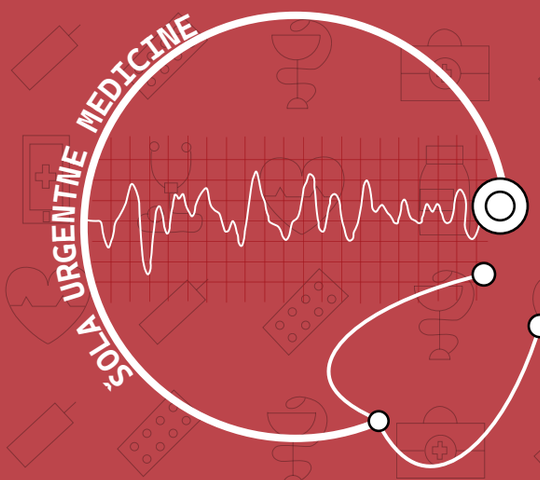


ZBORNIK

1. LETNIK

III. CIKEL

ŠOLA URGENTNE MEDICINE 2024

kritično bolni, krvne bolezni, maligne bolezni, alergije, sedacija in analgezija, motnje hormonov, duševne motnje, bolezni kože, bolezni oči

Slovensko združenje za urgentno medicino

XI. Šola urgentne medicine, 2024, 1. letnik, 3. cikel

Kritično bolni, krvne bolezni, maligne bolezni, alergije, sedacija in analgezija, motnje hormonov, duševne motnje, bolezni kože, bolezni oči

Pri izvedbi XI. Šole urgentne medicine so v organizacijskem odboru sodelovali: Matic Avsec, Jernej Bernik, Maruša Esih, Lara Flogie Kurbus, Jakob Kovač, Katarina Omejec, Lara Osel, Laura Pećanac, Valentina Pugelj, Živa Radulović, Maša Strojnik, Zala Tomaževič Jazbinšek, Luka Zwitter.

Zbornik XI. Šole urgentne medicine, 2024, 1. letnik, 3. cikel

Thermana Laško, Slovenija

3.. in 4. oktober 2024

KOLOFON

Organizator: Slovensko združenje za urgentno medicino, Ljubljana

XI. Šola urgentne medicine, 2024, 1. letnik, 3. cikel: Kritično bolni, krvne bolezni, maligne bolezni, alergije, sedacija in analgezija, motnje hormonov, duševne motnje, bolezni kože, bolezni oči

Zbornik XI. Šole urgentne medicine, 3. in 4. oktober 2024, Thermana Laško

Glavni urednik: Matic Avsec

Tehnični uredniki: Jakob Kovač, Lara Osel, Lara Flogie Kurbus, Zala Tomaževič Jazbinšek

Naslovnica: Marjeta Stražišar

Oblikovanje in priprava: Lara Osel

Izdajatelj in založnik: Slovensko združenje za urgentno medicino, Ljubljana

1. izdaja, Ljubljana, 2024

XI. zbornik Šole urgentne medicine je prosto dostopen na: https://www.szum.si/literatura/

OPOZORILO
Vsebina tega zbornika je napisana v skladu z aktualnimi medicinskimi dognanji in trenutno doktrino. Kljub temu avtorji prispevkov, uredniki in izdajatelj tega zbornika ne prevzemajo nikakršne odgovornosti, ki bi lahko nastala kot posledica uporabe tega zbornika. Uporaba tega zbornika je na lastno odgovornost.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 209103107
ISBN 978-961-6940-25-2 (PDF)

Kazalo vsebine

ABCDE pristop	**6**
Oskrba dihalne poti in anestezija	**14**
Invazivno nadzorovano predihavanje	**55**
Neinvazivna podpora dihanju	**67**
Šok	**75**
Oživljanje odrasle osebe	**102**
Anemije in trombocitopenije	**111**
Diseminirana intravaskularna koagulacija	**121**
Limfomi in levkemije	**128**
Zapleti transfuzije	**133**
Nujna stanja v onkologiji in najpogostejši zapleti onkološkega zdravljenja	**147**
Alergijske reakcije	**160**
Proceduralna sedacija	**168**
Analgezija	**191**
Hipoglikemija	**203**
Nujna stanja s hiperglikemijo	**211**
Akutna odpoved skorje nadledvičnic	**218**
Motnje v delovanju ščitnice	**222**
Nujna stanja v dermatologiji	**230**
Nujna stanja v oftalmologiji	**253**
Delirij in agitiranost	**270**
Obravnava zapletov kemičnih odvisnosti	**277**
Napotitev na pregled k psihiatru proti bolnikovi volji	**294**
Psihoze	**298**
Splošna oslabelost	**307**
Dogodki z večjim številom poškodovanih ali nenadno obolelih	**313**

Iskreno se zahvaljujemo vsem pokroviteljem Šole urgentne medicine 2024:

ABCDE pristop

Avtorja: **Metin Omerović**[1], dr. med., spec. urgentne medicine; asist. dr. **Gregor Prosen**[1], dr. med., spec. urgentne medicine, FEBEM
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Recenzent: izr. prof. dr. ***Matej Strnad***[2, 3, 4]*, dr. med., spec. urgentne medicine in spec. družinske medicine*
2) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
3) Center za NMP in reševalne prevoze, ZD dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor
4) Katedra za urgentno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Uvod

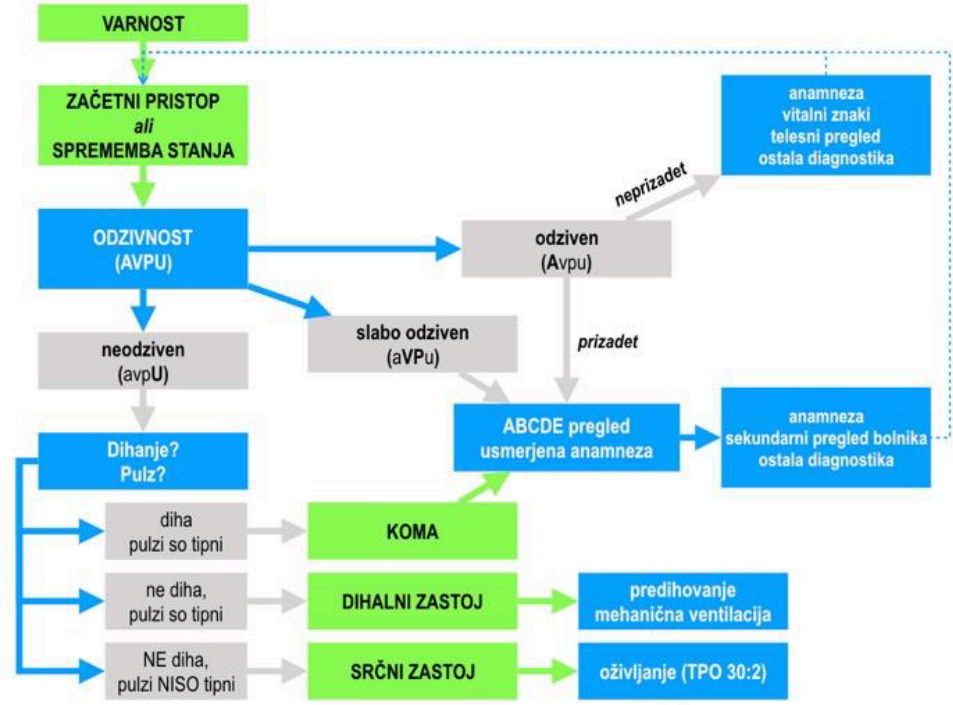
V urgentni medicini se skoraj vsakodnevno srečujemo s kritično bolnim ali poškodovanim pacientom. Zaradi strahu pred napakami je čustvena stiska neizogibno prisotna v vsakem takem scenariju, kar pa hkrati vodi v večje število napak. (1)
V korist čim bolj učinkovitega in sistematičnega pristopa k pacientu so pred desetletji razvili t.i. "ABCDE" pristope k različnim skupinam kritično bolnih. Za kritično bolne poškodovance se je uveljavil ABCDE pristop po principih ATLS (angl. Advanced Trauma Life Support), medtem ko je za odrasle kritično bolne brez jasnih znakov za poškodbo uveljavljen ABCDE pristop po ALS (angl. Advanced Life Support). Takšnih protokolov začetne obravnave je kar nekaj, skupno pa jim je to, da služijo obravnavi potencialno kritično bolnih pacientov v posameznim kliničnih kontekstih. Denimo, obravnavi kritično bolnega novorojenčka služi pristop NLS (angl. Neonatal Life Support) itd.
V tem prispevku se bomo osredotočili na generični primarni pregled odraslega kritično bolnega brez evidentnih znakov za poškodbo. Glavna cilja prispevka sta predstavitev celostnega pristopa h kritično bolnemu in podajanje generičnega primarnega ABCDE pregleda.

Namen in umestitev primarnega ABCDE pregleda

Indikacija za izvedbo ABCDE pristopa je vsaka začetna obravnava bolnika ali pomembna sprememba zdravstvenega stanja tekom obravnave (algoritem 1).
Ko je zagotovljena varnost, moramo ob prvem stiku z bolnikom najprej izključiti dihalni ali srčni zastoj, saj ti dve stanji zahtevata takojšnje ukrepanje. Ko se prepričamo, da pacient diha in ima utrip, pričnemo s primarnim pregledom po ABCDE protokolu. Cilj primarnega ABCDE pregleda je, da zdravnik v nekaj minutah ovrednoteni kritične vidike bolnikove fiziologije in izvede takojšnje posege za reševanje življenja. Šele po uspešni primarni stabilizaciji po ABCDE zaporedju smejo slediti bolj kompleksni in zamudni diagnostično-terapevtski postopki, kot so jemanje podrobnejše anamneze, tarčni klinični pregled, obposteljni ultrazvok, hitrosekvenčna intubacija itd.
Po zaključku primarnega pregleda ABCDE mora biti (glede na potrebo) opravljen osnovni sveženj terapevtskih ukrepov: sproščena dihalna pot, odstranitev tujka v dihalni poti, dovajanje kisika, igelna torakocenteza, vzpostavitev intravenske poti, elektrokonverzija, skozikožno spodbujanje srca, korigiranje hipoglikemije in hitri pregled pacienta.

Algoritem 1 opredeljuje mesto primarnega ABCDE pregleda v obravnavi potencialno kritično bolnega pacienta. (2)

Algoritem 1: **Splošni pristop h kritično bolnemu**



AVPU, lestvica za hitro oceno odzivnosti *(angl. Alert, Voice, Pain, Unresponsive)*; TPO, temeljni postopki oživljanja.

Koncept različnih ABCDE protokolov primarnega pregleda

Kot že omenjeno, namen vseh ABCDE protokolov je hitro prepoznavanje in odpravljanje potencialnih vzrokov smrti ali hude invalidnosti. Ob odpovedi vsaj enega od treh fizioloških procesov bosta smrt ali huda invalidnost zelo hitro sledili. Ti fiziološki procesi so:

- odpoved dihanja (zaradi zapore dihalne poti in/ali motnje oksigenacije/ventilacije; A + B),
- odpoved srčno-žilnega sistema (nezadostna perfuzija; C) in
- odpoved osrednjega živčevja (okvara osrednjega živčevja; D).

Govorimo o konceptu t.i. »vrat smrti« (lat. atria mortis). Torej, z zavarovanjem dihalne poti (A), dihanja (B), srčno-žilnega sistema (C) in osrednjega živčevja (D) vsaj začasno preprečimo smrti in zmanjšamo invalidnost. Figurativno, z varovanjem “ABCD vrat”, smrti vsaj začasno preprečimo vstop.

Dejstvo, da ABCDE zajema prvih pet črk abecede, ni odlično le zaradi enostavnega pomnjenja. Sosledje črk hkrati jasno ponazori pomembnost zaporedja prioritet. Brez vsaj začasne zadovoljive razrešitve vsakega predhodnega elementa smrti ni mogoče preprečiti. Tako brez zagotovljene

dihalne poti (A) ni oksigenacije ne ventilacije (B). Brez ustrezne oksigenacije ni učinkovite perfuzije (v najožjem pomenu dostave kisika do perifernih tkiv) vitalnih organov (C) in osrednjega živčevja (D). Primarni ABCDE pregled omogoča hitro oceno bolnikovega stanja in narekuje ukrepe za stabilizacijo življenjskih funkcij. Z zaključenim primarnim pregledom smo si zagotovili dovolj časa za izvedbo ciljane anamneze in natančnega kliničnega pregleda ter obposteljnih laboratorijskih in slikovnih preiskav.
Obravnava kritično bolnih je dinamičen proces. Bolnikovo stanje se lahko iz minute v minuto spremeni, ali zaradi narave bolezni ali zaradi terapevtskih ukrepov. Ob vsaki nepričakovani spremembi stanja, poslabšanju le-tega ali po terapevtskih intervencijah izvedemo ABCDE pregled od začetka do konca. Če pri katerikoli od postavk pregleda odkrijemo življenje ogrožujoče stanje, ga takoj pričnemo odpravljati in šele nato preidemo na naslednjo točko. Šele ko smo opravili ABCDE pregled, lahko nadaljujemo z bolj zamudnimi diagnostično-terapevtskimi postopki. (3)

Kaj obsega primarni ABCDE pregled?

Primarni ABCDE pregled obsega pregled in takojšnje ukrepanje pri:

- zavarovanju proste dihalne poti (A),
- dihanju (B),
- cirkulaciji (C),
- morebitnem nevrološkem deficitu (D) in
- s hitrim pregledom celotnega telesa (E).

Zaradi zagotavljanja varnosti je zaželen sistematičen algoritmičen pristop. V praksi kritično bolne najpogosteje obravnavamo ekipno, zato posamezne elemente pregleda opravljamo sinhrono kot ekipa. Ključna sta celovitost in sistematičnost.

Četudi ABCDE pregled v resnici ni linearno zaporedje ukrepanja, pa je priročen opomnik zaporedja prioritet. (4)
Tabela 1 zajema glavne značilnosti vsake komponente ABCDE pristopa (tabela 1).

Tabela 1: **Koraki ABCDE pristopa h kritično bolnim**

OCENA	POTENCIALNI TAKOJŠNJI UKREPI
1.) **A**IRWAY and C-Spine protection (DIHALNA POT in VAROVANJE VRATNE HRBTENICE)	
Pregled glave in vratu	Odstranitev tujka?
(c)	Ročna stabilizacija vratne hrbtenice?
Zvočni fenomeni neprehodne dihalne poti/kapnografija*	Ukrepi za sprostitev dihalne poti/adrenalin?
Pregled ust/endotrahealnega tubusa	Aspiracija, položaj za nezavestnega, Magillove prijemalke?
2.) **B**REATHING (DIHANJE)	
Pulzna oksimetrija	Dodajanje kisika, neinvazivna ventilacija?
Frekvenca dihanja in dihalni napor	Dodajanje kisika? Predihavanje preko maske s samorazteznim dihalnim balonom?
Pregled prsnega koša	Začetno zdravljenje odprtega pnevmotoraksa?
Avskultacija	Igelna torakocenteza tenzijskega pnevmotoraksa?

3.) **C**IRCULATION (CIRKULACIJA)	
Frekvenca srčnega utripa	Elektrokonverzija/električno skozikožno spodbujanje, atropin, vazopresor, perikardiocenteza, bolus kristaloidov/krvnih preparatov?
Krvni tlak	Intravenski/intraosalni dostop?
Ocena perfuzije	Enako
Jasna zunanja krvavitev?	Zaustavitev zunanjih krvavitev?
Trikanalni EKG monitoring in dvanajstkanalni EKG posnetek	Elektrokonverzija/električno skozikožno spodbujanje, atropin, vazopresorji, bolus kristaloidov/krvnih preparatov?
4.) **D**ISABILITY (HITRI NEVROLOŠKI PREGLED)	
Kvantitativna stopnja zavesti	Benzodiazepini?** Antidoti?
Krvni sladkor	Nadomeščanje glukoze?
Znaki lateralizacije (senzibiliteta in motorika)	
Pregled oči	
5.) **E**XPOSURE (HITRI SPLOŠNI PREGLED in NADZOR TELESNE TEMPERATURE)	
Pregled sprednjega in zadnjega dela telesa	Stabilizacija eventualnih poškodb kot medenica, okončine itd.?
Telesna temperatura	Ukrepi za zagotavljanje normotermije?
Eflorescence	Anafilaksija/adrenalin? Meningokokcemija?

*Če je bolnik intubiran. **Za prekinitev epileptičnega napada.

Dihalna pot (A)

Obravnava kritično bolnega/poškodovanega se začne z zagotavljanjem prehodne dihalne poti. Dolžni smo pregledati in oceniti:

- glavo, vrat in usta,
- tujke in poškodbe,
- patološke zvočne fenomene delno prehodne dihalne poti (stridor, grgranje in smrčanje) in
- že intubiranim bolnikom preveriti globino, rosenje endotrahealnega tubusa in krivuljo izdihanega ogljikovega dioksida na koncu izdiha ($EtCO_2$).

Med ukrepe zagotavljanja proste dihalne poti spadajo odstranitev tujkov v dihalni poti, aspiracijo tekočin (bruhanje, kri, sluz itd.) in izvajanje preprostih manevrov za sprostitev dihalnih poti. Najpomembnejša sta ekstenzija vratu z dvigom čeljusti in trojni manever. Pod točko A uvrščamo tudi morebitno varovanje vratne hrbtenice ob sumu na poškodbo. Pri hudih motnjah zavesti nam je lahko v pomoč orofaringealni ali nazofaringealni tubus. Zlati standard za zagotavljanje in zaščito proste dihalne poti je endotrahealna intubacija. Zaradi nujne priprave na poseg je endotrahealna intubacija zamudna in potencialno tvegana. Dihalno pot lahko prehodno vzdržujemo tudi s supraglotičnimi pripomočki. Ko prehodnosti dihalne poti ni mogoče doseči z endotrahealno intubacijo, supraglotičnimi pripomočki ali pripomočki za vzdrževanje dihalne poti, je indicirana krikotirotomija. (5)

Trditev, da je GKS manj kot 9 ali odzivnost le na bolečino (P) zadosten razlog za takojšnjo endotrahealno intubacijo s hitrim zaporedjem postopkov (RSI, angl. rapid sequence intubation), je kontroverzna. Preprosta intoksikacija z alkoholom je lahko dovolj za hudo motnjo zavesti. Morda v primeru alkoholne opitosti zadostuje položaj za nezavestnega in endotrahealna intubacija ni potrebna. Pri odločanju o prehodnosti dihalne poti je potrebno vzeti v obzir celoten kliničen scenarij in bolnikovo nadaljnjo obravnavo. (6)
V praksi prehodnost dihalne poti najhitreje in najlažje preverimo s preprostim nagovorom bolnika. Denimo, kako ste gospa ali gospod? Ob sumu na anafilaktično reakcijo z angioedemom, je na tem mestu že smiselna intramuskularna aplikacija adrenalina. (5, 8)

Dihanje (B)

Po sprostitvi dihalne poti preidemo k oceni dihalne odpovedi in zagotavljanju ustrezne oksigenacije in ventilacije. Na tem mestu preverimo/ocenimo:

- nasičenost periferne krvi s kisikom,
- frekvenco dihanja,
- dihalno delo/napor,
- klinični pregled prsnega koša in
- avskultacijo pljuč ter srca.

S celostnim vrednotenjem teh parametrov lahko hitro odkrijemo vzrok dihalne odpovedi, kar omogoča hitrejše vzročno zdravljenje. Kritično bolnim takoj namestimo masko z rezervoarjem z maksimalnim pretokom kisika, s katerim dodajamo bolniku kisik v vdihanem zraku. Ukrep služi zdravljenju hipoksemije in kot morebitna priprava v primeru bližajoče se endotrahealne intubacije s hitrim zaporedjem postopkov (RSI) po opravljenem primarnem pregledu. Apneja ali izrazita bradipneja lahko zelo hitro privedeta do sekundarnega srčnega zastoja, zato v primeru nezadostne frekvence dihanja ali ob popolni dihalni odpovedi takoj pričnemo s predihavanjem preko maske z dihalnim samorazteznim balonom in dovajanjem kisika. V teh primerih je cilj takojšnje zagotavljanje oksigenacije. Če imamo hiter dostop do supraglotičnega pripomočka, se ga lahko takoj poslužimo. Če pri bolniku ugotavljamo visok klinični sum na tenzijski pnevmotoraks, izvedemo igelno torakocentezo na mestu pnevmotoraksa v drugem medrebrnem prostoru v srednji ključnični liniji ali alternativno v četrtem ali petem medrebrnem prostoru sprednje aksilarne linije. V primeru odprtega prsnega koša/pnevmotoraksa na rano namestimo tritočkovni obliž. Zlati standard za zagotavljanje ustrezne oksigenacije in ventilacije je mehansko predihavanje preko endotrahealnega tubusa, ki je zahteven postopek, terja pripravo in ni brez tveganja. Zaradi navedenih razlogov se ga tako lotimo šele po primarnem pregledu. Ob odsotnosti jasnih absolutnih kontraindikacij je hitrejša in varnejša alternativa neinvazivna ventilacija, pri kateri prav tako obstaja možnost zapletov. (5, 8)

Cirkulacija (C)

Naslednji korak algoritma je namenjen prepoznavanju in zdravljenju odpovedi bolnikovega kardiocirkulatornega sistema (šok). Na tem mestu:

- izmerimo frekvenco srčnega utripa,
- izmerimo krvni tlak,
- s pritiskom na sternum ocenimo kapilarni povratek oz. kvaliteto perfuzije perifernih tkiv (koža, sluznice),
- kontinuirano beležimo trikanalni EKG,
- kasneje opravimo dvanajstkanalni EKG in
- identificiramo ter zaustavimo masivno zunanjo krvavitev.

V osnovi ločimo štiri glavne skupine šoka: kardiogeni, hipovolemični, distributivni in obstruktivni. S sistematičnim iskanjem omenjenih procesov hitro prepoznamo vzrok bolnikovega poslabšanja in pričnemo s tarčnim zdravljenjem. Vsi kritično bolni potrebujejo vsaj en zanesljiv širokolumenski intravenski pristop. Zaradi zagotavljanja varnosti ter hitrosti nadomeščanja tekočin sta zaželena dva intravenska kanala. V bolnišničnem okolju lahko na tem mestu tudi odvzamemo kri za obposteljne in vse laboratorijske preiskave, če to ne moti nadaljnjih postopkov. Ob dveh neuspelih poskusih ali ob neuspešni zagotovitvi intravenskega dostopa v treh minutah preidemo na intraosalni dostop. Ob vidni življenjsko ogrožujoči zunanji krvavitvi le-to takoj zaustavimo z direktnim digitalnim pritiskom arterije ob kost ali s pomočjo proksimalno nameščene Esmarchove preveze. Glede na bolnikovo prizadetost in prisotnost maligne aritmije se poslužujemo elektrokonverzije ali skozikožnega električnega spodbujanja srca. Če smo na tem mestu že skoraj prepričani o vzroku kardiocirkulatorne odpovedi, pričnemo z bolj ciljanim zdravljenjem, kot so kontinuirana aplikacija vazoaktivne ali inotropne podpore, infuzija kristaloidov, traneksamična kislina, atropin, perikardiocenteza, transfuzija koncentriranih eritrocitov itd. Vedno stremimo k vzročnemu zdravljenju vzroka šoka – npr. kontinuirana infuzija inotropa ob akutnem srčnem popuščanju zaradi akutnega miokardnega infarkta le začasno izboljša bolnikovo stanje; takšen bolnik potrebuje takojšnjo razrešitev miokardnega infarkta. V takšnem primeru je zato potrebna čimprejšnja primarna koronarna intervencija. (5, 7, 8)

Nevrološki izpad (D)

Po oskrbi ABC opravimo hitri nevrološki pregled, s katerim želimo odkriti prisotnost kvalitativne ali kvantitativne motnje zavesti.
Na tem mestu ocenjujemo:

- kvantitativno stopnjo zavesti (z GKS ali vsaj po AVPU)
- pregled oči,
- lateralizacijo in
- raven krvnega sladkorja.

Kvantitativno stopnjo zavesti ocenjujemo po AVPU (angl. Alert, Voice, Pain, Unresponsive) ali glasgovski lestvici nezavesti (GKS, angl. Glagow Coma Scale). Prisotnost disfazije nas pri oceni stanja zavesti lahko zavede, saj lahko lažno domnevamo, da je bolnik zmeden. Ob sumu na disfazijo bolnika prosimo, da izvede preprosta navodila kot odprtje in zaprtje oči ter ustvarjanje pesti. Pri pregledu oči smo pozorni na odpiranje oči, pogled oči preko sredine, velikost zenic ter direktno in indirektno reaktivnost zenic na osvetlitev. Nato sledi hitro iskanje znakov lateralizacije, kjer iščemo fokalne izpade senzibilitete (parestezije) in motorike (pareze). Zaradi škodljivosti hipoglikemije in možnosti enostavnega zdravljenja je ključni del hitrega nevrološkega pregleda ugotavljanje nivoja krvnega sladkorja. Med glavne ukrepe sodita aplikacija benzodiazepinov za prekinitev epileptičnega napada in parenteralno nadomeščanje glukoze ob hipoglikemiji ali ob nezmožnosti merjenja krvnega sladkorja.
Občasno se med primarnim pregledom pokaže potreba po oskrbi dihalne poti z intubacijo s hitrim zaporedjem postopkov. Kot že rečeno, ta zahteva čas in pripravo, zato ni del primarnega pregleda po ABCDE, ampak sodi v kasnejšo sekundarno obravnavo! Pred vsako aplikacijo analgosedativov in mišičnih relaksantov moramo izvesti še prej omenjeni hitri nevrološki pregled, saj je kasneje neizvedljiv oziroma nepoveden. (5, 8)

Dodatni dejavniki (E)

Glavna cilja zadnje postavke primarnega pregleda sta pregled celotnega telesa in vzdrževanje normotermije. Na tem mestu:

- opravimo hiter zunanji pregled sprednjega in zadnjega dela telesa,
- iščemo patološke kožne eflorescence in
- izmerimo telesno temperaturo.

Bolnika povsem razgalimo in ob tem v največji možni meri upoštevamo njegovo dostojanstvo. Med pregledom iščemo znake vzroka, ki so pri bolniku privedli do motenj v ABCD komponentah. Iščemo nevarne kožne spremembe (petehije, urtike itd.), sledi svežih vbodov, krvavitev, meleno/hemohezijo itd. Bolniku izmerimo telesno temperaturo ter vzdržujemo normotermijo ali zdravimo hiper- ali hipotermijo. (5, 8)

Nadaljnja obravnava po primarnem ABCDE pregledu

Po zaključku primarnega pregleda se obravnava ne konča. Opravljen primarni pregled brez pomembnih odstopanj ne izključi urgentnega stanja, ampak zgolj omogoča dovolj fiziološke in časovne rezerve, da lahko nadaljujemo z bolj kompleksnimi ter zamudnimi diagnostično-terapevtskimi procesi, kot so vstavitev endotrahealnega tubusa s hitrim zaporedjem postopkov (RSI), jemanje anamneze, tarčni klinični pregled, laboratorijska in/ali slikovna diagnostika itd. Bolnik z normalnimi vitalnimi znaki po primarnem pregledu ima denimo še vedno lahko rupturirano anevrizmo abdominalne aorte.
Po stabilizaciji bolnikovega stanja sledi osredotočena sistematična (hetero)anamneza glede na bolnikovo glavno težavo oz. vodilni simptom. Nato preidemo na osredotočen klinični pregled, ki je rezultat predhodno ustvarjene diferencialne diagnoze in podatkov pridobljenih med anamnezo. Glede na pridobljene podatke in predtestno verjetnost za urgentno stanje se odločimo za dodatne preiskave – obposteljni ultrazvok, obposteljne preiskave krvi, laboratorijske preiskave krvi, radiološka slikovna diagnostika itd.

Predpriprava na prihod kritično bolnega

Pogosto smo o prihajajočem srečanju s kritično bolnim obveščeni in imamo nekaj časa za predpripravo. Ameriška mornarica je pred več desetletji razvila koncept predaje na kritične dogodke. Imenuje se SBAR (angl. Situation, Background, Assessment, Recommendation). Z upoštevanjem teh navodil lahko sebe in ekipo pripravimo na prihod bolnika ter s tem izboljšamo obravnavo. Tabela 2 zajema glavne komponente SBAR. (4)

Tabela 2: **SBAR predpriprava**

Situation	• Predstavitev ekipe • Predstavitev prihajajočega pacienta
Background	• Bolnikove pridružene bolezni, redna terapija in alergije • Kratka heteroanamneza/mehanizem poškodbe, vitalni znaki
Assessment	• Diferencialna diagnostika/kaj pričakujemo • Možni ukrepi (odvzem hemokultur, priprava vazopresorja, transfuzija koncentriranih eritrocitov itd.)
Recommendation	• Dodelitev vlog • Predlogi/skrbi članov ekipe

Zaključek

Primarni pregled kritično bolnih nudi ogrodje, s katerim odkrivamo in zdravimo neposredno življenje ogrožujoča stanja (zapora dihalne poti, dihalna odpoved, šok in huda nevrološka disfunkcija).
Dobro usklajena ekipa lahko pregled izvede v nekaj minutah. V tem času pridobi dovolj kritičnih informacij za takojšnjo obravnavo in zdravljenje ter prične s postopki stabilizacije.
Primarni pregled je le prvi korak obravnave kritično bolnih, ki mu morajo slediti pridobitev hetero- ali avtoanamneze, natančen sekundarni pregled in pričetek laboratorijske in/ali slikovne diagnostike. Posebej je potrebno poudariti potrebo po obposteljnem ultrazvoku, ki je v zadnjem desetletju zaslužen za revolucijo obravnave nediferenciranih kritično bolnih in je tako postal nepogrešljiv del obravnave kritično bolnih pacientov.

Reference

1. Lauria M. Enhancing Human Performance and Flow in Resuscitation Part 2: The Tao of Resuscitation Performance. EMCrit Project [Internet].; 2015 Mar [citirano 2024 Jul 14]. Dostopno na: https://emcrit.org/emcrit/guest-post-enhancing-human-performance-and-flow-in-resuscitation-part-2-the-tao-of-resuscitation-performance/
2. Možina H, Prosen G, et al. Kompendij pripravništva za poklic zdravnika. Zdravniška zbornica Slovenije.; 2018 Jul [citirano 2024 Jul 3]. Dostopno na: https://www.zdravniskazbornica.si/docs/default-source/e-izobrazevanja/kompendij-julij-2018-za-print-a5.pdf?sfvrsn=ecec3336_19
3. Prosen G, Baznik Š, Mekiš D et al. Zbornik I. Šole Urgence [Internet]. Slovensko združenje za urgentno medicino.; 2014 Sep [citirano 2024 Jul 9]. Dostopno na: http://www.szum.si/media/uploads/files/Zbornik_Sola_urgence_1_%20letnik_FINAL_VERZIJA_1_1-final-2.pdf
4. Dryver E, Larsson D, Mokhtari A et. al. Emergency Medicine: Problems, Patterns and Probability. Media-Tryck; 2016. p28.
5. Tiffany BR, Pollack CV. Dying on Arrival: The First 15 Minutes Caring For The Moribund Patient. Emergency Medicine Practice.; 2000 Mar [citirano 2024 Maj 6]. Dostopno na: https://www.ebmedicine.net/topics.php?paction=showTopic&topic_id=101
6. Duncan R, Thakore S. Decreased Glasgow Coma Scale score does not mandate endotracheal intubation in the emergency department. Journal of Emergency Medicine.; 2009 Nov [citirano 2024 Maj 27]. Dostopno na: https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(09)00003-1/fulltext
7. Wacker DA, Winters ME. Shock. Emergency Medicine Clinics of North America.; 2014 Nov [citirano 2024 Jul 1]. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25441032
8. Strayer R. Resuscitation: the first five minutes [Internet].; 2014 Jul [citirano 2024 Jul 14]. Dostopno na: https://emupdates.com/the-first-five-minutes-of-resuscitation/

Oskrba dihalne poti in anestezija

Avtor: asist. dr. **Gregor Prosen**[1], dr. med., spec. urgentne medicine, FEBEM
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

*Recenzent: **Anita Mrvar Brečko**[2], dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne terpije*
2) Oddelek za urgentno anestezijološko dejavnost, KO za anestezijo in intenzivno terapijo kirurških strok, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

"If airway is the starting point of every resuscitation, then a failed airway must be its ending point." ~ A. Sachetti, EM Practice 2000 *(1)*

Uvod

Zaščita oz. vzpostavitev dihalne poti je eden izmed najpomembnejših posegov v urgentni medicini (UM). Spekter oskrbe dihalne poti obsega enostavne postopke sprostitve dihalne poti, uporabo enostavnih pripomočkov (orofaringelnih/supraglotičnih) ter intubacijo ali uporabo alternativnih pripomočkov za vzpostavitev dihalne poti, če orotrahealna intubacija ne uspe. V pričujočem preglednem prispevku bo poudarek na pristopu, pripravi in razumevanje koncepta oskrbe dihalne poti ter umestitev različnih korakov v smiselno celoto. Avtor je v prispevek vključil pregled najbolj aktualne literature in pristopov. Tehnične izkušnje za izvedbo opisanih poseg naj bralec pridobi z rednim delom v NMP ter na kroženjih na ustreznih oddelkih, predvsem anesteziološkem.

Zaščita dihalne poti: pomen in ozadja

Zlati standard za zaščito dihalne poti je endotrahealna intubacija, t.j. vstavitev dihalne cevke ("tubusa") v sapnik in napihnjenje mešička. Na takšen način je vhod v sapnik najbolje zavarovan in pod nadzorom, prav tako je možno v največji možni meri nadzorovati predihavanje pljuč (aspekt ventilacije). (2)

Možni so tudi drugačni načini ventilacije in oksigenacije (npr. obrazna maska, supraglotični pripomočki in dihalni balon), ampak nobeden ne prinaša kontrole nad dihalno potjo in predihavanjem kakor endotrahealna intubacija. Laringoskopija in intubacija sta boleči in neprijetni, zato je potrebno uporabiti analgetike, anestetike in mišične relaksante, s čimer se spontano dihajočemu pacientu odvzame zmožnost dihanja in je odgovornost za primerno ventilacijo in zadostno oksigenacijo prestavljena na nas! (3)
Dodatno, uporaba zgoraj omenjenih zdravil ter mehanske ventilacije imata znaten hemodinamski (in potencialno metabolni) vpliv, zato je endotrahealna intubacija eden najzahtevnejših in potencialno najbolj nevarnih posegov v UM! (2, 3) Prispevek se bo osredotočil na pristop k orotrahealni intubaciji s hitrim zaporedjem postopkov – t.i. "RSI" (angl. *Rapid Sequence Intubation*) in alternativne metode vzpostavitve oksigenacije in ventilacije po konceptu "*Vortex*" (angl. vrtinec). (4)

Kritično pomembno je poudariti, da je oskrba oz. zavarovanje dihalne poti *spekter*; od preprostih ukrepov/pripomočkov, ki morajo biti uporabljeni takoj (npr. dvig čeljusti, aspiracija), do dokončne oskrbe oz. zavarovanja z dihalno cevko (endotrahealni tubus). Ker so pri intubaciji možni zapleti, mora vsakdo, ki se loteva tega posega, biti kompetenten vzpostavitve dihalne poti z alternativnimi tehnikami.
Poseben kontekst (četudi ne posebno opremo), s katerim se srečujemo v UM, predstavlja oskrba dihalne poti med srčnim zastojem. Podrobnosti bodo kratko opisane v podpoglavju spodaj.

V grobem bi spekter pristopov in **pripomočkov** oskrbe dihalne poti v UM lahko popisali:

- enostavni ukrepi in pripomočki:
  - dvig čeljusti/trojni manever
  - obračanje na bok, npr. pri izdatnem bruhanju (previdno pri poškodbah!)
  - oro- in nazofaringealni tubus
  - supraglotični pripomočki (npr. iGel®)

- endotrahealna intubacija; različni **pristopi/zaporedja**, ki naj pripeljejo do varne vstavitve dihalne cevke:
  - RSI (angl. *Rapid Sequence Intubation*): klasično "hitro" zaporedje, osnovni pristop, ki se uporablja v UM;
  - DSI (angl. *Delayed Sequence Intubation*): uporabljeno z namenom optimizacije preoksigenacije (11);
  - BSI (angl. *BiLevel Sequence Intubation*): to je najnovejša izpeljanka klasičnega "RSI" zaporedja (*PREOXI trial*, maj 2024): temelji na uporabi BiLevel NIV za preoksigenacijo;
  - KOBI (angl. *Ketamin-only Breathing Intubation*): laringoskopija s pomočjo ketamina, če obstaja sum na anatomsko težavnost intubacije;
  - "*awake intubation*"; intubacija samo z lokalno anestezijo, pacient je ob tem (bolj ali manj) pri zavesti (oz. bolj ali manj blago sediran). V UM zelo redko uporabljen način.

- **alternativni pristopi** in reševanje zapletov, temeljijo na pristopu "VORTEX" (angl. vrtinec). Temeljno vodilo pristopa "VORTEX" je prioriteta zagotavljanja *oksigenacije* ne glede na način (pripomoček) dovajanja kisika. VORTEX nas opominja, da so poglavitni načini zagotavljanja oksigenacije v urgentni situaciji samo štirje:
  - intubacija (vstavitev dihalne cevke v sapnik);
  - vstavitev supraglotičnega pripomočka (npr. iGel®);
  - predihavanje z obrazno masko in dihalnim balonom;
  - kirurška oskrba dihalne poti:
    - konikotomija z iglo (najbolj kratkotrajna rešitev)
    - klasična kirurška krikotiroidotomija

- različni **konteksti** uporabe posameznih elementov:
  - sprostitev dihalne poti med proceduralno *sedacijo* (večinoma dvig čeljusti, eventuelno vstavitev orofaringealnega tubusa, po potrebi predihavanje z obrazno masko in dihalnim balonom);
  - sprostitev dihalne poti za zagotavljanje oksigenacije in ventilacije med *srčnim zastojem;*
  - zavarovanje dihalne poti med resuscitacijo kritično bolnega/poškodovanega (ABCDE pristop); ta zajema uporabo enostavnih pristopov/pripomočkov, nemudoma ko so potrebni, do endotrahealne intubacije, ko je to primerno/varno.

Osnovni ukrepi oskrbe dihalne poti

Osnovni ukrepi oskrbe oz. zavarovanja dihalne poti so temelj celotnega koncepta oskrbe dihalne poti. Med proceduralno sedacijo morda predstavljajo začasen (in edini) ukrep, v primeru resuscitacije bolnika pa jih je potrebno pravilno uporabiti takoj; še tako odlično izvedena endotrahealna intubacija je namreč nična, če pacienta nismo dovolj oksigenarali oz. predihovali pred samo intubacijo.
Osnovni ("enostavni") ukrepi oz. pripomočki so sledeči:

- dvig čeljusti/trojni manever;
- obračanje na bok, večinoma uporabljeno pri izdatnem bruhanju (previdno pri poškodbah!);
- oro- in nazofaringealni tubus, namen je sprostitev vsaj minimalne poti za prehod/insuflacijo zraka/mešanice s kisikom;
- supraglotični pripomočki (npr. iGel®) se uporabljajo predvsem med srčnim zastojem. V pristopu intubacije se uporabljajo predvsem kot prvi reševalni pripomoček.

Tehnične podrobnosti uporabe teh pripomočkov naj bralec osvoji na ustreznih tečajih. Odličen pregled zgoraj omenjenih orodij predstavlja sledeči blogovski zapis "LitFL: Own the airway".

Oskrba dihalne poti med srčnim zastojem

Dokazi trenutno kažejo, da ni razlike v preživetju, če se med kardiopulmonalnim oživljanjem (KPO) oksigenacija in ventilacija zagotavljata z dihalno cevko *ali* supraglotičnim pripomočkom *ali* predihovanjem z obrazno masko in dihalnim balonom. (5)
Glede na relativno enostavnost uporabe in celokupnim zavarovanjem dihalne poti, je med KPO v povprečju verjetno najbolj pragmatično vstaviti supraglotični pripomoček. Če je zdravnik vešč in poskusi ne vplivajo na stise prsnega koša (in druge aspekte KPO), lahko med KPO seveda vstavi tudi dihalno cevko. Med KPO za intubacijo zdravila niso potrebna, razen v izredno redkih primerih periarestno.
Po vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka (angl. *ROSC*) pa je pri nezavestnih potrebna endotrahealna intubacija. Ob popolni neodzivnosti je sicer tehnično možna vstavitev dihalne cevke tudi brez zdravil, a ob obči potrebi po postresuscitacijski analgeziji in sedaciji, je uporaba zdravil vsaj priporočena.

Intubacija in dokončna oskrba dihalne poti v urgentni medicini: primarni pristop po RSI in njegove izpeljanke

Slika 1 prikazuje splošni pregled pristopa k endotrahealni intubaciji v UM. Intubacija je v UM potrebna zaradi dveh poglavitnih skupin indikacij:

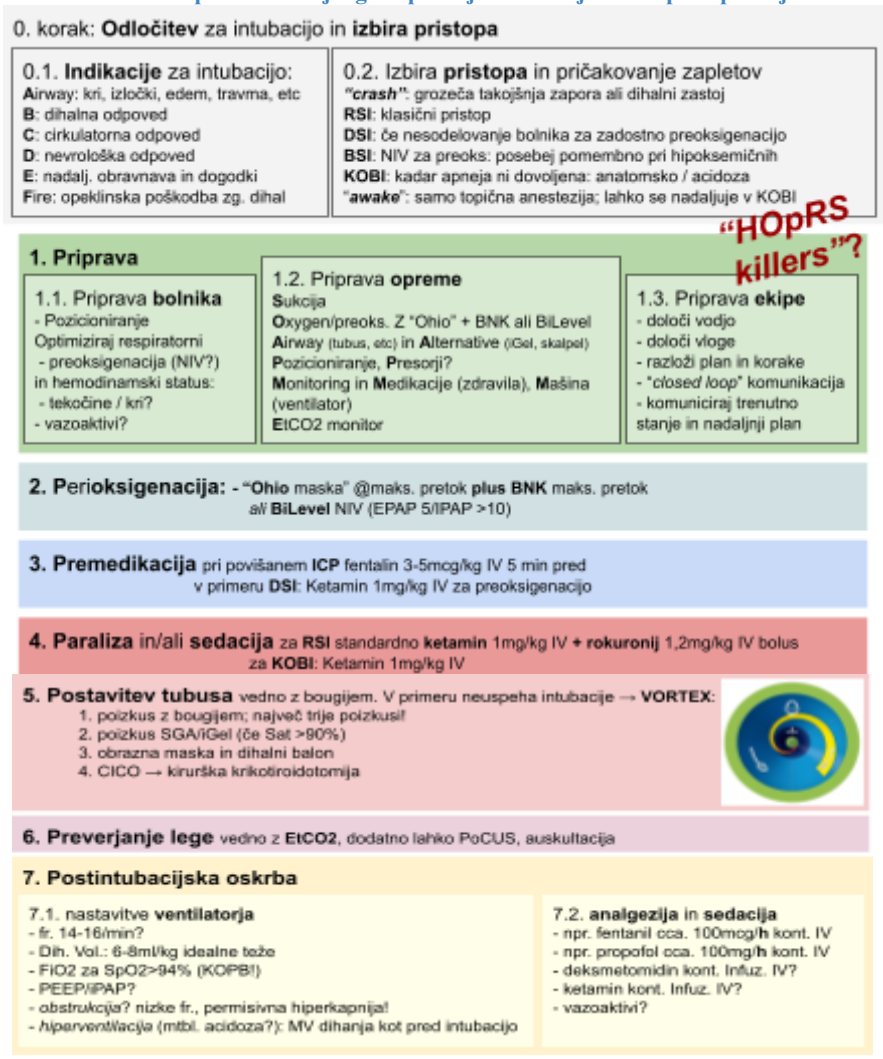
a) zavarovanje dihalne poti same
b) ostale indikacije

Endotrahealna intubacija zaradi zavarovanja/sprostitve dihalne poti same predstavlja relativno majhen delež celotnega števila intubacij. Te indikacije (krvavitev v ustih/žrelu, procesi/rašče v ustih/žrelu/vratu ali opeklinska poškodba; skupaj imenovani "dinamična dihalna pot), so relativno redke in so edine, ki predstavljajo oskrbo kot zares prvi korak v zaporedju resuscitacije ("A" kot *airway*) v strogem smislu. V takšnih primerih je intubacijo včasih res potrebno izvesti *takoj* (v desetinah sekund/minutah, brez obširnih priprav – t.i. "*crash airway*").
Pri skoraj vseh ostalih indikacij (izven strogega "zavarovanja" dihalne poti") pa imamo skoraj vedno čas za temeljito pripravo, predvsem pa (hemodinamsko in metabolno) stabilizacijo pacienta.

Aplikacija zdravil, sama intubacija ter mehanska ventilacija imajo mnogoštevilne fiziološke učinke in zadostna predhodna stabilizacija pacienta je ključna, da kritično bolnega/poškodovanega ne vržemo iz krhkega ravnotežja. Vsled tega velja slogan "*resuscitate before you intubate*".

V nadaljevanju prispevka bom podrobno analiziral posamezne elemente pristopa k intubaciji, kakor ga prikazuje slika 1.

