odgovor T-limfocita. Time započinju sistemski zapaljenjski odgovor: inicijaciju, modulaciju i čišćenje (scavenging). Na ovu aktivaciju izgleda da utiču i: nivo citokina u cirkulaciji, odnos ekstracelularnih koncentracija kalijuma (K⁺) i kalcijuma (Ca²⁺), ishemija i, naročito, trauma — oslobađanjem DAMP (damage-associated molecular patterns) belančevina. Oslobađanjem različitih: citokina, hemokina i DAMP biomolekula, nastaje fini balans između sindroma sistemskog prozapaljenjskog i protivzapaljenjskog odgovora (Tabela 1). Prozapaljenjski medijatori [interleukin (IL) — 1 β , IL — 6, tumour necrosis factor (TNF) — α] deluju lokalno: pojačanom fagocitozom, aktivacijom leukocita, oslobađanjem glutamata i proteolitičkih enzima, čime izazivaju oštećenje KMB. Odgovarajuća ekspresija imunosupresivnih medijatora (IL — 4, IL — 10, transforming growth factor — β) uravnotežava imuni odgovor. Njihova preterana ekspresija, npr. posle KCP, može izazvati povećanje osetljivosti na nozokomijalne infekcije. DAMP molekuli (heat

shock protein, high-mobility group box 1 [HMGB — 1]), oslobođeni posle oštećenja ćelija, i aktivacija Toll-like receptora (TLR) izazivaju pojačanu ekspresiju intracelularnog glasnika (messenger) — nuclear factor- κ light chain enhancer of activated B cells (NF- κ B). Aktiviranjem NF- κ B puta dolazi do promena u transkripciji DNK, vezanih za urođeni i stečeni imunitet. Nije potpuno jasno da li je imuni odgovor, posle KCP, prilagođen ili neprilagođen. U svakom slučaju, on može izazvati mnoge štetne sistemske posledice: na srčani mišić, glikokaliks endotela, udaljene organe i termoregulaciju.

Tabela 1.

Citokini
Prozapaljenjski medijatori
Interleukin — 1 β (IL — 1 β)
Interleukin — 2 (IL — 2)
Interleukin — 4 (IL — 4)
Interleukin — 6 (IL — 6)
Interleukin — 18 (IL — 18)
Tumour necrosis factor — α (TNF — α)
Protivzapaljenjski medijatori
Interleukin — 4 (IL — 4)
Interleukin — 10 (IL — 10)
Transforming growth factor — β (TGF — β)
Damage-associated molecular patterns (DAMPs)
Heat shock protein
High — mobility group box 1 (HMGB — 1)

Udaljeno limfno tkivo i cirkulišuće imune ćelije, osim lokalnim medijatorima, mogu biti aktivirani hormonima hipotalamo-hipofizne osovine i disfunkcijom simpatičkog dela VNS — demonstrirajući time značaj prekida u veza-ma mozga i imunog sistema, posle KCP.

Veliki interes istraživača postoji za imunomodulaciju posle KCP, ali uprkos teoretskoj koristi od upotrebe: kortikosteroida, minociklina (tetraciklinskog antibiotika) i granulocyte colony stimulating factora (G — CSF) — u profilaksi febrilne neutropenije, dosada izvedene studije nisu mogle da demonstriraju jasnu i neposrednu korist po bolesnike. Takođe, korišćenje barbiturata u lečenju refraktorne IKH može izazvati neželjeno dejstvo na imuni odgovor — inhibicijom TNF- α posredovane aktivacije NF- κ B puta.