Slika 1: **Shematski prikaz temeljnega zaporedja intubacije v UM po zaporedju RSI**



BNK: binazalni nosni kateter; BSI: BiLevel sequence intubation; CICO: "can not intubate, can not oxygenate"; DSI: Delayed sequence intubation; $EtCO_2$: kapnografija; FiO_2: odstotek kisika v vdihanem zraku; ICP: intrakranialni pritisk; iPAP: pozitivni pritisk na koncu vdiha; PEEP: pozitivni pritisk na koncu izdiha; PoCUS: obposteljni ultrazvok; RSI: rapid sequence intubation; SGA: supraglotična dihalna pot

Splošno o RSI

Orotrahealna intubacija na način RSI je klasična prva izbira vzpostavitve dokončne dihalne poti in ventilacije v UM. Uspešno izvedena je najboljše zagotovilo za zaščito dihalne poti in za kontrolirano oksigenacijo in ventilacijo bolnika oz. poškodovanca. (3)
Osnovna premisa "intubacije po hitrem zaporedju postopkov" (RSI) je istočasna aplikacija anestetika in mišičnega relaksanta, ki privede do optimalnih pogojev za intubacijo (in apneje), nakar brez predhodnega predihavanja z balonom, dihalno cevko vstavimo v sapnik in bolnika pričnemo predihavati. (1) V veliki večini je uspešna – a ko pride do zapletov, so ti lahko smrtni, zato je ustrezna priprava in načrt za celoten postopek ter zmožnost reševanja zapletov ključnega pomena za varno intubacijo (po RSI)!
Takoj na začetku je treba poudariti, da je za uspešno izvedbo celotnega postopka najprej potrebna odločitev in *odločenost* odgovornega zdravnika, da izpelje ***vse*** potrebne ukrepe in posege, da zagotovi zadostno oksigenacijo (O_2) in ventilacijo (CO_2/pH) bolnika – vse do krikotiroidotomije!

Big surgeon, big incision.
Small surgeon, small incision.
Bad surgeon – indecision!
~ ameriški

Ta odločenost in pravilna odločitev pa lahko *sloni* le na dobri pripravi pacienta, opreme, posameznika, ekipe ter razumevanju, zakaj in kako postopek varno izpeljati v vseh možnih scenarijih.

Indikacije za endotrahealno intubacijo

Prvo in najpomembnejše vprašanje za zdravnika, ki zdravi bolnika/poškodovanega je, *ali* oz. *zakaj* pacienta "intubirati" (po RSI)? Zdravnik, ki sprejema to odločitev, se mora zavedati, da je zaradi narave postopka (uporaba anestetikov in relaksantov) odločitev binarna in nepovratna.
Za indikacije za orotrahealno intubacijo v kontekstu UM je značilno, da to niso elektivne intubacije, torej resnično vprašanje ni, "ali se bomo pri tem pacientu odločili za intubacijo", temveč je edino zares pomembno vprašanje, "ali ta pacient v tem trenutku *potrebuje* intubacijo (in mehansko ventilacijo)." Če jo res potrebuje, potem je jasno tudi dejstvo, da po pričetku postopka (sedacije in paralize) povratka ni več in je potrebno oksigenacijo in ventilacijo zagotoviti tudi z alternativnimi načini in pripomočki. Če pacient intubacijo zares potrebuje, ni prostora za špekulacije o uporabi antidotov za mišične relaksante, niti za prekinitev postopka – kajti pacient po koncu "poizkusa" zagotovo ne bo v boljšem fiziološkem stanju, kvečjemu mnogo slabšem! (6)

Vsakdo, ki se odloči za izvedbo intubacije, mora biti popolnoma kompetenten za izvedbo vseh skupin alternativnih možnosti oskrbe dihalne poti, to so predihavanje preko maske z dihalnim balonom, vstavitev supraglotičnega pripomočka (mojstrstvo vsaj v enem) in kirurški pristop!

Odločitev za intubacijo je klinična. (1) Ne obstajajo nobeni absolutni kriteriji za intubacijo, kvečjemu skupine indikacij. V didaktične namene skupine potreb/indikacij za intubacijo našteva tabela 1.

Tabela 1: **Skupine indikacij za intubacijo** (mnemonik "ABCDE")

A(*irway*)/zavarovanje dihalne poti: kri, izločki, poškodbe, infekcije, angioedem/anafilaksija …
B(*reathing*)/dihalna odpoved: hipoksemična (pljučnica, plj. edem), hiperkapnična (KOPB, astma)
C(*irculation*)/šok: (kot pomoč pri dihalnem delu; sepsa, kardiogeni šok)
D(*isability*)/koma: bradipneja, HPGM – huda poškodba glave (GKS < 8), povišan IKP
E(*vents*)/pričakovan razvoj dogodkov: predviden trajektorij bolezni (npr. sepsa, pljučnica), predvideni posegi, delirij/nasilje? transport? CT/MRI?
F(*ire*); inhalacijska poškodba zg. dihal

CT: računalniška tomografija; GKS: glasgowska koma lestvica; HPGM: huda poškodba glave in možganov; IKP: intrakranialni pritisk; KOPB: kron. obstruktivna pljučna bolezen; MRI: magnetna resonanca

Paciente v srčnem zastoju lahko poskusimo intubirati brez zdravil, saj so zaradi odsotnosti (zadovoljivega) krvnega obtoka popolnoma neodzivni in je mišičje relaksirano. Korist orotrahealne intubacije v sklopu dodatnih postopkov oživljanja je vprašljiva.

Fiziološki učinki, tveganja in zapleti intubacije

Laringoskopija in vstavitev dihalne cevke sta izredno boleča in neprijetna posega. Poleg tega je zaradi močnih žrelnih refleksov praktično nemogoče dihalno cevko vstaviti v sapnik brez dotikanja glasilk oz. grla, kar lahko povzroči *laringospazem*, predvsem pa bruhanje in aspiracijo.
Zato za vzpostavitev optimalnih intubacijskih *pogojev* pri RSI uporabljamo visoke doze opiatnih analgetikov (ali ketamin) ter anestetike in mišične relaksante.
In ker pri bolnikih, katere je potrebno urgentno intubirati, praviloma ne vemo, ali so tešči, jih praviloma "ne smemo" predihavati z dihalnim balonom, kakor pri klasični elektivni indukciji za elektiven poseg.
Klasični načrt za intubacijo po RSI zato predvideva preoksigenacijo s spontanim dihanjem, sledi sedacija in paraliza za dosego optimalnih pogojev intubacije, nato pa vstavitev dihalne cevke (intubacija).
Z indukcijo globoke anestezije in mišične relaksacije vzpostavljamo razmerje med predvidenimi koristmi lažje intubacije sediranega in relaksiranega bolnika s potencialnimi zapleti zaradi uporabe teh zdravil.

Poglavitne skupine zapletov, ki se lahko pojavijo ob indukciji popolne apneje (anestezija in paraliza), so (9,10):

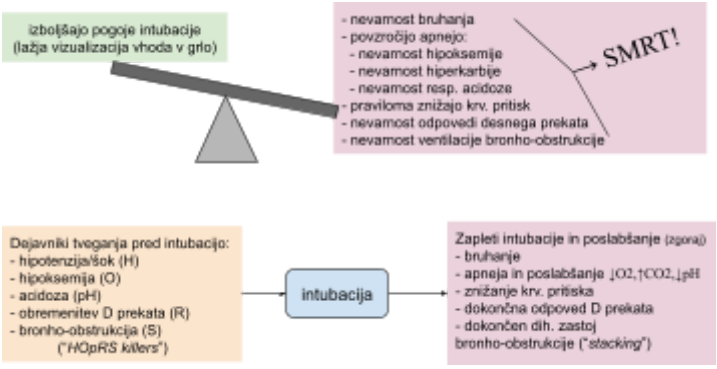
- nezmožnost vstavitve dihalne cevke, zaradi:
  - nezadovoljive tehnike
  - bruhanja/nezmožnosti vizualizacije
  - laringospazma
  - anatomsko težavne dihalne poti
    - težavnost/nezmožnost vstavitve
- predolgi čas nezadovoljive oksigenacije/ventilacije, zaradi:
  - predolg čas poizkušanja (zgoraj)
  - fiziološko (respiratorno) težavne dihalne pot, ki ne dopuščajo rezerve:
    - hipoksemija pred pričetkom RSI (pljučnica, plj. edem, *shunt* fiziologija, itn.)
    - dejavniki pospešene desaturacije (slika 2)

        - acidoza/hiperkarbija pred pričetkom RSI (KOPB, acidoza/DKA, salicilati)
        - hud bronhospazem
- hemodinamski zapleti, zaradi:
    - demaskiranja pnevmotoraksa in posledičnega šoka
    - fiziološko (hemodinamsko) težavne dihalne poti, ki ne daje rezerve:
        - hipotenzija/šok
        - odpoved desnega prekata (npr. masivna pljučna embolija)

    Poglavitni mehanizmi hemodinamskega kolapsa med intubacijo (peri-intubacijska hipotenzija) so:
        - učinki zdravila samega (npr. vazodilatacija ob propofolu)
        - "ugasnjenje simpatikotonusa" ob nastopu indukcije
        - učinek ventilacije s pozitivnimi pritiski, potencirani ob hipovolemiji

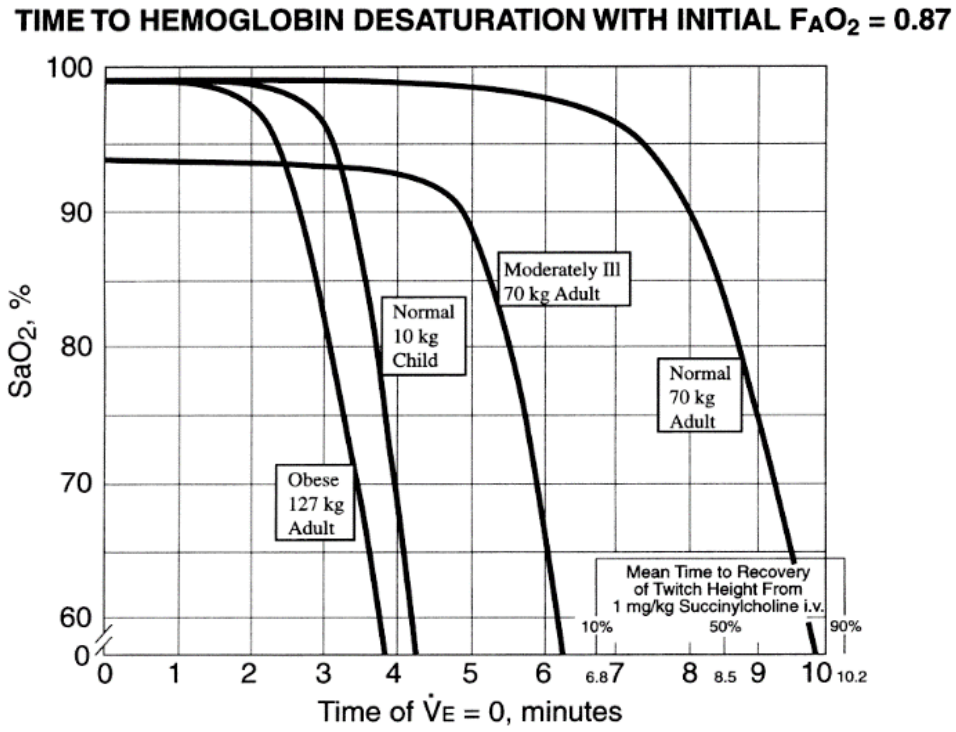
Konceptualno razmerje med predvidenimi koristmi anestezije in paralize na eni ter potencialnimi zapleti na drugi strani prikazuje slika 2. Spodnji del slike 2 prikazuje razmerje med fiziološko težavno dihalno potjo ("**HOpRS killers**") in možnostjo poslabšanja po intubaciji.

Slika 2: **Konceptualno razmerje med koristmi in zapleti anestezije in paralize**



Slika 3 prikazuje časovno dinamiko zmanjšanja SpO_2 glede na čas apneje. Pri "zdravem" pacientu s polno denitrogeniranimi pljuči (dobra preoksigenacija) zaradi obsežnega rezervoarja v pljučih SpO_2 ne pade pod 95 % celih sedem (7!) minut. Izpod vrednosti $SpO_2 \leq$ v 90 % je padec izredno strm oz. hiter. Še veliko hitrejši so padci SpO_2 med apnejo, če so prisotne različne bolezni ali drugačna fiziološka stanja (otroci, nosečnice!).
Iz tega je razvidno, da je v procesu preoksigenacije potrebno SpO_2 dvigniti nad 95 % in se tem zagotoviti relativno varno "odskočno desko". Ta graf je verjetno ključna patofiziološka razlaga uspešnosti pristopa "BSI", ki za preoksigenacijo uporablja BiLevel NIV in s tem najbolje dvigne SpO_2 pred intubacijo.

Slika 3: **Dejavniki pospešene desaturacije med intubacijo**



V izogib tem zapletom, oz. vsaj za zmanjšanje njihovega vpliva, so bile razvite različice klasičnega načina RSI. Spodaj sledi kratka razlaga najpomembnejših načrtov za intubacijo.

Zapleti orotrahealne intubacije so bili našteti zgoraj. Glede na oceno tveganja se odločimo za primarni načrt izvedbe orotrahealne intubacije (RSI/DSI/RSA/"awake"). Ne glede na ocenjeno tveganje in izbrani primarni načrt pa se je vedno potrebno pripraviti na ukrepanje pri morebitnih zapletih, saj so le-ti večinoma predvidljivi.

Za poglavitne vzroke zapletov, naštetih zgoraj, podajam kratko razlago potrebnih ukrepov.

Nezadovoljiva tehnika

Za varno izvedbo intubacije je potrebno osvojiti veščino (pomen kroženja med specializacijo!) in jo redno vzdrževati. (3, 14–16) Mulcaster in Konrad sta pokazala, da je za 90% uspešnost intubacije potrebno opraviti vsaj 50–60 "učnih" intubacij". (17, 18) Ravno za stroko UM, kjer posamezni zdravnik ne intubira dnevno, niti tedensko, je pa potrebno vzdrževati nivo kompetentnosti, je toliko bolj pomembna redna vadba, predvsem v smislu simulacij. Tako simulacij timskega dela, scenarijev, kot simulacij posameznih posegov!

Zaradi relativno majhne frekvence opravljanja teh kritičnih posegov je potrebno osredotočenje in doseganje mojstrstva v manjšem številu ključnih posegov oz. manevrov!

"*I fear not the man who has practised 10.000 kicks once,*
but I fear the man who has practiced one kick 10.000 times."
~ Bruce Lee

Bruhanje/nezmožnost vizualizacije ("anatomsko težavna dihalna pot")

Najpomembnejši ukrep je preprečevanje možnega bruhanja oz. zatekanja želodčne vsebine. Če čas in kontekst dopuščata, je pred postopkom RSI smiselno vstaviti nazogastrično cevko. Če oksigenacijski status to dopušča, med postopkom preoksigenacije pacienta ne predihavamo z balonom (previdno tudi z uporabo NIV!), če pa že, mora biti to predihavanje z balonom z nizkimi volumni in pritiski! V primeru večjega bruhanja pred laringoskopijo je smiselno pacienta obrniti na bok (angl. "*log-roll*" oz. pritrditev na zajemalnih nosilih!), če pa do bruhanja/zatekanja pride med laringoskopijo, je ključna uporaba aspiratorja z rigidnim koncem in široko cevko – glej tehniko S.A.L.A.D. spodaj!

Če ob pričetku laringoskopije opazimo veliko sekreta/izločkov, je smiselno laringoskopijo "voditi" z aspiracijskim katetrom. Ko si anatomijo prikažemo zadovoljivo, pa aspiracijsko cevko zamenjamo za dihalno in jo vstavimo v sapnik. Eden izmed trikov, ki se v takšnem primeru prav tako omenja, je tudi nastavitev aspiracijske cevke skozi dihalno, vodenje laringoskopije z aspiracijo, ob vhodu v grlo pa dihalno cevko porinemo v sapnik.
Bistvo uspešne aspiracije je debela cev in rigiden aspiracijski kateter!

Eden izmen relativno pogostih kontekstov v UM je potreba po intubaciji pacienta, ki bruha kri. *Hematemeza* je lahko masivna in seveda lahko popolno zapre pogled in vhod v grlo.

V namen proaktivnega preprečevanja in obvladovanja masivnega bruhanja med poizkusom intubacije, je J. DuCanto razvil poseben pristop, imenovan "S.A.L.A.D", (angl. *Suction Assisted Laryngoscopy & Airway Decontamination*); celoten opis postopka z videii je dostopen na https://emcrit.org/salad/.

Laringospazem

Z grobim posegom in manipulacijo lahko pride do laringospazma, t.j. spazma glasilk in "trajnega" zaprtja vhoda v sapnik. Zato morata laringoskopija in intubacija biti *nežni*, še posebej v primerih, ko ni bil uporabljen mišični relaksant ("KOBI"). Oseba, ki intubira, ne sme slepo zadevati v grlo. Laringospazem je tudi opisan (idiosinkratični) zaplet sedacije s ketaminom, predvsem pri otrocih. (19) V primeru laringospazma je potrebna takojšnja popolna paraliza (če že ne predhodno) in predihavanje s samonapihljivim balonom z visokimi pritiski.

Težavnost laringoskopije/nezmožnost vstavitve ("anatomsko težavna dihalna pot")

V anesteziološki literaturi se obširno opisuje napovedne dejavnike težavnosti intubacije, čeprav je Levitan pokazal, da so v kontekstu UM manj uspešni. (20) Predvsem pa je takšno napovedovanje v UM bolj ali manj irrelevantno, kajti če pacient potrebuje zaščito dihalne poti in/ali mehansko ventilacijo, jo je potrebno čim bolj optimalno zagotoviti. (21) Če je ne potrebuje oz. intubacija ni v

sklopu *načrta nadaljnje obravnave* (npr. pacient s karcinomom v ORL področju), potem je potrebno opredeliti druge načine oksigenacije in ventilacije.

Klasični element napovedovanja težavnosti intubacije je ocena po "LEMON". (22)
LEMON predstavlja mnemonik za lastnosti, ki vsaka zase nakazujejo potencialno anatomsko težavno dihalno pot.
"***L**ook*" – poglej, klinična ocene težavnosti (izkušnje!)
"***E**valuate 3-3-2*" (slika 3)
"***M**allampati*" točkovnik (slika 4)
"***O**bstruction*" – stanje, ki bi lahko zapiralo dihalno pot?
"***N**eck mobility*" – kako premakljiv/rigiden je vrat (oteži intubacijo)

Slika 4: **Ocena 3-3-2**



Slika 5: **Ocena po Mallampatiju**



V primeru ocene, da bo intubacija težavna zaradi anatomskih posebnosti (t.i. "anatomsko težavna dihalna pot"), je smiselno:

- ponovno razmisliti o indikaciji za urgentno intubacijo oz. počakati na pomoč,
- razmisliti o drugem načinu ("KOBI"? "awake"?),
- razmisliti o pripomočkih, ki bi morebiti lahko olajšali intubacijo;
    - bougie?
    - video-laringoskopija?
    - fibroskopska intubacija?

Hipoksemija pred pričetkom RSI (“fiziološko/respiratorno težavna dihalna pot”)

V analizi (23–28) zapletov intubacije se je hipoksemija pred RSI izkazala kot pomemben napovedni dejavnik neuspešnosti oz. zapletov. Še posebej v tem primeru je na mestu maksima “*resuscitate before you intubate!*”, to pomeni aktivno zdravi stanja hipoksemije in hipotenzije pred postopkom intubacije.
Za preprečitev dodatne desaturacije si lahko pomagamo predvsem na dva načina:

- **Z učinkovito preoksigenacijo.**
  Le-to lahko poleg maksimalnega pretoka kisika skozi masko z nepovratnim ventilom izboljšamo s sočasno uporabo binazalnega katetra pod masko, prav tako z maksimalnim pretokom (vsaj 15 l/min). (31–33) Dodatno lahko bolniku tekom preoksigenacije nastavimo NIV, (32) v skrajnem primeru tudi predihujemo z masko in dihalnim balonom, preferentno s PEEP valvulo.
  NIV in predihavanje z dihalnim balonom je še posebej pomembno v primeru shunt-fiziologije (pljučni edem, pljučnica), saj lahko samo dovajanje PEEP-a vsaj malo odpre kolabirane alveole ter tako zmanjša shunt. Video na tej povezavi izredno grafično prikazuje učinek PEEP na predihavanje in ekspanzijo pljuč.
- Z dovajanjem kisika med laringoskopijo (**apnoična oksigenacija**). (31, 35–37)
  Ker med RSI klasično ne predihavamo z balonom, apneja traja vsaj eno minuto do dve. V tem času lahko pri nekaterih bolnikih pride do pomembnega dodatnega padca pO_2/SpO_2 – glej graf na sliki 3. V izogib temu se pri vseh intubacijah po RSI *med* laringoskopijo priporoča aplikacija maksimalnega pretoka kisika (ki ga stenski ventil dovoljuje) po binazalnem katetru (BNK). Tudi med laringoskopijo bo namreč vsaj del pretoka kisika “ušel” skozi glasilke in nižje proti alveolom, saj ga tudi brez aktivne ventilacije proti alveolom potiska minimalni gradient kisika. Ob stalnem izplavljanju CO_2 skozi alveolno-kapilarno membrano se delež kisika v alveolu namreč zmanjšuje, kar ob dovajanju skozi nos ustvarja minimalni gradient pretoku kisika proti alveolom. Že pred desetletji so namreč v poskusih na zdravih prostovoljcih dokazali, da se SpO_2 med apnoično oksigenacijo lahko vzdržuje desetine minut – seveda ob vztrajnem kopičenju CO_2 in padcu pH!
  Apnoična oksigenacija z BNK je priročno orodje, ki lahko podaljša varen čas dispneje (odvisno od osnovne bolezni/plinskega statusa).

Preoksigenacija pred nastopom apneje in dovajanje kisika med laringoskopijo (“*apnoična oksigenacija*”) se skupaj imenujeta postopek *perioksigenacije*.

Kakor je razvidno iz slike 3, raven SpO_2 v prvih minutah apneje ostane relativno visoka. Ta dinamika pa se pomembno poslabša pri pacientih s pljučnimi boleznimi ali z debelostjo ter zaradi večje metabolne potrebe tudi pri otrocih. Kakor je razvidno iz grafikona, je stanje najbolj kritično pri otrocih ali debelih bolnikih z dodatnimi boleznimi. (6) V primerih, kjer pričakujemo pospešeno desaturacijo in veliko hitro poslabšanje hipoksemije ob nastopu apneje, je na mestu razmislek o “KOBI” (Ketamine-only breathing intubation) ali “awake” zaporedju intubacije.

Hipoksemija pred intubacijo predstavlja “**O**” v mnemoniku “*H**O**pRS killers*”.

Hiperkarbija in acidoza pred pričetkom RSI (KOPB, acidoza/DKA, salicilati)

Bolniki s KOPB ali metabolnimi vzroki acidoze (npr. DKA, salicilati) bodo tudi kratkotrajno apnejo in posledično zvišanje CO_2 (in dodatno znižanje pH) prenesli veliko slabše od ostalih, ker jih lahko ravno to majhno znižanje dokončno destabilizira in povzroči bradi-asistolni srčni zastoj. (10)

Zato je skrajšanje časa apneje in čim hitrejši pričetek hiperventilacije (kakor jo je bolnik vzdržal pred intubacijo) kritično pomembno.
V primeru hude acidoze pred intubacijo je smiselno razmisliti o intubaciji na način "KOBI" (*Ketamine-only breathing intubation*) ali "awake", ker s tem ne dovolimo popolne apneje in s tem dodatnega znižanja pH. V teh primerih je pred intubacijo smiselno razmisliti o bolusu bikarbonata.

Acidoza (resp. ali metabolna) pred intubacijo predstavlja "**p(H)**" v mnemoniku "*HOpRS killers*".

Hipotenzija/šok/srčni zastoj!

Poleg deoksigenacije in/ali hiperkarbije je hipotenzija poglavitni "fiziološki" zaplet intubacije. (10)
Hipotenzija ob poskusu RSI nastane zaradi treh poglavitnih mehanizmov:

- depresorni kardiocirkulatorni učinki anestetikov.
  Vsi analgetiki in anestetiki (minimalno tudi ketamin!) povzročajo bolj ali manj izrazito vazodilatacijo, nekateri tudi neposredno kardio-depresorni učinek (propofol). Zato ob nastopu globoke sedacije pride do vsaj prehodne hipotenzije. Poglavitni krivci so propofol, midazolam in tiopental, hemodinamsko najbolj stabilna pa sta etomidat in ketamin.
- Analgezija in sedacija bolnika zmanjšata aktivacijo simpatičnega dela vegetativnega živčevja, kar dodatno zniža art. pritisk in fr. srca.
- Mehanska ventilacija s pozitivnim pritiskom v prsnem košu zmanjša pre-polnitev (angl. "*preload*") srca, še posebej pri pacientih, ki so šokirani in/ali hipovolemični ali pa odvisni od pre-polnitve srca (pozor pacient z desno-stranskim STEMI, tamponado osrčnika, masivno pljučno embolijo!).

Mosier je pokazal, da je poglavitni napovedni dejavnik hemodinamske dekompenzacije po RSI ravno predhodna hipoksemija in hipotenzija oz. "**šok index**" > 1 (fr. srca višja od sistolnega pritiska!). (12)

Zato še posebej za bolnike v dihalni in/ali cirkulatorni odpovedi (šoku) pred intubacijo velja, "resuscitate before you intubate!".

V le redkih primerih (dihalni zastoj, inhalacijska poškodba) je čimprejšnja intubacija zares potrebna ***takoj*** – za ogromno večino bolnikov, ki so respiratorno/cirkulatorno nestabilni že pred intubacijo, pa je najbolje, da jih vsaj delno stabiliziramo in šele nato izvedemo intubacijo in nadaljujemo z mehansko ventilacijo!

V primerih predhodne hemodinamske nestabilnosti (npr. ŠI > 1) je smiselna:

- aktivna preoksigenacija z maksimalnimi pretoki (maska + BNK)/NIV,
- in/ali aplikacija *tekočin* oz. *krvi*,
- eventuelno tudi aplikacija oz. priprava bolusnega vazopresorja (angl. "*push-dose pressors"),* kot npr. fenilefrin (50–200 mcg i.v. bolus na nekaj minut) (37–39) ali adrenalin (10–20 mcg i.v. bolus na nekaj minut – pozor! redčenje 1 : 100 000!).
- Če za to obstajajo logistični pogoji, je v fazi priprave smiselno nastaviti infuzijo *noradrenalina*, še posebej med pripravo na intubacijo bolnika z odpovedjo desnega prekata.

Hipotenzija/šok pred intubacijo predstavlja "**H**" v mnemoniku "***H****OpRS killers*".

Odpoved desnega prekata

Je eden izmed razlogov hemodinamskega kolapsa po "uspešni" intubaciji. Poglavitni razlog je odvisnost desnega prekata (DP) od predpolnitve (*preload*; znižan – glej zgoraj) in zvišanje intratorakalnega pritiska, kar pomeni zvišanje pritiska v pljučnem žilju ter dodatno obremenitev DP. Zato je *še posebej v primerih odpovedi DP* potrebna maksimalna hemodinamska resuscitacija ter poskus z NIV (nizek PEEP!). Za bolnike z odpovedjo DP je kritično pomemben tudi koronarni perfuzijski pritisk, kar zahteva vzdrževanje MAP; zgodnja uporaba vazopresorja (preferentno noradrenalin) in uporaba hemodinamsko čimbolj stabilnega zdravila (etomidat/ketamin). Zaradi refleksa pljučne vazokonstrikcije in posledičnega poslabšanja pljučne hipertenzije je kritično pomembno preprečevati/sanirati hipoksemijo z maksimalno preoksigenacijo (maska + BNK z maksimalnim pretokom). Pri teh bolnikih velja razmisliti o načinu "KOBI"/"awake".
Tipični primeri takšne patofiziologije so bolniki z:

- masivno pljučno embolijo
- tamponado osrčnika
- desnostranskim STEMI

Pri teh bolnikih se "*za (skoraj) vsako ceno*" poskusimo izogniti intubaciji in invazivni mehanski ventilaciji oz., če je to res neobhodno potrebno, jih je potrebno pred indukcijo ustrezno stabilizirati z naborom ukrepov (specifično za vsak primer: preoksigenacija! tekočine/kri?, vazoaktivi? inhalatorni vazodilatator (npr. nitroglicerin) pri mPE, izogibanje PEEP).

Obremenitev DP pred intubacijo in posledični kardiovaskularni kolaps predstavlja "**R**" v mnemoniku "*HOp**R**S killers*".

Hud bronhospazem (KOPB, astma)

Te bolnike ogroža *dinamična hiperinflacija* in hipovolemija (oboje zmanjša predpolnitev srca), hipoksemija, hiperkarbija in acidoza. Kakor opisano zgoraj, indukcija, mehanska ventilacija in apneja, te rizične dejavnike privedejo do končnega kolapsa. Tudi pri bolnikih s hudim poslabšanjem astme/KOPB se intubaciji poskusimo izogniti "*za (skoraj) vsako ceno*"; če pa je intubacija resnično potrebna (v obeh primerih skoraj izključno iz razloga grozečega dihalnega zastoja zaradi utrujenosti), pa je za te bolnike pred intubacijo potrebna maksimalna terapija in podpora:

- bronhodilatatorji, adrenalin, kortikosteroidi, magnezij, etc.,
- NIV (BiLevel; za astmo sprva lahko CPAP).

Uporaba NIV pri pacientih z bronhoobstrukcijo in pljučnico ali pljučnim edemom v popolnosti zaokrožuje smiselno umestitev NIV v oskrbo dihalne poti in ventilacije; vse tri naštete skupine je možno zdraviti (ventilirati/oksigenirati) z NIV. Obenem pa je NIV odlično orodje za preoksigenacijo, če poskus respiratorne podpore z NIV odpove in je dejansko potrebna intubacija in invazivna mehanska ventilacija.
Povedano drugače; razen ob jasno grozečem dihalnem zastoju je v velikem deležu bolnikov s temi tremi skupinami bolezni smiselno vsaj poskusiti z NIV (sedacija s ketaminom, če potrebno). V primeru neuspešnega poskusa z NIV, je takšen pacient "vsaj" maksimalno preoksigeniran in mu je podano optimalno respiratorno izhodišče za RSI (eventuelno spet s ketaminom).

Če je takšnega bolnika torej vseeno potrebno intubirati, je nadalje kritično pomembna pravilna mehanska ventilacija:

- dihalni volumen 6–8 ml/kg, ob permisivni hiperkarbiji celo do 4 ml/kg
- fr. 8–10/min

- razmerje vpih : izdih (I : E) čim nižje (dolg izdih)
- maksimalna hitrost vpiha
- kontinuirana bronhodilatatorna terapija

Pri teh bolnikih zaradi grozečega poslabšanja resp. acidoze velja razmisliti o načinu "KOBI"/"awake".

Težavnost ventilacije in nevarnost nepopolnega izdiha (angl. *breath **S**tacking*) oz. bronho**S**pazma pred intubacijo predstavlja "**S**" v mnemoniku "*HOpR**S** killers*".

POMEMBNO! Zaradi zgoraj omenjenih stanj, ki predstavljajo rizične dejavnike za zaplete in smrt pri intubaciji ("HOpRS killers"), Morgenstein kratico RSI izpelje v zanimiv opomnik; "***R**esuscitation **S**equenced **I**ntubation*" (video na https://youtu.be/5g4cV1JaIZQ).

Izpeljanke RSI in njihova umestitev

"DSI: Delayed sequence intubation" (11)

Preoksigenacija z visokimi pretoki kisika je temelj priprave bolnika na RSI, saj zaradi apneje potrebuje rezervo kisika v obliki polne prostornine pljuč – glej detajle preoksigenacije spodaj. Zaradi nemira ali delirija iz najrazličnejših vzrokov nekateri bolniki ne morejo tolerirati preoksigenacije preko maske (oz. sploh). Weingart v takšnih primerih predlaga uporabo ketamina v vlogi proceduralne sedacije (1 mg/kg i.v.) – kjer je "poseg" sama preoksigenacija! Ketamin je idealna izbira, saj bolnika popolnoma disociira, ob tem pa ohrani respiratorni pogon in žrelne reflekse. Ko tako disociiran bolnik zadosti preoksigenaciji, je za pričetek postopka intubacije potrebna le še dodatna aplikacija mišičnega relaksanta (ter v primerih HPGM tudi opiata) in takrat "preskočimo" na 5. korak zaporedja RSI (postavitev cevke).
Ramakrishna je pokazal, da je zaporedje DSI pri intubaciji poškodovancev dejansko bolj varno kot RSI, zato se pojavljajo pobude, da bi "temeljita preoksigenacija" z DSI lahko postal izhodiščni pristop za intubacijo v UM (*de facto* modificiran RSI).

"RSA: rapid sequence airway" (12)

V primerih grozeče hipoksemije, kjer bi obdobje apneje lahko bilo že predolgo, Braude predlaga, da se preoksigenacijo z masko kar preskoči in ob indukciji z anestetikom in mišičnim relaksantom vstavi neposredno supraglotični pripomoček. Po uspešno vstavljenem supraglotičnem pripomočku lahko "skozi njega" vstavimo dihalno cevko. V našem okolju bo vsaj v kontekstu sistema NMP najpogosteje uporabljen iGel®, kolegi anesteziologi v ta namen včasih uporabijo intubacijsko masko. Supraglotični pripomoček je brez analgezije, anestezije in paralize možno vstaviti samo bolnikom, ki so globoko komatozni in najprej tolerirajo orofaringealni pripomoček!

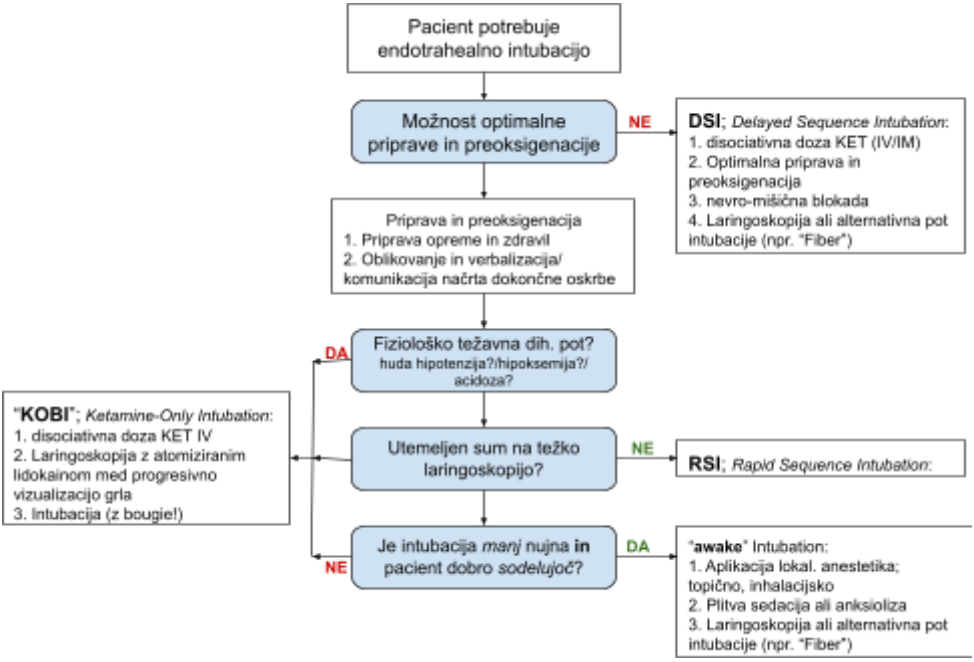
"KOBI": Ketamine-Only Breathing Intubation (14, 77)

"KOBI" je od vseh načinov verjetno potencialno najbolj tvegan. Ideja KOBI ali "*ketamin-assisted intubation* (KAI)", (1 mg/kg i.v.), kakor ga opisuje Strayer (14), je ta, da pri pacientih, pri katerih nismo prepričani v uspeh intubacije, pod vplivom sedativnega odmerka ketamina "preverimo" stanje v hipofarinksu, t.j. poskusimo prikazati grlo – in če so "razmere" ugodne, sedacijo s ketaminom nadgradimo z mišično paralizo in dokončamo postopek intubacije.
Koncept deluje pri bolnikih z manj odzivnim žrelnim refleksom, kar pa je klinično težko predvideti in zgodi se lahko, da pacient ob laringoskopiji prične bruhati in aspirira.

KOBI je praktično uporaben v primerih, kjer si zaradi predvidene anatomske ali fiziološke težavnosti ne moremo privoščiti apneje (ki je sestavni in pričakovan interval pri RSI):

- ***anatomsko težavna dihalna pot,*** kjer nismo prepričani, da bomo dihalno cevko lahko pravočasno in varno vstavili:
  - anamneza procesov v ORL področju, st. po obsevanju,
  - sum na spremenjeno anatomijo grlo,
- ***fiziološko težavna dihalna pot,*** kjer bi že kratkotrajna apneja pomembno poslabšala:
  - acidozo:
    - metabolno acidozo – npr. DKA, salicilati,
    - respiratorno acidozo – KOPB, astma,
  - hipoksemijo: predhodna hipoksemična odpoved, debelost, otroci.

Slika 5: **Prikazuje *predlog* umestitve KOBI, DSI in RSI v proces odločanja oskrbe dihalne poti** (77)



"Awake intubation" (2)

Način "intubacije budnega bolnika" predvideva, da se bolečino in reflekse ob laringoskopiji in intubaciji premaga s topično anestezijo žrela in grla, nato pa se celotni postopek opravi brez sedacije (oz. z anksiolizo) in brez paralize. Namenjena je bolnikom, pri katerih *a priori* ocenjujemo, da bo intubacija zelo težavna oz. predvidevamo, da bi paraliza dodatno poslabšala intubacijske pogoje. Takšen primer so bolniki s hudimi poškodbami obraza, stanja po operacijah, radioterapiji ali bolniki z raščami v področju ORL.
Topični lidokain se aplicira v večih komplementarnih korakih:

- aplikacija po zadnji steni orofarinksa skozi nos (komercialni sprej z nastavkom)

- nebulizacija 4% lidokaina (5–10 min)
- aplikacija lidokainske paste po korenu jezika

Po opisih iz literature topikalizacija traja vsaj 10–15 min in zahteva dober načrt in koordinacijo tima, da se po nepotrebnem ne izgublja časa.

"BSI": BiLevel sequence intubation

Junija 2024 so bili objavljeni (13) rezultati raziskave "PREOXI", kjer so avtorji primerjali preoksigenacijo z BiLevel NIV v primerjavi s standardnim načinom ("Ohio maska" in BNK). V vseh podskupinah so pokazali korist preoksigenacije z BiLevel NIV, zato nekateri avtorji advocirajo k čim širši uporabi te kreativne modifikacije RSI.
Osnovna premisa zaporedja BSI je uporaba BiLevel NIV za preoksigenacijo, vključno z začetnim intervalom apneje (takrat minimalno frekvenco dihanja zagotavlja ventilator in tako ohranja stalno minimalno ventilacijo vse do laringoskopije).
Domneva se, da so poglavitni mehanizmi koristi te tehnike predvsem:

- zagotavljanje *zares* 100 % deleža kisika v vdihanem zraku ("Ohio maska kvečjemu 60 %), pogoj je seveda dobro tesnenje NIV maske;
- PEEP, ki zagotavlja odprtost alveolov.

Uporaba ketamina za preoksigenacijo (DSI) z BiLevel NIV smiselno zaokroži spekter in izpeljanke RSI – DSI – BSI.
Odličen pregled metode, vklj. s tehničnimi podrobnostmi najdete tukaj:
https://emcrit.org/pulmcrit/bsi/.

Izvedba intubacije po zaporedju RSI

Intubacijo po RSI avtorji klasično opisujejo v sedmih osnovnih korakih – "**7 P**":

1. P: **p**riprava; pacienta, opreme ("SOAP ME") in ekipe,
2. P: **p**re- in perioksigenacija; "OHIO" maska + BNK ali samo NIV,
3. P: **p**remedikacija; opiat,
4. P: **p**araliza in sedacija,
5. P: **p**ostavitev dihalne cevke,
6. P: **p**otrditev lege tubusa; kapnografija,
7. P: **p**ostintubacijska oskrba; ventilacija, analgosedacija.

Z evolucijo urgentne medicine ter novimi spoznanji ter dokazi, se je težišče celotnega zaporedja "**7P**" prevesilo na poudarek zadostne *stabilizacije* in *priprave* pacienta pred samo intubacijo.
Ker v UM skoraj vedno intubiramo bolne/poškodovane paciente, je toliko bolj pomembno zastaviti ustrezen pristop in načrt k intubaciji oz. modifikacijo osnovnega zaporedja RSI; večinoma bo to temeljita preoksigenacija z NIV ("BSI") brez ali s ketaminom (DSI) ter hemodinamska stabilizacija (tekočine/kri, presorji).
Ob sumu na anatomsko težavno dihalno pot je verjetno varneje s ketaminom najprej preveriti anatomsko stanje (KOBI) in ob primernih pogojih dodati relaksant. Včasih je možno izvesti intubacijo pri budnem ("*awake*"), včasih pa se je najbolje invazivni mehanski ventilaciji izogniti in poiskati druge rešitve (npr. NIV).

V vsakem primeru je *predvidevanje* možnih zapletov ter oblikovanja *načrta* (poleg priprave; "1. P") izhodiščni korak in predpogoj ("ničti P") – slika 1.

Korak "0" oz. koraki *pred* RSI

Spodaj podajamo usmeritve oz. priporočila za pripravo in ukrepanje v specifičnih situacijah.

Predvideno **anatomsko** težavna intubacija:

- bruhanje/krvavitev: razmisli o vstavitvi NGS. Pripravi se na tehniko "S.A.L.A.D."? Verjetno bo potrebno dvigniti vzglavje ("ramping") → uporabi DSI? KOBI?
- inhalacijska poškodba: verjetno je potrebna takojšnja intubacija? → RSI? Razmisli o uporabi fibroskopa?
- hude poškodbe obraza → verjetno RSI? KOBI? Fibroskop? Pripravi se na krikotiroidotomijo!
- penetrantne poškodbe vratu: → verjetno RSI? KOBI? Fibroskop? Pripravi se na krikotiroidotomijo!
- anafilaksija/angioedem (po neuspešni uporabi adrenalina): Je potrebna takojšna intubacija? → Fibroskop transnazalno? Je paraliza varna?
- huda debelost: dvig vzglavja! Temeljita preoksigenacija (NIV?) → Fibroskop transnazalno? KOBI? iGel® alternativa?
- nosečnost: odmik maternice v levo. Prehidracija? Temeljita preoksigenacija! Dvig vzglavja!
- poškodba vratne hrbtenice: → *inline* stabilizacija, videolaringoskopija, fibroskop?
- karcinomi v ORL področju: bodi pozoren na stridor! → Fibroskop transnazalno? KOBI?

Predvideno **fiziološko** težavna intubacija ("HOpRS killers"):

- **h**ipotenzija/šok: tekočine? Kri? Vazoaktivi? Zmanjšaj dozo (na ⅓–½)? oz. "*resuscitate before you intubate*";
- hip**O**ksemija: HFNC? NIV? HFNC + NIV? → DSI? BSI?
- **p**H/predvsem acidoza: poskusi se izogniti intubaciji! (NIV? HFNC?). Preoksigenacija z NIV za oceno MV → KOBI? Fibroskop? Če intubiran in invazivno ventiliran – primerne nastavitve glede na fiziološko kompenzacijo!
- **R**V/obremenitev desnega prekata: Preoksigenacija! Previdno tekočine! Inhalacijski vazodilatator? Vazoaktiva? Ne paraliza za PPV? Previdno PEEP! Ogroža tudi hiperkarbija!
- **S**pazem(**S**tacking)/**B**ronhoskonstrikcija → poskusi se izogniti intubaciji: agresivno zdravljenje z zdravili in NIV (CPAP/BiLevel)!

1. P: Priprava

"By failing to prepare, you are preparing to fail!! ~ B. Franklin

KRITIČNO POMEMBNO!
Prvi korak RSI, ***faza priprave***, je čas, ko je potrebno čim bolj optimizirati respiratorni in cirkulatorni status bolnika!
Celotni spekter priprave lahko razdelimo na tri osnovne gradnike:

a) (fiziološka) priprava **bolnika**
b) priprava **opreme**
c) priprave celotne **ekipe**

a) (fiziološka) priprava bolnika
Ta del celokupne priprave je verjetno najpomembnejši. V strogem smislu se dotikajo korakov in ukrepov prej in kasneje. V osnovi je potrebno pacienta dovolj stabilizirati oz. mu zagotoviti ("kupiti") dovoljšnjo rezervo, da apneja in delovanje zdravil/mehanske ventilacije ne bosta

povzročili nevarne hipoksemije in hipotenzije ali celo srčnega zastoja. Fiziološka priprava bolnika pomeni in obsega prepoznavo in nevtralizacijo prej omenjenega "*HOpRS killers*":

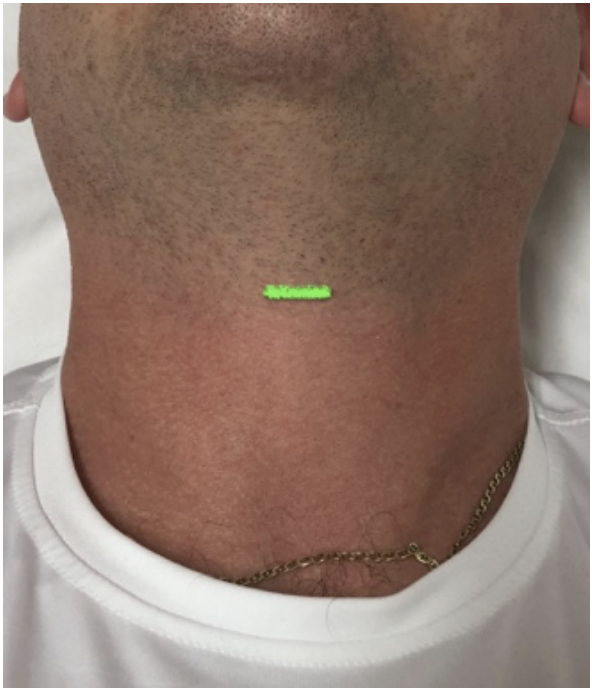
- respiratorno stabilizacijo, t.j. zagotovitev SpO_2 pred indukcijo višjo od 95 %. To je celokupni korak "Preoksigenacije", ki ga dosežemo z aplikacijo kisika z "Ohio masko" + BNK *ali* aplikacijo kisika preko NIV (CPAP/BiLevel);
- hemodinamsko (HD) stabilizacijo, ki v večini obsega aplikacijo tekočin, krvi in/ali vazoaktivnih zdravil. Posebno podpoglavje tega pristopa predstavlja HD stabilizacijo pacientov s specifičnimi boleznimi, npr. masivna PE, septični šok, itn.