HEMATOLOŠKI SISTEM

Poremećaj koagulacije često nastaje posle KCP, proporcionalan je težini traume i praćen je povećanom smrtnošću. Incidenca koagulopatije, posle KCP, veoma je varijabilna i zavisi od prisustva mnogobrojnih uzroka: tkivnog faktora

III, fibrinolize, trombocita, von Willebrandovog faktora (vWF), fosfolipidnih anjona i mikropartikula moždanog porekla (brain-derived microparticles [BDMPs]). Direktna trauma, hipoperfuzija i poremećaj funkcije endotelijum/glikokaliks kompleksa dovodi do oštećenja astrocita koji su bogati tkivnim faktorom III. Tkivni faktor III ima glavnu ulogu u započinjanju procesa hemostaze i stvaranju trombina. Nastaje mikrovaskularna tromboza, sa trošenjem različitih prekursora koagulacione kaskade. Time se stvaraju uslovi za funkcionalno hipokoagulabilno stanje koje, u ekstremnim slučajevima, može prerasi u diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (DIK). Iscrpljenje faktora koagulacione kaskade samo delimično objašnjava problem. Jednako važnu ulogu u procesu endogene fibrinolize i antikoagulacije, igra endotelijalna aktivacija koja pojačava ekspresiju trombomodulina (TM), a time hiljadustostruko povećava brzinu aktivacije proteina C (activated protein C — [APC]). Primena anti-fibrinolitika — traneksamične kiseline, kod bolesnika sa KCP, predmet je istraživanja CRASH-3 studije, koja je zatvorena 31. januara 2019, sa skoro 13.000 randomiziranih bolesnika, od kojih 1.811 u prvih 60 minuta posle povrede. Indikacije za transfuziju krvi posle izolovane KCP nisu zasnovane na čvrstim dokazima. Međutim, ako postoji istovremeno krvarenje unutar lobanjske šupljine, čini se više nego racionalnim primeniti strategiju transfuzije sa odnosom datih pakovanja sveže smrznute plazme (SSP) i koncentrovanih eritrocita (KE) — 1 : 2 ili više!

Rana faza hipokoagulabilnosti može veoma brzo preći u protrombotičku fazu, kada se naglo povećava rizik od tromboembolijskih komplikacija. Kasna, hiperkoagulabilna faza, posledica je: sistemskog prozapaljenjskog odgovora, neravnoteže porasta/raspadanja ugruška i povećane aktivnosti trombocita. Izuzimajući obaveznu primenu kompresivnih elastičnih čarapa (ili sofisticiranih mehaničkih kompresivnih uređaja), i dalje, posle KCP, postoji dilema — kada započeti hemoprofilaksu venskog tromboembolizma? Odlaganjem hemoprofilakse više od nedelju dana posle KCP, znatno se pogoršava prognoza bolesnika. Kod većine bolesnika sa KCP, hemoprofilaksu treba započeti u roku od 3 do 7 dana, u odnosu na momenat kada je rizik od krvarenja zanemarljiv. Ako postoje kontraindikacije za primenu hemoprofilakse, a prisutni su značajni faktori rizika za razvoj tromboembolijske bolesti, potrebno je razmotriti privremeno postavljanje filtera u donju šuplju venu. Međutim, mora se priznati da trenutno ne postoji dovoljno kvalitetnih dokaza svrsishodnosti ove procedure.

Tradicionalnim antikoagulantnim i antiagregacionim lekovima pridružuju se sve noviji agensi, zbog čega strategija hemoprofilakse duboke tromboze vena (DTV) i plućne embolije (PE) postaje sve veći izazov kod bolesnika sa KCP.

ENDOKRINI SISTEM

U bilo kom trenutku, posle KCP, može se razviti poremećaj funkcionisanja hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine. Što je povreda teža, to je razvoj poremećaja verovatniji. Faktori rizika za razvoj poremećaja jesu: primarno oštećenje mozga, sekundarna ishemija, stres izazvan teškim oboljenjem i primenjeni lekovi! Primarno oštećenje deluje u vidu: neposredne povrede hipofize, krvarenja, pucanja krvnih sudova hipofize, uvrtnja infundibuluma i preloma baze lobanje i turskog sedla. Sekundarna ishemija hipofize nastaje kao posledica: IKH, sistemske arterijske hipotenzije, hipoksije, anemije i hipertermije.

Kao posledica KCP može nastati poremećaj u lučenju više hormona, ali nije svaki od njih praćen i značajnim kliničkim posledicama. Oštećenje prednjeg režnja hipofize može dovesti do smanjenih nivoa u krvi: tiroideo-stimulirajućeg hormona (TSH), ukupnog trijod-tironina (T3) i slobodnog tetrajod-tironina (T4) — tiroksina, ali će samo retkim bolesnicima biti neophodna dugotrajna nadoknada tiroksina. Kod nekih bolesnika, kao posledica KCP, sniziće se bazni nivo kortizola, ali kod ne više od 15% njih registrovaće se i patološki odgovor na dinamičke vežbe. Takvi bolesnici obično su zavisni od primene vazopresora. Međutim, nema dovoljno čvrstih dokaza o svrsishodnosti primene kortikosteroida kod ovih bolesnika. Kod znatnog broja bolesnika sa KCP razvije se i deficit hormona rasta (STH), kao i gonadotropnih hormona, što može usporiti i otežati njihovu rehabilitaciju, ali je od malog značaja u akutnoj fazi bolesti. Daleko značajniji endokrini poremećaj, posle KCP, predstavlja patološka funkcija zadnjeg režnja hipofize, sa abnormalnim lučenjem antidiuretskog hormona (ADH). Pojačano lučenje ADH izaziva sindrom neadekvatne sekrecije (SIADH) — zadržavanje vode u organizmu, hipoosmolarnost seruma, hiperosmolarnost mokraće i klasičnu, euvolemičnu hiponatremiju. Dijagnoza se postavlja na osnovu: anamneze, kliničke slike i višestrukog upoređivanja osmolarnosti uzoraka krvi i mokraće. Principi lečenja obuhvataju: restrikciju unosa tečnosti, infuzije hipertoničnog rastvora natrijum-hlorida i supstituciju nedostajućeg aldosterona — fludrokortizonom (Florinef®). Kod akutno nastalog SIADH, posle KCP, primenjuju se i: demeklociklin (Ledermycin®) i antagonisti vazopresinskih receptora (tolvaptan — Samsca®), ali nema dovoljno čvrstih dokaza o svrsishodnosti njihove upotrebe.

Demeklociklin pripada tetraciklinima. U SAD (ali i drugim zemljama) koristi se *off-label* u lečenju hiponatremije uzrokovane SIADH sindromom, kada restrikcija tečnosti nije sama po sebi dovoljna. Fiziološki deluje tako što smanjuje reagovanje sabirnih kanalića bubrega na ADH. Praktično, koristi se „neželjeno dejstvo“ leka — izazivanje nefrogenog insipidnog dijabeta. Prvi put je upotrebljen u lečenju SIADH 1975, a istraživanje iz 1978. pokazalo je da se bolje

podnosi i da je efikasniji od litijum-karbonata, tada jedinog leka za SIADH. Danas se može zameniti antagonistima vazopresinskih receptora (tolvaptan).

Cilj lečenja je postepeno sniženje nivoa serumskog natrijuma $0,5-1 \text{ mmol L}^{-1} \text{ h}^{-1}$, odnosno manje od 12 mmol L^{-1} , u prvih 24 sata. Bržu korekciju možemo izvesti samo u slučaju SIADH prepoznatog po naglo nastaloj hiponatremiji, praćenju poremećajem svesti ili konvulzijama — bez obzira na poznati rizik od centralne pontine mijelinolize. Teška KCP, praćena sa IKH, može dovesti do centralnog insipidnog dijabetesa (CDI). Smanjeno lučenje ADH, iz zadnjeg režnja hipofize, dovodi do nemogućnosti koncentrovanja urina, poliurije, hemodinamske nestabilnosti i teške hipernatremije. U blagim slučajevima, lečenje se svodi na nadoknadu vode, ali kod teških bolesnika terapija izbora biće mala doza primenjenog dezmozpresina (D-amino D-arginin vazopresin [DDAVP], Minirin®).