Resuscitate before you intubate!

Ob sumu na *anatomsko težavno dihalno pot* je smiselno že med pripravo zatipati in s pisalom označiti krikotiroidno membrano (slika 6). Akt označitve krikotiroidne membrane (KTM) služi predvsem:

- kognitivni facilitaciji najtežjega dela kirurške oskrbe dihalne poti – *odločitvi* za poseg
- ekipi jasno sporoča, kaj bo sledilo, če plan A, B in C ne bodo uspeli

Slika 6: **Označitev pozicije krikotiroidne membrane**

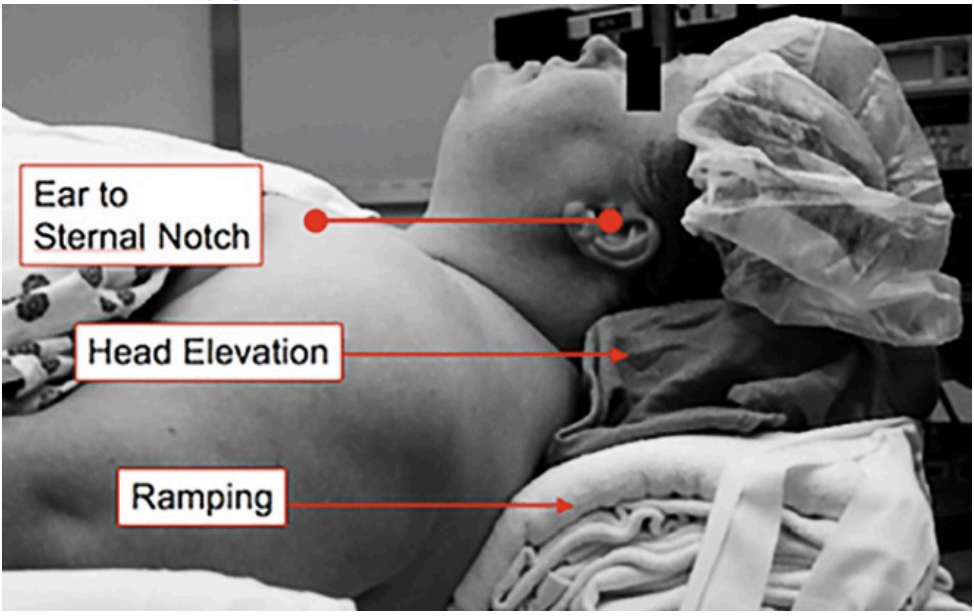


KTM je relativno enostavno prepoznati na PoCUS! (38)

Izredno pomemben aspekt je tudi *pozicioniranje* bolnika; le-ta naj ima glavo rahlo flektirano, obraz "proti stropu" – tako da se horizontalno poravna navidezna premica od zunanjega sluhovoda do

sternuma (*ear-to-sternal notch*; slika 7). (39, 40) Če je le možno, naj bo postelja dovolj visoko. Proces priprave opreme traja pribl. 5 min.

Slika 7: **Pozicioniranje pacienta**



Za boljšo vidljivost se svetuje blaga fleksija in podpora glave, tako da je zunanji sluhovod v isti višini kot sternum. Vir: https://first10em.com/intubation/

b) Priprava opreme

Tekom razmisleka in ocene načrta za najbolj varen način intubacije ekipa pripravi vso potrebno opremo. Zaradi varnosti se je potrebno zateči k sistemu in opomnikom, še posebej ob tako kritičnem posegu kot je RSI, kjer se ne sme zgoditi, da bi sredi oskrbe ugotovili, da nam manjka del opreme. Pomagamo si lahko z opomnikom "SOAP ME".

Tabela 2 prikazuje skupine pripomočkov, ki ne smejo manjkati, še preden se prične postopek dejanske intubacije.

Tabela 2: **Skupine pripomočkov, ki ne smejo manjkati, še preden se prične postopek dejanske intubacije**

Suction; **aspirator** z debelo cevjo in rigidnim katetrom; S.A.L.A.D.?
Oxygen – nastavimo najprej! – **maska** z nepovratnim ventilom 15 l/min in **BNK** 15 l/min ali NIV
Airway: **laringoskop** (lučka!) z ustrezno **žlico** + dih. **cevka** z **vodilom** + 1–2 velikosti manjši **&** ***Alternatives***: ***bougie***, **supraglotični** pripomoček, maska z **balonom**, **videolaringoskop** Preveri, da imaš dostopen set za kirurško oskrbo: # **označi** pozicijo **krikotiroidne** membrane # **skalpel** + vodilo/bougie + **tubus 6 mm** # oranžna **i.v. kanila** + **bat 2 ml brizge** + **nastavek 7,5 tubusa** + balon # oranžna kanila + **infuzijski sistem priklopljen na kisik**

P*ositioning*: v osi ušes in prsničnega utora (angl. “ear-to-sternal notch”) **P***resorji?*: noradrenalin, adrenalin v bolusu ali fenilefrin
M*edications*: premedikacija (**fentanil**) + anestetik (**KET**/ETOM/PROP?) + relaksant (**ROCK**/SUX) + **tekočina**, pripravljena na i.v. kanilo + (nor)**adrenalin**/fentanil razredčen **&** **M**onitoring: **dve** široki **i.v.** kanili + **SpO_2** + **RR** + **EKG** monitor & **M**ašina: ventilator vklopljen, parametri nastavljeni
Et**CO_2**: **kapnograf**

c) Priprava posameznika in ekipe

Kot je razvidno iz napisanega do sedaj, je ključ do uspešnega zavarovanja dihalne poti temeljita in sistematična priprava posameznika, opreme in usklajena ekipa.

Zdravnik, odgovoren za indiciranje intubacije, ponavadi tudi izvede postopek. Zdravnik, ki bo vodil celoten postopek, si mora še pred pričetkom (miselno) jasno začrtati načrtovani potek celotnega postopka, vključno s predvidevanjem morebitnih zapletov in reakcijo nanje! (37)

Pri tem bo potreboval polno podporo kompetentne ekipe. Timsko delo se začne z jasno in nedvoumno *komunikacijo*; vodja mora še pred izvedbo postopka jasno izraziti (in dobiti pozitivno povratno informacijo) vsaj sledeča dejstva:
“*Izvedli bomo intubacijo, prvi načrt je na način RSI/_/_*”
“*Začeli bomo s pripravo in preoksigenacijo.*”
“*Med preoksigenacijo bomo pripravili ___* ” (“SOAP ME”)
“Če vstavitev dihalne cevke ne uspe, bomo alternativno poizkusili s ___ (plan B), ____ (plan C).”
“Če _C_ ne uspe, bomo izvedli kirurško konikotomijo.”
Po uspešni pripravi in preoksigenaciji je treba jasno izraziti “*začenjamo sedacijo, paralizo in intubacijo*”.
Po uspešni vstavitvi dihalne cevke jasno izraziti: “*tubus vstavljen, prosim kapnograf, ventilator in ponovno merjenje vitalnih znakov*”.
Ob uspešnem zaključku jasno izrazimo: “intubacija je uspelo, pacient se uspešno predihava, nadaljujemo z nadaljnjo oskrbo”.

Po vsaki intubaciji je na mestu skupni *debriefing* ekipe.

2. P: Preoksigenacija

Namen preoksigenacije je denitrogenacija celotne prostornine pljuč (ob dihanju zraka imamo v pljučih 78 % dušika). Ob vdihavanju višjih koncentracij kisika lahko zvišamo tudi koncentracijo kisika v pljučih in s tem povečamo absolutno rezervo kisika, iz katere pacient črpa med apnejo. Nasprotno z vsesplošnim prepričanjem, predihavanje z masko z nepovratnim ventilom (pogovorno “Ohio maska”) ne daje 100 % koncentracije kisika (kvečjemu dobrih 50 %)! (44). Tako s predihavanjem skozi “Ohio masko” ne dobimo šestlitrskega rezervoarja kisika v pljučih, temveč kvečjemu 3–4 litre. Višje deleže kisika v pljučih lahko kvečjemu pridobimo z uporabo NIV aparata ali maske z dihalnim balonom, preferetno s PEEP valvulo.
Uporaba NIV za potrebe preoksigenacije je zgoraj imenovano zaporedje “BSI”: BiLevel Sequence intubation (študija PREOXI). Uporaba BSI se priporoča pri vseh pacientih, pri katerih z OHIO masko ne dosežemo vsaj 95 % SpO_2.

Ker je uporaba NIV včasih težje izvedljiva, je najlažja alternativna možnost Ohio maski dodati aplikacijo kisika po BNK z maksimalnim pretokom.
V grobem naj velja priporočilo:

- če pred/med preoksigenacijo pacient ne doseže vsaj 95 % SpO_2, uporabi NIV ("BSI");
- če pred/med preoksigenacijo pacient doseže ≥ 95% SpO_2, uporabi "OHIO" + BNK.

Če zaradi delirija/zmedenosti pacient ne tolerira preoksigenacije, se priporoča uporaba ketamina – ta pristop se imenuje "DSI"; delayed sequence intubation.

Za ustrezno denitrogenacijo je potrebno vsaj 8 globokih vdihov oz. vsaj 3 minute preoksigenacije.

3. P: Premedikacija

Ker laringoskopija in vstavljanje dihalne cevke predstavljata izredno boleč dražljaj, je za uspešno RSI potrebna analgezija, sedacija, v izogib žrelnim refleksom pa tudi paraliza. Ker anestetiki in relaksanti nimajo analgetičnih učinkov, se med klasično RSI še pred sedacijo in paralizo aplicira močan opiatni analgetik. Zaradi ugodne farmakodinamike (pričetek trajanja 2–3 minute) ter ugodnega hemodinamskega profila, je analgetik izbora fentanil v odmerku 2–3 mcg/kg i.v. v počasnem bolusu (oz. njegovi derivati). Sprejemljiva je tudi aplikacija piritramida i.v. v ustrezno visokem odmerku (0,2 mg/kg i.v.).
Premedikacija z analgetikom je še posebej pomembna ob hudih poškodbah glave in možganov (HPGM), kjer lahko zaradi draženja ob laringoskopiji pride do izredno visokih in nevarnih porastov intrakranialneha pritiska (IKP)! (42)
Če kot anestetik uporabimo ketamin (oz. S-ketamin), bi lahko premedikacijo z opiatom verjetno izpustili, čeprav jo avtorji še vedno priporočajo pri HPGM.
Londonska enota HNMP (45) pri svojem delu uporablja razmerje "3:2:1"; 3 mcg/kg fentanila + 2 mg/kg (standardnega) ketamina + 1 mg/kg rokuronija (oz. 1,2 mg/kg). Pri šokiranih to razmerje spremenijo v 1 : 1 : 1 istih zdravil (1 mcg/kg fentanila + 1 mg/kg ketamina + 1,2 mg/kg rokuronija. (46)

4. P: Paraliza in sedacija

Aplikacija anestetika in mišičnega relaksanta je način, ki pomembno izboljša intubacijske pogoje. (47, 48) Prinaša pa tudi popolno odgovornost, da zagotovimo zadovoljivo oksigenacijo in ventilacijo bolnika!
Po aplikaciji anestetika in relaksanta poti nazaj ni več! – od tistega trenutka je edina možna pot samo še "naprej"!
Iz varnostnih razlogov je potrebno imeti na voljo dva najširša i.v. kanala. V izogib paralize brez sedacije načeloma vedno najprej apliciramo anestetik ter takoj za njim relaksant, oba v hitrem bolusu, v hitrem zaporedju. Če je pacient pri zavesti, delujemo nanj pomirjujoče, mu razložimo, kaj se bo dogajalo, in ga na miren način poskusimo uvesti v anestezijo. Izguba zavesti načeloma nastopi 15–20 s po aplikaciji anestetika. Cca. 45 s po aplikaciji relaksanta je pacient popolnoma paraliziran.
Kmalu po aplikaciji sukcinilholina v dobri tretjini nastopi val fascikulacij, včasih celo miokloničnih vzgibkov (depolarizacija mišičevja), ki pa spontane minejo in po pribl. 45 s nastopi popolna paraliza.
Izjemno pomembno je vedeti, da pri šokiranih bolnikih načeloma razpolovimo dozo anestetika, ne pa relaksanta – odmerek tega kvečjemu le še povišamo! Dodatno se je potrebno zavedati, da relaksanta ne moremo "predozirati" – učinek bo namreč enak kot pri standardni dozi (popolna

paraliza), le da bo trajal dlje. Nasprotno je bolj nevarno poddoziranje relaksanta, ker ob laringoskopiji ne bo umirilo žrelnih refleksov oz. bo ob lažnem občutku varnosti možna aspiracija!

Kateri anestetik in relaksant izbrati?

Pri klasični RSI se za indukcijo večinoma odločamo med ketaminom, etomidatom, propofolom, redko benzodiazepinom ali tiopentalom (refraktarni epi. status?).

Zadnja leta pa se kot verjetno najbolj varna izbira promovira ketamin, še posebej po splošnem sprejetju dejstva, da ne (pomembno) zvišuje IKP (46) ter zaradi svojega ugodnega hemodinamskega učinka.

Specifična indikacija za neuporabo ketamina bi bil verjetno le epileptični status (tretji red zdravljenja; čeprav se med možnimi zdravili tretjega-četrtega reda omenja tudi ketamin!). V primeru epileptičnega statusa bi uporabili najvišje odmerke benzodiazepinov (0,2 mg/kg i.v.), tiopentala (3–5 mg/kg i.v.) ali propofola (1,5 mg/kg i.v.). Podobno nevtralen hemodinamski profil ima tudi etomidat (0,3 mg/kg i.v.) (50), pozorni moramo biti na kratek rok trajanja (paraliza brez sedacije?!). (51) Poglavitni pomislek proti široki uporabi propofola je hipotenzija. (52)

Pri klasični RSI se je za paralizo uporabljal sukcinilholin. Njegova poglavitna pozitivna lastnost je izredno hiter pričetek delovanja (30–45 s; dobesedno "rapid sequence"). Dolga leta je za pozitivno veljal tudi njegov relativno kratek učinek (7–10 min).

Zaradi hitrega nastopa in kratkega delovanja (v skladu z grafom 1, delovanje teoretično krajše od časa do desaturacije?) je klasično veljalo mnenje, da je sukcinilholin idealna izbira, kajti ob neuspehu lahko enostavno odstopimo od poskusa intubacije.

Kar v primeru zares kritično bolnih v kontekstu UM preprosto ne more veljati – še posebej, če je indikacija za intubacijo bila upravičena – kajti pacient po sedmih minutah apneje prav gotovo ne bo v boljšem fiziološkem stanju kot pred poskusom (6).

Če poizkus RSI s sukcinilholinom poteka uspešno, potem ni težav; po uspešni intubaciji se paraliza podaljša z dolgodelujočim relaksantom (zgodovinsko vekuronij, danes rokuronij?).

Če pa se poskus RSI s sukcinilholinom izjalovi in dihalne cevke ne uspemo vstaviti na pravo mesto, pa lahko pričakujemo počasno povrnitev mišične moči in žrelnih refleksov – ravno v času, ko bomo verjetno poskušali z alternativnimi metodami, vključno s kirurškim pristopom skozi krikotiroidno membrano. Sediran, le še delno paraliziran pacient, ki se upira našim poskusom ravno v trenutku, ko bi morali prerezati krikotiroidno membrano, je scenarij, ki se ne more končati dobro! (53, 54)

V izogib takšne katastrofe je na mestu dolgodelujoči relaksant (in anestetik), ki bo v najbolj kritičnem času vsaj pacienta obdržal popolnoma nepremičnega – kajti operater in ekipa bodo le stežka ohranili mir in zbranost.

Iz istega razloga kot zgoraj za sukcinilholin posebne vloge v UM nima niti antidot (suggamadex), ki zelo hitro in učinkovito prekine delovanje rokuronija – pacient bo gotovo v slabšem fiziološkem stanju, razlog za intubacijo pa bo ostal.

Za nastop paralize, primerljive s sukcinilholinom, je potrebno aplicirati 1,2 mg/kg rokuronija v hitrem bolusu i.v. (standardna "anesteziološka" doza za neurgentno intubacijo 0,6 mg/kg). Nekateri za lažje pomnjenje svetujejo kar 1,5 mg/kg i.v. Intubacijski pogoji so pri takšnih dozah primerjivi s sukcinilholinom (55, 56), z dodatnim momentom varnosti, če bo potrebna kirurška oskrba. Dodatno rokuronij za razliko od sukcinilholina nima pravih kontraindikacij (razen znane anafilaksije).

Verjetno edini razlog proti a priori aplikaciji rokuronija je epileptični status (dlje zabriše konvulzije) in morda pomislek o kontroli nevrološkega statusa (v času mnogoterih preiskovalnih metod je ta pomislek verjetno manj signifikanten).

Klasične kontraindikacije za uporabo sukcinilholina so: anafilaksija, hiperkaliemija, rabdomioliza, opekline (trajanje > 5 dni), nevromišične bolezni (miastenia gravis/MS/ALS), denervacijske bolezni (kap, poškodba hrbtenjače; trajanje > 5 dni), anamneza maligne hipertermije, opekline.

Dodaten razlog za uporabo rokuronija se omenja tudi odsotnost mišičnih fascikulacij, ki zato ne porabljajo dodatnega kisika, kar je v raziskavah (57) podaljšalo čas varne apneje.
Kot sklep lahko zapišemo, da za ogromno večino primerov lahko uporabimo kombinacijo ketamina in rokuronija ("roketamin") v primernih dozah, preferentno s premedikacijo s fentanilom (še posebej pri HPGM).

5. P: postavitev dihalne cevke

Postavitev dihalne cevke je v večini primerov, še posebej ob primerni pripravi, *relativno* enostavna in nam uspe v prvem ali drugem poskusu.

Klasično učenje pravi, da žlico laringoskopa vstavimo v desni ustni kot, napredujemo po korenu jezika in žlico vstavimo v valekulo ter takrat laringoskop potisnemo celokupno naprej in navzgor.

Ker je dejanska izvedba na realnih pacientih nekoliko težja, predvsem pa v izogib temu, da intubacija postane rokoborba z bolnikovim grlom, so tuji edukatorji tudi ta postopek in veščino razdelili na manjše, lažje obvladljive korake. Podrobnosti celotnega koncepta so dostopne v video predavanju Dr. Kovacs-a tukaj.

V osnovi gre za štiri osnovne korake zaporedja, t.i. "progresivna laringoskopija":

1. sledenje zaobljenosti jezika z žlico do prikaza prvega anatomskega znaka: poklopca – "epiglotoskopija",
2. napredovanje in vstavitev konca žlice v valekulo – "*valekuloskopija*"
3. dvig žlice, da se prikaže vhod v grlo – laringoskopija. ✱

Želimo si prikazati čim večji delež vstopa skozi glasilke (angl. "PoGO score" – angl. "*percentage of glottic opening*"). Želimo videti *vsaj* posteriorni del, ki ga sestavljajo aritenoidni hrustanci. V primeru nezadovoljivega prikaza (ali že *a priori*?) si je smiselno pomagati z **bougie**-jem, ki kot rigidna paličica lažje najde pravo mesto.
Ob prikazu vhoda v grlo nam večinoma uspe vstaviti dihalno cevko skozi glasilki.

"*The most common mistake in laryngoscopy, direct and video, is overrunning the epiglottis. Slow is smooth, and smooth is fast.*" (58)

✱**Pomembno!** Za uspešen prikaz grla je izredno uporabno, če z žlico laringoskopa stisnemo na hyo-epiglotični ligament. To je majhna vezivna struktura, ki epiglotis v srednji črti povezuje s hioidno kostjo.

Slika 8: **Prikazuje mesto in uporabno vrednost pritiska žlice na hyo-epiglotični ligament**



Vir: https://theprotectedairway.com/the-hyoepiglottic-ligament/

Ker je grlo premakljivo, ga je možno manipulirati tudi od zunaj. Eden izmed takšnih prijemov je "BURP" (angl. *Backwards-Upwards-Right-Posterior*), ki lahko pogled v grlo pomembno izboljša. (59) Kritično pomembno je razumeti, da za BURP manever potrebujemo asistenta, ki prste drži na tiroidnem hrustancu, izvajalec pa mu roko premika v skladu s pogledom skozi laringoskop – ko najde primerno pozicijo, asistent rigidno zadrži pozicijo, domnevno v pomoč izvajalcu.

Pri klasičnem učenju je omenjen tudi Sellickov manever, a metaanaliza (60, 61) ni pokazala niti koristi, niti škode, zato je odločitev o uporabi Sellickovega manevra verjetno individualna in klinična – poskus izboljšanja.

Glede na občasno težavnost intubacije je smiselno razmišljati o tem, da bi vsako vstavitev a priori opravili s pomočjo ***bougie***-ja. Dejstvo je, da je rigidno paličico lažje usmeriti v pravo smer in preko nje speljati dihalno cevko. (62)
Driver je v raziskavi (63) v "domači" ustanovi pokazal, da z redno uporaba bougie-ja dosežejo vstavitev v prvem poizkusu v 96 %! Podobno zastavljena raziskava, kjer so bougie uporabljalo kot orodje prvega poizkusa intubacija v več centrih samo v določenem obdobju, pa je pokazal uspeh bougie-ja pri prvem poizkusu v samo 81 % (enako kot uporaba vodila) (64). Avtorji domnevajo, da ravno ta razlika dokazuje, da je za uspešno, hitro in varno uporabo bougie-ja brez podaljšanja časa potrebno poznavanje bougie-ja, ki se doseže z redno uporabo. (62, 64)

Vsled tega *Gotlieb* v odličnem preglednem članku (62, 65) priporoča, da bougie (namesto vodila) postane pripomoček prvega izbora za vsako intubacijo. Redna uporaba pri anatomsko nezahtevnih intubacijah bo namreč vodila v varno in spretno uporabo v primeru prave "urgence".

Barnicle uporabo bougie-ja odlično opisuje v tem preglednem članku (65).

Zadnji sistematični pregled dokazov in metaanaliza (66) je pokazala, da je **videolaringoskopija** (VL) superiorna napram direktni laringoskopiji, čeprav prva zato (še) ne predstavlja standarda postopka. (67–70) Verjetno najbolj uporabna kombinacija je videokamera, nameščena na laringoskopsko žlico standardne geometrije; tako lahko v primeru krvi/izločkov/okvare iz video-pogleda preidemo "nazaj" v direktno laringoskopijo. (68–70)

Na tem mestu še enkrat opozarjam na pristop S.A.L.A.D., ki ga uporabimo pri obilnem bruhanju ali krvavitvi (npr. priprava na intubacijo bolnika z masivno hematemezo). (71)

Kot zadnjo inovacijo, ki lahko pomembno olajša postavitev dihalne cevke, je potrebno omeniti fleksibilni **fibroskop**. Le-ta omogoča pogled v žrelo in grlo in ker ga je možno manipulirati, predstavlja odlično orodje za vstop v sapnik pri sumu na anatomsko težavno dihalno pot (npr. rašče ali edem v ORL področju). Fleksibilen fibroskop predstavlja neke vrste okreten bougie, ki lažje najde pot v sapnik. Ko je fibroskop vstavljen v sapnik, lahko preko njega (podobno kot Seldingerjeva tehnika) vstavimo dihalno cevko. Odličen pregled namena in tehnike uporabe fibroskopa najdete na tej povezavi.

6. P: Potrditev lege tubusa

Po vstavitvi dihalne cevke je seveda potrebno preveriti pravilno lego; v sapniku in nad razcepiščem (karino). Literatura opisuje več načinov potrditve lege dihalne cevke:

- neposredna vizualizacija vstopa med glasilki (subjektivno!);
- kapnografija kot prvi in najpomembnejši korak! (1, 2);
- avskultacija obeh strani prsnega koša (pozicija nad razcepiščem; subjektivno?);
- podobno kot avskultacija, lahko s PoCUS preverimo plevralno polzenje in ekskurzije diafragme na obeh strah prsnega koša (73–74).

Vstavitev dihalne cevke v požiralnik ni najhujša napaka – *kritično nevarna in nedopustna napaka pa je ne prepoznati lege v požiralniku (oz. ne ukrepati)!*

Po potrditvi pravilne lege je potrebno cevko "zasidrati" z napihnjenjem mešička (cca. 10 ml).
Nasvet! Če med poskusi vstavitve dihalna cevka "vztraja" v požiralniku ali če iz požiralnika zateka vsebina – cevko pusti na tem mestu, napihni mešiček in poskusi v *sapnik* vstaviti *novo* cevko!

7. P: Postintubacijska oskrba

Po uspešni vstavitvi dihalne cevke se oskrba kritično bolnega v resnici šele prične! Dihalno cevko je potrebno priklopiti na ventilator ter vnesti pravilne nastavitve. Dodatno je potrebno vzdrževati (analgo)sedacijo in paralizo.
Izhodišče nastavitve ventilatorja:

- dihalni volumen 6–8 ml/kg (idealne telesne teže),
- fr. 14–18/min,
- FiO_2 začetno 100 %, nato titriranje navzdol, tarčna SpO_2 94–96%,
- minimalni PEEP: cca. 5 mmHg; nato titriranje navzgor glede na patologijo in parametre,

- način: večinoma volume-control (IPPV; pacient je sediran in paraliziran).

Začetne nastavitve je seveda potrebno spreminjati glede na vitalne znake/meritve parametrov, predvsem SpO_2 in $EtCO_2$.
Zgoraj omenjene nastavitve veljajo kot relativno generične in splošno uporabne, razen v primeru obstruktivnih pljučnih bolezni (KOPB/astma) – v tem primeru je zaradi dinamične hiperinflacije potrebno znižati frekvenco dihanja, podaljšati čas izdiha in zvišati pretok med vpihom – če ventilator to omogoča. Dodatno pri ventilaciji bolnikov z obstruktivnimi boleznimi velja načelo "permisivne hiperkarbije", t.j. dovoljevanje blage metabolne acidoze v korist ugodne respiratorne mehanike.

Za postintubacijsko **sedacijo** uporabljamo benzodiazepine ali propofol/deksmetomidin v kontinuirani infuziji.
Potrebno je poudariti, da v moderni oskrbi kritično bolnih govorimo o konceptu "***analgo-sedacije***", t.j. potrebi najprej po zadostni analgeziji z opiati, šele nato nadgradnji s sedativi. Skrb za primerno sedacijo je še posebej pomembna pri uporabi rokuronija, saj zaradi približno eno uro dolge popolne paralize pacient ne more sporočiti izjemno stresnega učinka paralize pri polni zavesti (če ni bil nezavesten pred postopkom). Fuller je v prospektivni raziskavi (72) ugotovil, da je kar 3,4 % pacientov utrpelo zavedanje po paralizi. Skoraj vsi od teh bolnikov so prejeli rokuronij. Takšna mučna izkušnja paciente postavlja v veliko večjo nevarnost za razvoj posttravmatskega stresnega odgovora.

Padec krvnega pritiska takoj po indukciji lahko večinoma stabiliziramo s hitrim bolusom (predpripravljene) tekočine skozi širok i.v. pristop in/ali uporabo vazopresorja. (26)

Če pa do hipoksemije in/ali hipotenzije pride kasneje med ventilacijo, pa je potrebno takoj nasloviti najbolj verjetno vzroke, ki jih smiselno povzema angl. mnemonik "**DOPES**" (75):

- ***D****isplacement*? Se je dihalna cevka izmaknila?
- ***O****bstruction*? Je v dihalni cevki prišlo do zapore?
- ***P****neumothorax*? TPTx?
- ***E****quipment*? Je prišlo do motenega delovanja ventilatorja? napačnih nastavitev?
- ***S****tacking*? Ima bolnik hudo bronhokonstrikcijo in je prišlo do dinamične hiperinflacije?

V primeru nenadne desaturacije in/ali hipotenzije umetno predihavanega bolnika je potrebno izvesti: (zaporedno napredujemo po točkah, dokler ne ugotovimo vzroka):

1. bolnika takoj odklopiti od ventilatorja (naslovi "E" in "S" mnemonika "DOPES");
2. v primeru dinamične hiperinflacije bo slišati dolg "izdih" ("S");
3. v procesu iskanja vzroka zapleta ročno predihujemo z dihalnim balonom ("E");
4. aspiriramo dihalno cevko ("O");
5. poslušamo/sonografiramo obe polovici prsnega koša; plevralno polzenje prisotno obojestransko? ("P");
6. ponovno laringoskopiramo, da ugotovimo/potrdimo pozicijo dihalne cevke (kapnografija!);
7. preverimo dotok kisika in delovanje opreme ("E");
8. preverimo tudi za drugimi vzroki dihalne odpovedi/šoka (krvavitev? tamponada? PoCUS!).

Dokončna oskrba dihalne poti v urgentni medicini: reševanje zapletov

"Airway management should be an emphasis on gas exchange (oxygenation & ventilation), not endotracheal intubation."
Hung, Anesth Analg 2010

Koncept pristopa "*Vortex*"/Vrtinec

Četudi je primarni cilj intubacije po RSI vstavitev dihalne cevke v sapnik, pa le-ta ni vedno uspešen. Navkljub neuspehu primarnega načina pa je ob odvzetju lastnega dihanja potrebno kontinuirano zagotoviti dovoljšnjo oksigenacijo in ventilacijo bolnika, tudi z alternativnimi pristopi!
Klasično so algoritmi alternativnih pristopov oskrbe dihalne poti relativno kompleksni in kompliciran. Vsled tega so v krizni situaciji še manj uporabni, še posebej če je njihova grafična podoba nepovedna.

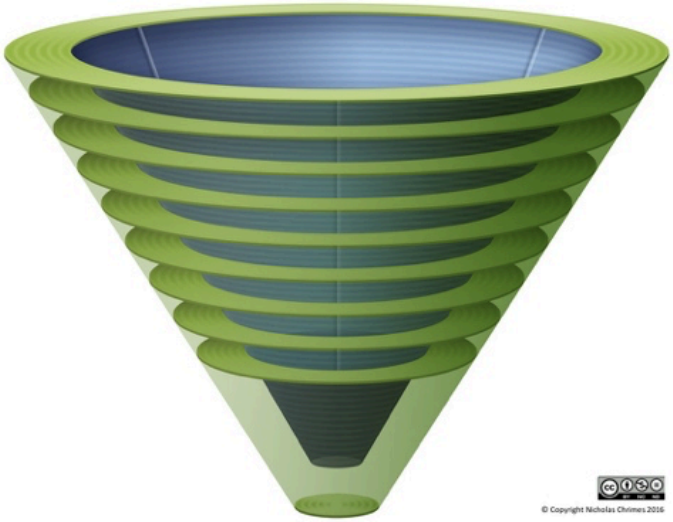
V izogib temu je skupina avstralskih anesteziologov pod vodstvom N. Chrimesa razvila vizualni opomnik odločanja o alternativnih metodah zaščite dihalne poti, imenovan "Vortex", (slov. "vrtinec") – slika 9 (76).

Slika 9: **Pristop vrtinca**



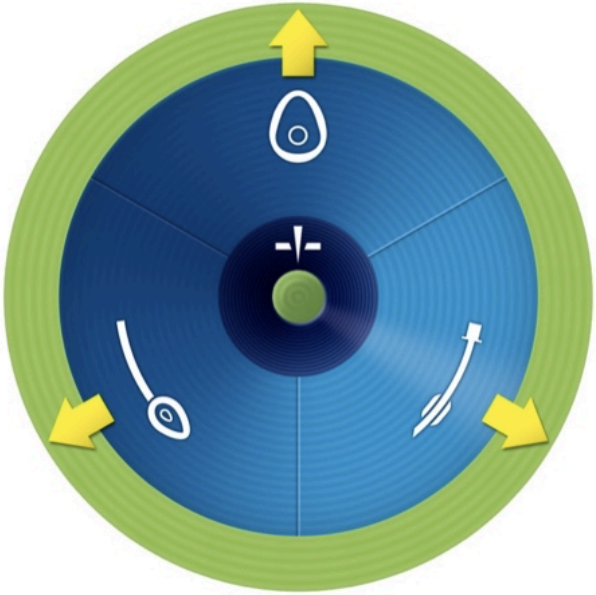
Koncept vrtinca, kjer z napredovanjem postopka brez oksigenacije "padamo" proti dnu vrtinca, kjer se nahaja "surgically inevitable airway".

Slika 10: **Pristop vrtinca**



Prikaz vrtinca po vertikalni osi – konča se v dnu, "surgically inevitable airway".

Slika 11: **Koncept vrtinca**



Če s katerim koli od načinov (dih. cevka/maska/iGel®) uspemo zagotoviti predihavanje, se dvignemo na zeleni rob in vsaj kupimo čas.

Simbol za dihalno cevko, supraglotični pripomoček in masko predstavlja izbiro enega izmed treh najpogostejših orodij, s katerimi bomo zagotovili oksigenacijo in ponovno *zlezli* na zeleni nivo (slika 11).
Vortex pristop jasno prikazuje, da pristop k oskrbi dihalne poti temelji na konceptu, da je *najpomembneje zagotoviti zadovoljivo oksigenacijo* (zeleni pas na vrhu). Poti do oksigenacije pa je več, vsaj začasno.
Klasično bo metoda prve izbire vstavitev dihalne cevke, kot prva alternativna pa predihavanje z masko in balonom, nato morda SGP – takšno zaporedje prikazuje slika 11. A to zaporedje v Vortex pristopu ni zapovedano – lahko gre tudi v obratno smer! – edino pomembna je pravočasna dostava kisika!
Če katera od treh poglavitnih metod deluje, se vsaj začasno dvignemo na zeleni rob, ki nam daje možnost in čas poiskati druge končne rešitve.
Če pa nobena od treh skupin pripomočkov/metod ne deluje, pa se v skladu s tridimenzionalno strukturo vrtinca znajdemo na dnu, kjer se pojavi jasna indikacija za *kirurško oskrbo dihalne poti*.

Včasih se je takšen scenarij "***c**an-not-**i**ntubate-**c**an-not-ventilate / CICO*" imenoval "*failed airway*". Analize iz več aspektov pa so pokazale, da je takšno poimenovanje lahko problematično, saj zdravniki (ljudje) le stežka priznamo "*failure*" (slov. poraz) – tako je NAP4 (67) jasno pokazala, da je poglavitna prepreka k uspešni kirurški oskrbi dihalne poti ***odločitev** za kirurški način oskrbe* (krikotirotomijo)!
Da ubežimo stigmi terminologije "*failure*", avtorji predlagajo termin *"surgically inevitable airway"* (slov. "kirurško neizogibna dihalna pot"), ki pomeni točno to – da je čas za kirurško vzpostavitev oksigenacije in ventilacije.
Četudi bo naš primarni načrt vstavitev dihalne cevke *a priori*, pa se moramo vedno zavedati, da pacient ne potrebuje cevke – **ampak pacient potrebuje dovoljšnjo oksigenacijo** (in prej ali slej tudi ventilacijo/izplavljanje CO_2). (77)
Dno *vrtinca* se konča s kirurško oskrbo, ki je v grobem lahko zagotovimo z enim izmed treh načinov: igelna konikotomija, kirurška konikotomija s skalpelom in konikotomija s komercialnimi seti.

Za konec sledi kratka razlaga in taksonomija alternativnih načinov, na katere se je v našem prostoru verjetno najbolj realno zanašati. Možnosti pod različno črko nimajo posebnega vrstnega reda.
Plan A
- orotrahealna intubacija z vodilom ali bougie-jem

Plan B:
- modifikacija žlice/pozicije/operaterja? Bougie!
- supraglotični pripomoček (npr. iGel®)

Plan C:
- maska z dihalnim balonom
- fibroskop?

Plan D:
- kirurška krikotirotomija
- "igelna" konikotomija

Plan B

Plan B1→A2 – intubacija z bougie-jem
Namen tega prispevka je med drugim tudi ta, da promovira uporabo *bougie*-ja kot primarnega pomagala pri intubaciji (ne samo uporabo rigidnega vodila znotraj dihalne cevke). (62, 65)

Uporaba supraglotičnih pripomočkov
Tekom tehnološkega razvoja je bilo razvitih mnogo različnih supraglotičnih pripomočkov. V našem okolju, opažamo skoraj popolno prevlado predstavnika druge generacije supraglotičnih pripomočkov – iGel®. Poglavitna pozitivna lastnost tega pripomočka je *enostavnost* vstavitve, ker za razliko od podobnih pripomočkov nima mešička, ki bi ga bilo potrebno napihniti. Umetna masa, iz katere je proizveden, se pod vplivom toplote tudi delno prilagodi anatomiji grla in tako izboljša tesnjenje. Dodatna korist iGel-a® je tudi manjši vhod za aspiracijski kateter (v požiralnik), predvsem pa dejstvo, da lahko skozi iGel® vstavimo dihalno cevko v sapnik. Skozi iGel® št. 4 lahko potisnemo dihalno cevko premera 6 mm, (iGel® št. 5 → dihalna cevko premera 7 mm).
iGel® na takšen način resnično omogoča hiter pričetek ventilacije v skladu z "RSA", kot jo opisuje *Braude*. (12)
Vstavitev iGel-a® prikazuje video na tej povezavi.

Plan C – Predihavanje z masko in dihalnim balonom

Je temeljna veščina, ki jo mora do popolnosti brezpogojno obvladati vsak urgentni zdravnik. V primeru dihalnega zastoja/hipoventilacije je predihavanje z dihalnim balonom prvi ukrep med primarnim pregledom, kateremu ob odsotnosti hitro odpravljivih vzrokov sledi intubacija in mehanska ventilacija. Tekom RSI se predihavanju z dihalnim balonom zaradi nevarnosti aspiracije tradicionalno izognemo. V primeru nezmožnosti intubacije pa je (previdno) predihavanje z balonom ena izmed alternativnih (in vsaj prehodnih) možnosti oksigenacije.
Predihavanje z dihalnim balonom nazorno prikazuje prosto dostopen video tukaj. Kritično pomembno je poudariti, da je ob nezadostnem predihavanju z eno roko nujno potrebno preprijeti in masko stabilizirati z obema rokama – slika 12 in video tukaj!
Nasvet! Potencialno najpomembnejši zaplet med takšnim predihavanjem je zatekanje želodčne vsebine zaradi predihavanja s prevelikimi volumni oz. pritiski (odprtje gastro-ezofagealnega sfinktra). Premočno stiskanje balona je še posebej značilno za stresne situacije. Zato se priporoča, da se balon drži položen na roki – kajti s stiskanjem pesti je težje generirati previsoke pritiske kot s klasičnim stiskanjem z balonom "pod roko".
Glede na potrebno prostornino dihalnega volumna je balon potrebno stisniti samo za slabo tretjino!
Kriterij uspešnosti predihavanja je dvig prsnega koša.
Ob predihavanju z masko in dihalnim balonom se priporoča vstavitev orofaringealnega in/ali nazofaringealnega pripomočka.
Video na tej povezavi izredno grafično prikazuje sposobnost odprtja vhoda v grlo s preprostim "trojnim manevrom".

Slika 12: **Predihavanje s stabilizacijo maske z dvema rokama**



Če s klasično tehniko z eno roko ne uspemo zadovoljivo oksigenirati, je na mestu trden prijem obrazne maske z obema rokama (mandibulo dvignemo proti maski, navzgor) in s stisi dihalnega balona s strani asistenta.

Plan D: konikotomija (kirurška/igelna) (77, 78)

Zaobjema kirurško oskrbo dihalne poti, t.j. vzpostavitev prehoda skozi krikotiroidno membrano. V UM se načeloma ne poslužujemo "traheostomije".
Četudi se zdi, da je terminologija na tem področju relativno nedorečena, pa to ne vpliva na dejstvo, da je vzpostavitev dihalne poti skozi krikotiroidno membrano (krikotireotomija, krikotiroidotomija, konikotomija) možna na tri glavne načine:

- s komercialnimi seti,
- s kirurško incizijo, t.j. krikotirotomijo s skalpelom,
- z igelno konikotomijo (punkcijo krikotiroidne membrane).

Kirurška vzpostavitev dihalne poti je relativno zelo redko potrebna – a prav gotovo življenje rešujoča, takrat ko je to potrebno.
Indikacija za kirurško oskrbo dihalne poti je "padec na dno vrtinca" – t.j., nezmožnost intubacije in ventilacije s supraglotičnim pripomočkom ali masko.
Poudariti je potrebno, da je sama izvedba kateregakoli od treh načinov relativno enostavna! A zaradi invazivnosti, krvavitve in subjektivne averzije je verjetno najtežji korak odločiti se za izvedbo! Ravno v korist čim lažje in časovno primerne odločitve je treba posege razumeti in vaditi!
Načeloma je metoda prvega izbora krikotirotomija s skalpelom, razen pri otrocih do 10. leta (velikost struktur), pri katerih se načeloma raje odločimo za igelno krikotirotomijo.
Idealno bi bilo, da bi v vsakem trenutku in situaciji zdravniki znali suvereno vstaviti komercialni set z debelo kanilo. A zaradi realnega stanja nepredvidljivosti oz. možnosti, da pri sebi zdravnik nima vedno komercialnega pripomočka, s katerim je vadil, bomo prikazali nekaj tehnik, kako na hiter in enostaven način, z opremo dostopno v vsaki enoti NMP učinkovito vzpostavimo "***kirurško neizogibno dihalno pot***".

a) Krikotirotomijo s komercialnimi seti prikazuje video tukaj.

b) Kirurška krikotirotomija (s skalpelom) je za odrasle najboljša možnost. Ključno je celoten postopek razdeliti na logične in obvladljive korake, še posebej v luči izrednega pritiska, kateremu bo operater in celoten tim podvržen. Zaradi krvavitve je ta postopek de facto slep, taktilen. Povedano drugače, krikotiroidne membrane (KTM) se zaradi krvavitve ne bo videlo, samo tipalo! Od opreme potrebujemo: skalpel, vodilo/bougie, dih. cevko debeline 6 mm, (škarje za skrajšanje cevke).

Video nazorno opisuje korake:

- prepoznaj potrebo za kirurško vzpostavitev dihalne poti!
- postavi se na desno stran bolnika (če si desničar),
- s prsti leve roke stabiliziraj tiroidni hrustanec, s peto leve roke odmakni brado,
- peto desne roke nasloni na prsni koš (slika 13) in s prsti desne roki drži skalpel.

Obe roki naj bosta stabilno položeni, kot prikazuje slika 13 – v situaciji, ki je maksimalno stresna, bo samo roka, ki bo naslonjena in stabilizirana, zmožna mirno zarezati krikotiroidno membrano!

Slika 13: **Kirurška vzpostavitev dihalne poti s skalpelom**



Nasvet! Ogromen del strahu pred posegom izvira iz strahu, da bo operater po pomoti zarezal v kritične strukture – pa temu k sreči ni tako! Velja se spomniti, da sta karotidni arteriji relativno "zelo" lateralno; grlo leži na vratni hrbtenici ter pritiska na požiralnik, ki je (načeloma) prazen. Če iz strani držimo in stabiliziramo tiroidni hrustanec (grlo), je krikotiroidna membrana med operaterjevima prstoma (palec-kazalec) – v tem položaju je z 1 cm velikim rezilom skalpela skoraj nemogoče zarezati v kritično strukturo, ne da bi se najprej porezal po lastnih prstih – če pa zarežemo preveč globoko, tudi če prerežemo "skozi grlo" – bomo na posteriorni steni naleteli na vratno vretence …

Nasvet! Včasih KTM ni jasno tipna. Ob dvomu se je za incizijo ali punkcijo bolje pomakniti kavdalno, kajti tudi ob inciziji/punkciji skozi trahealne hrustance bomo uspeli predihavati skozi sapnik. Nasprotno, če zarežemo/punktiramo previsoko, se znajdemo *nad* glasilkami in ventilacija ni možna. Ob dvomu, ali res tipaš KTM, se raje pomakni nižje/kavdalno!

Postopek kirurške krikotirotomije:

- zareži vertikalno po mediani liniji in s kazalcem leve roke "odpri kožo" ter zatipaj KTM;
- zareži skozi KTM horizontalno. Če imaš skalpel s širokim rezilom (priporočeno), je potrebno samo zarezati skozi KTM in nastala bo > 6 mm luknja v KTM;
- tudi v to luknjo vstavi kazalec leve roke in zatipaj, da "si padel skozi luknjo" (v trahejo);

- *pod* kazalec leve roke z desno roko vstavi bougie/vodilo in ga usmeri kavdalno (v smeri sapnika);
- preprimi bougie/vodilo v prste leve roke in z desno roko tubus št. 6 spelji preko bougie-ja/vodila. Ker bo vodilo malce prekratko, lahko dihalno cevko nad cevčico za mešiček skrajšaš s škarjami (in prestavi konektor za samonapihljivi balon);
- napihni mešiček, vstavi kapnograf in prični predihavati!

c) Igelna konikotomija

Je zaradi majhnosti struktur primerna za otroke mlajše od 10 let. Vstavitev je še lažja kot poseg zgoraj, ampak zaradi majhnega premera kanile ni možna ventilacija, kvečjemu samo prehodna oksigenacija. Zaradi tega je kritično pomembno, da za preprečitev barotravme poskusimo odpreti vhod v grlo/usta, npr. s stalnim vzdrževanjem trojnega manevra (asistent).