Još jedan čest poremećaj homeostaze natrijuma, posle KCP, jeste cerebral salt wasting (CSW) sindrom. Nasuprot SIADH, ovde se susrećemo sa hipovolemijom i hiponatremijom. Nivo N-terminal pro-B-type natriuretic peptida (NT proBNP) u cirkulaciji je znatno povećan, što izaziva bubrežnu natriurezu i pridruženo izbacivanje vode iz organizma. Koncentracija natrijuma u mokraći je povećana, slično kao u SIADH ($> 40 \text{ mmol L}^{-1}$), ali je terapija različita i podrazumeva izdašnu nadoknadu tečnosti.

OSTALI SISTEMI

Kod bolesnika, posle KCP, česta je pojava ulceracija na želucu, verovatno uzrokovanih povećanim tonusom n. vagusa. Svaki šesti čir dovešće do klinički značajnog krvarenja, povezanog sa povećanom smrtnošću ovih bolesnika. Zato je odgovarajuća profilaksa razvoja čira želuca temelj dobre neurohirurške intenzivne nege.

Kod bolesnika, posle KCP, doživljeni stres izaziva kataboličko/ hipermetaboličko stanje i znatno povećanje kalorijskih potreba. Kod većine bolesnika sa KCP preporučuje se što ranije obnavljanje enteralne nutricije. Kod malog broja onih sa produženom intolerancijom creva, preporučuje se uvođenje parenteralne ishrane.

KJUČNE ČINJENICE

— Kod približno 90% bolesnika sa teškom KCP razvije se značajno oštećenje još nekog organskog sistema, a time i lošiji ishod bolesti.

— Najčešće su kardiorespiratorne komplikacije i njihovo lečenje se ne razlikuje od lečenja drugih kritičnih obolelih osoba. Ipak, naglasak mora da bude na lečenju KCP i smanjenju intrakranijalnog pritiska (IKP), čime se ograničava

simpatička disfunkcija odgovorna za poremećaj kardiovaskularnog sistema i nastanak neurogenog edema pluća.

— Kada se isključi dalja opasnost od intrakranijalnog krvarenja, treba uvesti profilaktičke antikoagulantne lekove — za većinu bolesnika sa KCP, u roku od 3 do 7 dana.

— Primena antifibrinolitika — traneksamične kiseline, kod bolesnika sa KCP, predmet je istraživanja CRASH-3 studije, koja je zatvorena 31. januara 2019, sa skoro 13.000 randomiziranih bolesnika, od kojih 1.811 u prvih 60 minuta posle povrede.

— Kod bolesnika sa KCP veoma često se razvija ulceracija želuca, verovatno usled povećane parasimpatičke (vagusne) aktivnosti. Svaki šesti čir dovede do klinički značajnog krvarenja, povezanog sa povećanom smrtnošću ovih bolesnika.

LITERATURA

- [1] Wijayatilake DS, Sherren PB, Jigajinni SV. Systemic complications of traumatic brain injury. *Curr Opin Anesthesiol* 2015; **28**(5): 525–31.
- [2] Sedy J, Kuneš J, Zicha J. Pathogenetic mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *J Neurotrauma* 2015; **32**: 1135–45.
- [3] Fan X, Du FH, Tian JP. The electrocardiographic changes in acute brain injury patients. *Chin Med J (Engl)* 2012; **125**: 3430–3.
- [4] Prathep S, Sharma D, Hallman M, et al. Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2014; **42**: 142–7.
- [5] Finsterer J, Wahbi K. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; **177**: 322–9.
- [6] Patel MB, McKenna JW, Alvarez JM, et al. Decreasing adrenergic or sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury using propranolol and clonidine (DASH After TBI Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; **13**: 177.
- [7] Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care* 2012; **16**: 212.
- [8] Jepsen CH, deMoya MA, Perner A, et al. Effect of valproic acid and injury on lesion size and endothelial glycocalyx shedding in a rodent model of isolated traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; **77**: 292–7.
- [9] Muellenbach RM, Kredel M, Kunze E, et al. Prolonged heparin-free extracorporeal membrane oxygenation in multiple injured acute respiratory distress syndrome patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; **72**: 1444–7.
- [10] Joseph DK, Dutton RP, Aarabi B, Scalea TM. Decompressive laparotomy to treat intractable intracranial hypertension after traumatic brain injury. *J Trauma* 2004; **57**: 687–93.
- [11] Al Nimer F, Beyeen AD, Lindblom R, et al. Both MHC and non-MHC genes regulate inflammation and T-cell response after traumatic brain injury. *Brain Behav Immun* 2011; **25**: 981–90.
- [12] Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF. Stress sounds the alarmin: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. *Brain Behav Immun* 2015; **48**: 1–7.