Pritisk, ki kisik potiska skozi kanilo, lahko generiramo na dva načina:

- z dihalnim balonom (konektor na batu kanile) – problem visokega upora,
- s stalnim pretokom (angl. "*jet-insufflation*") in pretiskanjem dovoda.

Vstavitev same i.v. kanile je relativno preprosta:

- prepoznaj potrebo za igelno krikotirotomijo!
- postavi se na desno stran bolnika (če si desničar),
- s prsti leve roke primi tiroidni hrustanec, s peto levo roke odmakni brado,
- peto desne roke nasloni na prsni koš in s prsti desne roki i.v. kanilo,
- vstavi i.v. kanilo pod kotom 45°, usmerjeno kavdalno, izvleci mandren.

Tako vtaknjeno kanalo poveži z:

a) batom kanile 2,5 ml in vanj vstavi konektor dihalne cevke 7,5 mm (slika 14)

ali

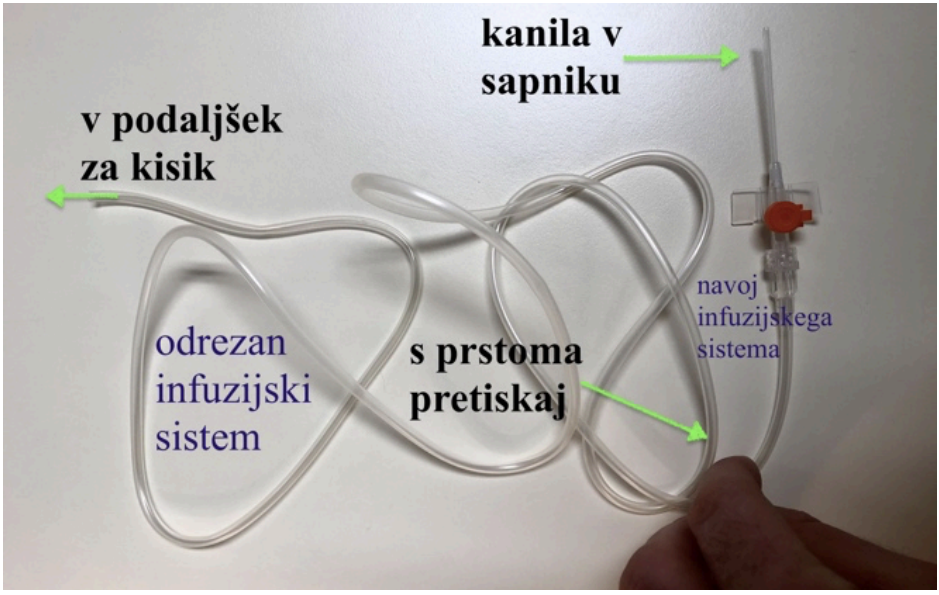
b) navoj infuzijskega sistema – odreži distalni del in ga vstavi v podaljšek za kisik. Infuzijski sistem stiskaj s prsti; da s sprostitvijo ustvariš prehodni "vdih" in s pretisnjenjem omogočiš "izdih" (t.j. sprostitev pritiska skozi usta) – slika 15.

Slika 14: **Enostaven in vedno dostopen vmesnik za igelno krikotirotomijo**



Oranžna kanila + bat 2 ml brizge + konektor iz dihalne cevke 7,5 mm.

Slika 8: **Enostaven sistem za »*jet-insufflation*«**



Na oranžno kanilo, vstavljeno skozi KTM, navijemo infuzijski sistem, ga na drugi strani odrežemo in vstavimo v podaljšek za kisik. S pretisnjenjem kontroliramo "vpihe".

Oksigenacija skozi igelno konikotomijo je zaradi nezmožnosti ventilacije seveda le kratkotrajni *prehodni* ukrep do dokončne oskrbe, morebiti s strani konzultantov oziroma bolj izkušenih kolegov!

Pri oskrbi dihalne poti ni prostora za osebna tekmovanja in ego, zato pri težavah vedno pokliči na pomoč, preferentno starejšega anesteziologa!

Zaključek in povzetek

Zaščita oz. vzpostavitev dihalne poti je eden najbolj pomembnih postopkov v kontekstu oskrbe kritično bolnega/poškodovanega!
Metoda izbora je vstavitev dihalne cevke v sapnik in mehansko predihavanje, ki pa zaradi mnogoterih fizioloških mehanizmov zahteva uporabo zdravil ter pomembno spremeni respiratorno in cirkulatorno dinamiko pacienta.
Indikacija za intubacijo in mehansko ventilacijo je klinična, skupine vzrokov lahko združimo v mnemonik "ABCDEF".
Poleg same odločenosti za intubacijo se mora lečeči zdravnik odločiti tudi za način/načrt izvedbe; "klasična RSI" s sedmimi koraki (7P), ali katera od modifikacij na osnovno temo: DSI? BSI? KOBI? "*awake*"? Odločitev za posamezni način temelji na presoji o predvideni anatomski ("LEMON") ali fiziološki težavnosti oskrbe dihalne poti (respiratorna in hemodinamska (ne)stabilnost bolnika pred indukcijo in pričakovani patofiziološki odgovor na indukcijo in mehansko ventilacijo).
Le redko (npr. inhalacijska poškodba) je potrebna *zares takojšnja* vstavitev dihalne cevke za zaščito dihalne poti – v veliki večini naših bolnikov imamo čas za pripravo pacienta za optimalno izvedbo s čim manj zapleti – *resuscitate before you intubate*!
Ključni korak vsakega postopka intubacije je temeljita **priprava**! Priročen mnemonik za pripravo opreme je "SOAP ME". Ko smo vsaj za silo stabilizirali bolnika in pripravili vso opremo, je čas za izvedbo postopka intubacije – klasično zaporedje "7P": priprava – preoksigenacija – premedikacija – paraliza in sedacija – postavitev – preverba – postintubacijska oskrba.
Nekateri poudarki:

- Vedno predvidi Plan B in Plan C!
- Preoksigenacija z masko in nazalnim katetrom, če možno z NIV (t.i. "BSI").
- Apnoična oksigenacija med laringoskopijo (nazalni kateter).
- V večini primerov bo najvarnejša kombinacija uporabe zdravil: fentanila, ketamina in rokuronija ("3 : 2 : 1").
- Ob intubaciji *a priori* uporabljaj "*bougie*".
- Pozicijo dihalne cevke vedno preveri s kapnografijo!
- Ne pozabi postintubacijske (analgo)sedacije!
- Ob dekompenzaciji ventiliranega bolnika pomni "DOPES" in pacienta takoj odklopi z ventilatorja, predihuj z balonom in poišči vzrok!

Vsak, ki se podaja v postopek intubacije, mora biti sposoben vsaj začasne vzpostavitve dihalne poti oz. zadostne oksigenacije!
Pri razumevanju koncepta, predvsem pa prioritet pri oskrbi dihalne poti, nam pomaga vizualno orodje "**Vortex**" – če s katerim koli od treh poglavitnih skupin pripomočkov (dih. cevka, supraglotični pripomoček ali maska z balonom) ne uspemo zagotoviti primerne oksigenacije, je prišlo do stanja "kirurško neizogibne dihalne poti" na dnu vizualnega vrtinca. Takrat je na mestu kirurška oskrba dihalne poti; igelna ali "kirurška" krikotirotomija.
Najtežji korak krikotirotomije je *odločitev*! Zaradi stresnosti in redkosti tega procesa se priporoča čim bolj enostaven postopek; incizija skozi KTM s skalpelom, vstavitev vodila/bougie skozi incizijo

in postavitev dih. cevke širine 6 mm preko vodila. Prispevek opisuje tudi enostaven, vsem dostopen način za igelno konikotomijo in "*jet-insufflation*".

Reference

1. Sacchetti A, Waxler J. Emergency Endotracheal Inbutations. Emerg Med Pract. 2000;2(5).
2. Kovacs G, Sowers N. Airway management in trauma. Emerg Med Clin North Am. 2018;36(1):61-84
3. Fevang E, Perkins Z, Lockey D, Jeppesen E, Lossius HM. A systematic review and meta-analysis comparing mortality in pre-hospital tracheal intubation to emergency department intubation in trauma patients. 2017. doi:10.1186/s13054-017-1787-x.
4. https://vortexapproach.org/ (internet). Dostopano 29.sept. 2024
5. Soar J, Bottiger BW, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. Resuscitation 2021;161:115–51.
6. Dagg R, Benumof R. Critical Hemoglobin Desaturation Will Occur before Return to an Unparalyzed State following 1 mg/kg Intravenous Succinylcholine. Anesthesiology. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 1997;87(4):979-982. http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1948683.
7. Sakles JC, Chiu S, Mosier J, et al. The importance of first pass success when performing orotracheal intubation in the emergency department. Acad Emerg Med. 2013;20(1):71-78.
8. Hasegawa K, Shigemitsu K, Hagiwara Y, et al. Association between repeated intubation attempts and adverse events in emergency departments: An analysis of a multicenter prospective observational study. Ann Emerg Med. 2012;60(6):749-754.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.04.005.
9. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. Ann Emerg Med. 2012;59(3):165-175.
10. Mosier J, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles J. The Physiologically Difficult Airway. West J Emerg Med. 2015;16(7):1109-1117. doi:10.5811/westjem.2015.8.27467.
11. Weingart SD, Seth Trueger N, Wong N, Scofi J, Singh N, Rudolph SS. Delayed sequence intubation: A prospective observational study. Ann Emerg Med. 2015;65(4):349-355. doi:10.1016/j.annemergmed.2014.09.025.
12. Braude D, Richards M. Rapid Sequence Airway (RSA) - A novel approach to prehospital airway management. Prehospital Emerg Care. 2007;11(2):250-252. doi:10.1080/10903120701206032.
13. Gibbs KW, Semler MW, Driver BE in sod. Noninvasive Ventilation for Preoxygenation during Emergency Intubation. *New England Journal of Medicine* 2024;*390*(23), 2165–77.
14. When RSI isn't the right SI [internet]. [citirano 2018 Nov 24]. Dostopno na https://emupdates.com/when-rsi-isnt-the-right-si/
15. Bossers SM, Schwarte LA, Loer SA, Twisk JWR, Boer C, Schober P. Experience in Prehospital Endotracheal Intubation Significantly Influences Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0141034.
16. Natt BS, Malo J, Hypes CD, Sakles JC, Mosier JM. Strategies to improve first attempt success at intubation in critically ill patients. 2016. doi:10.1093/bja/aew061.
17. Crewdson K, Lockey DJ, Røislien J, Lossius HM, Rehn M. The success of pre-hospital tracheal intubation by different pre-hospital providers: a systematic literature review and meta-analysis. Crit Care. 2017;21(31):10. doi:10.1186/s13054-017-1603-7.
18. Mulcaster JT, Mills J, Hung OR, et al. Laryngoscopic Intubation. Anesthesiology. 2003;98(1):23-27. doi:10.1097/00000542-200301000-00007.

19. Konrad C, Schüpfer G, Wietlisbach M, Gerber H: Learning manual skills in anesthesiology: Is there a recommended number of cases for anesthetic procedures? Anesth Analg 1998; 86:635–9
20. Green SM, Roback MG, Krauss B, Emergency Department Ketamine Meta-Analysis Study Group. Laryngospasm During Emergency Department Ketamine Sedation. Pediatr Emerg Care. 2010;26(11):798-802. doi:10.1097/PEC.0b013e3181fa8737.
21. Levitan RM, Everett WW, Ochroch EA. Limitations of difficult airway prediction in patients intubated in the emergency department. Ann Emerg Med. 2004;44(4):307-313. doi:10.1016/j.annemergmed.2004.05.006.
22. Sakles JC, Douglas MJK, Hypes CD, Patanwala AE, Mosier JM. Management of Patients with Predicted Difficult Airways in an Academic Emergency Department. J Emerg Med. 2017;53(2):163-171. doi:10.1016/j.jemermed.2017.04.003.
23. Reed MJ, Dunn JG. Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department? Emerg Med J. 2005;22:99-102. doi:10.1136/emj.2003.008771.
24. Heffner AC et al. Incidence and factors associated with cardiac arrest complicating emergency airway management. Resuscitation 2013; 84(11): 1500 – 4.
25. Smischney NJ, Seisa MO, Heise KJ, et al. Predictors of hemodynamic derangement during intubation in the critically ill: A nested case-control study of hemodynamic management—Part II. J Crit Care. 2018;44:179-184. doi:10.1016/j.jcrc.2017.10.018.
26. Heffner AC, Swords DS, Nussbaum ML, Kline JA, Jones AE. Predictors of the complication of postintubation hypotension during emergency airway management. J Crit Care. 2012;27(6):587-593. doi:10.1016/j.jcrc.2012.04.022.
27. Caruana E, Duchateau F-X, Cornaglia C, Devaud M-L, Pirracchio R. Tracheal intubation related complications in the prehospital setting. Emerg Med J. 2015;32(11):882-887. doi:10.1136/emermed-2013-203372.
28. Heffner AC, Swords DS, Neale MN, Jones AE. Incidence and factors associated with cardiac arrest complicating emergency airway management. Resuscitation. 2013;84(11):1500-1504. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.07.022.
29. Ko BS, Ahn R, Ryoo SM, et al. Prevalence and outcomes of endotracheal intubation-related cardiac arrest in the ED. Am J Emerg Med. 2015;33(11):1642-1645. doi:10.1016/j.ajem.2015.07.083.
30. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. Ann Emerg Med. 2012. doi:10.1016/j.annemergmed.2011.10.002.
31. Hayes-Bradley C, Lewis A, Burns B, Miller M. Efficacy of Nasal Cannula Oxygen as a Preoxygenation Adjunct in Emergency Airway Management. Ann Emerg Med. 2016;68(2):174-180. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.11.012.
32. Driver BE, Prekker ME, Kornas RL, Cales EK, Reardon RF. Flush Rate Oxygen for Emergency Airway Preoxygenation. Ann Emerg Med. 2016. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.06.018.
33. Grant S, Khan F, Keijzers G, Shirran M, Marneros L. Ventilator-assisted preoxygenation: Protocol for combining non-invasive ventilation and apnoeic oxygenation using a portable ventilator. Emerg Med Australas. 2016;28(1):67-72. doi:10.1111/1742-6723.12524.
34. Oliveira J. e Silva L, Cabrera D, Barrionuevo P, et al. Effectiveness of Apneic Oxygenation During Intubation: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Emerg Med. 2017. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.05.001.
35. Binks MJ, Holyoak RS, Melhuish TM, Vlok R, Bond E, White LD. Apneic oxygenation during intubation in the emergency department and during retrieval: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2017;35(10):1542-1546. doi:10.1016/j.ajem.2017.06.046.

36. Ting DK, Lang ES. Apneic oxygenation provides incremental benefit during intubation of patients in the emergency medicine and critical care settings. CJEM. March 2018:1-4. doi:10.1017/cem.2018.29.
37. Wardi G, Villar J, Nguyen T, et al. Factors and outcomes associated with inpatient cardiac arrest following emergent endotracheal intubation. Resuscitation. 2017;121:76-80. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.09.020.
38. Panchal AR, Satyanarayan A, Bahadir JD, Hays D, Mosier J. Efficacy of Bolus-dose Phenylephrine for Peri-intubation Hypotension. J Emerg Med. 2015;49(4):488-494. doi:10.1016/j.jemermed.2015.04.033.
39. Swenson K, Rankin S, Daconti L, Villarreal T, Langsjoen J, Braude D. Safety of bolus-dose phenylephrine for hypotensive emergency department patients. Am J Emerg Med. 2018;36(10):1802-1806. doi:10.1016/j.ajem.2018.01.095.
40. Duggan L V., Brindley PG, Law JA. Improving communication, teamwork, and action during a "cannot intubate cannot oxygenate (CICO)" emergency: employing CICO as a cognitive aid mnemonic. Can J Anesth Can d'anesthésie. 2018;65(10):1087-1092. doi:10.1007/s12630-018-1193-0.
41. Alerhand S. Ultrasound for identifying the cricothyroid membrane prior to the anticipated difficult airway ☆. Am J Emerg Med. 2018. doi:10.1016/j.ajem.2018.07.027.
42. Khandelwal N, Khorsand S, Mitchell SH, Joffe AM. Head-Elevated Patient Positioning Decreases Complications of Emergent Tracheal Intubation in the Ward and Intensive Care Unit. Anesth Analg. 2016;122(4):1101-1107. doi:10.1213/ANE.0000000000001184.
43. Adnet F, Borron S, Dumas JL, Lapostolle F, Cupa M, Lapandry C: Study of the "sniffing position" by magnetic resonance imaging. ANESTHESIOLOGY 2001; 94:83–6
44. Groombridge C, Chin CW, Hanrahan B, Holdgate A, Reardon R. Assessment of Common Preoxygenation Strategies Outside of the Operating Room Environment. Acad Emerg Med. 2016;23(3):342-346. doi:10.1111/acem.12889.
45. Kramer N, Lebowitz D, Walsh M, Ganti L. Rapid Sequence Intubation in Traumatic Brain-injured Adults. 2018. doi:10.7759/cureus.2530.
46. Lyon RM, Perkins ZB, Chatterjee D, Lockey DJ, Russell MQ. Significant modification of traditional rapid sequence induction improves safety and effectiveness of pre-hospital trauma anaesthesia. Crit Care. 2015;19(1). doi:10.1186/s13054-015-0872-2.
47. Okubo M, Gibo K, Hagiwara Y, Nakayama Y, Hasegawa K, Behalf O. The effectiveness of rapid sequence intubation (RSI) versus non-RSI in emergency department: an analysis of multicenter prospective observational study. doi:10.1186/s12245-017-0129-8.
48. Bendinelli C, Ku D, Nebauer S, et al. A tale of two cities: prehospital intubation with or without paralysing agents for traumatic brain injury. ANZ J Surg. 2018;88(5):455-459. doi:10.1111/ans.14479.
49. Domino EF. Taming the ketamine tiger. Anesthesiology. 2010;113(3):678-686. doi:10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2.
50. Upchurch CP, Grijalva CG, Russ S, et al. Comparison of Etomidate and Ketamine for Induction During Rapid Sequence Intubation of Adult Trauma Patients. Ann Emerg Med. 2017;69(1):24-33.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.08.009.
51. Kilber E, Jarrell DH, Sakles JC, Edwards CJ, Patanwala AE. Analgosedative interventions after rapid sequence intubation with rocuronium in the emergency department. Am J Emerg Med. 2018;36(7):1129-1133. doi:10.1016/J.AJEM.2017.11.022.
52. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. Br J Anaesth. 1988;60:3–9.
53. Curley GF. Rapid sequence induction with rocuronium - a challenge to the gold standard. Crit Care. 2011;15(5):9-10. doi:10.1186/cc10418.

54. Swaminathan AK, Mallemat H. Rocuronium Should Be the Default Paralytic in Rapid Sequence Intubation. Ann Emerg Med. 2018;71(3):416-418. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.04.039.
55. April MD, Arana A, Pallin DJ, et al. Emergency Department Intubation Success With Succinylcholine Versus Rocuronium: A National Emergency Airway Registry Study. Ann Emerg Med. 2018;72(6):645-653. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.03.042.
56. Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. Anaesthesia. 2017;72(6):765-777. doi:10.1111/anae.13903.
57. Taha SK, El-Khatib MF, Baraka AS, et al. Effect of suxamethonium vs rocuronium on onset of oxygen desaturation during apnoea following rapid sequence induction: Original article. Anaesthesia. 2010;65(4):358-361. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06243.x.
58. Timing Resuscitation Sequence Intubation for ill patients. [internet]. [citirano 2018 Nov 24]. Dostopno na: https://www.acepnow.com/article/timing-resuscitation-sequence-intubation-for-critically-ill-patients/?singlepage=1&theme=print-friendly
59. Knill RL: Difficult laryngoscopy made easy with a "BURP." Can J Anaesth 1993; 40:279–82
60. Algie CM, Mahar RK, Mahar PD, Tan HB, Ariyasinghe CP, Wasiak J. Effectiveness and risks of cricoid pressure during rapid sequence intubation. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(4). doi:10.1002/14651858.CD011656.
61. Birenbaum A, Hajage D, Roche S, et al. Effect of Cricoid Pressure Compared With a Sham Procedure in the Rapid Sequence Induction of Anesthesia. JAMA Surg. October 2018. doi:10.1001/jamasurg.2018.3577.
62. Gottlieb M, Fix M. Bougie First: Rethinking the Modern Airway Algorithm. *Annals of Emergency Medicine* 2023
63. Driver BE, Prekker ME, Klein LR in sod. Effect of use of a bougie vs endotracheal tube and stylet on first-attempt intubation success among patients with difficult airways undergoing emergency intubation a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; *319*(21):2179–89
64. Driver BE, Semler MW, Self WH in sod. Effect of Use of a Bougie vs Endotracheal Tube with Stylet on Successful Intubation on the First Attempt among Critically Ill Patients Undergoing Tracheal Intubation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; *326*(24), 2488–97
65. Barnicle RN, Bracey A, Weingart SD. Managing Emergency Endotracheal Intubation Utilizing a Bougie. *Annals of Emergency Medicine* 2024
66. Zhao Y, Wang Q, Zang B. A comparison of video laryngoscopy and direct laryngoscopy in critically ill patients. *Critical Care* 2024; *28*(1)
67. Bakhsh A, Ritchie M. Video Laryngoscopy vs. Direct Laryngoscopy. Acad Emerg Med. 2018:acem.13627. doi:10.1111/acem.13627.
68. Savino PB, Reichelderfer S, Mercer MP, Wang RC, Sporer KA. Direct Versus Video Laryngoscopy for Prehospital Intubation: A Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med. 2017;24(8):1018-1026. doi:10.1002/cvj.12058.
69. Bhattacharjee S, Maitra S, Baidya DK. A comparison between video laryngoscopy and direct laryngoscopy for endotracheal intubation in the emergency department: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Anesth. 2018;47(March):21-26. doi:10.1016/j.jclinane.2018.03.006.
70. Lascarrou JB, Boisrame-Helms J, Bailly A, et al. Video laryngoscopy vs direct laryngoscopy on successful first-pass orotracheal intubation among ICU patients: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2017;317(5):483-493. doi:10.1001/jama.2016.20603.

71. Root CW, Mitchell OJL, Brown R in sod. Suction Assisted Laryngoscopy and Airway Decontamination (SALAD): A technique for improved emergency airway management. In *Resuscitation Plus* 2020;1–2
72. Fuller BM, Pappal RD, Mohr NM in sod. Awareness With Paralysis Among Critically Ill Emergency Department Patients: A Prospective Cohort Study. *Critical Care Medicine* 2022
73. Gottlieb M, Holladay D, Peksa GD. Ultrasonography for the Confirmation of Endotracheal Tube Intubation: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Emerg Med. 2018;0(0):627-636. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.06.024.
74. Chou EH, Dickman E, Tsou PY, et al. Ultrasonography for confirmation of endotracheal tube placement: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2015;90:97-103. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.02.013.
75. https://litfl.com/post-intubation-hypoxia/.(Internet). Dostopano 31.avg. 2024
76. Chrimes N. The Vortex: A universal "high-acuity implementation tool" for emergency airway management. Br J Anaesth. 2016;117(July):i20-i27. doi:10.1093/bja/aew175.
77. Major Complications of Airway Management in the United Kingdom.; 2011. www.rcoa.ac.uk. Accessed November 25, 2018.
78. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. Br J Anaesth. 2015;115(6). doi:10.1093/bja/aev371.

Invazivno nadzorovano predihavanje

Avtor: **Teo Vajdl**[1], dr. med.
1) Internistična prva pomoč, Interna Klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

*Mentor: dr. **Rihard Knafelj**[2], dr. med. spec. interne medicine in spec. intenzivne medicine*
2) KO za intenzivno interno medicino, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Umetno predihavanje predstavlja rešilni ukrep kritično bolnega ali poškodovanega bolnika, kadar zaradi narave bolezni ali poškodbe sam ne uspe zagotavljati ustrezne oksigenacije in ventilacije. Poznavanje invazivne mehanske ventilacije je temeljna veščina, ki jo morajo poznati vsi, ki se pri svojem delu srečujejo z življenjsko ogroženimi bolniki.

Fiziologija dihanja

Osnovna naloga pljuč je izmenjava plinov (privzem kisika in izločanje ogljikovega dioksida). Za pretok plinov v prsnem košu je potrebna razlika tlakov, ki se ustvarja v dihalnem ciklu. Vdih predstavlja aktiven del, kjer prsni koš s pomočjo dihalnih mišic poveča svojo prostornino, kar vodi do padca tlaka znotraj prsne votline. To ustvari tlačni gradient za pretok zraka po dihalnih poteh. Izdih je v mirovanju praviloma pasiven in je posledica razlike med tlakom v dihalnih poteh in atmosferskim tlakom ter posledica sproščanja elastičnih sil prsnega koša in pljuč. Pri dihanju zrak potuje preko prevodne cone distalne respiratorne cone, ki jo zajemajo respiratorni bronhioli, alveolarni vodi in alveoli. Prevodna cona predstavlja anatomsko mrtvi prostor s približno 150 ml prostornine, prostornina respiratorne cone pa je okoli 2–3 l. Bogat preplet številnih alveolov (do 500 milijonov) tvori veliko površino (50–100 m^2), kjer poteka difuzija plinov preko alveolokapilarne membrane. Difuzija je odvisna od površine in debeline alveolokapilarne membrane, gradienta tlakov preko membrane ter difuzijske konstante prehajajočega plina. Zaradi dobre topnosti ogljikovega dioksida, ki je 20-krat večja od topnosti kisika, bolezni alveolokapilarne membrane praktično ne vplivajo na njegovo izmenjavo. (1, 2)

Akutna respiratorna insuficienca

Kadar dostava kisika in/ali izplavljanje ogljikovega dioksida nista zadostna, govorimo o akutni respiratorni odpovedi (ARI). Patofiziološki mehanizem ARI je lahko posledica alveolarne hipoventilacije, zmanjšane difuzije preko alveolokapilarne membrane ter neujemanja ventilacije (V) in perfuzije (P). Šant ali obvod predstavlja skrajni spekter neujemanja ventilacije in perfuzije, kjer so predeli pljuč neventilirani, vendar prekrvljeni (V/P = 0). Pri šantu, za razliko od ostalih patofizioloških mehanizmov, zdravljenje z dodanim kisikom hipoksemije ne odpravi. Drug skrajni spekter V/P neujemanja je ventilacija mrtvega prostora. To je predel pljuč, ki je dobro ventiliran, vendar neprekrvljen. Obrambni mehanizem telesa V/P neujemanje do neke mere kompenzira

s hipoksično vazokonstrikcijo slabo ventiliranih delov pljuč in z ventilacijo preko Kohnovih por, ki predstavljajo kolateralne povezave sosednjih bolje predihanih alveolov. (3)
Klinično ARI ločimo na hipoksemično, kjer je prisotna hipoksemija, hiperkapnično s povišano vrednostjo ogljikovega dioksida v krvi ter kombinirano s prisotno hiperkapnijo in hipoksemijo (4).
Pri zdravljenju bolnika z ARI je potrebno opredeliti in zdraviti vzrok. V urgentni medicini poteka zdravljenje ARI večinoma podporno z dihalno podporo (slika 1).

Slika 1: **Vzroki za hipoksično in hiperkapnično respiratorno insuficienco** (4)

Vzroki za hipoksično ARI:	Vzroki za hiperkapnično ARI:
- ARDS - pljučnica - kardiogeni pljučni edem - kontuzija pljuč - pljučna embolija - pnevmotoraks	- poslašanje KOPB - huda astma - miopatije - poliomielitis - poškodba glave in/ali vratne hrbtenice - tetanus - zastrupitve (hipnotiki, opiati, sedativi)

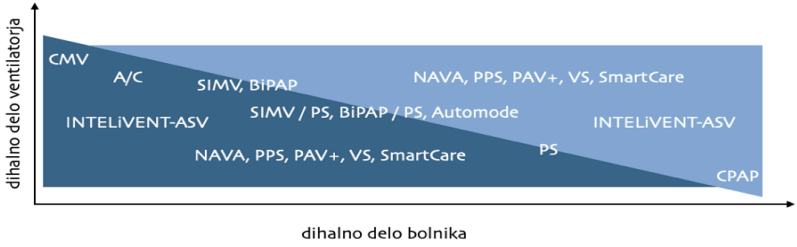
Osnovni parametri in načini nadzorovanega predihavanja

Kadar neinvazivno zdravljenje respiratorne odpovedi ne vodi do izboljšanja kliničnega stanja bolnika ali kadar je potrebno dihalno pot zavarovati zaradi nevarnosti aspiracije ali njene zapore, je potrebna analgosedacija in intubacija, čemur naj sledi nadzorovano predihavanje.
Za razliko od fiziološkega dihanja, kjer med vdihom v prsnem košu ustvarimo negativni tlak, pri mehanskem predihavanju v dihalnih poteh ustvarjamo pozitiven tlak s pomočjo dihalnega balona ali s pomočjo mehanskega ventilatorja.

Način nadzorovanega predihavanja

Pri vseh mehanskih ventilatorjih, dostopnih v urgentnih centrih in v prehospitalnem okolju, je potrebno ročno izbrati način predihavanja (“mode”) in nastaviti parametre ventilacije.
Način predihavanja opredeli, koliko dela opravi bolnik in koliko ventilator. Ločimo **kontrolirano predihavanje**, kjer vso delo opravi ventilator, **asistirano predihavanje**, pri katerem bolnik z vdihom proži, ventilator pa opravi dihalno delo, **spontano predihavanje**, pri katerem bolnik samostojno diha in **mešan način predihavanja**, pri katerem se navedene oblike izmenjujejo (slika 2). Večina danes uporabljenih transportnih ventilatorjev omogoča vse oblike nadzorovanega predihavanja.

Slika 2: **Načini mehanske ventilacije glede na to, kdo prevzame dihalno delo** (4)



V urgentni medicini se srečujemo s transportnimi ventilatorji različnih proizvajalcev (Wiemann, Drager, Hamilton), žal pa nimajo standardiziranega poimenovanja načinov predihavanja. Tako se na primer kontrolirane oblike predihavanja skrivajo pod različnimi imeni, kot so IPPV – Intermittent Positive Pressure Ventilation, PRVC – Pressure Regulated Volume Controlled Ventilation, VC-CMV – Volume Controlled Continuous mandatory ventilation, PC-CMV Pressure Controlled CMV ipd. Pri obravnavi bolnikov v urgentnih centrih in v prehospitalnem okolju se bomo osredotočili na kontrolirane oblike nadzorovanega predihavanja. Pri teh oblikah predihavanja so vsi vdihi mandatorni, kar pomeni, da ventilator ne glede na sodelovanje bolnika proži nastavljen vdih. Vmesno bolnikovo delo (napenjanje, kašljanje, prebujanje, iztisi prsnega koša) bo ventilator "povozil". To lahko pri neustrezno nastavljenem ventilatorju in slabo sediranem bolniku vodi do nevarnega porasta intratorakalnega in intrakranialnega tlaka. Bolnik ventilatorja v tem načinu ventilacije ne more sprožiti. Dejanska minutna ventilacija (MV) je enaka nastavljeni (MV = frekvenca x dihalni volumen). Dodatno v skupino kontroliranega nadzorovanega predihavanja sodijo tudi načini, kjer ventilator dovede mandatorni vpih, hkrati pa omogoča bolnikove vdihe, ki so lahko tlačno ali volumsko podprti. Primer tega je SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), AC (Assist/Control Ventilation), SIMV-PS (SIMV-Pressure Support). Izdih je pri vseh načinih predihavanja spontan.

Glede na način, kako ventilator bolniku dovede vdih, ločimo **volumsko** in **tlačno nadzorovano predihavanje.**
Pri volumskem načinu (Volume Control Ventilation – VCV) določimo dihalni volumen (Vt), ki je praviloma konstanten. Tako bo aparat pri vsakem vdihu dostavil nastavljen Vt neodvisno od upora v dihalnih poteh in od podajnosti pljuč. Vdih se zaključi, ko ventilator dostavi nastavljen volumen oz. ko je dosežen maksimalni inspiratorni tlak (Pmax). Ta volumen v dihalnih poteh ustvari tlak, ki je odvisen od upora in podajnosti respiratornega sistema. Če se tekom predihavanja poveča upor v dihalnih poteh (napenjanje, kašljanje, iztisi prsnega koša) ali pade podajnost (pljučni edem, predihavanje utopljencev, tesni prsni imobilizacijski pasovi (5)), se bo pri vdihu povečal tudi tlak v pljučih in s tem nevarnost nastanka barotravme. Zato je potrebno ustrezno nastaviti tudi zgornji dovoljeni tlak v dihalnih poteh (Pmax), to je tlak, pri katerem se odpre ekspiratorna valvula aparata, ki prekine vdih. Volumsko nadzorovano predihavanje omogoča relativno konstantno minutno ventilacijo, kar omogoča dober nadzor nad $PaCO_2$. (4)
Pri tlačno nadzorovanem predihavanju (Pressure Control Ventilation – PCV) je nastavljiva spremenljivka tlak, ki ga aparat dovede in vzdržuje med vdihom (Pinsp). Za razliko od VCV, kjer sprememba upora v dihalnih poteh in podajnosti respiratornega sistema vodi do spremembe tlaka v pljučih, se tukaj spreminja dihalni volumen (Vt). To vodi do nihanja minutne ventilacije in s tem slabšim nadzorom nad $PaCO_2$.

Parametri nadzorovanega predihavanja

Večina transportnih ventilatorjev omogoča poleg nastavitve Vt ali Pinsp tudi nastavitev frekvence vdihov, pozitivnega tlaka na koncu izdiha (PEEP), maksimalnega tlaka v dihalnih poteh (Pmax), časovnega razmerja med vdihom in izdihom (I : E) in odstotek vdihanega kisika.

Dihalni volumen (Vt) določimo glede na idealno telesno maso (ITM) oz. glede na predvideno telesno maso. Telesno maso lahko ocenimo glede na bolnikovo telesno višino, tako da ji odštejemo 100, npr. pri 180 cm visokem bolniku tako lahko ocenimo telesno maso 80 kg (180 – 100 = 80). Dihalni volumen nato nastavimo na 6 ml/kg ITM oz. predvidene telesne mase. Tako bi pri 180 cm visokem bolniku Vt nastavili na 480 ml (80 x 6 = 480). (4)

Frekvenca vdihov predstavlja število vdihov, ki jih aparat dostavi v časovnem oknu. Začetna frekvenca je običajno med 18–22/min. To nato prilagajamo glede na potrebe bolnika in izmerjen $EtCO_2$, pri čemer se je potrebno zavedati, da izmerjene vrednosti $EtCO_2$ ne korelirajo vedno z vrednostmi $PaCO_2$. Razlika je posledica mrtvega prostora, tj. predihan, vendar neprekrvavljen predel pljuč (masivna pljučna embolija, hipovolemični šok ipd.). Odstopanje med $PaCO_2$ in $EtCO_2$ pri zdravem preiskovancu znaša 2–5 mmHg. (6) Minutno ventilacijo lahko najbolje prilagodimo, ko imamo na voljo plinsko analizo arterijske krvi. Ciljne vrednosti $EtCO_2$ so v območju normokapnije 35–45 mmHg. (7)

Pozitiven tlak na koncu izdiha (PEEP) predstavlja silo, ki preprečuje sesedanje alveolov ob končanem izdihu. PEEP izboljšuje oksigenacijo, zmanjša srčno predobremenitev za levo in desno srce, zmanjša poobremenitev za levo srce, vendar poveča poobremenitev desnega srca. (1, 4) S PEEP-om preprečujemo ciklično odpiranje (med vdihom) in zapiranje alveolov (na koncu izdiha) in s tem atelektotravmo. PEEP je koristen pri predihavanju bolnikov z levostranskim srčnim popuščanjem in pljučnim edemom. Osnovna začetna nastavljena vrednost PEEP-a je 3–5 cmH_2O (3–5 mbar). Višje začetne vrednosti PEEP-a (5–8 cmH_2O) so smiselne pri bolnikih, pri katerih sumimo, da je prišlo do aspiracije, npr. pri utopljencih ali bolnikih s pljučnim edemom. Pri hipotenzivnih, hipovolemičnih in bolnikih z odpovedjo desnega srca pa je potrebno biti pozoren, saj lahko s prevelikim PEEP-om hipotenzijo poglobimo (1 cmH_2O = 0,98 mbar). (4)

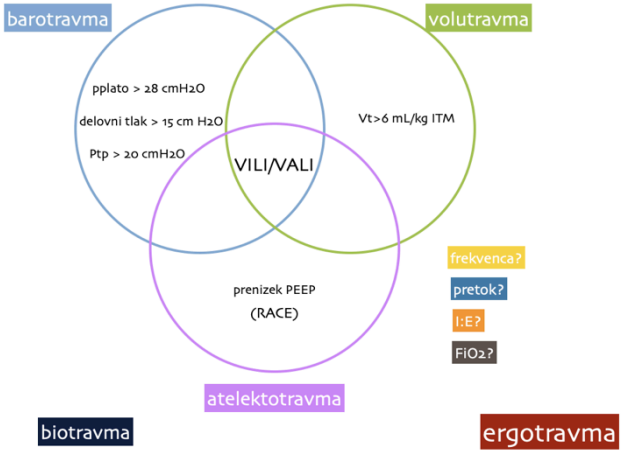
Razmerje med vdihom in izdihom (I : E) predstavlja časovno razmerje med vdihom in izdihom. Pri budnem bolniku znaša to razmerje 1 : 2, pri čemer je izdih približno 2-krat daljši od vdiha. Običajno pri začetni nastavitvi ventilatorja upoštevamo razmerje 1 : 2. Pri bolnikih z obstruktivno motnjo dihanja (astma, bronhitis, poslabšanje KOPB) pri mehanskem predihavanju zaradi dinamične kompresije dihalne poti in posledične hiperinflacije in autoPEEP-a, I : E razmerje podaljšamo na vsaj 1 : 3. (4)

Maksimalen inspiratorni tlak (Pmax) predstavlja tlak, pri katerem se ekspiratorna valvula ventilatorja odpre, kar prekine vdih. Na to nas aparat praviloma opozori s piskom, da želeni dihalni volumen ni bil dosežen oziroma da je dosežen nastavljen maksimalen tlak. Predlagana vrednost Pmax za transportne ventilatorje je 40–50 mbar. Narava transporta, premikanje bolnika, fiksacija tubusa, izločki v tubusu ipd. so lahko razlogi za povečan upor v dihalnem sistemu. V omenjenih primerih se večina tlaka, ki ga ustvari Vt, uporabi za premagovanje upora sistema in se ne prenaša v spodnje dihalne poti. Pri prenizko nastavljenem Pmax tako ne bi dosegli želene minutne ventilacije, saj bi se vdih predčasno prekinil. Ob tem se je potrebno zavedati, da Pmax ni dober pokazatelj dejanskega tlaka v dihalnih poteh. Kot boljši pokazatelj tega se uporablja tlak platoja (Pplat), ki predstavlja tlak v dihalnih poteh na koncu vdiha in se ga na zmogljivejših ventilatorjih izmeri s pomočjo inspiratorne pavze (1, 4). Za razliko od bolnikov, ki niso ustrezno analgosedirani in relaksirani ter kašljajo, se napenjajo in zbujajo, pa lahko ob visokem Pmax in Pplat povzročimo barotravmo pljuč. Zato je ključna dobra anaglosedacija in relaksacija bolnikov, ki jih predihavamo v urgentni medicini.

End tidal CO_2 ($EtCO_2$) v ožjem smislu ne sodi med nastavljive vrednosti ventilacije, vendar predstavlja ključen parameter, s katerim ventilacijo vodimo. Kapnografija predstavlja neinvazivno merjenje vsebnosti ogljikovega dioksida v izdihanem zraku, na katero vpliva dihalni sistem, kardiovaskularni sistem in presnova. Prednosti uporabe $EtCO_2$ so številne. Potrdi nam pravilno lego tubusa pri intubaciji, je pokazatelj učinkovitosti stisov prsnega koša pri oživljanju, indikator povratka spontane cirkulacije (ROSC), podaja oceno o prognozi srčnega zastoja in je ključno vodilo nadzorovanega predihavanja bolnikov. Številni bolniki iz prehospitalnega okolja tako pri nas kot v

tujini so ob prihodu v bolnišnico hipoventilirani ali hiperventilirani, kar ima lahko hude posledice. (4, 8) Praktično vsi aparati za nadzor življenjskih funkcij (Lifepack, Midray, Schiller), imajo vmesnik za $EtCO_2$, zato je njegova uporaba ključna pri vseh mehansko predihavanih bolnikih. Ciljna vrednost $EtCO_2$ je v območju normokapnije 35–45 mmHg. (7)

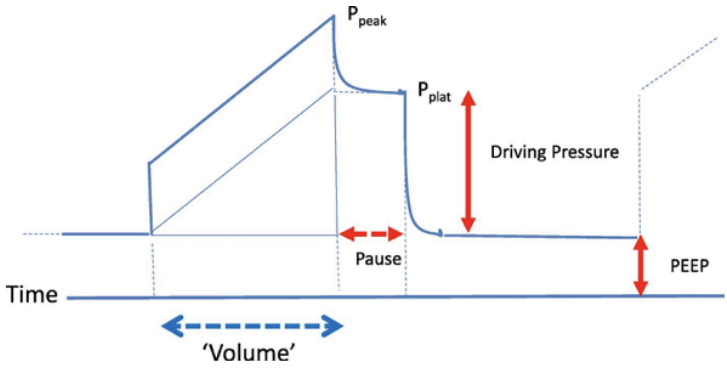
Slika 3: **Prikaz vzrokov z ventilatorjem povezane okvare pljuč** (4)



Načela protektivnega nadzorovanega predihavanja

Protektivno predihavanje predstavlja način ventilacije z nižjimi dihalnimi volumni, s katerimi zmanjšamo možnost nastanka z ventilatorjem povezane okvare pljuč (Ventilator associated lung injury – VALI) (slika 3). Večja kot je prizadetost pljuč, pomembnejše je protektivno predihavanje. Obširna multicentrična randomizirana študija je pokazala pomembno zmanjšanje bolnišnične umrljivosti in skrajšanje nadzorovano predihavanih dni pri uporabi dihalnih volumnov s 6 ml/kg ITM in tlaki platoja pod 30 cmH_2O (Pplat) pri bolnikih z ARDS (9). V svežnju ukrepov za varno predihavanje je tudi delovni tlak (Pdriving), ki ga lahko razumemo kot tlak, ki razpira pljuča in nam poda oceno predihanosti pljuč. Delovni tlak je razlika med tlakom platoja in PEEP (Pplat – PEEP). Vodilo varnega predihavanja upošteva delovni tlak, nižji od 15 cmH_2O (slika 4). (1, 4)
V prehospitalnem okolju in v urgentnih centrih se je prav tako izkazalo, da zgodnje protektivno predihavanje zmanjšuje umrljivost ter skrajša čas mehanskega predihavanja in zdravljenja v enotah intenzivne terapije. (10)

Slika 4: **Prikaz tlakov znotraj dihalnega cikla. Pdriving = Pplat – PEEP** (11)



Osnovna nastavitev ventilatorja

Pri osnovni nastavitvi parametrov nadzorovanega predihavanja je seveda potrebno dobro poznavanje aparata, s katerim delamo. Pogosto so zlasti v prehospitalnem okolju v uporabi starejši ventilatorji, ki omogočajo zgolj preprost volumski način predihavanja. Vse pogosteje se tako v reanimobilih kot tudi v urgentnih ambulantah pojavljajo ventilatorji, ki omogočajo praktično vse tipe nadzorovanega predihavanja. Nekateri transportni ventilatorji za zagotavljanje pretoka zraka potrebujejo dotok stenskega kisika ali kisika iz jeklenke in brez tega ne delujejo, dočim drugi z lastno turbino ustvarijo pretok in iz zunanjega vira (jeklenka, stenski priključek) kisik dodajajo mešanici vdihanih plinov. Osnovno predlagano začetno nastavitev ventilatorja prikazuje slika 5.

Slika 5: **Predlagana začetna nastavitev ventilatorja**

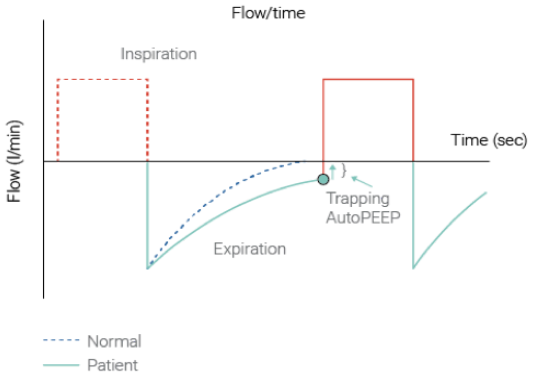
FiO2 0.6 - 1.0.
(tarčni SpO2 92-95%)
Vt 6 ml/kg ITM
Frekvenca 20/min
PEEP 5 mbar
I:E = 1:2
Pmax = 50 mBar

Ventilacija bolnikov s poslabšanjem KOPB ali astme

Astma in KOPB spadata med obstruktivna pljučna obolenja, kjer poslabšanje bolezni vodi do povečanega upora v dihalnih poteh in porušene mehanike dihanja (1). Zaradi vnetja in povečane bronhialne sekrecije se poveča upor. Tega bolnik pri vdihu kompenzira z močnejšimi kontrakcijami inspiratornih mišic in s pomočjo pomožne inspiratorne muskulature, dočim pri izdihu zaradi močnejše kontrakcije ekspiratornih mišic ob močno pozitivnem plevralnem tlaku pride do dinamične kompresije. Ker je izdih bolj oviran kot vdih, to vodi do povečanja pljučnih volumnov in s tem do hiperinflacije. Nepopoln izdih vodi do nastanka intrinzičnega PEEP-a (autoPEEP), ki je

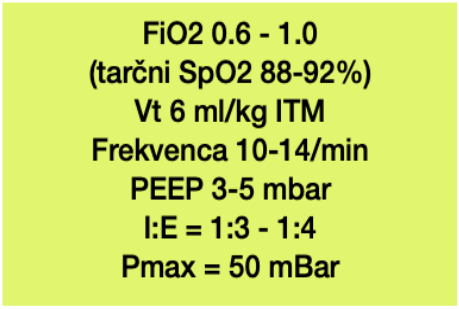
viden na krivulji pretoka kot del ekspiratorne krivulje, ki nikoli ne doseže točke nič (slika 6). Dihanje je pri večjih dihalnih volumnih z zmanjšano podajnostjo pljuč za dihalno muskulaturo energetsko potratno. Vse to vodi v povečano dihalno delo s hipoksemijo, pri končni dihalni odpovedi pa tudi do hiperkapnije. Indikacije za intubacijo in umetno predihavanje bolnikov s poslabšanjem KOPB in astme so padec frekvence dihanja, motnja zavesti, poglabljanje hiperkapnije in z njo povezane respiracijske acidoze ter poslabšanje kljub neinvazivni podpori dihanja (HACOR točkovnik). Namen sedacije in nadzorovanega predihavanja pri teh bolnikih je odvzeti dihalno delo, popraviti hipoksemijo in izboljšati mehaniko dihanja. Nepravilno predihavanje teh bolnikov lahko hitro vodi do barotravme, pnevmotoraksa, pnevmomediastinuma in hemodinamske nestabilnosti.

Slika 6: **Prikaz ujetega zraka na krivulji pretoka zaradi nepopolnega izdiha** (21)



Pri izbiri tipa nadzorovanega predihavanja ni jasnih dokazov o prednostih tlačnega ali volumskega predihavanja. Glede na patofiziološki mehanizem nastanka poslabšanja astme in KOPB se zdi volumsko kontrolirano predihavanje najbolj smiselno. Glavni razlog je variabilen upor v dihalnih poteh, ki pri volumskem predihavanju vodi v razliko tlakov, pri tlačnem predihavanju pa v stalne spremembe dihalnega volumna in s tem minutne ventilacije. Dihalni volumen nastavimo na 6 ml/kg ITM, frekvenca dihanja naj bo relativno nizka 10–14/min, ter I : E razmerje vsaj 1 : 3, kar omogoča dovolj časa za izdih in s tem postopno zmanjšanje autoPEEP-a. Začetna nastavitev PEEP-a naj bo zaradi že prisotnega intrinzičnega PEEP-a nizka (3–5 cmH_2O) (slika 7) (12). Največji inspiratorni tlak (Ppeak), ki ga ustvari dani dihalni volumen, je zaradi upora visok. Večino tega tlaka se uporabi za premagovanje upora v zgornjih dihalnih poteh. Padanje Ppeak lahko služi kot pokazatelj zmanjšanja obstrukcije in izboljšanje stanja. Pri tem je potrebno biti pozoren na nastavitev Pmax na transportnem ventilatorju – v primeru, da je Pmax nastavljen na 30 mbar, bo to vdih hitro prekinilo ter tako močno zmanjšalo minutno ventilacijo in poglobilo hipoksemijo in hiperkapnijo, zato je potrebno nastaviti Pmax višje na 50–60 mbar. Glede na začetno nastavitev ventilatorja z relativno nizko frekvenco z daljšim izdihom, bo tako minutna ventilacija nizka. Zaradi večjega deleža vdihanega kisika na oksigenacijo to ne bo pomembno vplivalo, vodi pa lahko do hiperkapnije. Z dvigom minutne ventilacije bi hiperkapnijo sicer lahko popravili, vendar bi s tem še poslabšali hiperinflacijo. V praksi to pomeni, da ne lovimo idealnih vrednosti $EtCO_2$ (35–45 mmHg), ampak se zadovoljimo z zgornjo vrednostjo normale – koncept permisivne hiperkapnije. (4) Ključno pri predihavanju teh bolnikov je dobra analgosedacija in relaksacija, da se bolniki med predihavanjem ne napenjajo, kašljajo, zbujajo, saj s tem povečamo možnost zapletov. Ključen je tudi stalni nadzor s spremljanjem krvnega tlaka, srčne frekvence, SaO_2 in $EtCO_2$.

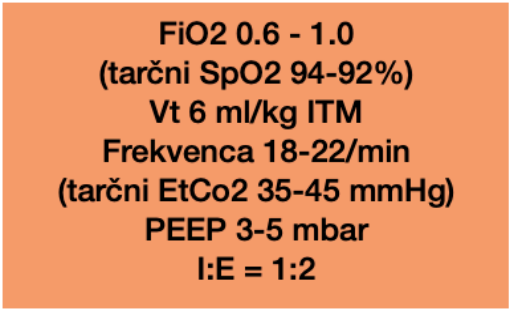
Slika 7: **Predlagana začetna nastavitev ventilatorja pri poslabšanju KOPB/astme**



Ventilacija bolnikov s poškodbo glave

Pri bolnikih s hudo poškodbo glave (GCS ≤ 8) je primarni cilj prehospitalne obravnave preprečevanje hipotenzije in hipoksemije, ki sta pomembna dejavnika za razvoj sekundarne možganske okvare. Pri predihavanju bolnikov s poškodbo glave smo zlasti pozorni na ustrezno oksigenacijo in normokapnijo, saj sta pomembna dejavnika regulacije znotrajlobanjskega pretoka (CBF). Hipoksemija s PaO_2 pod 8 kPa oziroma SaO_2 pod 90 % povzroči vazodilatacijo možganskega žilja in s tem poveča CBF in poviša intrakranialni tlak (ICP). Parcialni tlak CO_2 v arterijski krvi je močan regulator CBF. Hiperkapnija povzroča vazodilatacijo in tako povečan CBF in znotraj možganski volumen (CBV), kar pri slabo podajnih/poškodovanih možganih vodi do povišanega ICP. Hipokapnija povzroča vazokonstrikcijo in s tem zmanjšanje CBV, ICP ter zmanjšanje CBF, kar lahko vodi do ishemije predelov okoli možganskih kontuzij (4). Prehodne hiperventilacije bolnikov s hudo poškodbo glave v prehospitalnem okolju niso smiselne ali varne (13). Povsem jasnih priporočil za predihavanje bolnikov s poškodbo glave ni. Protektivna ventilacija teh bolnikov se je izkazala za varno in učinkovito (14). Dihalni volumen nastavimo na 6 ml/kg ITM in PEEP-om 3–5 cmH_2O. Višjim vrednostim PEEP-a se v začetni fazi zaradi možnega vpliva na hemodinamiko izogibamo. Začetna frekvenca 18–22/min, ciljno je območje normokapnije 35–45 mmHg in SaO_2 med 94–96 % (slika 8) (1, 4).

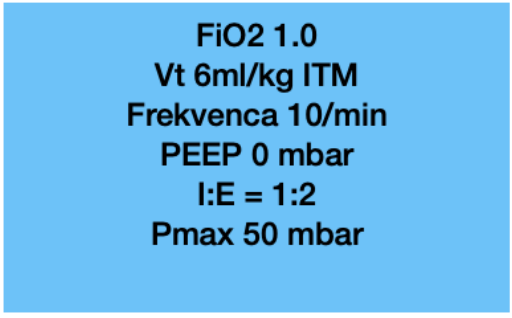
Slika 8: **Predlagana začetna nastavitev ventilatorja pri poškodbi glave**



Ventilacija bolnika med srčnim zastojem

Kljub številnim raziskavam glede optimalnega načina predihavanja med srčnim zastojem jasnih smernic na tem področju nimamo. Glede na patofiziologijo zastoja in no-flow stanja se zdi, da ima ustrezna oksigenacija in izpljavljanje ogljikovega dioksida velik vpliv na preživetje organov. Prav tako ni jasnih podatkov o oskrbi dihalne poti med oživljanjem. Zaradi velike heterogenosti podatkov pretežno observacijski študij in, ker je večina študij zasnovanih v državah s paramedik sistemom, je potrebno podatke interpretirati kritično (15). Trenutne smernice Evropskega reanimacijskega sveta za oživljanje 2021 svetujejo oskrbo dihalne poti glede na izkušenost reševalca in učinkovitost predihavanja. Poudarjajo čim krajšo prekinitev stisov prsnega koša med oskrbo dihalne poti, ki naj ne bo daljša od 5 sekund. Po vzpostavitvi dihalne poti s supraglotičnim pripomočkom (SGP) ali z endotrahealnim tubusom priporočajo predihavanje s frekvenco 10/min, z največjo možno koncentracijo kisika in vpihom, ki naj traja 1 sekundo (slika 9). Stisi prsnega koša in predihavanje pri oskrbljeni dihalni poti se lahko izvajajo neprekinjeno. Če SGP ne tesni dobro, je potrebno izvajati stise in predihavanje v razmerju 30:2. Ključna je potrditev lege endotrahealnega tubusa s pomočjo kapnometrije (16).
Ko je dihalna pot oskrbljena, lahko vpihe dostavljamo s pomočjo dihalnega balona ali s pomočjo ventilatorja. Glede na trenutno razpoložljive kadrovske vire v prehospitalnem okolju z 2 do 3 reševalci in zdravnikom, se bolnike večinoma predihava s pomočjo ventilatorja. Optimalnega dihalnega volumna ne poznamo. Pri uporabi mehanskega ventilatorja se priporoča uporaba avtomatiziranega oziroma prednastavljenega načina ventilacije med oživljanjem (CPR-mode). Pri teh oblikah ventilacije je vdih sinhroniziran s stiskom prsnega koša, kar poveča intratorakalni tlak in tako tudi srčni iztis (17). Pri ventilatorjih, ki avtomatizirane oblike nimajo, je potrebno parametre nastaviti ročno. Glede na dostopne podatke med oživljanjem velik del bolnikov hiperventiliramo, kar vpliva na izid oživljanja. Pogosto preveliki dihalni volumni vodijo v prevelik porast intratorakalnega tlaka in manjšega venskega povratka ter srčnega iztisa (4). Nastavljeni dihalni volumni naj bodo 6 ml/kg ITM, s frekvenco 10/min. Ob tem PEEP nastavimo na 0 mmHg, izklopimo morebitni sprožilec (trigger), I : E 1 : 2, ter Pmax nastavimo na 50 mbar. S PEEP-om 0 mmHg zmanjšujemo vpliv na venski povratek. Z izklopljenim sprožilcem onemogočimo lažno proženje ventilatorja med stiski prsnega koša, z dovolj visokim Pmax pa preprečimo prekinitev vdiha zaradi visokega tlaka v dihalnih poteh, ki jo med oživljanjem ustvarimo s stiskom prsnega koša (4, 18).

Slik 9: **Predlagana nastavitev ventilatorja pri oživljanju**



Pri uporabi mehaničnih pripomočkov za stise prsnega koša je predihavanje težavno. Tudi tukaj za zdaj ni jasnih priporočil glede načina in parametrov ventilacije. Pri uporabi teh pripomočkov je

ustrezna minutna ventilacija zaradi pogosto nizko dostavljenih dihalnih volumnov manjša. To je še posebej opazno pri dolgotrajnejšem oživljanju, kjer se zmanjša podajnost prsnega koša. Uporaba ventilatorja v teh primerih lahko vodi do velikega tlačnega nihanja v prsnem košu med stiski, kar lahko povzroči hudo barotravmo pljuč. Nekateri avtorji omenjajo tudi možnost kontinuirane trahealne insuflacije s kisikom, kar lahko dosežemo s posebej oblikovanim tubusom, ki omogoča priklop na kisik s stranskim lumnom in glavnim lumnom, ki omogoča neoviran pretok. Možna je tudi uporaba navadnega endotrahealnega tubusa in navadne aspiracijske cevke, priključene na vir kisika. Pri tem je potrebno biti pozoren, da je pretok ne oviran. Namen je, da mehanski stiski prsnega koša s spreminjanjem intratorakalnega tlaka ustvarijo pretok kisika. Pri uporabi ventilatorja veljajo enaka načela kot pri ročnih stisih prsnega koša. (4, 19)

Hemodinamski vpliv nadzorovanega predihavanja

Umetno predihavanje s pozitivnim tlakom v dihalnih poteh vodi do določenih hemodinamskih sprememb, ki so posledica vpliva na delovanje levega in desnega srca. Zaradi porasta tlaka v prsnem košu med vdihom se zmanjša polnitev desnega prekata. To preko Frank-Starlingovega zakona zmanjša njegovo kontraktilnost in utripni volumen. Porast intratorakalnega tlaka prav tako poveča pljučni žilni upor, kar vodi do večje poobremenitve desnega prekata in posledično povečane porabe kisika v srčni mišici. Hemodinamski vpliv nadzorovanega predihavanja na desno srce je močno izražen pri hipovolemiji (krvavitev, sepsa ipd.) ter pri odpovedi delovanja desnega prekata (masivna pljučna embolija, infarkt desnega prekata). Vpliv mehanskega predihavanja na delovanje levega srca je nekoliko drugačen kakor na desnega. Vpliv pozitivnega tlaka v prsnem košu na intratorakalni del aorte vodi do zmanjšane poobremenitve, kar zmanjša porabo kisika v srčni mišici in skupaj z zmanjšanim dihalnim delom ugodno vpliva na odpovedujoče levo srce (kardiogeni, septični šok). Predobremenitev levega srca se zaradi zmanjšanega utripnega volumna desnega srca zmanjša.
Zgoraj opisani učinki se zaradi delovanja kompenzacijskih mehanizmov v večini primerov ne izražajo s pomembnimi spremembami v krvožilnem sistemu. Spremembe so močneje izražene pri bolnikih, ki so šokirani. Zato je pri njih potrebna dobra preintubacijska priprava, z ustrezno tekočinsko resuscitacijo, uporabo vazopresorjev ter ustrezno nastavitvijo ventilatorja z upoštevanjem načel protektivne ventilacije. (4, 20)

Reference

1. Šola intenzivne medicine 2021: 4. letnik: intenzivno zdravljenje pri poškodbah, kritično bolan nevrološki bolnik, etika, organizacija in izobraževanje, transplantacija: učbenik. Slovensko združenje za intenzivno medicino; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta; 2021:191. http://www.szim.si/wp-content/uploads/2022/07/Intenzivna-medicina_zbornik-4-letnik-2021.pdf
2. Constanzo, L.S. (2014). Respiratory Physiolog. 5th ed., Philadeplhia, Elsevier str. 185-236.
3. Temelji patološke fiziologije. 3. izd. Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2014.
4. Knafelj R. Nadzorovano predihavanje. Društvo Iatros, društvo za napredek v medicini; 2018:391.
5. Eberlein M, Schmidt GA, Brower RG. Chest wall strapping. An old physiology experiment with new relevance to small airways diseases. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(8):1258-1266. doi:10.1513/AnnalsATS.201312-465OI

6. Nunn JF, Hill DW. Respiratory dead space and arterial to end-tidal carbon dioxide tension difference in anesthetized man. *J Appl Physiol*. 1960;15:383-389. doi:10.1152/jappl.1960.15.3.383
7. Kuhl EA, Perera TB. EMS Portable Ventilator Management. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 8, 2024.
8. Stephens RJ, Siegler JE, Fuller BM. Mechanical Ventilation in the Prehospital and Emergency Department Environment. Respir Care. 2019;64(5):595-603. doi:10.4187/respcare.06888
9. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
10. Fuller BM, Ferguson IT, Mohr NM, et al. Lung-Protective Ventilation Initiated in the Emergency Department (LOV-ED): A Quasi-Experimental, Before-After Trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70(3):406-418.e4. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.01.013
11. Marini JJ. How I optimize power to avoid VILI. *Crit Care*. 2019;23(1):326. Published 2019 Oct 21. doi:10.1186/s13054-019-2638-8
12. UpToDate. Invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure complicating chronic obstructive pulmonary disease. Spletna stran. Pridobljeno dne 1.8.2024. https://www.uptodate.com/contents/invasive-mechanical-ventilation-in-acute-respiratory-failure-complicating-chronic-obstructive-pulmonarydiseasesectionName=DYNAMICHYPERINFLATION&search=asthmaexacerbation&topicRef=570&anchor=H588202&source=see_link#H322490066
13. Godoy DA, Badenes R, Robba C, Murillo Cabezas F. Hyperventilation in Severe Traumatic Brain Injury Has Something Changed in the Last Decade or Uncertainty Continues? A Brief Review. *Front Neurol*. 2021;12:573237. Published 2021 Mar 11. doi:10.3389/fneur.2021.573237
14. Picetti E, Pelosi P, Taccone FS, et al. VENTILatOry strategies in patients with severe traumatic brain injury: the VENTILO Survey of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care*. 2020;24(1):158. Published 2020 Apr 17. doi:10.1186/s13054-020-02875-w
15. Wang CH, Lee AF, Chang WT, et al. Comparing Effectiveness of Initial Airway Interventions for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Controlled Trials. *Ann Emerg Med*. 2020;75(5):627-636. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.12.003
16. Perkins GD, Baznik Š, Gradišek P, idr. Smernice Evropskega reanimacijskega sveta za oživljanje 2021: slovenska izdaja. 1. izd. Slovensko združenje za urgentno medicino; 2021:97. https://www.szum.si/media/uploads/files/Smernice_2021.pdf
17. Weinmann. CCSV - Ventilation Mode for Resuscitation. Spletna stran. Pridobljeno dne 1.8.2024. https://www.weinmann-emergency.com/topics/ventilation/ccsv
18. Sahu AK, Timilsina G, Mathew R, Jamshed N, Aggarwal P. "Six-dial Strategy"-Mechanical Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation. Indian J Crit Care Med. 2020;24(6):487-489. doi:10.5005/jp-journals-10071-23464
19. Orso D, Vetrugno L, Federici N, et al. Mechanical Ventilation Management During Mechanical Chest Compressions. Respir Care. 2021;66(2):334-346. doi:10.4187/respcare.07775
20. Grübler MR, Wigger O, Berger D, Blöchlinger S. Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14491. Published 2017 Sep 12. doi:10.4414/smw.2017.14491

21. Hamilton Medical. Measurement of AutoPEEP and total PEEP. Spletna stran. Pridobljeno dne,1.8.2024. https://www.hamilton-medical.com/en_US/Resource-center/Article-page~knowledge-base~dd4c4ca2-feaf-44c8-a033-a0a250b29d4e~.html

Neinvazivna podpora dihanju

Avtor: **Nina Kurinčič Androjna**[1], dr. med.
1) Urgentni kirurški blok, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

*Mentor: **Aleks Šuštar**[2, 3], dr. med., spec. urgentne medicine, FEBEM*
2) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
3) Center za NMP in reševalne prevoze, ZD dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor

*Recenzent: doc. dr. **Miša Fister**[4], dr. med., spec. kardiologije in vaskularne medicine*
4) KO za intenzivno interno medicino, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Neinvazivna ventilacija (NIV) je podporna oblika predihavanja preko obraznih mask ali čelad, pri kateri bolnik sam začne in konča izdih, ventilator pa zagotavlja tlačno podporo ter dovod kisika v različnih oblikah glede na načine NIV (1).
Cilj NIV je izboljšanje izmenjave plinov v krvi, torej zmanjševanje hipoksemije in hiperkapnije ter zmanjšanje dihalnega dela. S tem se lahko izognemo intubaciji in s tem povezanimi zapleti, lahko pa predstavlja premostitev do intubacije oziroma izboljšanje začetnih pogojev pred indukcijo.
Osnovni pripomoček je maska, ki lahko prekriva celotni obraz, nos in usta, samo nos ali pa je oblikovana kot čelada.
V tem članku bomo predstavili obe vrsti neinvazivne ventilacije, indikacije in kontraindikacije za njuno uporabo, fiziološke spremembe, ki zaradi uporabe nastanejo, ter njihovo nastavitev. Dotaknili se bomo tudi HFOT (high flow oxygen therapy – zdravljenje z visokopretočnim kisikom), ki sicer ni oblika neinvazivne ventilacije, ima pa številne prednosti pred zdravljenjem z nizkopretočnim kisikom (tj. dodatkom kisika prek obraznih mask z različnimi nastavki). (2, 3)

Fiziološke spremembe, ki nastanejo zaradi ventilacije s pozitivnimi tlaki

Pri spontano dihajoči osebi ob vdihu zaradi kontrakcije diafragme (in/ali pomožne dihalne mišičnine) nastane negativni intratorakalni tlak. Tlačna razlika med alveoli in atmosfero, ki ob tem nastane, omogoča pretok zraka iz atmosfere v dihalne poti.
Med izdihom pa elastične lastnosti pljuč, stene prsnega koša in trebušnih struktur omogočijo kompresijo pljuč, s tem se intratorakalni tlak poviša, kar omogoči pretok zraka iz dihalne poti v atmosfero. Izdih je v običajnih pogojih pasiven.

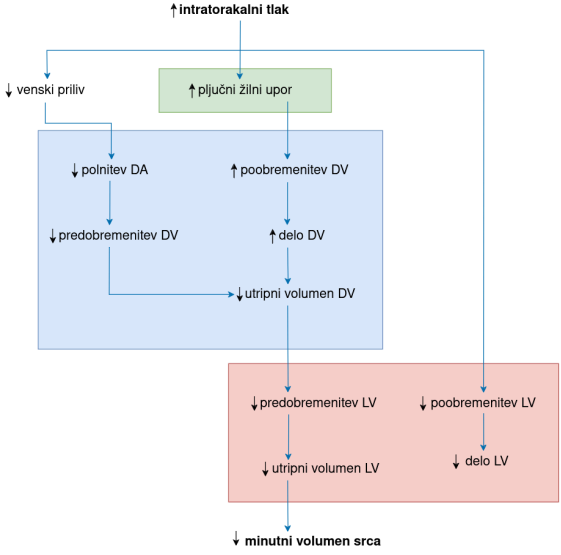
NIV (in tudi mehanska ventilacija ob intubiranem pacientu) pa temeljita na pretoku plinov v dihalne poti s pomočjo pozitivnega tlaka, izdih je tudi pri teh oblikah ventilacije pasiven. Za razliko od mehanične ventilacije (razen pri blago sediranih pacientih ali v procesu “weaninga” (tj. odvajanja od ventilatorja)) je pri NIV vedno ohranjen vsaj delež ventilacije z negativnim tlakom, ki ga tvori pacient, kar moramo upoštevati pri razumevanju fiziologije dihanja pri NIV ter kar lahko s pridom tudi izkoristimo. (2, 4, 5)

Ventilacija s pozitivnimi tlaki ima številne vplive na respiratorni in kardiovaskularni sistem. Pozitivni tlak v dihalnih poteh poveča funkcionalno rezidualno kapaciteto pljuč, izboljša podajnost pljuč in preprečuje kolaps alveolov ter rekrutira že atelektatične alveole, s tem pa pripomore tudi k izboljšanju oksigenacije in zmanjšanju dihalnega dela. Hkrati pozitivni tlak v dihalnih poteh pomaga pri prerazporeditvi tekočine iz alveolov v pljučno žilje. (1, 2, 5)

Ob vdihu pride ob ventilaciji s pozitivnimi tlaki do povišanja intratorakalnega tlaka (kar je ravno nasprotno kot pri spontano dihajoči osebi), to pa vodi v zmanjšano polnitev desnega prekata (preload). Hkrati povišan intratorakalni tlak vpliva na pljučni žilni upor. Pri slabo razpetih pljučih bo pozitivni tlak zmanjšal pljučni žilni upor; ko pa bo tlak v dihalih presegel tlak v pljučih kapilar, se bodo te stisnile in pljučni žilni upor bo narasel, to pa bo tudi vplivalo na zvišanje poobremenitve desnega prekata (afterload). Skupni učinek opisanega je zmanjšan utripni volumen desnega prekata, kar pomeni, da se bo posledično zmanjšala polnitev levega prekata (preload) in s tem tudi utripni volumen levega prekata. Povišan intratorakalni tlak zmanjša tudi poobremenitev levega prekata zaradi povišanega transaortnega tlačnega gradienta in zmanjšanja transmuralnega tlaka levega prekata.
Skupna posledica opisanega vodi v zmanjšanje minutnega volumna srca (CO – cardiac output) in pa posledično tudi v zmanjšano porabo kisika srčne mišice (slika 1).
Pri bolniku s popuščanjem srčne mišice se bo zaradi vpliva pozitivnega tlaka v dihalnih poteh krivulja srčne funkcije levega prekata (po Frank-Starlingovem zakonu) premaknila v smer učinkovitejšega delovanja srca, kar pa lahko zavre in/ali prepreči razvoj kardiogenega šoka. (1, 2, 5)

Povečan intratorakalni tlak med vdihom lahko zaradi naštetih mehanizmov povzroči hipotenzijo oziroma poglobi že prisotno hemodinamsko nestabilnost, posebno ob stanjih, kjer je delovanje desnih srčnih votlin odvisno od njegove polnitve (pljučna embolija, desnostransko srčno popuščanje) ali ob hipovolemiji (krvavitev, sepsa) in lahko vodi tudi v srčni zastoj. (1, 2, 5)

Slika 1: **Posledice ventilacije s pozitivnimi tlaki v dihalnih poteh. DA – desni atrij, DV – desni ventrikel, LV – levi ventrikel.** Slika je povzeta po viru (5)



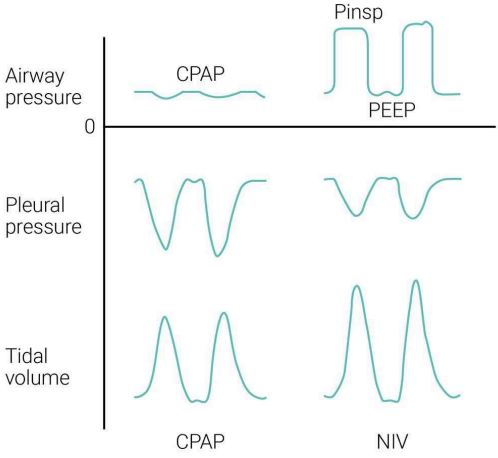
Neinvazivna ventilacija

NIV je podporna oblika predihavanja, pri kateri bolnik sam začne in konča izdih, ventilator pa zagotavlja tlačno podporo ter dovod kisika. Obstajata 2 vrsti neinvazivne ventilacije.

CPAP (continuous positive airway pressure – pozitivni tlak v dihalnih poteh) omogoča stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh. Analogen je PEEP (positive end expiratory pressure), to je tlak, ki ob koncu izdiha ostane v dihalnih poteh.
CPAP preprečuje kolaps alveolov, izboljša komplianco pljuč, rekrutira atelektatične alveole in s tem zmanjšuje dihalno delo ter izboljša oksigenacijo. Inspiratorna podpora vdihu je ob tem minimalna. Zato je najbolj uporabna vrsta NIV ob hipoksemični respiratorni odpovedi. (1, 3)
CPAP način ventilacije lahko poustvarimo tudi brez ventilatorja ob pomoči Boussignac CPAP ventila, ki ustvari PEEP s pomočjo pretoka zraka skozi kanale ventila. (6)

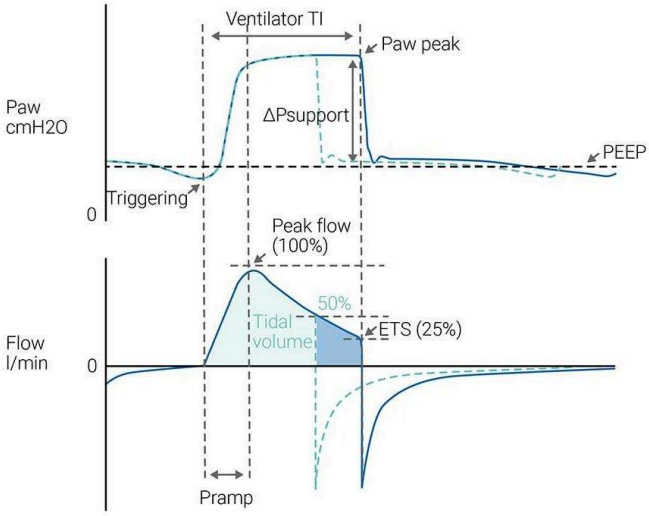
BPAP (bi-level positive airway pressure – pozitivni tlak v dihalnih poteh na dveh tlačnih nivojih) pa deluje z izmenjevanjem višjega tlaka med vdihom (IPAP – inspiratory positive airway pressure) in nižjega tlaka med izdihom (EPAP – expiratory positive airway pressure, ta je analogen PEEP in podoben CPAP). Tlačna razlika ustvari delovni tlak (ΔP – angl. driving pressure, kar je razlika med IPAP in EPAP), ki poveča ventilacijo (preko povečanja dihalnega volumna (Vt – tidal volume)) in s tem pripomore pri zmanjševanju dihalnega dela.
Pri BPAP so nastavitve na ventilatorju odvisne od proizvajalca. Ponavadi nastavimo PEEP in PS (pressure support – tlačna podpora), pri tem je PS tlak nad PEEP, s seštevkom obeh pa dobimo IPAP. Lahko pa imamo na ventilatorju možnost nastaviti PEEP in IPAP, v tem primeru pa bo razlika tlakov tlačna podpora, ki jo bolniku nudimo.
Razliko med spremembami v tlakih ter dihalnem volumnu pri CPAP in BPAP lahko vidimo na sliki 2. (1, 3, 4)

Slika 2: **Razlika v spremembi tlaka v dihalnih poteh, plevralnega tlaka in dihalnega volumna pri CPAP (levo) in BPAP (desno). Airway pressure – tlak v dihalih, pleural pressure – plevralni tlak, tidal volume – dihalni volumen**. (7)



Pri NIV tudi ne moremo določiti razmerja med inspirijem in ekspirijem (I : E) na enak način kot pri kontrolirano mehansko ventiliranih pacientih, ampak določamo to posredno prek ustreznih nastavitev, s katerimi spreminjamo čas vdiha. To pa spreminjamo z nastavitvijo ETS (expiratory trigger sensitivity), to je vrednost maksimalnega pretoka plinov med vdihom v odstotkih, ko ventilator preklopi z vdiha na izdih. Višje vrednosti pomenijo, da se bo vdih zaključil prej, torej bo čas za izdih daljši (povečano razmerje I : E), kar je še posebej ugodno pri astmi in KOPB (slika 3). (1, 3, 4)

Slika 3: **Vpliv nastavitve ETS pri NIV. Vidimo, da višja vrednost ETS (primerjava 25 % in 50 %) skrajša vdih, hkrati pa omogoči daljši izdih. Paw – tlak v dihalnih poteh, Paw peak – maksimalni tlak v dihalnih poteh, Pramp (IPAP rise time) – čas, v katerem inspiratorni tlak poraste do nastavljene vrednosti**. (4)



Pri tej obliki NIV je v dihalih ves čas pozitivni tlak, zato ima BPAP tudi vse učinke CPAP in se najpogosteje uporablja pri hipoksemični in hiperkapnični respiratorni odpovedi. (1, 3, 4)

Uporaba NIV v urgentni medicini in kdaj se mu izogniti?

V urgentni medicini se z NIV srečamo predvsem pri akutnem poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in kardiogenem pljučnem edemu. Uporaba pri akutnem poslabšanju astme in ob dihalni odpovedi ob pljučnici je zaenkrat vprašljiva, smernice je zaenkrat še ne priporočajo zaradi pomanjkljivih dokazov. (2, 3, 8)

Relativne kontraindikacije za uporabo NIV so:

- huda acidoza,
- hipotenzija,
- krvavitev iz zgornjih prebavil (zaradi tveganja aspiracije),

- nezmožnost požiranja sline (zaradi tveganja aspiracije),
- slabo prilagajanje maske.

Absolutne kontraindikacije za uporabo NIV so:

- nezmožnost vzdrževanja odprte dihalne poti,
- zapora zgornje dihalne poti,
- motnja zavesti,
- poškodba obraznih struktur,
- dihalni zastoj. (2, 8, 9)

Kako pristopiti k NIV v urgentni medicini?

Akutno poslabšanje KOPB (kronične obstruktivne pljučne bolezni)

Ob akutnem poslabšanju KOPB pride zaradi zmanjšane izmenjave plinov (propad alveolov ter obstrukcija malih dihalnih poti), nepopolnega izdiha in utrujenosti dihalne mišičnine do hiperkapnije in hipoksemije. Najprimernejša metoda NIV je BPAP. Glede na smernice je smiselna zgodnja uporaba NIV – pH pod 7,35, pCO_2 nad 6,0 kPa in frekvenca dihanja nad 20–24/min.
Začnemo z nastavitvami PEEP (oziroma EPAP) 3–5 cmH_2O in IPAP 10–12 cmH_2O. Velikokrat ventilatorji nimajo možnosti nastavljanja IPAP, ampak nastavljamo tlačno podporo – PS (pressure support), ki je razlika med IPAP in EPAP, v tem primeru nastavimo PS 5–7 cmH_2O. Samo z nastavitvijo tlaka svoje naloge nismo opravili, ampak po nastavitvi ostanemo pri pacientu in titriramo nastavitve IPAP/PS po 2 cm H_2O individualno glede na pacienta (pri nekaterih bodo potrebni višji IPAP/PS za doseganje primernega Vt, pri nekaterih nižji). Prav tako je zaradi bronhoobstrukcije in podaljšanega časa izdiha pomembno, da smo pozorni, da pacient lahko v celoti opravi izdih, kar določamo s prej opisanim časom prenehanja vpiha (zapis glede na proizvajalca – ETS, Termination) in določitvijo maksimalnega časa vpiha. Nastavitve titriramo glede na plinsko analizo arterijske krvi, ki jo odvzamemo 30–60 minut po nastavitvi NIV. S poviševanjem PS bomo vplivali na povišanje minutne ventilacije in zmanjševanje hiperkapnije (in s tem zmanjšanje dihalnega dela), s poviševanjem PEEP pa izboljšamo oksigenacijo zaradi preprečevanja kolapsa alveolov in rekrutiranja že atelektatičnih alveolov, pri čemer moramo pri pacientih s KOPB paziti na vrednosti njihovega auto-PEEP.
Ko se IPAP (oziroma PEEP+PS) in s tem maksimalni inspiratorni tlak približuje 20–25 cmH_2O, tvegamo distenzijo želodca, s tem bruhanje in posledično aspiracijo, s še višjimi tlaki pa lahko tvegamo tudi barotravmo.
Na koncu nastavimo še ustrezno FiO_2 (fraction of inspired oxygen – delež vdihanega kisika) za zagotavljanje ciljne SpO_2/pO_2 v arterijski krvi. (2, 3, 8, 9)

Kardiogeni pljučni edem

Pri kardiogenem pljučnem edemu pride zaradi volumske preobremenitve in povečanega venskega priliva v pljučnem žilju do eksudacije tekočine v alveole, kar povzroča neujemanja ventilacije/perfuzije. Uporabimo lahko CPAP (ali v primeru nezadostnega dihalnega volumna BPAP). Smiselno je začeti z višjimi vrednosti PEEP, recimo 7–12 cmH_2O, saj bolj pozitivni tlak bolj ugodno vpliva na hemodinamiko (opisano v poglavju Fiziološke spremembe). Višje vrednosti PEEP lahko pri hipotenzivnih bolnikih povzročijo hemodinamsko nestabilnost. FiO_2 nastavimo tako, da dosegamo normoksemijo. (2, 8, 10)

Astma, ARDS (akutni respiratorni distresni sindrom), pljučnica

NIV pri teh stanjih ostaja kontroverzen. Smernice zaradi pomanjkanja študij in dokazov o učinkovitosti uporabe ne priporočajo (2, 8).
Predvsem pri pljučnici s hudo dihalno odpovedjo je bil NIV v približno 40 % neuspešen, večje zamude so nastale tudi pri intubaciji, preživetje je bilo zato manjše kot pri pravočasni intubaciji. Bolje se NIV obnesel pri tistih bolnikih, ki so imeli KOPB. (11)
NIV se je sicer izkazal pri tisti podskupini astmatikov, pri katerih se bolezen obnaša bolj kot KOPB, tako lahko z njim poskusimo pri izjemno hudih poslabšanjih astme, kar lahko predstavlja tudi premostitev pred intubacijo.
Pri pediatrični populaciji zaenkrat tudi ni prepričljivih priporočil o uporabi BPAP-a pri astmatičnem statusu, čeprav obstaja nekaj študij, ki govorijo, da bi lahko bil NIV varen in učinkovit. (2, 8)

HFOT (high flow oxygen therapy) – zdravljenje z visokopretočnim kisikom

HFOT sicer ni klasična oblika neinvazivne ventilacije, omogoča pa dovajanje kisika z visokimi pretoki, ob tem pa lahko ustvarja manjše vrednosti PEEP in je zato primerna oblika zdravljenja s kisikom pri hipoksemičnih bolnikih, ki nimajo pridružene pomembne hiperkapnije.
Visokopretočni generatorji kisika omogočajo dovajanje do 100 % kisika z visokimi pretoki (tudi nad 60 l/min) preko nosnega katetra.
HFOT omogoča bolj kontroliran FiO_2 v primerjavi z zdravljenjem z nizkopretočnim kisikom, poveča izpljavljanje plinov iz anatomsko mrtvega prostora ter ga nadomesti s kisikom, dovaja pa tudi nizke vrednosti PEEP-a (1–3 cmH_2O), pri pacientih z zaprtimi ustmi predstavlja okoli 1 cm na 10 litrov pretoka.
Nastavitve so lažje kot za NIV in tudi pacienti HFOT bolje prenašajo zaradi same aplikacije preko nosnega katetra. Pri HFOT nastavimo FiO_2 in pretok. Zdravljenje začnemo s FiO_2 50 % in pretok 40 l/min, ki ga nato titriramo do zagotovitve zadovoljive SpO_2.
Negativna stran HFOT je zahteva po dodatnem pretoku zraka glede na sistem ter nezmožnost uporabe metode za transport pacienta glede na izjemno visoke porabe kisika. (2, 9, 12, 13, 14)

Uporaba NIV in HFOT pred težko intubacijo

NIV in HFOT se lahko uporabita tudi pred težko urgentno intubacijo, HFOT pa tudi med intubacijo, namesto standarne preoksigenacije z OHIO masko (non rebreather). Omejitev pri tem je potreba po dodatnem osebju in čas, ki ga potrebujemo, da NIV ali HFOT namestimo na pacienta.

Zadnja študija PREOXI RCT 2024 je pokazala, da NIV zmanjša incidenco hipoksemije med intubacijo v primerjavi z OHIO masko. Pred uporabo pa je potrebno razmisliti o kontraindikacijah ter tudi o samem času namestitve in nastavitve NIV-a ter potrebe po dodatnem osebju in opremi. (15)

Kdaj prenehati z NIV?

NIV ni enoznačna rešitev za vse paciente. Po nastavitvi NIV moramo paciente ves čas spremljati in se, če se pacientovo stanje slabša kljub uporabi NIV, odločiti za intubacijo in mehansko ventilacijo. Poleg stanja zavesti so se tekom epidemije s SARS-CoV-2 razvili točkovniki, ki nam lahko

objektivno pomagajo pri odločitvi, da gre pri pacientu za slabšanje stanja in je bolj verjetno, da NIV ne bo uspešen; to sta HACOR in ROX točkovnika. (16)

Reference

1. Knafelj R et al. Nadzorovano predihavanje. Ljubljana: Društvo Iatros, društvo za napredek v medicini, 2018.
2. Seigel TA, Jognson NJ. Rosen's Emergency medicine: Concepts and Clinical Practice, Chapter 2, pg 25-33. Elsevier, 2018.
3. Gill HS. Marcolini EG. Noninvasive Mechanical Ventilation. Emerg Med Clin N Am Aug 2022; 40(3) 603-613. Dostopno na: https://doi.org/10.1016/j.emc.2022.05.010
4. Bellani, Giacomo. Mechanical ventilation from pathophysiology to clinical evidence. Cham, Switzerland: Springer, 2022.
5. Neil R MacIntyre NR. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. Respiratory Care June 2019; 64 (6) 617-628. Dostopno na: https://doi.org/10.4187/respcare.06635
6. Dieperink W, Jaarsma T, van der Horst IC, et al. Boussignac continuous positive airway pressure for the management of acute cardiogenic pulmonary edema: prospective study with a retrospective control group. BMC Cardiovasc Disord. 2007 Dec 20;7:40. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2233641/
7. Hess, Dean R., and Robert M. Kacmarek. Essentials of mechanical ventilation. McGraw Hill Education, 2019.
8. Corp A, Thomas C, Adlam M. The cardiovascular effects of positive pressure ventilation. BJA Educ. 2021 Jun;21(6):202-209. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8134774/
9. Kato T. Suda S. Kasai T. Positive airway pressure therapy for heart failure. World J Cardiol. 2014 Nov 26; 6(11): 1175–1191. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4244615/
10. Rochwerg B. Brochard L. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. European Respiratory Journal Aug 2017, 50 (2) 1602426. Dostopno na**:** https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1602426
11. Ferrer M, Cosentini R, Nava S. The use of non-invasive ventilation during acute respiratory failure due to pneumonia. Eur J Intern Med. 2012 Jul;23(5):420-8. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7126754/
12. Sharma S, Danckers M, Sanghavi DK, et al. High-Flow Nasal Cannula. [Updated 2023 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526071/
13. Sharma S, Danckers M, Sanghavi DK, et al. High-Flow Nasal Cannula. [Updated 2023 Apr 6]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526071/
14. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. Ann Transl Med 2017;5(14):297. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537116/
15. Gibbs KW. Semler MW. et al. Noninvasive Ventilation for Preoxygenation during Emergency Intubation. N Eng J. 2024 June 13; 390:2165-2177. Dostopno na: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2313680
16. Anand A,.Kodamanchili ST. Joshi A et al. Longitudinal Assessment of ROX and HACOR Scores to Predict Non-Invasive Ventilation Failure in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia.

J Crit Care Med (Targu Mures). 2024 Apr 30;10(2):147-157. Dostopno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39109271/

Šok

Avtor: **Nejc Gorenjak**[(1)], dr. med, spec. urgentne medicine
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Recenzent: izr. prof. dr. ***Matej Strnad***[2, 3, 4]*, dr. med., spec. urgentne medicine in spec. družinske medicine*
2) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
3) Center za NMP in reševalne prevoze, ZD dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor
4) Katedra za urgentno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Definicija in imenovanje

Šok je stanje nezadostne perfuzije tkiv, ko dostava kisika ne zadostuje potrebam tkiv po njem. Takšno stanje vodi do okvare tkiv in njihovega nepravilnega delovanja. V najhujšem primeru šok privede do smrti celic v tkivih in odpovedi organov ter smrti. (1)

Kljub visoki prevalenci ter smrtnosti ne obstajajo poenoteni diagnostični kriteriji za diagnosticiranje šoka.

V sodobni urgentni medicini si lahko pojmovanje ”šok” predstavljamo kot poenostavljen koncept patološkega stanja, ki ga klinično prepoznamo kot kritičnega za bolnike in **ne predstavlja diagnoze** same po sebi. Predstavlja stopnjo nujnosti obravnave.

Za prepoznavo šokiranega bolnika si lahko pomagamo s kliničnimi kazalci ter osnovnimi vitalnimi parametri in obposteljnimi preiskavami.

Prisotnost štirih izmed šestih kriterijev je dovolj za začetek obravnave bolnika kot šokiranega (2):

- klinična prizadetost ali motnja zavesti
- srčni utrip > 100/min
- frekvenca dihanja > 20/min ali PaCO2 < 32 mmHg
- presežek baz (BE) < –4 mEq/L ali laktat >4 mmol/L
- oligurija < 0,5 ml/kg/h
- hipotenzija (< 90 mmHg sist.) > 30 min neprekinjenega trajanja

PEARLS

Šok ni diagnoza. V neposrečeni besedi šok se skriva širok nabor bolezni z zelo raznoliko patofiziologijo in posledično skrajno specifičnimi oblikami zdravljenja, ki bolnike nepravično enači med seboj.

Hipotenzija ni sinonim za šok, pri vsakem šoku ne ugotavljamo hipotenzije.

Patofiziologija in vzroki

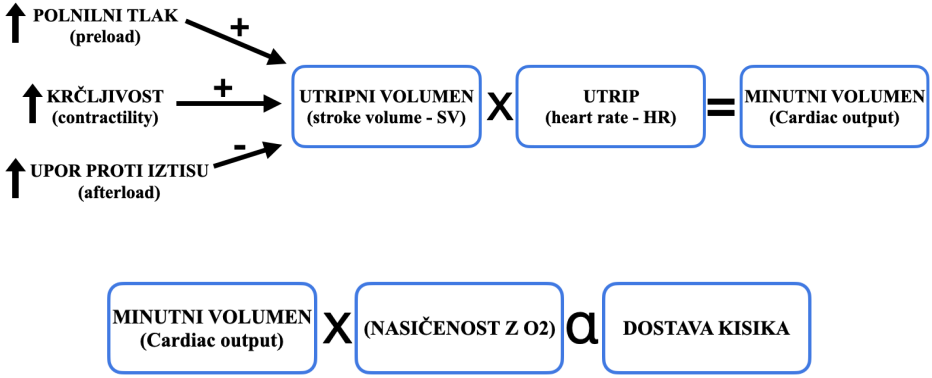
Zelo poenostavljeno, šok nastopi v primeru nezadovoljive dostave kisika glede na potrebo tkiv po kisiku (slika 1).

Slika 1: **Prikaz mehanizma nastanka šoka**



Dostava kisika tkivu je odvisna od dveh komponent: nasičenosti arterijske krvi s kisikom ter minutnega volumna srca, ki sledita metabolnim potrebam lokalnih tkiv. To je odvisno od medsebojnega delovanja vseh dejavnikov, ki vplivajo na dostavo kisika (slika 2).