- [13] Rivers-Auty J, Ashton JC. Neuroinflammation in ischemic brain injury as an adaptive process. *Med Hypotheses* 2014; **82**: 151–8.
- [14] Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1321–8.
- [15] Zhang J, Jiang R, Liu L, et al. Traumatic brain injury-associated coagulopathy. *J Neurotrauma* 2012; **29**: 2597–605.
- [16] Sillesen M, Rasmussen LS, Jin G, et al. Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; **76**: 12–9.
- [17] Dewan Y, Komolafe EO, Mejía-Mantilla JH, et al. CRASH-3 Collaborators. CRASH-3: tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2012; **13**: 87.
- [18] Peiniger S, Nienaber U, Lefering R, et al. Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Balanced massive transfusion ratios in multiple injury patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 2011; **15**: R68.
- [19] Massaro AM1, Doerfler S, Nawalinski K, et al. Thromboelastography defines late hypercoagulability after TBI: a pilot study. *Neurocrit Care* 2015; **22**: 45–51.
- [20] Abdel-Aziz H, Dunham CM, Malik RJ, Hileman BM. Timing for deep vein thrombosis chemoprophylaxis in traumatic brain injury: an evidence-based review. *Crit Care* 2015; **19**: 96.
- [21] Gordon JL, Fabian TC, Lee MD, Dugdale M. Anticoagulant and antiplatelet medications encountered in emergency surgery patients: a review of reversal strategies. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; **75**: 475–86.
- [22] Dusick JR, Wang C, Cohan P, et al. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary* 2012; **15**: 2–9.
- [23] Vespa PM. Hormonal dysfunction in neurocritical patients. *Curr Opin Crit Care* 2013; **19**: 107–12.
- [24] Wu X, Sha H, Sun Y, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with isolated traumatic brain injury: a prospective cohort study. *J Trauma* 2011; **71**: 820–5.
- [25] Wang XI, Dong Y, Han X, et al. Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2013; **8**: e58838.

Branko D. MILAKOVIĆ

SYSTEMIC COMPLICATIONS OF CRANIO-CEREBRAL TRAUMA

Summary

In approximately 90 percent of patients with severe cranio-cerebral injury significant organ dysfunction will evolve. That is also associated with worse outcome.

The treatment of cardio-respiratory complications doesn't differentiate of any other intensive care patient. However, the accent should be on treatment of severe brain trauma and decreasing of high intracranial pressure. In that manner the sympathetic dysfunction,

responsible for disturbances of cardiovascular system and development of neurogenic pulmonary edema, will be limited.

Once danger of extended intracranial hemorrhage has been excluded, the prophylactic anticoagulant treatment should be involved, between 3 to 7 days after time of injury.

The object of recently closed CRASH-3 study has been administration of antifibrinolytic agents, especially tranexamic acid, in patients with severe cranio-cerebral injury. The trial has been closed on January the 31st of 2019, with almost 13,000 of randomized patients, amongst which more than 1,800 in first hour after injury.

The gastric ulcerations have been very frequent in severe brain injury patients' population. The probable reason is excess in parasympathetic (vagal) activity. One of six patients with gastric ulcer will develop clinically significant bleeding, associated with increased mortality.

Key words: *Polytrauma, Craniocerebral injuries, Management*