Slika 2: **Prikaz medsebojnega delovanja dejavnikov, ki vplivajo na dostavo kisika do tkiv**



Šok je običajno razdeljen v 4 širše kategorije (distributivni, hipovolemični, kardiogeni, obstruktivni) ter dodatni podtip metabolni šok zaradi celičnih toksinov.
V vsaki izmed kategorij specifični mehanizmi vodijo do nezadostne dostave kisika.
Sočasno se lahko pri bolnikih razvija več kot ena oblika šoka, kar dodatno otežuje kategorizacijo (2).

Hipovolemični šok

PATOFIZIOLOŠKI POVZETEK HIPOVOLEMIČNEGA ŠOKA

NIZEK POLNILNI TLAK, NIZEK SRČNI IZTIS, KOMPENZATORNO POVIŠAN SISTEMSKI ŽILNI UPOR

Hipovolemični šok nastane zaradi hitre izgube znotrajžilne prostornine.
Poznamo dve obliki hipovolemičnega šoka. Prvi tip nastane zaradi obilne krvavitve, ti. **hemoragični šok**, drugi tip zaradi vseh ostalih vzrokov izgube znotrajžilne prostornine.

Mehanizem

Nenadna izguba znotrajžilnega volumna vodi do kompenzatornega povečanja kontraktilnosti srca za vzdrževanje srčnega iztisa. Aktivirajo se baroreceptorji, ki povzročijo periferno vazokonstrikcijo. Krvni obtok do nekritičnih organov se zmanjša, s tem se zmanjša perfuzija perifernih tkiv. Zaradi slabše prekrvavitve tkiv v tej fazi nastajajo pomembne metabolne spremembe. Metabolizem celic ob pomanjkanju kisika preklopi v anaerobnega. Kopičiti se pričenja laktat, nastopi acidemija. Ta je sprva nezaznavna, pH v telesu se ob pufrskem sistemu ne spremeni. Porablja se bikarbonat, dokler telo ne začne izkoriščati zalog, kar opazimo s spremembo baznega deficita (BE – base excess). **Sprememba laktata in BE sta prva zaznavna indikatorja, ki z veliko gotovostjo ločita pomembno izgubo žilnega volumna od klinično manj pomembne.** (4, 5)

Nadaljnje izgube prostornine kompenzatorni mehanizmi ne uspejo korigirati, pojavi se zaznavna acidoza tkiv s padcem pH. Zmanjša se polnjenje ventriklov, pade iztisni volumen srca in posledično temu sledi padec krvnega tlaka. Nastopi hipotenzija. Padec krvnega tlaka je sicer odvisen od predhodnih srčnih obolenj, starosti bolnika in uporabe vazoaktivnih zdravil. **Diagnoze šoka samo na podlagi krvnega tlaka in srčnega utripa ob takšni variabilnosti zato ne moremo z gotovostjo ovreči, potrditi ali ovrednotiti.**

Vzroki za nastanek hipovolemičnega šoka

1. Krvavitev:
   - 1.1. zunanja krvavitev
     - 1.1.1. poškodbe
   - 1.2. notranja krvavitev
     - 1.2.1. poškodbe
     - 1.2.2. gastrointestinalne krvavitve
     - 1.2.3. ruptura anevrizme abdominalne aorte
     - 1.2.4. disekcija aorte
     - 1.2.5. spontana ruptura vranice
     - 1.2.6. ruptura ektopične nosečnosti
2. Izguba tekočin:
   - 2.1. izguba tekočin v tretji prostor (pri pankreatitisu in opeklinah)
   - 2.2. dehidracija zaradi nezaznavne izgube tekočin (pri hipertermiji, opeklinah)
   - 2.3. gastrointestinalna izguba (pri bruhanju in driski)
   - 2.4. zmanjšan vnos tekočin

Obstruktivni šok

PATOFIZIOLOŠKI POVZETEK OBSTRUKTIVNEGA ŠOKA

OBIČAJNO VISOK POLNILNI TLAK, NIZEK SRČNI IZTIS, KOMPENZATORNO POVIŠAN SISTEMSKI ŽILNI UPOR

Obstruktivni šok nastane zaradi motenega polnjenja ali praznjenja levega ventrikla, kar privede do zmanjšanega srčnega iztisa in posledičnega šoka.
Nastane lahko zaradi povišanega intratorakalnega tlaka (tenzijski pnevmotoraks) ali tlaka okoli desnega srca (tamponada osrčnika), kar vodi do vtočnih motenj v desni in nato posledično levi ventrikel.

Nastane lahko tudi zaradi motenj v odtoku iz desnega ventrikla (pljučna embolija), ki zaradi bočenja stene desnega prekata vpliva na delovanje levega prekata in zaradi zmanjšanega pretoka skozi pljučno žilje zmanjšuje polnjenje levega prekata, ali pa zaradi same motnje v odtoku iz levega prekata (tromboza/stenoza zaklopke). Skupna komponenta vseh je običajno visok polnilni tlak. (2)

Vzroki za nastanek obstruktivnega šoka

- masivna pljučna embolija
- tamponada srca
- tenzijski pnevmotoraks
- akutna tromboza umetne zaklopke po menjavi
- prirojene srčne napake
- kritična idiopatska subaortna stenoza

Distributivni šok

V kategorijo distributivnega šoka smo v preteklosti uvrščali vse podtipe šoka, katerim je bil skupen padec sistemskega žilnega upora.
Zaradi zelo različnih mehanizmov nastanka in poteka/zdravljenja pa se posamezne entitete uveljavljajo kot samostojne oblike šoka. (2)

PATOFIZIOLOŠKI POVZETEK DISTRIBUTIVNEGA ŠOKA

NIZEK POLNILNI TLAK, VISOK/NIZEK SRČNI IZTIS, NIZEK SISTEMSKI ŽILNI UPOR

Vzroki za nastanek distributivnega šoka

- septični šok
- anafilaktični šok
- nevrogeni šok
- adrenalna kriza
- zastrupitev z zdravili

Septični šok

Septični šok je najpogosteje povzročen z bakterijami, vendar v 50 % potrjenega septičnega šoka ne identificiramo povzročitelja. Od ostalih oblik distributivnega šoka se loči po kompleksnosti kliničnega poteka. Povzroči relativno hipovolemijo preko venske in arterijske dilatacije ter absolutno hipovolemijo preko kapilarne prepustnosti in izgube v tretji prostor. Oboje povzroči zmanjšanje polnilnih tlakov in manjši srčni iztis. Pri septičnem šoku pride tudi do direktne depresije srca s citokini in celičnimi toksini, kar dodatno zmanjša iztis srca, in do nepravilne aktivacije imunskega odziva z vnetjem, kar vodi do poškodbe posameznih ali vseh tarčnih organov. (2)

Nevrogeni šok

Nevrogeni šok nastane zaradi poškodbe na nivoju vratne ali torakalne hrbtenice, kar vodi do neravnovesja med simpatično in parasimpatično regulacijo delovanja srca in ožilja. Klasično nevrogeni šok povzroča bradikardijo in hipotenzijo zaradi periferne vazodilatacije, vendar lahko poškodba na različnih nivojih povzroči katerikoli ritem srca in različno periferno upornost. (2)

Anafilaktični šok

Anafilaktični šok nastane zaradi tipa I hipersenzitivne reakcije na antigen. Imunski sistem, mediiran s strani imunoglobulina E, aktivira mastocite ter bazofilce, kar povzroči sproščanje inflamatornih mediatorjev, kot je histamin. Sproščanje inflamatornih mediatorjev povzroči vazodilatacijo, bronhoobstrukcijo, depresijo srčne mišice. (2)

Zastrupitev z zdravili

Zastrupitev z zdravili, ki imajo simpatikolitičen učinek ali sedativen učinek, lahko preko zmanjšanega perifernega upora in direktnega kardiodepresivnega vpliva povzročijo šok (2).

Zdravila, ki lahko povzročajo distributivni šok:

- zastrupitev s tricikličnimi antidepresivi (TCA)
- zastrupitev s klonidinom
- zastrupitev s kalcijevimi antagonisti
- zastrupitev z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEi)/sartani
- zastrupitev z nitrati
- mešana zastrupitev z benzodiazepini/opiati

Adrenalna kriza

Akutno pomanjkanje mineralokortikoidov, ki imajo vazoaktivno funkcijo, povzroči kardiocirkulatorni kolaps (2).

Vzroki za nastanek adrenalne krize:

- avtoimuna adrenalna insuficienca – Addisonova bolezen
- diseminirana tuberkuloza adrenalne žleze
- adrenalna krvavitev/tumor
- kongenitalna adrenalna hiperplazija
- odstranitev tumorja, ki povzroča Cushingovo bolezen
- uporaba topikalnih, oralnih ali inhalacijskih kortikosteroidov daljše obdobje z akutno prekinitvijo

Kardiogeni šok

PATOFIZIOLOŠKI POVZETEK KARDIOGENEGA ŠOKA

VISOK POLNILNI TLAK, NIZEK SRČNI IZTIS, KOMPENZATORNO VISOK SISTEMSKI ŽILNI UPOR

Kardiogeni šok povzroči enake fiziološke spremembe kot hipovolemični šok. Mehanizem nastanka šoka se razlikuje v vzroku. Nezadostna perfuzija tkiv je posledica primarnega ali sekundarnega padca srčnega iztisa. **V primeru prvega je za razvoj šoka potreben izpad približno 40 % miokarda** ali več, kar pomeni pomembno novonastalo patologijo ali akutno poslabšanje prej znanega srčnega obolenja. Pri sekundarnem upadu srčnega iztisa gre večinoma za oslabljeno srčno funkcijo, ki se dodatno poslabša ob infektu, uporabi negativnih inotropov, izgubi znotrajžilnega volumna. (7)

Vzroki za nastanek kardiogenega šoka

- akutni koronarni sindrom
- kardiomiopatije
- miokarditis
- aritmije
- zastrupitev z negativnimi inotropi ali vazodilatatorji (antagonisti kalcijevih kanalčkov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki, opiati)
- ruptura septuma srca
- ruptura papilarnih mišic
- ruptura proste stene srca
- akutna insuficienca mitralne zaklopke
- kontuzija srca

Disociativni šok

Ta oblika šoka nastane zaradi motenega privzema/vezave kisika v perifernih tkivih oz. inhibicije dela Krebsovega cikla (2).

Vzroki za nastanek šoka zaradi celičnih toksinov:

- zastrupitev z ogljikovim monoksidom
- zastrupitev s cianidom
- methemoglobinemija
- zastrupitev z vodikovim sulfidom
- zastrupitev s salicilati
- zastrupitev z NSAR

Simptomi in znaki

Simptomi šoka odsevajo kombinacijo simptomov in znakov zmanjšane perfuzije tkiv in kompenzatornih mehanizov (tabela 1).

Tabela 1: **Pogosti zgodnji in pozni znaki šoka**

ZGODNJI ZNAKI	POZNI ZNAKI
tahipneja tahikardija slabo tipen periferni pulz bleda/marmorirana koža nizek pulzni tlak (razlika med sist. in diast.) oligurija metabolna acidoza ob visokem laktatu večji bazni deficit (BE)	motena zavest oslabljeni centralni pulz cianoza hipotenzija bradikardija

Šok se običajno kaže z odstopanji vitalnih znakov. **Trenutni dokazi so sicer jasni, da so tradicionalni vitalni parametri na žalost slabo senzitivni v odkrivanju zgodnje hipoperfuzije. To je čas, kjer lahko z intervencijami najbolj vplivamo na izhod zdravljenja.** Obposteljni testi acidobaznega ravnovesja niso vedno dostopni.

Šokovni indeks nam je lahko v tem primeru v dodatno pomoč. Kot samostojni marker ima slabo senzitivnost, uporaben je v kombinaciji z ostalimi vitalnimi parametri.
Šok indeks izračunamo s srčnim utripom, ki ga delimo z vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka. Normalne vrednosti za odrasle ljudi so od 0,5 do 0,7. Z višanjem indeksa se veča verjetnost slabšega izhoda. Mejne vrednosti so 0,8 za akutno obolele nepoškodovane bolnike ter 1 za poškodovance. Indeks enak ali večji od mejnih vrednosti razmejuje rizične od manj rizičnih bolnikov.

Diagnostika nediferenciranega šoka

Zgodnja prepoznava šoka je ključna za izboljšanje možnosti preživetja pacienta. Zato ob sumu na šok izvedite hitro sistematično oceno, ki se začne z oceno dihalne poti, dihanja in krvnega obtoka (ABCDE pristop) ter nadaljujte z odkrivanjem ostalih zgodnjih in poznih znakov šoka.

Ključne ugotovitve iz usmerjene anamneze in fizičnega pregleda pogosto nakazujejo na kategorijo šoka in morebiten osnovni vzrok bolezni.
Možen vzrok bolezni dodatno opredelimo s tarčnimi vprašanji med poglobljeno anamnezo in usmerjenim fizičnim pregledom v povezavi z zgodnjim EKG-jem, obposteljnimi laboratorijskimi preiskavami (acidobazno ravnovesje, elektroliti, glukoza), obposteljnim ultrazvokom, nato pa še z drugimi diagnostičnimi testi.

Po začetnem pregledu in pričetku resuscitacije/stabilizacije nadaljujemo z usmerjeno dodatno slikovno diagnostiko za oceno ali identifikacijo etiologije šoka. **Nikakor ne pozabimo na sprotno ocenjevanje uspeha našega zdravljenja.** (3)

Obvezen nabor preiskav pri šokiranem bolniku (in katere vrednosti me zanimajo?)

Obposteljna plinska analiza krvi

Plinska analiza na obposteljnem aparatu nam običajno poda ključne izvide že v roku nekaj minut. Običajno imajo aparati na voljo pregled vsaj pH, pCO_2, pO_2, bikarbonata, laktata, presežka baz. Na voljo je tudi razširjen nabor, ki vključuje dodatno še osnovne biokemijske preiskave (glukoza, urea, kreatinin, KKS, elektroliti) in koagulacijo.
Za začetno oceno prizadetosti je popolnoma zadovoljiva plinska analiza venske krvi (PAVK), iz katere lahko izračunamo okvirne vrednosti, ki bi jih (razen pO_2) dobili v plinski analizi arterijske krvi (PAAK). Za spremljanje ventilacije/oksigenacije je potrebna plinska analiza arterijske krvi.

Izračun PAAK vrednosti iz PAVK:
PAVK pH + **0.03** = PAAK pH
PAVK pCO_2 – **0.6 kPa** = PAAK pCO_2

Laktat in presežek baz (BE) sta markerja kliničnega izhoda, tvorita se pri slabi perfuziji tkiv.

Laktat
Obstaja močna korelacija med visoko smrtnostjo in vrednostmi laktata nad 4 mmol/l, zato je merjenje laktata pri šokiranem bolniku standard dobre prakse. Spremljanje koncentracije laktata tekom zdravljenja (“klirens” laktata) kot kazalca uspešnosti je priporočeno in je povezano z boljšim

kliničnim izhodom. Nižanje vrednosti med resuscitacijo domnevno sovpada z boljšim izidom zdravljenja, medtem ko višanje vrednosti lahko nakazuje slabši izhod. (4, 5)

BE (base excess)
Pri šoku pričakujemo povečanje deficita baz (bolj negativna vrednost BE). **Vrednost pod –4 mmol/l je povezana z večjo smrtnostjo.**

pH
Merjenje pH je poznejši indikator dejanske metabolne acidoze, zato je njegova senzitivnost pri zgodnjem odkrivanju šoka slabša kot pri laktatu in presežku baz (4, 5).

EKG

- motnje ritma
- AKS

Laboratorij

- kompletna in diferencialna krvna slika
- elektroliti
- dušični retenti
- jetrni testi + alkalna fosfataza + lipaza
- koagulacijski testi
- B-HCG pri ženskah v rodnem obdobju
- kompletni urin
- *(troponin*)*
- *(ščitnični hormoni*)*
- *(krvna skupina in rezervacija krvi*)*
- *(odvzem kužnin*)*

**dodatne krvne preiskave določamo glede na klinično sliko*

Ultrazvok

Obposteljni UZ se uporablja zgodaj oziroma sočasno s pregledom ABCDE z namenom hitrega odkrivanja vzroka ali vsaj tipa šoka. Uporablja se tekom obravnave tudi za pomoč pri vodenju resuscitacije.
Spodaj (tabela 2) je predstavljen eden izmed protokolov za pregled kritičnih bolnikov; **RUSH protokol** (Rapid Ultrasound in Shock and Hypotension). (6)

Protokol je sestavljen po poenostavljenem vzoru modela kardiovaskularnega sistema:
- **ČRPALKA** (srce)
- **REZERVOAR** (intravaskularni volumen)
- **CEVI** (velike arterije/vene)

Tabela 2: **RUSH protokol, tabela povzema ultrazvočne najdbe po posameznih sistemih v telesu**

RUSH pregled	HIPOVOLEMIČNI ŠOK	DISTRIBUTIVNI ŠOK	OBSTRUKTIVNI ŠOK	KARDIOGENI ŠOK
ČRPALKA	• hiperdinamično srce	• hiperdinamično srce – zgodaj • slaba krčljivost – pozno	• tamponada • obremenitev DV	• slaba krčljivost
REZERVOAR	• popolnoma stisljiva IVC • FAST +	• popolnoma stisljiva IVC	• popolnoma nestisljiva IVC • pnevmotoraks	• popolnoma nestisljiva IVC • intersticijski sindrom • plevralni izliv
CEVI	• AAA	• normalno	• normalno	• normalno

AAA – anevrizma abdominalne aorte, DV – desni prekat, IVC – spodnja vena kava,
FAST – usmerjen ultrazvočni pregled pri poškodovancih (Focused Assessment with Sonography in Trauma)

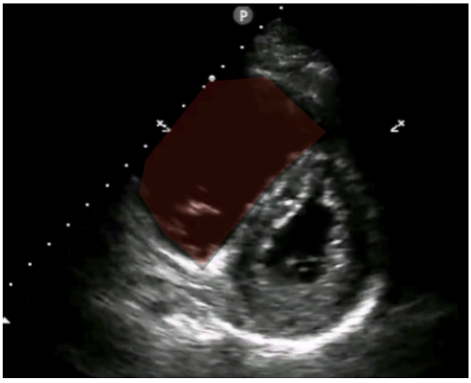
Protokol RUSH se izvede v specifičnem zaporedju pregleda. Zaporedje si lahko zapomnimo s kratico **HI-MAP**, kar v prevodu pomeni visok MAP (srednji arterijski tlak). Vsaka črka kaže na anatomski del telesa, ki ga po zaporedju pregledamo z ultrazvočnim pregledom.

H – Heart (srce)

Pri pregledu srca ocenjujemo prisotnost tamponade (slika 1), delovanje levega ventrikla (slabo/normalno/hiperdinamično) in obremenitev desnega ventrikla (slika 2).



Slika 1: **Tamponada srca**, ultrazvočni pregled srca z uporabo subksifoidnega pogleda prikazuje perikardialni izliv (označen z rdečo barvo).



Slika 2: **Pljučna embolija**, ultrazvočni pregled srca z uporabo kratkega parasternalnega pogleda prikazuje obremenitev desnega prekata (označen z rdečo barvo) z značilnim sonografskim znakom D.

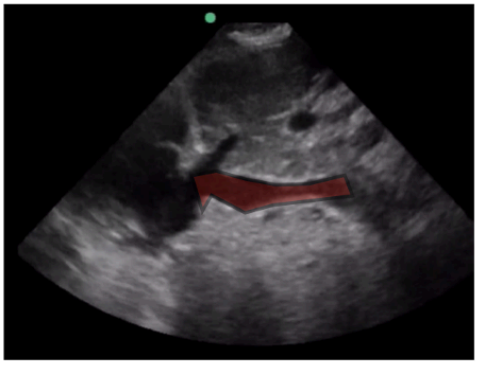
I – IVC (spodnja vena kava)

Spodnja vena kava je primerna za grobo oceno volumskega statusa bolnika. Ocena je zanesljiva v primeru popolne stisljivosti vene (slika 4) ali pri popolnoma nestisljivi (slika 3) oz. pletorični veni (v primeru spontano dihajočih bolnikov).



Slika 3: **Pletorična spodnja vena kava**, ultrazvočni pregled spodnje vene kave z uporabo subksifoidnega pogleda prikazuje polno veno (označena z rdečo barvo), kar korelira z visokim polnilnim tlakom.

Last: Core Ultrasound, LLC 2024

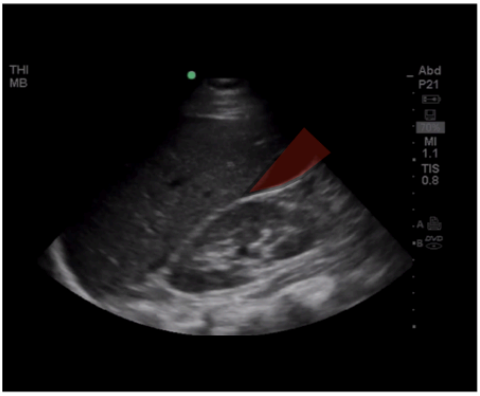


Slika 4: **Kolabirana spodnja vena kava**, ultrazvočni pregled spodnje vene kave z uporabo subksifoidnega pogleda prikazuje kolabirano veno (označena z rdečo barvo), kar korelira z nizkim polnilnim tlakom.

Last: Core Ultrasound, LLC 2024

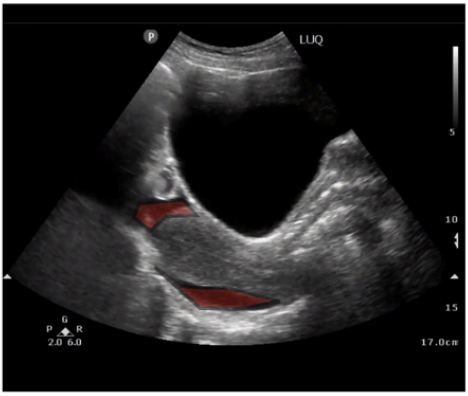
M – Morrisonov prostor (pregled Morisonovega prostora je del pregleda FAST)

Ta del pregleda je bil sprva namenjen ugotavljanju prisotnosti proste tekočine v peritonealnem prostoru pri poškodovanih bolnikih v šoku, sedaj se uporablja pri vseh bolnikih v šoku, kjer želimo ocenjevati možnost proste tekočine. Izvedemo praktično celoten FAST (Focused assessment with sonography in trauma) pregled. Ta vsebuje pregled hepatorenalnega (slika 5), splenorenalnega in rektovezikalnega oz. rektouterinega prostora (slika 6).



Slika 5: **pozitiven FAST pregled**, ultrazvočni pregled hepatorenalnega prostora kaže na prisotnost tekočine (označena z rdečo barvo).

Last: Core Ultrasound, LLC 2024

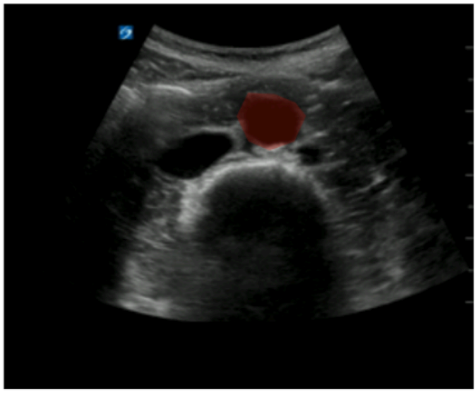


Slika 6: **pozitiven FAST pregled**, ultrazvočni pregled vezikouterinega prostora kaže na prisotnost tekočine (označena z rdečo barvo).

Last: Core Ultrasound, LLC 2024

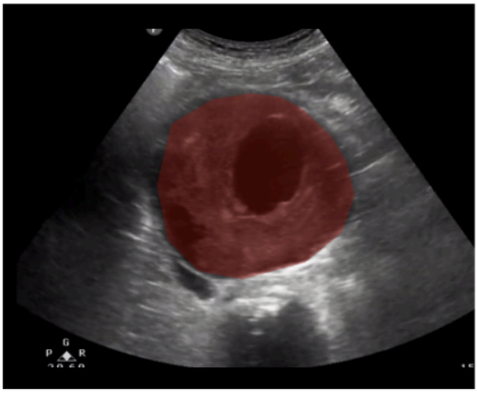
A – Aorta

Iščemo anevrizmo abdominalne aorte, kar pomeni velikost abdominalne aorte nad 3 cm (slika 7, 8).



Slika 7: **Normalna abominalna aorta**, ultrazvočni pregled aorte kaže na velikost pod 3 cm (označena z rdečo barvo).

Last: Core Ultrasound, LLC 2024

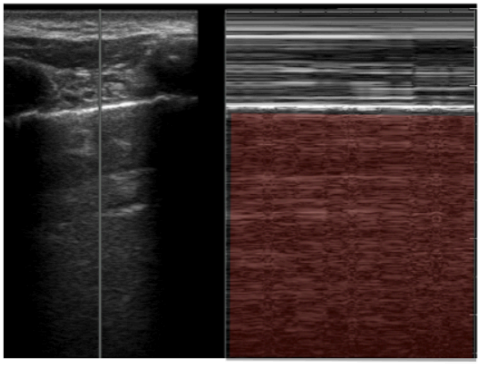


Slika 8: **Anevrizma abdominalne aorte**, ultrazvočni pregled aorte kaže na velikost nad 3cm (označena z rdečo barvo). Aorto merimo od stene do stene.

Last: Core Ultrasound, LLC 2024

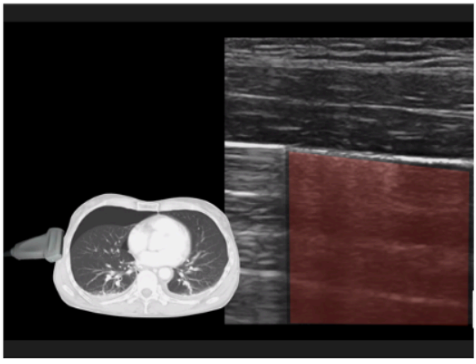
P – Pulmo (pljuča)

Iščemo znake pnevmotoraksa (slika 9, 10) s pregledom odsotnosti plevralnega polzenja in najdbo pljučne točke (6).



Slika 9: **Normalno plevralno drsenje (odsotnost pnevmotoraksa)**, ultrazvočni pregled pljuč v načinu M razkriva fenomen znaka plaže - sea/shore, kar izključuje pnevmotoraks (Z rdečo barvo je označen del pljuč pod plevro, ki zaradi polzenja tvori izgled plaže).

Last: Core Ultrasound, LLC 2024



Slika 10: **Pljučna točka (prisotnost pnevmotoraksa)**, ultrazvočni pregled pljuč v načinu M razkriva fenomen pljučne točke. Gre za točko nad pljuči kjer lahko vidimo del, kjer je prisotno polzenje plevre in del kjer polzenja ni (Z rdečo barvo je označen del pljuč, ki med pregledom polzi v po zaslonu in tvori ti. pljučno točko)

Last: Core Ultrasound, LLC 2024

RTG pc + RTG abdomen

- Ugotavljanje pljučnice kot izvora septičnega žarišča.
- Pnevmotoraks bi morali ugotoviti in v kritičnih primerih že razrešiti pri primarnem pregledu ter po RUSH protokolu. Rentgensko slikanje lahko služi kot potrditev ali za ocenjevanje velikosti.
- Pljučni edem bi morali ugotoviti pri primarnem pregledu in po RUSH protokolu.
- ARDS
- Ugotavljanje prostega zraka pod prepono – sum na perforacijo votlega organa.
- Ugotavljanje ileusa.

RTG pelvis

Zlom medenice. Preiskavo opravimo samo v primeru lokalnega protokola, ki je del primarnega pregleda in takojšnje dostopnosti preiskave. Sama preiskava ne sme odložiti zlatega standarda pri šokiranem poškodovancu – CT preiskave.

Dopolnilne preiskave pri šokiranem bolniku

Dodatne preiskave napravimo v primerih, ko jasne entitete še ne poznamo, želimo bolje opredeliti vzrok bolezni, izključiti dodatne vzroke ali vodimo resuscitacijo.

CT

Pomembna je indikacija, saj se na podlagi tega skupaj z radiologi dogovorimo o protokolu slikovne diagnostike.
Disekcija aorte je ena izmed diagnoz, ki je brez CTA (CT angiografija) po protokolu za disekcijo aorte ne moremo potrditi/izključiti. S CTA po PE protokolu (protokol za pljučno embolijo) ocenjujemo obsežnost in potrjujemo diagnozo pljučne embolije. Pomembno je opozoriti, da lahko pri CTA preiskavi po protokolu za disekcijo aorte radiolog običajno pregleda pljučne vene za prisotnost embolije, medtem ko obratno redko drži.
CTA trebuha po protokolu za anevrizmo trebušne aorte lahko hkrati oceni tudi prehodnost žil v sklopu suma na mezenterialno ishemijo, medtem ko ocena vitalnosti črevesja, iskanje ileusa ali iskanje fokusa sepse v trebuha zahteva drugačen protokol slikanja trebuha (CT trebuha v venski ali portalni fazi).
Akutna patologija v predelu centralnega živčnega sistema običajno zahteva nativno slikanje glave s CT ali dodatno CTA slikanje vratnega in možganskega ožilja. V določenih primerih je indicirano tudi urgentno MR slikanje.
Pri poškodovancih, ki so šokirani, se poslužujemo CT celotnega telesa s kontrastnim sredstvom (torej CT celotnega telesa s CTA torako-abdominalne aorte).

Povzetek ključnih najdb pri najpogostejših oblikah šoka

V spodnji tabeli (tabela 3) so zbrane ključne najdbe v anamnezi, kliničnem pregledu ter začetnih preiskavah pri najpogostejših oblikah šoka.

Tabela 3: **Povzetek ključnih najdb**

OBSTRUKTIVNI	KARDIOGENI	HIPOVOLEMIČNI	DISTRIBUTIVNI
Anamneza: dispneja	**Anamneza**: srčno popuščanje	**Anamneza**: poškodba, izguba tekočin	**Anamneza**: anafilaksija, okužba
Pregled: hipoksija	**Pregled**: pljučni edem	**Pregled**: krvavitev (zunanja/notranja), boleč trebuh	**Pregled**: marmorirana koža, vročina, izpuščaj po koži, angioedem
EKG: obremenitev DV	**EKG**: aritmija, AKS	**EKG**: nespecifično	**EKG**: nespecifično
UZ: obremenitev DV/ /tamponada/ pnevmotoraks	**UZ**: intersticijski sindrom/okrnjena krčljivost LV	**UZ**: kolabirana IVC, ohranjena krčljivost LV, prosta tekočina v trebuhu, AAA	**UZ**: ohranjena krčljivost/hiper-dinamični obtok

DV – desni prekat, LV – levi prekat, IVC – spodnja vena kava, AAA – anevrizma abdominalne aorte

Pristop k zdravljenju nediferenciranega šoka

Pristopamo po klasičnem ABCDE pristopu, ki pa se razlikuje glede na situacijo, v kateri bolnika obravnavamo oziroma glede na vire, ki jih imamo na razpolago.

V kolikor nam viri dopuščajo, do bolnika pristopa tim zdravstvenih delavcev, kjer je vsak zadolžen za specifičen organski sistem po protokolu ABCDE. Celoten ABCDE pregled poteka simultano skupaj z začetno stabilizacijo, ob tem je za pregled nad situacijo zadolžen vodja obravnave. (3)

V primeru manjših ekip se lotevamo pregleda glede na ABCDE prioriteto.

A – AIRWAY (DIHALNA POT)

Izvedite hitro sekvenčno intubacijo za standardne indikacije (neuspešna oksigenacija ali ventilacija, zaščita dihalne poti).
Pri pacientih z domnevnim obstruktivnim šokom (pljučna embolija, tenzijski pnevmotoraks, srčna tamponada) se, če je mogoče, izogibajte intubaciji in ventilaciji s pozitivnim tlakom do začetka zdravljenja osnovnega vzroka.

Pri bolnikih v šoku se pripravite na kardiovaskularni kolaps ob začetku intubacije. Šokovni indeks > 0,8 napoveduje višjo verjetnost hipotenzije ob intubaciji. Imejte na voljo vazopresorje za korekcijo stanja. Odmerki zdravil za intubacijo s hitrim zaporednjem postopkov (RSI – Rapid Sequence Intubation) se v tem primeru razlikujejo. Uporabljamo maksimalne odmerke mišičnih relaksantov za večjo uspešnost intubacije v prvem poskusu ter bistveno nižje odmerke analgosedativov. Izogibamo se sedativov in analgetikov, ki povzročajo sami po sebi hipotenzijo.
Držimo se znanega reka ”resuscitate before you intubate” (resuscitacija pred začetkom intubacije).

B – BREATHING (DIHANJE)

Ciljajte na nasičenost periferne krvi s kisikom (SpO_2) > 94 %. Kadar je možno, zmanjšajte FiO_2 (frakcijo vdihanega kisika) na < 60 %.
Razmislite o neinvazivni ventilaciji (NIV) za bolnike, ki potrebujejo dihalno podporo, a ne nujno intubacije.
Namestite NIV bolnikom s kardiogenim pljučnim edemom kot začetno obliko zdravljenja bolezni, ne le kot simptomatsko zdravljenje.
Namestite NIV bolnikom z dekompenzirano respiratorno odpovedjo tipa 2 ali mešanega tipa.
Razrešite tenzijski pnevmotoraks.

C – CIRCULATION (KRVNI OBTOK)

Vzpostavite vsaj dve širši periferni venski liniji, centralno vensko linijo za hitro infundiranje tekočin (RIC – Rapid infusion catheter) ali intraosalni dostop za začetno tekočinsko nadomeščanje.
Če je možno in oskrbo izvajate v okolju, kjer je dovolj virov, vzpostavite arterijsko linijo za invazivno spremljanje krvnega tlaka.
Uporabite obposteljni UZ za iskanje etiologije šoka in okvirno oceno tekočinskega statusa.

Nadomeščanje tekočin

Začnite z nadomeščanjem kristaloidov v odmerku 30 ml/kg idealne telesne teže v roku 60 min pri bolnikih, ki glede na pregled tekočine lahko prejmejo.

Pri bolnikih z znanim srčnim popuščanjem ali KLB na dializi izvajamo večkratna sprotna preverjanja tekočinskega statusa ter iščemo začetne znake pljučnega edema. Nadomeščanje tekočin potemtakem ustavimo in se ob vztrajajoči hipoperfuziji tkiv odločimo za vazopresorje.

Pri bolnikih s sumom na kardiogeni pljučni edem ali masivno pljučno embolijo se zgodaj odločimo za uvedbo vazopresorne podpore namesto tekočinskega nadomeščanja.

Po prvem tekočinskem nadomeščanju pri vseh bolnikih ocenimo perfuzijo tkiv in iščemo znake pljučnega edema. Tekočinsko odzivnost lahko ocenjujemo s PRL (passive leg raise – metoda dovajanja lastne krvi z dvigom nog do srca). Za dodatno nadomeščanje tekočin se odločimo v primeru vztrajajoče hipoperfuzije ob vztrajni tekočinski odzivnosti ter v odsotnosti pljučnega edema. V tej fazi običajno dodamo vazopresorje. Nadomeščanje tekočin v tej fazi naj bo z balansiranimi tekočinami.

Vazopresorji in inotropi

V primeru vztrajajoče hipoperfuzije kljub tekočinskemu nadomeščanju ali v primeru kontraindikacije korekcije hipoperfuzije s tekočinami začnemo z vazopresorji.

Z uvajanjem vazopresorne podpore pri kritičnih bolnikih ne odlašamo do učinka resuscitacije s tekočinami! V tem primeru so vazoaktivna zdravila prva linija zdravljenja, tekočine lahko nadomeščamo sočasno. (2, 3)

Noradrenalin je vazopresor prvega izbora za vsa nediferencirana šokovna stanja.

Odmerek: 0,01–3 mcg/kg/min kot kontinuirana infuzija. Titracija na 2–5 min do ciljnega MAP (Mean Arterial Pressure – srednji arterijski tlak). Ciljamo na MAP večji ali enak 65 mmHg.

Adrenalin se uporablja kot alternativa noradrenalinu v primeru nediferenciranega šokovnega stanja.
Odmerek: 0,01–0,5 mcg/kg/min kot kontinuirana infuzija. Titracija na 2–5 min do ciljnega MAP (Mean Arterial Pressure – srednji arterijski tlak).

Vazopresin se lahko uporablja kot dodatek noradrenalinu ob vztrajni hipoperfuziji pri septičnem šoku.
Odmerek: 0,03–0,04 IE/min (največja dovoljena doza 0,06 IE/min).

Dobutamin uporabljamo v primeru hipoperfuzije ob nizkem srčnem iztisu ali hipoperfuzije kljub zadovoljivemu nadomeščanju tekočin ter večtirni vazopresorni podpori.
Odmerek: 2–20 mcg/kg/min.

Hemodinamsko spremljanje in cilji stabilizacije

- normalizacija vitalnih parametrov in šokovnega indeksa
- kapilarni povratek pod 2 sekundi
- tople okončine
- izboljšanje mentalnega statusa (razen v primeru intubacije in sedacije/relaksacije)
- diureza ≥ 0,5 ml/kg/h
- zniževanje laktata ter BE

Diagnoza specifičnih stanj in zdravljenje

Kardiogeni šok

Kardiogeni šok je sindrom, ki nastane zaradi primarne odpovedi srčne mišice in se kaže z znaki zmanjšanega minutnega volumna in hipoperfuzije tkiv ter lahko vodi do multiorganske odpovedi ter smrti.

Kriteriji za opredelitev kardiogenega šoka niso poenoteni.
Večina smernic vsebuje hipotenzijo (sistolični tlak < 90 mmHg za 30 min) ob znakih hipoperfuzije tkiv (motnja zavesti, marmorirana mrzla koža, oligurija, povišan laktat ...).

Ob nedefiniranih specifičnih kriterijih je smiselno pristopati do bolnikov enako kot pri vseh nediferenciranih šokovnih stanjih dokler z obposteljnimi preiskavami ne ugotovimo kardialnega vzroka za nastalo kritično stanje (EKG, UZ).
V 80 % je kardiogeni šok namreč posledica akutnega koronarnega sindroma, obratno vidimo samo v 5–10 % nastanek šoka pri miokardnem infarktu. Za razvoj šoka mora ejekcijska frakcija – EF pasti pod 40 %. To lahko nastane akutno ali se akutno poslabša pri kronično oslabljenem delovanju srca. 6–12 mesečna umrljivost je 50 %. (7, 8)

Specifično zdravljenje kardiogenega šoka

Najpomembnejša preiskava ter poseg pri kardiogenem šoku zaradi AKS je koronarna angiografija s perkutano koronarno angioplastiko. V redkih primerih dodatno urgentni CABG –

Coronary artery bypass surgery ali presaditev srca. Bolnik s kardiogenim šokom takoj sodi v center, kjer je na voljo interventni katetrski laboratorij in kardiokirurška oskrba.
Ostali posegi ne smejo odlašati transporta bolnika v tako ustanovo!

V primeru nastanka kardiogenega šoka ob prezentaciji miokardnega infarkta postopamo po modificiranem protokolu za AKS:

- zdravljenje malignih motenj ritma po protokolu;
- **M**: morfij uporabimo v prilagojenih, manjših dozah zaradi šokovnega stanja. Titriramo ga počasi, čas do največjega učinka je lahko do 20 minut!
- **O**: kisik titriramo glede na vrednosti pulzne oksimetrije in dihalnega napora. Zelo pogosto kardiogeni šok spremlja dihalna odpoved, na katero se pripravimo. Čimprej pričnemo z neinvazivno ventilacijo za zdravljenje dihalne odpovedi ob pljučnem edemu, ki kardiogeni šok običajno spremlja, zgodaj razmišljamo o ETI za odvzem dihalnega dela. POZOR: Endotrahealna intubacija pri šokiranem bolniku zahteva dodatno pripravo in poseben pristop!
- **N**: nitronala ali nitrolinguala pri kardiogenem šoku ne uporabljamo;
- **A**: Aspirin 160–325 mg;
- Heparin 80 IE/kg i.v. bolus;
- tikagrelor 180 mg ali prasugrel 60 mg ali klopidogrel 600 mg (izbira zdravila glede na indikacijo in neželene/stranske učinke ter po dogovoru z invazivnim kardiologom/intenzivistom);
- za optimizacijo srčnega obtoka se priporoča doseganje MAP vsaj 65 mmHg ali več (v primeru prej obstoječe hipertenzije) z uporabo vazopresorjev in/ali inotropov. Tekočine lahko uporabljamo samo pri bolniku, ki je hipovolemičen. Uporabljamo jih previdno v bolusih do 5 ml/kg idealne telesne teže ter s sprotnim spremljanjem hemodinamike ter zapletov;
    - prvi vazopresor izbora je **noradrenalin**,
    - inotrop izbora je **dobutamin** v najnižjem možnem odmerku, dodamo ga lahko noradrenalinu,
    - **adrenalin** je lahko terapevtska alternativa kombinaciji noradrenalina in dobutamina, vendar povzroča več motenj ritma,
    - **vazopresin** je vazopresor drugega izbora, lahko tudi kot dodatek noradrenalinu. Zaradi dejstva, da povzroča manj pljučne vazokonstrikcije kot noradrenalin, je pri kardiogenem šoku z dominantno desnostransko odpovedjo srca bolj priporočen (ta oblika šoka je redkejša).

Naprave za podporo krvnega obtoka (MCS – Mechanical Circulatory Support Devices) so pomemben del v zdravljenju kardiogenega šoka oziroma pomembno orodje za premostitev časa do definitivne terapije. Običajno so te oblike zdravljenja na voljo v centrih s kateterskim laboratorijem, nujno je poznavanje lokalnih smernic za najboljšo oskrbo kritičnih bolnikov. (7, 8)

Septični šok

SEPSA je po definiciji življenje ogrožujoča okvara organov zaradi neustreznega odgovora telesa na okužbo. Okvara organov je definirana kot akutna sprememba po točkovniku SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) za ≥ 2 točki.

Tabela 4: **Točkovnik SOFA**

SISTEM/TOČKE	0	1	2	3	4
DIHANJE					
PaO2/Fi02, mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
KOAGULACIJA					
trombociti, x 10^3/µl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
JETRNA FUNKCIJA					
bilirubin, µmol/l	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
KARDIOVASKULARNI SISTEM mmHg ali µg/kg/min (vsaj 1 uro)	MAP ≥ 70	MAP < 70	dobutamin	adrenalin ≤ 0,1 noradrenalin ≤ 0,1	adrenalin > 0,1 noradrenalin > 0,1
CŽS					
GKS	15	13–14	10–12	6–9	< 6
LEDVIČNA FUNKCIJA					
kreatinin, µmol/l	< 110	110–170	171–299	300–440	> 440
izločanje urina, ml/dan				< 500	< 200

PaO2 – tlak kisika v krvi, FiO2 – delež vdihanega zraka, MAP – srednji arterijski tlak, GKS – Glasgowska lestvica kome

SEPTIČNI ŠOK je oblika napredovale sepse, kjer so metabolne spremembe tako izrazite, da pomembno povečajo smrtnost. Smrtnost septičnega šoka je višja kot 40 %. (9)
Kriteriji septičnega šoka:

- sepsa in
  - vztrajajoča hipotenzija, kjer potrebujemo vazopresorje za ohranjanje MAP ≥ 65 mmHg kljub zadovoljivemu volumskemu nadomeščanju
  - vrednost laktata > 2 mmol/l

Zdravljenje septičnega šoka

Cilji zdravljenja v prvi uri:

- aplikacija **širokospektralnega antibiotika**
- **kristaloidi do 30 ml/kg** za doseganje MAP ≥ 65 mmHg
- vazopresorji ob vztrajajoči hipotenziji kljub nadomeščanju kristaloidov
  - vazopresor prvega izbora je **noradrenalin** (10)

Izbira antibiotika je odvisna od najverjetnejšega izvora okužbe oziroma najverjetnejšega povzročitelja.

Če izvor okužbe ni znan in bolnik ni nevtropeničen, uporabimo:
PRVI IZBOR
Amoksicilin s klavulansko kislino 1000/200 mg i.v.
+ gentamicin 5 mg/kg telesne teže i.v.

ALTERNATIVA (alergija na betalaktamske antibiotike)
Vankomicin 1 g i.v.
+ gentamicin 5 mg/kg telesne teže i.v.

Za ostale premiere so na voljo digitalne oblike smernic predpisovanja antibiotikov v slovenščini (npr.: www.quibaguide.com), v nejasnih primerih se posvetujemo z infektologom (9, 10).

Anafilaktični šok

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija. Za potrditev diagnoze anafilaksija je potreben izpolnjen 1 izmed 3 kriterijev:

1. KRITERIJ (prisotni pri 90 % bolnikov)
Nenaden začetek bolezni s prizadetostjo kože, sluznic ali obeh IN še vsaj eden izmed naslednjih:

a. prizadetost dihal,
b. prizadetost kardiovaskularnega sistema ali simptomi, ki nakazujejo na prizadetost kardiovaskularnega sistema (sinkopa, omotica).

2. KRITERIJ (prisotni pri 10–20 % bolnikov)
DVA ali VEČ od naštetih, ki nastanejo hitro po izpostavi za bolnika verjetnem alergenu:

a. prizadetost kože ali sluznic,
b. prizadetost dihal,
c. prizadetost kardiovaskularnega sistema ali simptomi, ki nakazujejo na prizadetost kardiovaskularnega sistema,
d. gastrointestinalni simptomi.

3. KRITERIJ
Hipotenzija po izpostavitvi bolnika znanemu alergenu.

Anafilaktični šok ni specifično definiran, gre za najhujšo obliko anafilaksije z znaki kardiocirkulatorne prizadetosti, poleg katere so lahko prisotni tudi znaki prizadetosti drugih sistemov.

Zdravljenje anafilaktičnega šoka

- Zdravilo prvega izbora je **adrenalin** intramuskularno v odmerku 0,5 mg za odrasle in 10 mcg/kg (maksimalno 500 mcg) za otroke.
- Zdravilo drugega izbora pri refraktarnem šoku je **adrenalin** v intravenozni obliki. Lahko v obliki infuzije ali bolusa. Pri odraslem lahko dajemo od 50 do 100 mcg boluse i.v., pri otroku 10 mcg/kg. Zdravilo izbora pri refraktarnem šoku ob predhodni uporabi zaviralcev receptorjev beta je **glukagon** 1–5 mg i.v. (priporoča se souporaba antiemetikov zaradi stranskih učinkov slabosti in bruhanja).
- V primeru bronhokonstrikcije/edema dihalnih poti, odporne na prej opisano terapijo, uporabimo **salbutamol** (5 do 10 mg) v inhalacijah ter **adrenalin** (do 0,5 mg/kg, enkratni odmerek 5 mg) v inhalacijah in razmišljamo o **zgodnji intubaciji**.
- **Kristaloidi** do 30 ml/kg.
- Po hemodinamski stabilizaciji uporabimo antihistaminike – **klemastin 2 mg** in kortikosteroide – **metilprednizolon 100 mg ali hidrokortizon 200 mg**. (28)

Masivna pljučna embolija

Poznamo masivno, submasivno in ne-masivno PE ali PE z nizkim tveganjem.
MASIVNA PE je definirana kot akutna pljučna embolija z znaki obstruktivnega šoka.
SUBMASIVNA PE je definirana kot akutna embolija brez znakov šoka, vendar z znaki disfunkcije desnega ventrikla in miokardne nekroze.
NE-MASIVNA PE ali PE z nizkim tveganjem je definirana kot akutna embolija brez znakov masivne in submasivne embolije.
Po definiciji lahko obstruktivni šok povzroči samo masivna PE, kjer je prisotna disfunkcija DV in prisotna ishemija miokarda.
Ob sumu na masivno PE diagnozo postavimo z

a. UZ srca

ali

b. CT angiografija po protokolu za pljučno embolijo

CT preiskavo opravimo samo v primeru, ko je ta varna za bolnika.

Zdravljenje masivne pljučne embolije

- Izbor zdravljenja pri dokazani masivni pljučni emboliji je tromboliza z **alteplazo 10 mg i.v. v počasnem bolusu 2 minuti**, ki ji sledi **90 mg počasne infuzije v 2 h**. V primeru periarestne situacije lahko uporabimo trombolitik tudi in samo ob kliničnem sumu na PE. Uporabljamo **alteplazo 50 mg v bolusu.**
- Za optimizacijo srčnega obtoka se priporoča doseganje MAP vsaj 65 mmHg ali več (v primeru prej obstoječe hipertenzije) z uporabo vazopresorjev:
  - vazopresor izbora je **noradrenalin**.
- Ob sumu na masivno PE lahko prej pričnemo z antikoagulanti v obliki nefrakcioniranega heparina (enkratni bolus 80 IE/kg).
- Po trombolizi nadaljujemo z infuzijo heparina 18 IE kg/h. Kontrola aPTT čez 4 ure (cilj 1,5-do 2,5-kratna normalna vrednost). (11)

Nevrogeni šok

Zdravljenje nevrogenega šoka

- **Nevrogeni šok je diagnoza izključitve**, najprej zdravi in izključi druge oblike šoka pri poškodovancu (najpogosteje hemoragični).
- Kristaloide ali krvne pripravke (v primeru sočasnega hemoragičnega šoka) uporabljamo za korekcijo relativne hipovolemije.
- Vazopresorji ob vztrajajoči hipotenziji kljub nadomeščanju kristaloidov. Priporočeno je doseganje MAP 85–90 mmHg prvih sedem dni po poškodbi hrbtenjače, razen v primeru hude krvavitve, ki bolnika bolj ogroža. Takrat se za čas stabilizacije odločimo za permisivno hipotenzijo:
  - vazopresor izbora je **noradrenalin**.
- Uporaba steroidov ni priporočena (12, 13).
- Preprečujemo sekundarno poškodbo hrbtenjače.
- Zgodnja konzultacija kirurga za kirurško oskrbo poškodbe.

Tenzijski pnevmotoraks

Zdravljenje tenzijskega pnevmotoraksa

- Tenzijski pnevmotoraks zahteva takojšnjo dekompresijo (igelno torakocentezo).
- Dekompresijo izvedemo z uporabo več kot **8 cm dolge i.v. kanile** (uspeh > 90 %) **v 4. ali 5. medrebrnem prostoru srednje aksilarne linije**. Uporaba 14 G (45–50 mm) venske kanile zaradi svoje dolžine doseže plevralni prostor samo v okoli 50 % primerov.
- Neuspeh igelne dekompresije zahteva izvedbo **torakostomije s prstom** v isti višini na prsnem košu:
    - torakostomija s prstom je lahko terapija izbora pri razreševanju tenzijskega pnevmotoraksa.
- **Dokončna oskrba pnevmotoraksa je vstavitev plevralnega drena.** (14–17)

Tamponada osrčnika

Tamponada osrčnika je opredeljena z nabiranjem tekočine okoli srca, ki povzroči vtočne motnje v desno srce in posledično hemodinamski kolaps. Količina tekočine ni kvantitativno opredeljena in je odvisna od hitrosti nastanka in od fizioloških rezerv posameznika.

- **Ultrazvok srca je zlati standard** za diagnosticiranje tamponade osrčnika na podlagi kliničnega suma.
- Najpogostejši simptom tamponade osrčnika je dispneja, sledi ji bolečina v prsnem košu.
- Beckova triada je slabo senzitivna za postavljanje klinične diagnoze tamponade (senzitivnost okoli 30 %) in se pojavi pozno, v periarestnem stanju. **Tamponada srca ni klinična diagnoza.** (6, 18–20)

Zdravljenje tamponade osrčnika

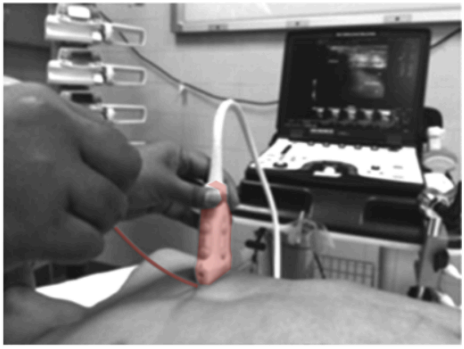
Tamponada osrčnika je življenje ogrožujoče stanje, ki zahteva takojšnjo razbremenitev.

- **Ultrazvočno vodena perikardiocenteza je tehnika izbora** z najmanjšo pojavnostjo zapletov in največjim uspehom v primerjavi s slepim pristopom.
- Poznamo ultrazvočno vodeno perikardiocentezo z apikalnim ali subksifoidnim pristopom, ki sta metodi brez kontinuiranega direktnega prikaza in parasternalno metodo z direktnim prikazom igle. Dokazov o superiornosti katerega izmed omenjenih pristopov ni.

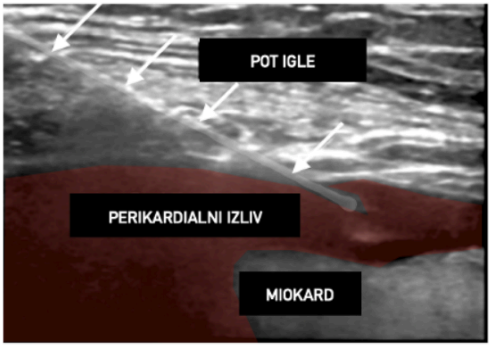
Parasternalni medio-lateralni pristop z direktnim prikazom igle (slika 11, 12)
Je metoda, kjer uporabljamo visokofrekvenčno sondo za vizualizacijo najboljšega okna pristopa levo parasternalno, približno v višini 4. medrebrnega prostora. S tem pristopom se izognemo iatrogeni poškodbi pljuč in jeter ter okolnih žilnih struktur.
Postopek:

- Ključna je **priprava bolnika** na padec venskega priliva zaradi dekompresije tamponade **s predčasnim dovajanjem tekočin.**
- Uporabimo linearno, **visokofrekvenčno sondo** in si najbolje prikažemo desni prekat s perikardialnim izlivom (v višini 4. medrebrnega prostora levo parasternalno). Prikažemo si tudi ostale referenčne točke: prsnico, plevralno drsenje in interno torakalno arterijo.
- Uporabimo enolumenski set za nastavitev centralnega venskega kanala ali intravensko iglo na brizgi podobne dolžine.
- Vzporedno z linearno sondo, položeno v medrebrni prostor in usmerjeno medialno-lateralno, vstavimo iglo pod kotom 45°.

- Z direktnim prikazom igle nadaljujemo do perikardialne tekočine, kjer za potrditev vbrizgamo nekaj mililitrov kristaloidov v perikardialni prostor. Pričakujemo prikaz mikro-mehurčkov na ultrazvočni sliki.
- Nadaljujemo z aspiracijo tekočine ali nastavitvijo enolumenskega kanala po Seldingerjevi tehniki.
- V primeru aspiracije brez nastavitve kanala je potrebno kontinuirano spremljanje bolnika in takojšni transport v ustanovo, ki lahko to stanje dokončno oskrbi. (19)



Slika 11: **Perikardiocenteza z medio-lateralnim pristopom.** Iglo vstavimo vzporedno s sondo (z rdečo barvo je označena linearna sonda in igla).
Last: Osman A, Wan Chuan T, Ab Rahman J, Via G, Tavazzi G:



Slika 12: **Perikardiocenteza z medio-lateralnim pristopom.** Igla je tekom postopka vodena z direktnim prikazom okolnim struktur (z rdečo barvo je označen perikardialni izliv).
Last: Osman A, Wan Chuan T, Ab Rahman J, Via G, Tavazzi G:

Uporaba neinvazivne ventilacije ali invazivne ventilacije s pozitivnim tlakov pri bolniku s tamponado je relativno kontraindicirana zaradi padca venskega priliva in hemodinamskega kolapsa.

Adrenalna kriza

Na Adrenalno krizo posumimo pri bolniku, ki je šokiran in ima:

- **Znano primarno** adrenalno **insuficienco.**
- **Znano sekundarno** adrenalno **insuficienco.**

+

- **Sprožilni dejavnik**: operativni poseg, infekt, opekline, poškodbe, kardiovaskularni dogodek.

Bolnikov, ki imajo znano diagnozo adrenalne insuficience in obiščejo urgentno službo zaradi adrenalne krize, je < 50 %.

Preostali bolniki nimajo predhodno znane diagnoze, večinoma gre za bolnike po hitri prekinitvi jemanja visokih odmerkov oralnih ali inhalacijskih steroidov (KOPB, astma, revmatološki bolniki).

Zdravljenje adrenalne krize

- **Hidrokortizon 100 mg i.v. bolus** + 25 mg i.v./6 h (pričakuj izboljšanje v eni uri po dajanju).
- **Nadomeščanje glukoze** v primeru hipoglikemije (polni odmerek 1 g/kg glukoze) v obliki bolusov 40 % raztopine.

- **Kristaloidi do 30 ml/kg.**
- **Začni z empiričnim zdravljenjem sepse.** (21, 22)

Hemoragični šok

Zdravljenje hemoragičnega šoka

- Na prvem mestu je zaustavljanje vidne zunanje krvavitve ali posegi za zmanjševanje notranje krvavitve.
- V **izvenbolnišničnem okolju** restriktivno nadomeščamo izgubljeno prostornino z dajanjem bolusov **kristaloidov po 250 ml do 20 ml/kg i.v.** Titriramo do tipnega centralnega pulza.
- V **izvenbolnišničnem okolju** apliciramo **traneksamično kislino 1 g i.v. v 10 min**, znotraj treh ur od poškodbe pri poškodovancih v hemoragičnem šoku.

Bolnik mora biti transportiran v center, kjer je na voljo kirurška oskrba poškodb.

HOSPITALNO PRI NESTABILNIH BOLNIKIH V HEMORAGIČNEM ŠOKU RAZMISLIMO O AKTIVACIJI KLINIČNE POTI ZA MASIVNO NADOMEŠČANJE KRVI.
Na lokalni ravni so potrebne smernice za aktivacijo. Na voljo je več točkovnikov. Primer takšnega je ABC točkovnik, kjer je vsaka kategorija vredna 1 točko, 2 ali več točki sta indikacija za aktivacijo.
Kategorije so:

1. penetrantna poškodba
2. sistolični krvni tlak $\leq$ 90 mmHg
3. srčni utrip $\geq$ 120/min
4. pozitiven FAST pregled

- V primeru aktivacije pričnemo z nadomeščanjem krvnih pripravkov. Sprva lahko bolniki prejmejo **2 enoti koncentriranih eritrocitov (0 negativna).**

Dalje uporabljamo krvne pripravke v razmerju **2 enoti koncentriranih eritrocitov : 2 enoti sveže zamrznjene plazme : 1 enota trombocitov** za vzdrževanje centralne cirkulacije do definitivne oskrbe krvavitve. Pri bolnikih, ki so sočasno v hemoragičnem šoku in imajo travmatsko poškodbo možganov:

  - če je hemoragični šok prevladujoče stanje, nadaljujemo z restriktivnim nadomeščanjem prostornine;
  - če je travmatska poškodba možganov prevladujoče stanje, uporabimo manj restriktivni pristop.
- Nadaljujemo s **traneksamično kislino 1 g/8 h i.v.**, v kolikor je že bila aplicirana v bolusnem odmerku.
- Apliciramo **1500 IE koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC).**
- Apliciramo **4 g fibrinogena**.
- Poslužujemo se zgodnje uporabe **trombelastometrije (ROTEM, TEG)** ter vodimo resuscitacijo s krvnimi pripravki ter faktorji koagulacije glede na izvide do vzpostavitve hemostaze oziroma definitivne kirurške oskrbe.

Preiskave in oskrba morata biti usmerjeni v čimprejšnjo definitivno zaustavitev krvavitve (23).

Vazoaktivna zdravila

Šokovna stanja zdravimo vzročno. Za premostitev do ustrezne ciljne terapije pa lahko pri bolniku s šokom uporabljamo vazoaktivna zdravila za hemodinamsko stabilizacijo.
Izbira vazoaktivnih zdravil je odvisna od načina apliciranja in od vrste šoka. Smernice priporočil so naštete zgoraj.

V primeru šokovnih stanj v urgentni medicini najprej pristopimo k apliciranju vazoaktivnih zdravil preko periferne vene.

- Za varno aplikacijo moramo uporabljati pristop proksimalno od kubitalne ali poplitealne jame.
- Uporabljamo 20 G velikost kanile ali večjo.
- Periferna aplikacija vazoaktivnih zdravil je varna do 4 ure (24, 25).
- Možen zaplet periferne aplikacije je ekstravazacija in posledična vazokonstrikcija/ishemija okolnega tkiva, kar pa ne vpliva na smrtnost bolnikov.
- Pri morebitnem zapletu poskušamo aspirirati zdravilo iz kanile, uporabimo antidot: fentolamin subkutano 0,1 do 0,2 mg/kg (do 10 mg).
- Menjamo mesto kanile.

Vazoaktivna zdravila se lahko aplicirajo v obliki kontinuirane infuzije preko perfuzorja, kar zagotavlja optimalen način odmerjanja (25, 26).

Tabela 6 in 7 povzemata odmerke vazoaktivnih zdravil (noradrenalin in dobutamin) in predlog priprave mešanic za infuzijsko črpalko.

Noradrenalin (pakiranje 1 mg/1 ml; različne prostornine ampul)
10 ml noradrenalina (tabela 6) razredčimo z 40 ml 5% glukoze ali 0,9% fiziološke raztopine **v 50 ml** brizgalko (10 mg v 50 ml).

- Pričnemo z 0,025 mcg/kg/min infundiranjem in titriramo do 0,2 mcg/kg/min.

Tabela 6: **Nastavitve pretoka v ml/h glede na maso bolnika v kg (navpično) in želeno hitrostjo v mcg/kg/min (vodoravno)**

MASA (KG)	0,025	0,05	0,075	0,1	0,125	0,15	0,175	0,2
50	0,4	0,8	1,1	1,5	1,9	2,3	2,6	3
60	0,5	0,9	1,4	1,8	2,3	2,7	3,1	3,6
70	0,5	1,1	1,6	2,1	2,6	3,2	3,7	4,2
80	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8
90	0,7	1,4	2	2,7	3,4	4,1	4,7	5,4
100	0,8	1,5	2,3	3	3,6	4,5	5,3	6

Dobutamin (pakiranje 12,5 mg/1 ml; 20 ml = 250 mg)
20 ml dobutamina (tabela 7) razredčimo s 30 ml 5% glukoze ali 0,9% fiziološke raztopine **v 50 ml** brizgalko (250 mg v 50 ml).

- Pričnemo z 2 mcg/kg/min infundiranjem in titriramo do 20 mcg/kg/min.

Tabela 7: **Nastavitve pretoka v ml/h glede na maso bolnika v kg (navpično) in želeno hitrostjo v mcg/kg/min (vodoravno)**

MASA (KG)	2	4	6	8	10	15	20
50	1,2	2,4	3,6	4,8	6	9	12
60	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	10,8	14,4
70	1,7	3,4	5	6,7	8,4	12,6	16,8
80	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	14,4	19,2
90	2,1	4,3	6,5	8,6	11	16,2	21,6
100	2,4	4,8	7,2	9,6	12	18	24

Bolusni odmerki vazoaktivnih zdravil (Push-Dose Pressors)

Vazoaktivna zdravila se v obliki bolusnih odmerkov varno uporabljajo v anesteziji dlje časa. Zaradi enostavnosti priprave se je njihova uporaba razširila tudi v urgentni medicini. Čas priprave je namreč bistveno krajši od nastavitve infuzijske črpalke, aplikacija pa se sme vršiti preko perifernega žilnega dostopa (27).
Njihova uporaba je smiselna:

- v primeru hipotenzije po intubaciji,
- med proceduralno sedacijo,
- kot začasni ukrep do nastavitve infuzijske črpalke ali transporta do bolnišnice.

Varno lahko uporabljamo adrenalin, fenilefrin in efedrin kot vazoaktivna zdravila v obliki bolusnega apliciranja. Spodaj so navedeni načini priprave in navodila uporabe.

Adrenalin (pakiranje 1 mg/1 ml)

- 1 ml adrenalina vbrizgamo v 100 ml fiziološke raztopine
- dobimo mešanico 10 mcg/1 ml adrenalina
- z 2 ml brizgo titriramo po 1–2 ml (10–20 mcg) do učinka na 2–5 minut
- čas delovanja 5–10 minut

Fenilefrin (pakiranje 10 mg/1 ml)

- 1 ml fenilefrina vbrizgamo v 100 ml fiziološke raztopine
- dobimo mešanico 100 mcg/1 ml fenilefrina
- z 2 ml brizgo titriramo po 0,5–1 ml (50–100 mcg) do učinka na 2–5 minut
- čas delovanja 10–20 minut

Efedrin (pakiranje 50 mg/1 ml)

- 1 ml efedrina razredčimo do 10 ml v fiziološki raztopini, dodamo torej 9 ml fiziološke raztopine
- dobimo mešanico 5 mg/1 ml efedrina
- z 2 ml brizgo titriramo po 1–2 ml (5–10 mg) do učinka na 2–5 minut
- čas delovanja 60 minut

Nadaljnje zdravljenje/sprejem v bolnišnico

Šokirani bolniki potrebujejo bolnišnično zdravljenje in zgodnji interdisciplinarni pristop.

Pearl in pitfalls

- Šok ima kar 40–60% umrljivost, zgodnja prepoznava in agresivno zdravljenje sta ključna pri reševanju življenj (3).
- Odsotnost hipotenzije ne izključuje šoka in vsaka hipotenzija ni nujno šok.
- Laktat je lahko uporaben, dodaten vitalni parameter za zgodnje odkrivanje šokovnih stanj. Vsaka povišana vrednost laktata v odsotnosti klinike ne zahteva intervencije.
- Vazoaktivna zdravila niso nadomestilo tekočinam ali nadomeščanju krvi.
- Dajanje tekočin **vsem** bolnikom po priporočilu 30 ml/kg je lahko škodljivo.
- Pri poškodovanih bolnikih z aktivno krvavitvijo v bolnišničnem okolju se nadomeščanju volumna s kristaloidi izogibamo, če imamo na voljo krvne pripravke (23).

Reference

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med [Internet]. 2014 Dec 13;40(12):1795–815. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392034
2. Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M. Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice. 2018. 2688 p.
3. Wacker DA, Winters ME. Shock. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(4):747–58.
4. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2010 Feb 24; 303(8):739–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179283
5. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2010 Sep 15; 182(6):752–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463176
6. Seif D, Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. Bedside Ultrasound in Resuscitation and the Rapid Ultrasound in Shock Protocol. Crit Care Res Pract [Internet]. 2012; 2012:14. Available from: http://emcrit.org/wp-content/uploads/2011/03/New-RUSH-Review-Article1.pdf
7. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2017 Oct 17; 136(16):e232–68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28923988
8. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 16;8(8):e011991. doi: 10.1161/JAHA.119.011991. PMID: 30947630; PMCID: PMC6507212.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23; 315(8):801. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med [Internet]. 2017 Mar 18; 43(3):304–77. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28101605

11. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation [Internet]. 2011 Apr 26 ;123(16):1788–830. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422387
12. Stein DM, Knight WA. Emergency Neurological Life Support: Traumatic Spine Injury. Neurocrit Care [Internet]. 2017 Sep 14 ;27(S1):170–80. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s12028-017-0462-z
13. Early Acute Management in Adults with Spinal Cord Injury: A Clinical Practice Guideline for Health-Care Professionals S P I N A L C O R D M E D I C I N E Early Acute Management in Adults with SCI 403 [Internet]. 2008. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582434/pdf/i1079-0268-31-4-408.pdf
14. Inaba K, Ives C, McClure K, Branco BC, Eckstein M, Shatz D, et al. Radiologic Evaluation of Alternative Sites for Needle Decompression of Tension Pneumothorax. Arch Surg [Internet]. 2012 Sep 1 ;147(9):813–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987168
15. Zengerink I, Brink PR, Laupland KB, Raber EL, Zygun D, Kortbeek JB. Needle Thoracostomy in the Treatment of a Tension Pneumothorax in Trauma Patients: What Size Needle? J Trauma Inj Infect Crit Care [Internet]. 2008 Jan ;64(1):111–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18188107
16. Ball CG, Wyrzykowski AD, Kirkpatrick AW, Dente CJ, Nicholas JM, Salomone JP, et al. Thoracic needle decompression for tension pneumothorax: clinical correlation with catheter length. Can J Surg [Internet]. 2010 Jun ;53(3):184–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507791
17. Massarutti D, Trillò G, Berlot G, Tomasini A, Bacer B, D'Orlando L, et al. Simple thoracostomy in prehospital trauma management is safe and effective: a 2-year experience by helicopter emergency medical crews. Eur J Emerg Med [Internet]. 2006 Oct ;13(5):276–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969232
18. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, Goldstein SA, Jones R, Kort S, et al. Focused Cardiac Ultrasound in the Emergent Setting: A Consensus Statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2010 Dec 1 ;23(12):1225–30. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731710008710
19. Osman A, Wan Chuan T, Ab Rahman J, Via G, Tavazzi G. Ultrasound-guided pericardiocentesis: a novel parasternal approach. Eur J Emerg Med [Internet]. 2018 Oct ;25(5):322–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509710
20. Tang A, Euerle B. Emergency Department Ultrasound and Echocardiography. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2005 Nov ;23(4):1179–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199344
21. Allolio B. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Adrenal crisis. Eur J Endocrinol [Internet]. 2015 Mar ;172(3):R115–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288693
22. Torrey SP. Recognition and Management of Adrenal Emergencies. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2005 Aug ;23(3):687–702. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982541
23. National Clinical Guideline Centre Final Major trauma: assessment and initial management Major trauma: assessment and management of major trauma NICE Guideline NG39 [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng39/evidence/full-guideline-2308122833

24. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. J Crit Care [Internet]. 2015 Jun ;30(3):653.e9-653.e17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669592
25. Medlej K, Kazzi AA, El Hajj Chehade A, Saad Eldine M, Chami A, Bachir R, et al. Complications from Administration of Vasopressors Through Peripheral Venous Catheters: An Observational Study. J Emerg Med [Internet]. 2018 Jan ;54(1):47–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110979
26. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, Narasimhan M, Koenig SJ, Mayo PH. Safety of Peripheral Intravenous Administration of Vasoactive Medication; Available from: http://emcrit.org/wp-content/uploads/2015/07/Mayo-Peripheral-Pressors.pdf
27. Holden D, Ramich J, Timm E, Pauze D, Lesar T. Safety Considerations and Guideline-Based Safe Use Recommendations for "Bolus-Dose" Vasopressors in the Emergency Department. Ann Emerg Med [Internet]. 2018 Jan 1 ;71(1):83–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601272
28. Alergološka in imunološka sekcija SZD Sekcija za pediatrično pulmologijo, alergologijo in klinično imunologijo Združenje zdravnikov družinske medicine SZD Slovensko združenje za urgentno medicino Slovensko združenje za intenzivno medicino Združenje za anesteziologijo. Dogovor o obravnavi anafilaksije, Consensus on management of anaphylaxis. Golnik, 2015

Oživljanje odrasle osebe

Avtor: **Maša Strojnik**[1], dr. med.
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

*Mentor: doc. dr. **Miša Fister**[2], dr. med., spec. kardiologije in vaskularne medicine*
2) KO za intenzivno interno medicino, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Srčni zastoj je stanje, ki ga prepoznamo kot motnjo zavesti, apnejo in odsotnost tipnega pulza. Je najbolj nujno urgentno stanje, ki se bo končalo s smrtjo oziroma trajno možgansko okvaro osebe, v kolikor se v nekaj minutah ne prične z oživljanjem. (1)
Kvalitetni in hitri temeljni postopki oživljanja (stisi prsnega koša) so osnova uspešnega oživljanja.
Oživljanje se osredotoča na dva glavna cilja:

- povrnitev cirkulacije
- prepoznavanje in zdravljenje reverzibilnih vzrokov

Pri približno 20 % vseh zunajbolnišničnih srčnih zastojev (OHCA) je prvi ritem šokabilen (ventrikularna fibrilacija – VF ali ventrikularna tahikardija brez pulza – pVT) (2).
Stopnja preživetja pri OHCA ob odpustu iz bolnišnice je približno 8 % (med 0–18 %) (3).

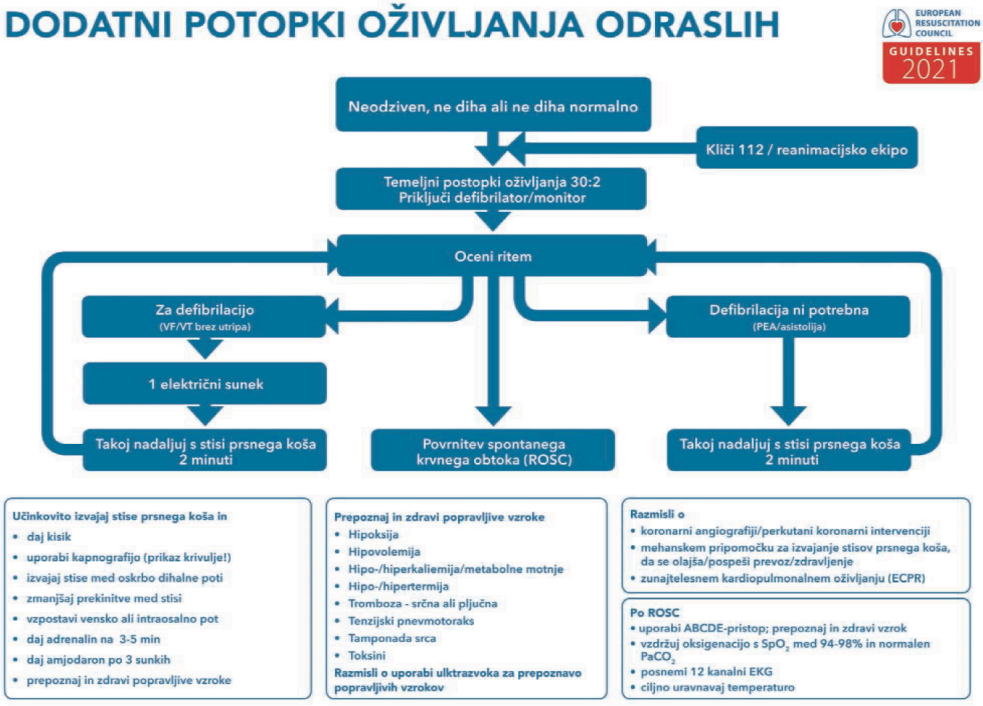
Srčni zastoj in prepoznava srčnega zastoja

Do srčnega zastoja lahko pride bodisi zaradi bolezni srčne mišice (primarni srčni zastoj) ali kot posledica bolezni oziroma poškodb drugih organov, kar posledično vodi do srčnega zastoja (sekundardni srčni zastoj).

Primarni srčni zastoji so vzrok za 80 % srčnih zastojev. Pri odraslih, starejših od 35 let, je najpogostejši vzrok nenadnega primarnega srčnega zastoja koronarna žilna bolezen. Približno 15 % oseb, ki imajo koronarno bolezen srca, doživi nenadni zastoj srca.
Pri mlajših od 35 let je glavni vzrok primarnega srčnega zastoja prirojena napaka v zgradbi srčne mišice. V tej starostni skupini je nenadna srčna smrt pogosta pri športnikih, najverjetneje zaradi obremenitve srca.
Sekundarni srčni zastoj je lahko posledica hipoksije zaradi zadušitve oziroma utopitve, hudih poškodb prsnega koša, krvavitev itd. (4–6)

S temeljnimi postopki oživljanja (TPO) je potrebno pričeti pri vsaki osebi, ki se ne odziva in ne diha oziroma ne diha normalno. Agonalno dihanje (počasno in težko dihanje) je pogosto in je znak srčnega zastoja. Ob pričetku srčnega zastoja so pri osebi lahko prisotni kratkotrajni krči. Ob prenehanju le-teh je potrebno preveriti, ali se oseba odziva in ali diha normalno, ter po potrebi pričeti z oživljanjem. Pred pričetkom oživljanja moramo poskrbeti za lastno varnost. Dodatni postopki oživljanja so povzeti na sliki 1. (3)

Slika 1: **Dodatni postopki oživljanja odraslih** (3)



Stisi prsnega koša

Stise prsnega koša se izvaja na spodnji polovici prsnice oziroma na sredini prsnega koša. Izvaja se jih s hitrostjo 100–120/min, globine vsaj 5 cm in ne več kot 6 cm. Po vsakem stisu je potrebno dovoliti, da se prsni koš povrne v prvotno obliko. Osebo je potrebno pred pričetkom stisov prestaviti na trdno podlago. V kolikor se izvajajo tudi umetni vpihi, je potrebno izmenjevanje 30 stisov z 2 umetnima vpihoma. V kolikor se vpihi ne izvajajo, se stisov ne prekinja. Vedno je potrebno stremeti k čim krajšim prekinitvam med izvajanjem stisov. (3)

Mehanske naprave za izvajanje stisov

Kakovost izvajanja stisov ob srčnem zastoju je pogosto nezadovoljiva, predvsem v zunajbolnišničnem okolju. Najverjetneje zaradi utrujenosti ter potrebe po izvajanju več nalog hkrati. Mehanske naprave za stiskanje prsnega koša (kot so npr. LUCAS in AutoPulse) zagotavljajo stise standardne globine in pogostosti za daljša obdobja brez kakršnegakoli zmanjšanja kakovosti. Tako odpravljajo potrebo po ročnem stiskanju prsnega koša reševalcem ter jim omogočijo, da se osredotočijo na druge vidike oskrbe pacienta.
Metaanalize rezultatov randomiziranih kontroliranih raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 10.000 bolnikov z zunajbolnišničnim srčnim zastojem, ne kažejo, da bi bile mehanske naprave za stiskanje prsnega koša bolj učinkovite od ročnega stiskanja prsnega koša, če se uporabljajo rutinsko

med oživljanjem, in nimajo vpliva na boljše preživetje ali boljši nevrološki izid. Kljub temu imajo mehanske naprave za stiskanje prsnega koša še vedno vlogo pri oživljanju. Njihova uporabnost je predvsem v okoliščinah, kjer je izvajanje stisov oteženo, na primer med prevozom. Uporaba mehanskih naprav za srčni zastoj v bolnišnici še ni bila ovrednotena v randomiziranih študijah. Mehanske naprave se lahko uporabljajo tudi kot premostitev do naprednih zdravljenj, kot je na primer zunajtelesna membranska oksigenacija (ECMO). (7)

Zunajtelesno kardiopulmonalno oživljanje

Zunajtelesno kardiopulmonalno oživljanje (ECPR) je napredna terapija za podporo cirkulacije pri bolnikih s srčnim zastojem. ECPR vzdržuje perfuzijo vitalnih organov, medtem ko je reverzibilne vzroke srčnega zastoja mogoče prepoznati in zdraviti.
S kanulacijo velike vene in arterije (najpogosteje femoralnih žil) venoarterijski ECMO omogoča dovajanje kisika, odstranjevanje ogljikovega dioksida in mehansko podporo cirkulacije med srčnim zastojem.

Ameriško združenje za srce (AHA) in Evropski svet za oživljanje (ERC) priznavata ECPR kot terapijo, ki jo je mogoče upoštevati pri izbranih bolnikih s srčnim zastojem, kadar je možen hiter dostop do le-te. O ECPR je smiselno razmisliti pri neodzivnem srčnem zastoju z reverzibilnim vzrokom oziroma pri refraktorni ventrikularni fibrilaciji, kadar je le-ta na voljo.

Uporaba ECPR je zapletena in zahteva usposobljen kader, specializirano opremo, strog izbor pacientov in skrben čas. Lokacija srčnega zastoja je v tem kontekstu še posebej pomembna, saj se bolniki, ki doživijo OHCA, bistveno razlikujejo od bolnikov, ki doživijo IHCA. Pri bolnikih, ki doživijo srčni zastoj v bolnišnici, je večja verjetnost, da bodo imeli dostop do ECPR. Medtem ko se je uporaba bolnišnične zunajtelesne podpore življenju v zadnjem desetletju povečala, ECPR ni takoj na voljo za predbolnišnično uporabo in so bolniki, ki doživijo OHCA, odvisni od hitrega prevoza v bolnišnice, ki podpirajo ECPR.

ECPR ostaja intervencija, ki zahteva veliko sredstev, je dovzetna za zaplete ter je na voljo le v izbranih zdravstvenih ustanovah.
Najpogostejši zapleti ECPR so večja krvavitev, poškodba žil, krvavitev na mestu kanile. (8)

Oskrba dihalne poti

Za izmenjavo plinov med oživljanjem je potrebna odprta dihalna pot. Odvisno od bolnikove anatomije, okoljskih dejavnikov in kliničnega konteksta se lahko dihalna pot vzpostavi z osnovno oskrbo dihalne poti (predihavanje z dihalnim balonom z ali brez orofaringealnega/nazofaringealnega tubusa) ali napredno strategijo dihalne poti (supraglotični pripomočki za oskrbo dihalne poti (i-gel) ali endotrahealna intubacija). Omejeni dokazi kažejo, da je treba glede oskrbe dihalnih poti različno pristopiti do kardiogenega (neposredno posledica srčne težave) in ne-kardiogenega zastoja srca.
Pri kardiogenem zastoju srca naj bi namreč obstajala rezerva kisika, zato pri teh bolniki zgodnja oskrba dihalne poti (prvih 4–8 min) ni prednostna naloga. Pri ne-kardiogenem vzroku pa je najverjetneje prisotno pomanjkanje kisika s pomembno acidozo, zato je zgodnja oskrba dihalne poti lahko prednostna.

Začetna strategija oskrbe dihalnih poti

Kadar je potrebna napredna oskrba dihalne poti in reševalec nima izkušenj ali usposabljanja za endotrahealne intubacije, je supraglotična dihalna pot preudarnejša izbira. Za reševalce z veliko izkušnjami in usposabljanjem se lahko uporabi supraglotična dihalna pot ali endotrahealna intubacija. Pri izbiri napredne strategije dihalne poti je vedno potrebno upoštevati tudi cilj čim krajših prekinitev stiskov (manj kot 10 s), tudi zato ima lahko supraglotična dihalna pot prednost pred endotrahealno intubacijo.

Tri prospektivne randomizirane študije, izvedene v različnih sistemih hitre medicinske pomoči z različnimi stopnjami uspešnosti intubacije (med 52 % in 98 %), so primerjale različne napredne strategije dihalnih poti in predihavanje z dihalnim balonom.
Tudi v okoljih z visokimi stopnjami uspešnosti endotrahealne intubacije trenutno ni dokazov, ki bi kazali, da napredna dihalna pot (bodisi supraglotična dihalna pot ali endotrahealna intubacija) med oživljanjem izboljša preživetje ali nevrološki izid po srčnem zastoju pri odraslih v primerjavi s predihavanjem z dihalnim balonom.
Utemeljitev za prehod z osnovne na napredno strategijo dihalne poti je močno odvisna od kliničnega konteksta, vključno z anatomijo bolnika, tveganjem aspiracije ter uspehom oksigenacije in ventilacije. Če se uporablja napredna strategija dihalne poti, morajo izvajalci izbrati napredno strategijo dihalne poti na podlagi njihovega usposabljanja in izkušenj.

Pri napredni oskrbi dihalne poti se lahko neprekinjeno izvajajo vdihi in stisi prsnega koša. V kolikor se za izvajanje vdihov uporablja dihalni balon, naj vdih traja 1 s, volumen pa naj bo zadosten, da se vidi dvig prsnega koša, frekvenca naj bo 10 vdihov/minuto. Uporablja se najvišja možna koncentracija vdihanega kisika. V kolikor se uporablja ventilator, so priporočene nastavitve: frekvenca vdihov 10/min, dihalni volumen 6–8 ml/kg idealne telesne teže, uporaba 100 % kisika, PEEP 0. Takoj po doseženem ROSC (povrnitev spontane cirkulacije) je potrebno nastavitve ventilatorja prilagoditi. Potreben je dvig frekvence vdihov na 18–20/min za zagotavljanje zadostne minutne ventilacije. (2, 3)

Kapnografija z valovno obliko je idealna metoda za potrditev endotrahealne intubacije. Njena uporabnost pri potrditvi supraglotične namestitve dihalnih poti ostaja področje aktivnega preučevanja. Valovno kapnografijo lahko uporabljamo za nadzor kakovosti oživljanja. Povišanje vrednosti $etCO_2$ lahko kaže na povrnitev spontane cirkulacije, vendar samo to ni dovolj za prekinitev stisov prsnega koša. (2)

Defibrilacija

Transtorakalni električni reševalni šoki pretvorijo ventrikularne aritmije v organiziran srčni ritem z depolarizacijo miokarda ali podaljšanjem refraktornega obdobja.
Za začetne šoke se priporoča najnižjo učinkovito energijsko nastavitev, ki jo svetuje proizvajalec, hkrati pa je cilj zmanjšati število neuspešnih šokov, saj lahko ponavljajoči se šoki poškodujejo miokard. V kolikor defibrilatorja ne poznamo, je torej smiselno uporabiti najvišjo možno energijo.
Uspešna defibrilacija je odvisna od dovajanja ustreznega električnega toka v miokard.
Višja transtorakalna upornost je povezana z večjo telesno težo, večjo telesno površino, večjim premerom prsnega koša in manjšo površino elektrode.
Na stopnjo uspešnosti defibrilacije vplivata tudi dolžina premora po šoku in kakovost stiskov prsnega koša. Daljši premori pred šokom in slabša kvaliteta stisov so povezani z nižjimi stopnjami

uspešnosti defibrilacije. Poskusi defibrilacije običajno vključujejo neizogibne premore pri stiskanju prsnega koša. Skupno trajanje premorov pred (med polnjenjem defibrilatorja) in po (med preverjanjem ritma/pulza po šoku) dajanju šoka je obratno povezano z uspešnimi kliničnimi rezultati. Da bi čim bolj zmanjšali prekinitve stiskanja prsnega koša, je treba defibrilator napolniti med stiskanjem prsnega koša, s stiskanjem prsnega koša pa je treba nadaljevati takoj po defibrilaciji. Preverjanja ritma/pulza po šoku se ne sme izvajati ali pa jih je treba odložiti za nekaj minut. (2)

Refraktarna VF

Refraktarna ventrikularna fibrilacija je definirana kot neuspešnost vzpostavitve ponovne spontane cirkulacije v 10 minutah, kjub izvedenim trem defibrilacijam in uporaba antiaritmika (amjodaron ali lidokain).
Pri bolnikih z refraktarno VF je smiselno razmisliti o ECMO, v kolikor je ta dostopen/razpoložljiv, kot premostitev do koronarografije. Uporaba beta blokatorjev – esmolola za stabilizacijo srčnega ritma pri refraktarni VF je trenutno še področje aktivne raziskave.
V smernicah za oživljanje iz leta 2021 se dvojne sekvenčne defibrilacije ne svetuje, razen v kolikor gre za raziskovalne namene. Pri refraktarni VF se svetuje razmisliti o menjavi položaja elektrod. Pri tem je potrebno zagotoviti, da so elektrode nameščene tako, da prečkajo levi prekat. Če so bile elektrode prvotno nameščene anteriorno-posteriorno, je smiselno pozicioniranje anterolateralno in obratno. Za izvajanje dvojne sekvenčne defibrilacije se uporabljata dva defibrilatorja (štiri elektrode). Skoraj sočasni šoki teoretično znižajo prag za depolarizacijo miokarda s prvim šokom in nato uspešno depolarizirajo senzibiliziran miokard z drugim šokom. Elektrode se postavi v antero-posteriorni in antero-lateralni položaj, električni vektorji morajo potekati skozi glavnino levega prekata. (2, 9)

Žilni pristop

Čim prej je potrebna vzpostavitev žilnega pristopa za dovajanje zdravil, tekočin. Po dveh neuspešnih poskusih oziroma dveh minutah je potrebno razmisliti o intraosalni poti. Mesta za nastavitev intraosalne poti so proksimalni del nadlahtnice, proksimalni del golenice, distalni del golenice ter pri otrocih še distalni del stegnenice. Vsa zdravila, ki se jih daje periferno, je potrebno sprati z vsaj 20 ml tekočine. Zdravila, ki so dana po intraosalni poti, dosežejo koncentracijo v plazmi enako hitro kot zdravila dana intravenozno. (3)

Zdravila

Adrenalin

Ima alfa in beta adrenergične učinke, tako poviša krvni tlak ter izboljša pretok čez koronarne arterije.

Uporaba adrenalina izboljša verjetnost za povrnitev spontanega krvnega obtoka, preživetje do sprejema v bolnišnico in preživetje do odpusta iz bolnišnice, predvsem pri bolnikih, pri katerih je bil prvi ritem nešokabilen. Dokazov za vpliv adrenalina na ugoden nevrološki izid zaenkrat še ni. Velika randomizirana študija, ki je bila objavljena leta 2018, je primerjala učinek adrenalina s placebom ter ni dokazala statistično pomembnega vpliva adrenalina na nevrološki izid preživelih. (2, 10, 11)

Adrenalin med oživljanjem administriramo intravenozno oziroma intraosalno. Administriramo 1 mg na 3–5 min. Pri nešokabilnem ritmu pričnemo z administracijo adrenalina takoj, v primeru šokabilnega ritma pa po treh defibrilacijah oziroma treh ciklih. (2)

Antiaritmiki

Amjodaron

Amjodaron podaljša trajanje akcijskega potenciala in refraktorno obdobje v atrijskih in ventrikularnih miocitih. Upočasnjuje atrioventrikularno prevajanje in ima blage negativne inotropne učinke.
Pri bolniki s srčnim zastojem s šokabilnim ritmom (VF/VT brez pulza) administriramo 300 mg amjodarona intravenozno ali intraosalno po 3. defibrilaciji, po 5. defibrilaciji še 150 mg i.v. ali i.o.

Lidokain

Lidokain deluje kot zaviralec natrijevih kanalčkov, podaljša refraktarno obdobje miocitov. Zavira aktivnost depolariziranega aritmogenega tkiva z depresijo akcijskega potenciala. Lahko ga uporabimo namesto amjodarona, kadar le tega nimamo ali pa gre za lokalni dogovor. Odmerek je 100 mg po 3. defibrilaciji, po 5. defibrilaciji se administrira še 50 mg lidokaina.

Zaviralci beta receptorjev

To je trenutno še področje aktivne preiskave. Obstajajo poročila o primerih, ki so pokazala, da bi kratkodelujoči zaviralec beta, kot je esmolol, lahko teoretično prekinil električno nevihto, ki je odgovorna za neodzivno VF, ali zmanjšal škodljive učinke čezmerne aktivacije beta receptorjev z epinefrinom na potrebe miokarda po kisiku, ishemično poškodbo in prag VF. Pomanjkanje obsežnejših dokazov izključuje njegovo priporočilo za široko uporabo, vendar je smiselno poskusiti uporabiti zaviralce beta v kombinaciji z dvojno zaporedno defibrilacijo pri refraktarnih ventrikularnih aritmijah.

Esmolol – 500 mcg/bolus i.v., nato kont. infuzija max. 100 mcg/kg/min i.v. (2, 12)

Tromboliza

O uporabi trombolitika med oživljanjem je smiselno razmisliti, kadar obstaja sum, da je vzrok za zastoj pljučna embolija ali pa je le-ta celo potrjena. Sami dokazi za učinkovitost le-te terapije so si med sabo še vedno precej nasprotujoči.
Priporočeno je 50 mg alteplaze v bolusu (v 1–2 min), nato nadaljevanje z oživljanjem, če po 30 min ne dosežemo ROSC, je smiselno razmisliti o ponovitvi odmerka alteplaze. (13, 14)

Reverzibilni vzroki (4H, 4T)

Med oživljanjem je potrebno razmisliti o možnih reverzibilnih vzrokih in le-te zdraviti.

Hipoksija

Le-to preprečujemo z oskrbo dihalne poti, bodisi s predihavanjem z dihalnim balonom ali z napredno oskrbo dihalne poti (3).

Hipovolemija

Pri sumu, da je vzrok srčnega zastoje hipovolemija, apliciramo intravenozno infuzijo tekočin (3).

Hipo-/hiperkaliemija

Pri bolniku z motnjo ritma je potrebno pomisliti na elektrolitske motnje, v kolikor je obposteljni test na voljo, je smiselno preveriti raven elektrolitov v krvi.
HIPERKALIEMIJA pri bolniku v srčnem zastoju:
Najprej zaščiti miocite, apliciraj 10–30 ml 10% kalcijevega glukonata ali 10 ml 10% kalcijevega klorida intravenozno, v primeru vztrajanja srčnega zastoja ponovi odmerek. Nato premakni kalij v celice, apliciraj intravenozno v hitrem bolosu 10 enot inzulina in 25 g glukoze. Nato apliciraj še 50 mmol natrijevega bikarbonata (to ustreza 50 ml 8,4% raztopine). Razmisli tudi o dializi in o ECPR.
HIPOKALIEMIJA: nadomeščaj kalij intravenozno, preprečuj ponovitve. Preveri dejavnike, ki bi lahko poslabšali stanje bolnika (npr. zastrupitev z digoksinom, hipomagneziemija). (3)

Hipotermija

Potrebno je izmeriti temperaturo telesnega jedra s termometrom, ki je primeren za merjenje nizkih temperatur. Prisotnost znakov življenja se preverja do največ 1 minuto.
Bolniki z dejavniki tveganja za srčni zastoj (s temperaturo jedra pod 30 °C, prekatno aritmijo, sistolnim krvni tlakom < 90 mmHg) in bolniki v srčnem zastoju bi morali biti premeščeni za ogrevanje v bolnišnico z možnostjo ECMO.
Pri oživljanju podhlajenih bolnikov se hitrost stisov in predihavanje ne razlikuje od TPO pri bolnikih brez podhladitve. V kolikor vztraja ventrikularna fibrilacija ali ventrikularna tahikardija brez pulza, se po 3 šokih ponovni poskus defibrilacije odloži do temperature telesnega jedra > 30 °C.
Dovajanje adrenalina se odloži do temperature jedra > 30 °C, nato se interval dajanja adrenalina podaljša na 6–10 min, do temperature jedra nad 35 °C.
Pri hipotermičnem srčnem zastoju, kjer je temperatura jedra < 28 °C, se TPO, v kolikor bi bili na mestu dogodka nevarni oziroma neizvedljivi, lahko odložijo ali pa se izvajajo v presledkih.
Pri hipotermičnem srčnem zastoju naj se ogrevanje izvaja z ECLS, po možnosti z zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO ali srčno-pljučnim obvodom). V kolikor bolnika ni mogoče premestiti v ECLS-center v nekaj urah (npr. 6 urah), je potrebno z ogrevanjem pričeti že v bolnišnici brez možnosti ECLS. (3)

Tromboza

Pljučna embolija

Pri srčnem zastoju zaradi pljučne embolije je prvi ritem navadno PEA (pulseless electrical activity). Značilno je vztrajanje nizkega $etCO_2$ kljub kvalitetnemu izvajanju stisov. Ob prisotnosti izkušenega preiskovalca je smiselno uporabiti UZ za dodatno diagnostično metodo. V kolikor je pljučna

embolija verjeten vzrok in se odločiš za trombolizo, je potrebno z oživljanjem nadaljevati še 60–90 min. Kadar je na voljo, je smiselno razmisliti tudi o ECPR.

Koronarna tromboza

Večja verjetnost, da je koronarna tromboza vzrok srčnega zastoja, je pri bolnikih, ki so pred zastojem tožili za bolečino v prsnem košu, imajo znamo koronarno bolezen ali je prvi ritem ob pričetku oživljanja VF/VT brez pulza.
Pri bolnikih s STEMI po doseženem ROSC je indicirana urgentna koronarografija. Pri bolnikih z neobstojnim ROSC je potrebno razmisliti o transportu do katetrskega laboratorija tekom oživljanja ali do ECPR. (3)

Tamponada srca

Diagnozo lahko potrdi uporaba obposteljnega ultrazvoka. Potrebna je dekompresija miokarda, bodisi z urgentno torakotomijo ali ultrazvočno vodeno perikardiocentezo. (3)

Tenzijski pnevmotoraks

Diagnoza je klinična ali ultrazvočna. Potrebna je čimprejšna dekompresija prsnega koša. Igelna dekompresija je hiter ukrep, ki pa mu mora slediti odprta torakostomija ali vstavitev torakalnega drena, če je le mogoče. (3)

Toksini

Zastrupitev je redko vzrok srčnega zastoja. Pred pričetkom oživljanja je potrebno zagotoviti lastno varnost. Razmisliti je potrebno o uporabi specifičnih antidotov, dekontaminaciji, odstranitvi strupov. Potrebno je spremljati telesno temperaturo, ker lahko pride do pregretja ali podhladitve. Obvestiti je potrebno center za zastrupitve. V kolikor je to mogoče, je smiselno razmisliti o ECPR. (3)

Posebne okoliščine

Utopljenec

Z oživljanjem je potrebno pričeti takoj, ko je to mogoče. Usposobljene osebe lahko z vpihi pričnejo že v vodi, izvajanje stisov se prične, ko je oseba izven vode, na trdni podlagi (čoln, obala itd). Oživljanje se prične s 5 vpihi, nato se nadaljuje z oživljanjem po ALS algoritmu. Če je le mogoče, se za predihavanje uporablja 100% kisik. Pred namestitvijo elektrod defibrilatorja je potrebno kožo obrisati. (3)

Nosečnica

Pri srčnem zastoju pri nosečnici se čim prej pokliče na pomoč porodničarja/neonatologa. Pri nosečnosti > 20 tednov se maternico nežno odrine na levo stran, da se zmanjša pritisk na spodnjo votlo veno in aorto. V kolikor je to mogoče, se to stori z levim stranskim nagibom za 15 do 30°.
Pri nosečnosti več kot 20 tednov po smernicah velja, da mora biti otrok porojen v roku 5 minut od srčnega zastoja nosečnice. Kar pomeni, da je, v kolikor s standardnimi postopki oživljanja v roku 4 minut nismo uspešni, potrebno opraviti urgentni carski rez. (3)

Reference

1. Nolan J P, Soar J, Perkins G D. Cardiopulmonary resuscitation, BMJ 2012.
2. Hsu A, Reynolds J. Cardiac Arrest. In: Johnson W, Nordt S, Mattu A and Swadron S, eds. CorePendium. Burbank, CA: CorePendium, LLC. Updated October 19, 2023. Accessed June 2, 2024.
3. Gradišek P., Grošelj Grenc M., Strdin Košir A.: Smernice evropskega reanimacijskega sveta za oživljanje 2021 - slovenska izdaja. Ljubljana, Slovensko združenje za urgentno medicino, 2021.
4. Editorial. Out-of-hospital cardiac arrest: a unique medical emergency. Lancet. 2018 Mar;391(10124):911.
5. Myat A, Song KJ, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. Lancet. 2018;391(10124):970–9.
6. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann Transl Med. 2016;4(13):1–12.
7. Gates S, Quinn T, Deakin CD, Blair L, Couper K, Perkins GD. Mechanical chest compression for out of hospital cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2015;94:91-97. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.002.
8. Holmberg MJ, Geri G, Wiberg S, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest: A systematic review. Resuscitation. 2018;131:91-100. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.07.029
9. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, Wik L, Myklebust H, Barry AM, Merchant RM, Hoek TL, Steen PA, Becker LB. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. Resuscitation. 2006 Nov;71(2):137-45. doi: 10.1016/j.resuscitation.2006.04.008. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16982127
10. Deakin CD, Yang J, Nguyen R, et al. Effects of epinephrine on cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation: A prospective cohort study. Resuscitation. 2016;109:138-144. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.08.027
11. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2018;379(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1806842
12. Gottlieb M, Dyer S, Peksa GD, Beta-blockade for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia: A systematic review and meta-analysis, Resuscitation (2019), doi: https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.11.01
13. Gottlieb M, Dyer S, Peksa GD, Beta-blockade for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia: A systematic review and meta-analysis, Resuscitation (2019.
14. Berg KM, Soar J, Andersen LW, et al. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation. 2020; 142(suppl 1):S92-139.

Anemije in trombocitopenije

Avtor: **Luka Zwitter[1],** dr. med.
1) KO za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

*Mentor: **Enver Melkić[2]**, dr. med., spec. hematologije*
2) KO za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Anemija

Anemija je stanje, v katerem ima organizem zmanjšano količino rdečih krvnih celic ali nižji nivo hemoglobina. WHO (World Health Organization) jo definira kot koncentracijo hemoglobina pod 130 g/l pri moških (ali vrednost hematokrita < 39 %) in 120 g/l pri ženskah (ali vrednost hematokrita < 36 %). V ZDA anemija prizadene 11 % populacije nad 65 let in več kot 30 % populacije nad 85 let, v enotah intenzivne terapije pa prizadene kar 80 % bolnikov. Večje tveganje imajo tudi nosečnice in predšolski otroci. (1, 2)
Eritrociti nastajajo v kostnem mozgu, vsako sekundo naše telo proizvede približno dva milijona celic. Vse predstopnje krvnih celic nastanejo iz pluripotentne matične celice v kostnem mozgu, ki se pod vplivom rastnih dejavnikov pretvori v multipotentno mieloično celico, iz katere potem nastane pronormoblast. V naslednji fazi se razvije v bazofilni eritroblast, polikromatični in ortokromatični eritroblast, za to stopnjo je značilno kopičenje hemoglobina in manjšanje velikosti celic. Iz ortokromatičnega eritroblasta se razvije retikulocit, ki zapusti kostni mozeg in v krvi v nekaj dneh dozori v eritrocit. Življenjska doba eritrocita je 100–120 dni, ostarele celice v vranici odstranjujejo makrofagi. Eritropoeza je stimulirana ob vseh vrstah anemij, odziv je viden v 3–7 dneh. Odvisna je od (1, 3, 4):

- koncentracije eritropoetina – glikoproteina, ki ga izločajo peritubularne celice v ledvicah kot odziv na zmanjšano koncentracijo kisika na voljo za metabolizem. Le-ta stimulira kostni mozeg, da proizvede več prekurzorskih celic. Z nekajdnevnim zamikom pride do porasta retikulocitov v krvi, nato čez 1–2 dni pride do porasta hemoglobina in hematokrita;
- zmožnosti kostnega mozga, da proizvaja prekurzorske celice;
- zadostne količine esencialnih hranil za tvorbo eritrocitov (železo, vitamin B12, folati);
- življenjske dobe eritrocitov.

Anemija je pogosta najdba pri pacientih, pri nekaterih bolnikih povzroča simptome, pri nekaterih pa je zgolj slučajna. Kapaciteta krvi namreč v mirovanju presega potrebo po kisiku za štirikrat, zato lahko vidimo velike padce hemoglobina, preden pride do pojava simptomov in znakov anemije. Samo manjši delež pacientov potrebuje akutno zdravljenje. (1, 5)

Obravnava anemij

Pri jemanju anamneze moramo vedno pridobiti podatke o (1):

- družinski anamnezi – prekomerne krvavitve pri pacientu ali njihovih družinskih članih (anemija srpastih celic, hereditarna sferocitoza itd.);
- krvavitvah iz GI trakta, hematuriji, močni menstrualni krvavitvi;
- nedavnih operacijah;

- kroničnih boleznih (revmatske bolezni, ledvične bolezni, jetrne bolezni, srčno popuščanje);
- prehranjevanju (primer je pomanjkanje folata in B12);
- jemanju zdravil (antikoagulantnih zdravil, antiagregacijskih zdravil iz skupine nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), vključno z aspirinom, blokatorjev angiotenzinskih receptorjev, ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitorjev, antikonvulzivov, cefalosporinov, kemoterapevtikov itd.), alkohola in drog.

Na anemijo moramo pomisliti, tudi kadar ni jasnih znakov poškodbe ali krvavitve. Najpomembnejše vprašanje za urgentnega zdravnika je, ali je akutna ali kronična. Akutna je lahko povzročena zaradi gastrointestinalne (GI) krvavitve, rupturirane anevrizme, ektopične nosečnosti, travme itd. (1). Manj pogosti vzroki akutne anemije so hemoliza ob aplastični krizi, avtoimunske hemolitične anemije, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK). Kronična nastaja dlje časa in telo se nanjo prilagodi. Lahko je posledica primarne bolezni kostnega mozga, počasne izgube krvi, hemolitične anemije, akutnih ali kroničnih bolezni in posledično zavrte eritropoeze (2). Najpogostejša je zaradi pomanjkanja železa, sledi ji anemija zaradi kroničnih bolezni (1).

Resnost simptomov je odvisna predvsem od hitrosti nastanka anemije, stopnje, starosti pacienta ter sposobnosti kardiovaskularnega sistema za kompenzacijo. Zgodnji znaki (tabela 1), zaradi katerih pridejo v ambulanto, so utrujenost, palpitacije, ortostatski simptomi, bolečina v prsnem košu ter dispneja ob manjših naporih (6). Lahko pride tudi do pojava presinkop, pri starejših tudi do povečanega števila padcev (1). Pri kronični anemiji so v ospredju utrujenost, glavobol in omotica (8). Pogosto ob pregledu opazimo bledico očesne veznice, kože in nohtov. Tahipneja in hipotenzija sta pozna znaka. Pri pregledu lahko ugotovimo tudi povečano ščitnico, bezgavke, hepatosplenomegalijo, tipne mase, tahikardijo in srčne šume, poke nad pljuči, ascites, otekanje sklepov ali njihovo deformacijo, petehije kože, ne smemo pozabiti tudi na rektalni pregled in hematest, s katerim lahko ugotovimo meleno ali svežo krvavitev, vedno moramo izključiti tudi poškodbo (6).

Tabela 1: **Simptomi anemičnih pacientov** (8)

ORGANSKI SISTEM	SIMPTOMI
KOŽA	bledica – dober indikator je barva kožnih gub na dlaneh, če je enako bleda kot okoliška koža, je Hb < 70 g/l
HEMATOLOŠKI	purpura (slika 2), petehije, zlatenica
KARDIOVASKULARNI	tahikardija, stenokardija, ortostatska hipotenzija, sistolični šum
RESPIRATORNI	tahipneja, dispneja, polifoni zvoki nad pljuči
GASTROINTESTINALNI	hepatomegalija, splenomegalija, ascites, tipne rezistence, pozitiven hematest
OFTALMOLOŠKI	bledica očesne veznice, zlatenica beločnice, retinalne krvavitve
NEVROLOŠKI	periferni nevritis in nevropatija, motnje zavesti in obnašanja

Diagnostika

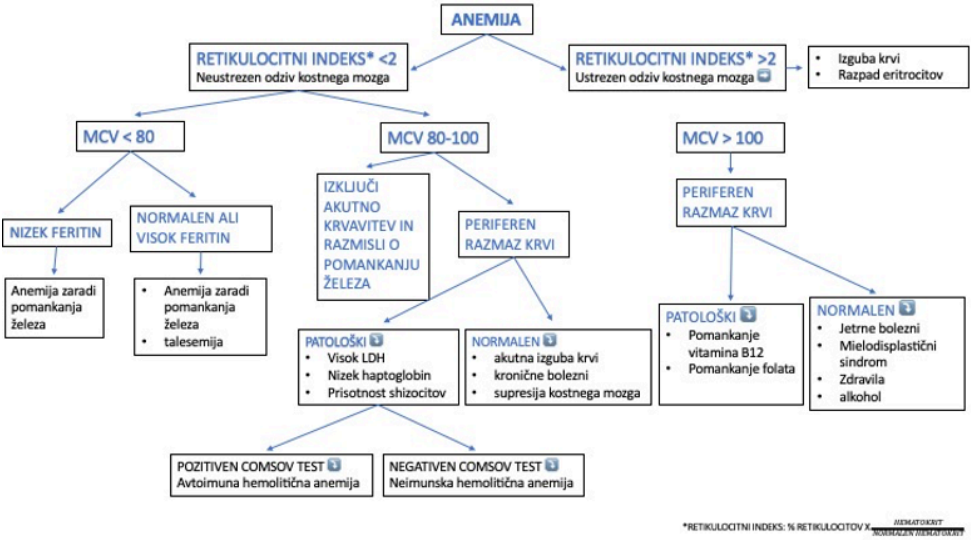
Pri diagnostiki je ključen hemogram (vrednost hemoglobina, rdečih krvničk, hematokrita, trombocitov, levkocitov). Ob hujši prizadetosti nam pomaga tudi Hb, ki ga izmerimo iz kaplje krvi ali iz plinske analize arterijske krvi. Kadar sumimo na motnje koagulacije, opravimo še protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas in INR (international normalized ratio), ROTEM (rotational thromboelastometry metod) (9). Pomagajo nam tudi dodatne preiskave: nivo indirektnega bilirubina (povišan ob hemolitični anemiji), LDH (ob hemolizi je povišan), sečnine (ob počasni GI

krvavitvi se hemoglobin v črevesju absorbira) in kreatinina (povišan nam kaže na ledvično bolezen) (1).
Pomembno informacijo pri vrednotenju anemije pridobimo z vrednostjo eritrocitnih indeksov (predvsem MCV – mean corpuscular volume) ter številom retikulocitov, ki nam kaže na aktivnost kostnega mozga. Ob odstopanjih od normale opravimo še pregled krvnega razmaza, ki nam da še dodatne informacije, npr. o prisotnosti shizocitov itd. (2, 9)

Najpogostejši vzroki glede na MCV (glej sliko 1) (1, 5):

- **Mikrocitna anemija** (MCV < 80) – vzrok je pomanjkanje železa, talasemija, kronična krvavitev in kronične bolezni (lahko je mikrocitna ali normocitna). Za opredelitev mikrocitne anemije preverimo nivo železa, feritina, transferina in sposobnost vezave železa (»total iron binding capacity«).
- **Normocitna anemija** (MCV 80–100) – najpogosteje so vzrok akutna krvavitev in vnetne bolezni, lahko tudi hemolitične anemije ter mikroangiopatije ali kombinirane motnje istočasnega pomanjkanja železa in vitamina B12.
- **Makrocitna anemija** (MCV > 100) – najprej je potrebno vzeti anamnezo jemanja nekaterih zdravil in drog (kemoterapija, alkohol), če tako ne ugotovimo vzroka, je potrebno opredeliti nivoje vitamina B12 ter folatov. Lahko so vzrok tudi bolezni kostnega mozga, jeter in ščitnice, hemolitična anemija.

Slika 1: **Diferencialna diagnostika anemij** (1)



Dodatne preiskave

Slikovna diagnostika je odvisna od pacientovih težav. Rentgensko slikanje prsnega koša naredimo vsakomur, ki ima pomembno anemijo za izključitev okužbe, pri sumu na akutno krvavitev in hemodinamsko prizadetost pa naredimo ultrazvočni pregled po protokolu FAST, pri bolečini v prsnem košu posnamemo EKG (8). Hemodinamsko stabilne paciente, starejše od 50 let, pri katerih nam laboratorijski parametri ne razkrijejo vzroka in ki niso hemodinamsko prizadeti, ambulantno

naročimo na kolonoskopijo, če ta ne odkrije vzroka, jih napotimo še na gastroskopijo. Pri mlajših od 50 let naredimo najprej gastroskopijo, nato kolonoskopijo (1, 11).

Če s preiskavami ne ugotovimo aktivne krvavitve ali drugega vzroka anemije, kontaktiramo hematologa, ki nam pomaga pri diagnostiki ter odredi še dodatne preiskave, kot je na primer aspiracija kostnega mozga (1).

Hemolitična anemija

Hemolitična anemija je pomembna hematološka urgenca, za katero je značilen prezgoden razpad eritrocitov. Lahko je posledica napake v samem eritrocitu (talasemija, anemija srpastih celic) ali pa prisotnosti protiteles (avtoimunska hemolitična anemija).
Do razpada lahko pride znotraj ožilja (klinični znak je temnejši urin zaradi prisotnosti hemoglobina, ki se v krvi veže na haptoglobin, kompleks je nato metaboliziran v jetrih – v laboratorijskih izvidih opažamo povišan indirektni bilirubin, LDH in znižan haptoglobin) ali v ekstravaskularnem prostoru (poteka predvsem preko makrofagov v jetrih, vranici, kostnem mozgu, bezgavkah, pri tej obliki haptoglobin ni nujno znižan).
Za avtoimunsko hemolitično anemijo je značilno, da se lahko v zelo kratkem času razvije huda anemija (normocitna do blago makrocitna), retikulocitoza, indirektna bilirubinemija, zvišan LDH, znižan haptoglobin, pozitiven Coombsov test, vnetni parametri so normalni ali blago povišani. Bolnike z novo odkrito avtoimunsko hemolitično anemijo je potrebno hospitalizirati zaradi iskanja sprožilnega dejavnika (okužbe, zdravila, rakave bolezni). Zdravljenje je z metilprednizolonom 1 mg/kg telesne teže, v primeru hude anemije lahko damo tudi koncentrirane eritrocite (KE). (4, 10)

Trombocitopenija

Trombociti nastanejo v kostnem mozgu in v pljučih iz megakariocita ter v krvnem obtoku zaradi odsotnosti jedra preživijo zgolj 5–7 dni. Njihova glavna funkcija je primarna hemostaza. Ob poškodbi žilnega endotela in posledični izpostavljenosti ekstracelularnega matriksa pride do vezave Von Willebrandovega faktorja ter ostalih faktorjev na kolagen v ekstracelularnem matriksu in posledično agregacije trombocita na žilno steno in nastanka primarnega tromba, ki nato aktivira okolne trombocite in omogoča vezavo novih trombocitov iz cirkulacije (6, 7).
Normalna vrednost trombocitov je 150–400 x 10^9/l. Trombocitopenija je definirana kot vrednost trombocitov pod 150 x 10^9. Znižana vrednost trombocitov se kaže predvsem s petehijami kože ter krvavitvami na sluznicah. Simptomi se začnejo kazati pri relativno nizki vrednosti trombocitov – do 50 x 10^9/l pacienti ne potrebujejo zdravljenja (6).

Obravnava trombocitopenij

Trombocitopenijo povzroči zmanjšano nastajanje ali povečan razpad trombocitov.

Pri jemanju anamneze moramo povprašati po modricah po telesu, krvavitvah iz nosu in ust ter dolgih menstruacijah. Poleg tega nas zanimajo tudi znaki okužbe in jemanje zdravil. Pri kliničnem pregledu moramo vedno pregledati kožo za morebitne pikčaste krvavitve – petehije, ki jih najlažje vidimo na goleni ter sluznice predvsem ustne in nosne votline ter rodil. Ob pregledu moramo tudi pretipati trebuh ter oceniti velikost in občutljivost jeter, vranice in bezgavk. Preverimo tudi znake za trombozo. (10, 12)

Slika 2: **Suha in vlažna purpura** (vir: osebni arhiv dr. Melkića)





Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Mehanizem nastanka je prekomerna aktivacija komplementa in znotrajžilna agregacija trombocitov, ki povzroča tkivno ishemijo ter mehanski razpad rdečih krvnih celic in posledično anemijo. Je redka in življenjsko ogrožujoča bolezen. Vzrok so lahko avtoimunske in maligne bolezni, zdravila, nosečnost, redka je dedna oblika. Klasični obliki sta dve:

- TTP (trombotična trombocitopenična purpura – vzrok je nastanek protiteles proti encimu ADAMTS13 ali prirojena motnja v ADAMTS13 genu ter posledično znižana aktivnost ADAMTS13 proteze, ki cepi dolge polimere Von Willebrandovega faktorja. Von Willebrandov faktor je zasidran v endoteliju krvnih žil in nanj se vežejo trombociti, zaradi tega pride do nastanka mikrotrombov in porabne trombocitopenije. Ob strižnih silah in izpostavljenosti dolgim polimerom von Willebrandovega faktorja prihaja do mehanične poškodbe eritrocitov in posledično do sočasne Coombs negativne hemolitične anemije.
- HUS (hemolitični uremični sindrom – poškodbo endotelija povzroči toksin šiga).

V laboratorijskih izividih ugotovimo trombocitopenijo, hemolitično anemijo (retikulocitozo, povišan LDH, nekonjugiran bilirubin), normalne teste koagulacije, nevrološke izpade, vročino ter ledvično odpoved. Klinična slika je posledica ishemije visceralnih organov zaradi mikrotromboz. V diferencialni krvni sliki so prisotni shizociti (fragmenti v cirkulajoči krvi, ki nastanejo kot posledica mehanske poškodbe rdečih krvnih celic), značilno za TTP je negativen direktni Coombsov test, kjer ne dokažemo protiteles, vezanih na površini eritrocitov. Gre za urgentno stanje, kjer je bolnika potrebno takoj hospitalizirati.
Razlika med TTP in HUS je pogostejša in večja okvara ledvičnega delovanja pri HUS in mehanizem nastanka. Pri slednjem gre za aktivacijo sistema komplementa. Predvsem pri HUS je pomembno še podporno zdravljenje v smislu dialize ob akutni ledvični odpovedi. Tak pacient sodi v bolnišnico, tako da za specifično zdravljenje kontaktiramo hematologa, ki določi še aktivnost ADAMTS13 antigena in protiteles.
Takoj ko diagnosticiramo TMA (trombocitopenijo in anemijo s shizociti), začnemo terapijo z metilprednizolonom 1 mg/kg telesne teže in nujnimi izmenjalnimi plazmaferezami. Pred

plazmaferezami je ključnega pomena pravilen odvzem dodatnega vzorca krvi za dokaz znižane aktivnosti encima ADAMTS 13.
Ker je klinična slika posledica mikrotromboz in posledične ishemije visceralnih organov, je nadomeščanje trombocitne plazme kontraindicirano, ker bi s tem le poslabšali bolnikovo stanje. Nadomeščanje trombocitne plazme pri TTP je smiselno le v primeru jasnih znakov krvavitve v centralnem živčnem sistemu. (10, 13–15)

Imunska trombocitopenija

V laboratorijskih vrednostih odkrijemo izolirano trombocitopenijo, ki je zmerna do huda, testi hemostaze so normalni. Za postavitev diagnoze ni specifičnega testa, pomembno je, da izključimo druge vzroke trombocitopenije. Če je huda (< 10 x 10^9), moramo bolnika hospitalizirati. Trombocitopenija je povzročena z uničenjem trombocitov in okrnjeno tvorbo novih megakariocitov.

Vzroki (10, 13, 15, 16):

- HIT (heparin induced thrombocytopenia) je najpogostejša – po 5–10 dneh uporabe število trombocitov upade za več kot polovico od izhodiščne vrednosti, večinoma so vrednosti 50–80 x 10^9, redko nižje od 20 x 10^9. Posledice so venske in arterijske tromboze, nekroze, dokažemo protitelesa s preiskavo ELISA. Če posumimo na HIT, je treba takoj prekiniti z aplikacijo heparina.
- Zdravila – zdravila sama niso imunogena, kompleks zdravilo-trombocit pa sproži nastanek protiteles. Večina ljudi je brez simptomov, najpomembnejši ukrep je ukinitev zdravila, na terapijo s steroidi se praviloma ne odzovejo. Vzrok so lahko antibiotiki, antiepileptiki, cepljenje itd.
- V povezavi z okužbo:
    - virusni okužbe (rdečke, mumps, varicella, parvovirus, hepatitis C, Epstein-Barr virus, HIV),
    - paraziti (malarija),
    - bakterijske okužbe in sepsa.

Za zdravljenje je pomembna zgodnja napotitev k hematologu, terapija izbora so kortikosteroidi (deksametazon 40 mg (starejši bolniki nad 80 let 20 mg), katerega bolnik prejema 4 dni), intravenski imunoglobulini 0,5–1 g/kg telesne teže (v primeru znakov vlažne purpure ali drugih kliničnih znakov aktivne krvavitve), antifibrinolitik (traneksamična kislina 500 mg na 6–8 ur) ter po potrebi trombocitna plazma (15).

V primerih jasne imunske trombocitopenije nadomeščanje s trombocitno plazmo ni kontraindicirano, vendar ni učinkovito zaradi hitrega razpada trombocitov v periferni krvi. Če gre za jasne znake krvavitve v CŽS, ki bolnika dodatno ogroža, se v tem primeru priporoča tudi nadomeščanje s trombocitno plazmo ter po predhodni konzultaciji uporaba drugih tudi dodatnih zdravil, kot je rekombinantni faktor VII (Novoseven).

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)

Gre za kompleksno motnjo koagulacije ali porabnostno koagulopatijo, kjer sta istočasno prisotna prekomerna aktivnost procesa koagulacije in fibrinolize. Kaže se kot krvavitve in tromboze. V laboratorijskih vrednostih ugotavljamo trombocitopenijo, podaljšan PTČ, PČ/INR, znižano koncentracijo fibrinogen in povišan D-dimer. (10)

Kronične jetrne bolezni in hipersplenizem

Trombocitopenija je lahko začetni simptom kronične jetrne bolezni s portalno hipertenzijo in splenomegalijo. Večinoma je trombocitopenija zmerna (60–100 x 10^9). Število trombocitov je znižano zaradi znižanih nivojev trombopoetina (glikoproteina, ki regulira količino trombocitov). (16)

Nosečnost

Pri 5–10 % pride do nastanka trombocitopenije, ki je posledica fiziološkega povečanega volumna krvne plazme do 25 %, je blaga, asimptomatska, večinoma se spontano razreši po porodu. V primeru, da je število trombocitov močno zmanjšano, je potrebno izključiti avtoimunske bolezni ter HELLP (hemolysis elevated liver enzymes low platelet count) sindrom. (16)

Zdravljenje

Odločitev o zdravljenju anemije sprejmemo glede na klinični status pacienta. Pri klinični presoji se moramo zavedati, da ima tudi transfuzija svoje stranske učinke – možen je prenos infekcijskih bolezni ter nastanek transfuzijskih reakcij. (1)
Pri hemodinamsko nestabilnem pacientu z anemijo je najpomembneje, da najdemo vir krvavitve in ga zaustavimo. Za transfuzijo se odločimo pri hemodinamsko nestabilnih pacientih ter ob hudi krvavitvi ali znakih tkivne hipoksije. Jasne meje v vrednostih hemoglobina ni, ker njegov padec zaostaja (1). Po večini dostopne literature je nadomeščanje s transfuzijami krvi priporočljivo pri vrednosti hemoglobina pod 70 g/l. Če je pacient nestabilen in aktivno krvavi, vzdržujemo vitalne funkcije ter začnemo z nadomeščanjem volumna s kristaloidi, ki jih čim prej nadomestimo s krvnimi pripravki (8). V kritičnih situacijah se lahko odločimo, da damo kri univerzalnega donorja, kar je 0, Rh-negativna. V primeru, da Rh-negativna ni na voljo, lahko damo tudi 0, Rh-pozitivno kri, čemur pa se izogibamo pri ženskah v rodni dobi. Čim prej moramo opraviti test navzkrižne reaktivnosti, s katerim dobimo krvno skupino AB0, in vzorec krvi poslati na serološki test navzkrižne reaktivnosti za določitev Rh. Določitev krve skupine je hitra (nekaj minut), medtem ko serološki test navzkrižne reaktivnosti traja 45–60 minut (17).

Ko prejmemo kri pred transfuzijo, moramo vedno opraviti nadzor skladnosti med bolnikom in enoto krvi (18):

- Primerjamo podatke o identiteti bolnika.
- Preverimo bolnikovo krvno skupino in krvno skupino, označeno na etiketi enote krvne komponente.
- Preverimo številke na izvidu navzkrižnega preizkusa in enotah krvi.
- Pred transfuzijo krvi obvezno opravimo še obposteljni test skladnosti AB0 pacientove krvi, ki se mora skladati s krvno skupino, označeno na krvni komponenti.

Ob masivni krvavitvi krvne pripravke dajemo v razmerju 1 (koncentrirani eritrociti) : 1 (trombociti) : 1 (sveže zmrznjena plazma), vse več je dokazov, da lahko brez zmanjšanega uspeha damo manjšo količino trombocitov (17).

Odločitev o transfuziji koncentriranih eritrocitov je odvisna od vrednosti hemoglobina, hemodinamskega stanja pacienta, prilagojenosti organizma na anemijo ter tkivne hipoksije (9). Najpogostejše indikacije za transfuzijo so (17):

- akutna izguba več kot 30 % krvi (več kot 1500 ml pri odraslem);
- nestabilni travmatološki pacienti, ki se ne odzovejo zadostno na bolus 2 l kristaloidov oz. 40 ml/kg TT pri otrocih;
- simptomatska anemija s Hb pod 70 g/l;
- anemija s Hb med 80–90 g/l, ki so ogroženi zaradi sepse, ishemične bolezni srca ali ishemije možganov.

Ena enota KE ima 250 ml, raven hemoglobina dvigne za približno 10 g/l ter hematokrit za 3 %. Če transfuzija ni urgentna, večinoma ena vrečka steče v 1–2 urah, ne več kot 4 urah. Če med transfuzijo pride do pojava povišane telesne temperature, mrzlice, dispneje, tahikardije ali šoka, moramo takoj prenehati s transfuzijo in izključiti akutno intravaskularno hemolitično reakcijo, kar naredimo s ponovitvijo navzkrižnega reaktivnega preizkusa ter drugimi testi hemostaze in hemolize. Poleg tega moramo biti pazljivi tudi na alergijsko reakcijo in anafilaksijo. (17)

Če je anemija povzročena zaradi pomanjkanja železa, začnemo z zdravljenjem s peroralnimi preparati železa (najpogosteje železovim sulfatom, ki ga dajemo 3–4-krat dnevno v dozi, ki je ekvivalentna približno 60–65 mg elementarnega železa). Da zapolnimo zaloge železa, traja nekaj tednov ali mesecev (1). Lahko se odločimo tudi za intravenski pristop, s katerim zaloge nadomestimo hitreje in se izognemo gastrointestinalnim stranskim učinkom peroralnega jemanja železovih pripravkov. Zanj se odločimo tudi, kadar je prisotna malabsorbcija. Količina je odvisna od telesne teže bolnika ter vrednosti hemoglobina in zalog železa, ponavadi se odločimo za 1000 mg i.v. (19, 20). Pri anemiji, povzročeni zaradi pomanjkanja vitamina B12, ga nadomeščamo s kobalaminom 1000 mcg/dan, pri pomanjkanju folne kisline jo nadomeščamo 1 mg/dan (8).

Za transfuzijo trombocitov se odločimo pri trombocitopeniji ob močni krvavitvi. Cilj je zagotoviti primarno hemostazo. Za transfuzijo trombocitne plazme se odločimo pri aktivni krvavitvi pri vrednostih manj kot 50 x 10^9/l, brez aktivne krvavitve pa pri manj kot 10 x 10^9/l (6). Želen nivo trombocitov je odvisen od patologije oziroma posega (17, 21):

- > 100 x 10^9 ob krvavitvi v CŽS
- > 80 x 10^9 za večje operativne posege
- > 70 x 10^9 za bronhoskopijo, biopsijo jeter
- > 50 x 10^9 za biopsijo kože, kosti, gastroskopijo, posegi na zobovju

Če se odločimo za transfuzijo trombocitov, je zaželeno, da so AB0 specifični. Ena enota koncentriranih trombocitov dvigne raven za 30–50 x 10^9. Trombociti po transfuziji preživijo 3–5 dni, razen če se porabijo že prej na mestu krvavitve (17).

V primeru TTP ali HUS je nadomeščanje s trombocitno plazmo kontraindicirano z izjemo jasne krvavitve v CŽS. V primeru imunske trombocitopenije pri nadomeščanju s trombocitno plazmo ne bo prišlo do porasta v številu trombocitov, zato nadomeščanje ni smiselno (14).

Za transfuzijo sveže zamrznjene plazme se odločimo ob jetrni okvari, z varfarinom povzročeni prekomerni antikoagulaciji ter koagulacijskih nepravilnosti, ko nimamo ustreznega antidota. Z njo nadomestimo fibrinogen ter koagulacijske faktorje. Ena enota bo dvignila raven večine koagulacijskih faktorjev za 3–5 % pri 70 kilogramskem človeku. Sveže zamrznjena plazma mora biti tudi AB0 kompatibilna, univerzalna je AB, ker nima protiteles ne proti A ne proti B antigenu (17).

Stabilni pacienti brez aktivne krvavitve, brez znakov ishemije, acidoze ali tkivne hipoksije so lahko obravnavani ambulantno, za vse pa je potrebna kontrola pri ustreznem specialistu ali družinskem zdravniku (1).

Zaključek

Anemija je pogosta najdba pri pacientih, pri nekaterih sovpada z njihovimi težavami, pri nekaterih pa je zgolj slučajna najdba. Najpomembnejša je hitrost nastanka anemije in simptomatika pacienta. Zelo pomembna sta natančen klinični pregled (pri katerem ne pozabimo na rektalni pregled) ter podrobna anamneza. Zdravljenje je odvisno od vzroka za nastanek, pri njem nam pomaga konzultacija z drugimi zdravniki specialisti: travmatologi, gastroenterologi, pulmologi, ginekologi, urologi, ORL specialisti in hematologi. Ob novoodkriti trombocitopeniji je pomembna natančna anamneza (predvsem jemanje določenih zdravil – heparin, cepljenje itd.), razširjeni odvzem krvne slike (hemogram, eritrocitna krvna slika, diferencialna krvna slika, Coombsov test, testi hemostaze itd.) ter izključitev okužbe in rakavih bolezni. Zelo pomembno je, da zgodaj odkrijemo TMA, ker če ne gre za življenjsko ogrožujočo krvavitev, je transfuzija trombocitne plazme pri TMA kontraindicirana.

Reference

1. Vieth JT, Lane DR. Anemia. Vol. 31, Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 1045–60.
2. Preložnik Zupan S. Anemija kot urgentno stanje in pri kritično bolni. In: Zver S, editor. Nujna stanja v hematologiji. Ljubljana: Klinični oddelek za hematologijo UKC Ljubljana; 2019. p. 6–12.
3. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. Mol Med. 2018 Mar 23;24(1):11.
4. Barcellini W. UpToDate. 2024 [cited 2024 Jul 13]. Diagnosis of hemolytic anemia in adults. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-adults?search=hemolytic%20anemia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
5. Hébert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. Crit Care Clin. 2004 Apr;20(2):187–212.
6. Cydulka KR, Cline MD, Ma JO. Acquired Bleeding Disorders. In: Rita K. Cydulka, Garth D. Meckler, O.John Ma, David M. Cline, editors. Tintinalli's Emergency medicine manual. 8th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 726–8.
7. Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev. 2017 Jun;36(2):195–8.
8. Adams G, Barton D, Collings J. Emergency Management of red blood cell disorders. In: Emergency medicine Clinical essentials. 2th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2013. p. 1702–13.
9. Cydulka K, Cline M, MA J. Evaluation of anemia and the bleeding patient. In: Tintinalli's Emergency medicine manual. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 719–25.
10. Rener K. Hemolitična anemija. In: Zver S, editor. Nujna stanja v hematologiji. Ljubljana: Klinični oddelek za hematologijo UKC Ljubljana; 2019. p. 12–3.
11. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Curr Opin Gastroenterol. 2009 Mar;25(2):122–9.

12. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;1:191–7.
13. Adams G, Barton D, Collings J. Platelet disorder. In: Emergency medicine Clinical essentials. 2th ed. Philadelphia: Elsevier inc; 2013. p. 1714–21.
14. Novak P. Trombotična mikroangiopatija. In: Zver S, editor. Nujna stanja v hematologiji. Klinični oddelek za hematologijo UKC Ljubljana; 2019. p. 22–5.
15. Rener K, Cvejić Vidali G. Nujna stanja v hemostazi. In: Fras Z, Košnik M, editors. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino - Slovensko zdravniško društvo; 2019. p. 133–40.
16. Arnold D, Cuker A. UpToDate. 2024 [cited 2024 Jul 13]. Diagnostic approach to thrombocytopenia in adults. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-thrombocytopenia-in-adults
17. Cydulka K, Cline M, Ma J. Transfusion therapy. In: Tintinalli's Emergency medicine manual. 8th ed. New York: McGraw-Hill education; 2018. p. 739–44.
18. Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 13]. Nadzor skladnosti med bolnikom in enoto krvi. Available from: http://www.ztm.si/krvni-pripravki/komponente-krvi/transfuzija-komponent-krvi/nadzor-skladnosti-med-bolnikom-in-enoto-krvi/
19. Iroprem 50 mg/ml disperzija za injiciranje/infundiranje. 2024.
20. Auerbach M, DeLougery G. UpToDate. 2024 [cited 2024 Jul 13]. Treatment of iron deficiency anemia in adults. Available from :https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=treatment%20of%20iron%20deficiency%20anemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H322274
21. Doma A S. Trombocitopenija. In: Zver S, editor. Nujna stanja v hematologiji. Ljubljana: Klinični oddelek za hematologijo UKC Ljubljana; 2019. p. 38–41.

Diseminirana intravaskularna koagulacija

Avtor: **David Jelenko**[1], dr. med.
1) Internistična prva pomoč, Interna Klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

*Mentor: **Enver Melkić**[2], dr. med., spec. hematologije*
2) KO za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je sindrom, za katerega je značilna znotrajžilna aktivacija koagulacije, do katere prihaja zaradi različnih patoloških stanj. Najbolj prizadeta je mikrocirkulacija, kar lahko privede do okvar organov in večorganske odpovedi. (1)

Nastane zaradi velike okvare tkiv (politravma itd.), sepse, zapletov v nosečnosti in razširjene rakaste novotvorbe (rak pankreasa, želodca, jajčnika, možganski tumorji, akutna promielocitna levkemija). Pogosto je aktivacija koagulacije subklinična in jo lahko zaznamo le z zelo občutljivimi analizami aktivacije hemostaze. Kadar pa je ta aktivacija burna, govorimo o DIK. (2)

Etiologija

Potrebno je vedeti, da DIK ni nikoli samostojna entiteta, temveč je vedno zaplet nekega drugega kliničnega stanja, ki pripelje do aktivacije koagulacije. Najbolj pogosti vzroki so zbrani v tabeli na sliki 1 (2).
DIK lahko spremlja infekcijo/sepso z Gram pozitivnimi in Gram negativnimi bakterijami v do 30 % kliničnih primerov. Deli celične membrane bakterije, kot so lipopolisaharidi ali eksotoksini (npr. α-toksin stafilokoka), lahko povzročijo močno reakcijo imunskega sistema in proizvodnjo citokinov ter ostalih vnetnih mediatorjev (2).
Politravma je prav tako eden izmed dejavnikov tveganja za nastanek DIK. Koagulopatija ob travmi je povezana z dilucijo zaradi nadomeščanja volumna izgubljene krvi ter disfunkcijo oz. prekinitvijo žilne stene zaradi poškodbe (2). Nivo vnetnih mediatorjev pri bolnikih s travmo je enako visok kot pri tistih s sepso (3).
Zapleti v času nosečnosti, kot so embolija amnijske tekočine, abrupcija placente, zaostal feticid, lahko privedejo do DIK. Velikost abrupcije placente je močno povezana z intenziteto DIK, kar je vodilo do hipoteze, da sproščanje tromboplastina (fosfolipidi in tkivni faktor) iz placente ali amnijske tekočine v sistemski obtok matere povzroči aktivacijo hemostaze in s tem DIK (2).
Maligne bolezni se lahko zapletejo z DIK zaradi sproščanja prokoagulantnih faktorjev iz tumorskih celic. Incidenca DIK pri nekaterih malignih boleznih, kot so adenokarcinom z zasevki, maligni limfomi in akutna promielocitna levkemija (APL), je lahko do 20 %. Pogosto je nastanek koagulopatije pri malignih boleznih upočasnjen in manjše intenzitete, bolniki so lahko asimptomatski dolgo časa. Sčasoma lahko trombocitopenija in nizka vrednost koagulacijskih faktorjev pripeljejo do zapletov s krvavitvami (2).

Žilne malformacije povzročijo lokalno aktivacijo hemostaze, kar lahko povzroči aktivacijo koagulacije v sistemskem obtoku zaradi sproščanja aktivatorjev plazminogena iz poškodovanih endotelijskih celic, ki so prisotne v žilnih malformacijah. Omenjeno vodi v obilno fibrinolizo in fibrinogenolizo (2).

Slika 1: **Klinična stanja, ki lahko privedejo do DIK** (2)

Klinična stanja, ki se lahko zakomplicirajo z DIK.

- Huda infekcija/sepsa
  - Gram pozitivni in Gram negativni mikroorganizmi
  - Glive
  - Virusne infekcije/virusne hemoragične mrzlice
  - Paraziti (npr. malarija)
- Travma
  - Politravma
  - Travma glave
  - Velike opekline
- Maligne bolezni
  - Adenokarcinomi (npr. pankreas, prostata)
  - Akutna promielocitna ali monocitna levkemija
  - Maligni limfomi, akutna limfocitna levkemija
- Komplikacije nosečnosti
  - Abrupcija placente
  - Embolija amnijske tekočine
  - Zaostal feticid
- Žilne malformacije
  - Anevrizma aorte
  - Veliki hemangiomi/Kasabach-Merritt sindrom
  - Druge nenormalnosti velikih žil
- Hipoksija
  - Po oživljanju
- Hipertermija
- Hude imunološke anafilaktične reakcije

Patogeneza

Do nastanka DIK pripelje kombinacija patogenetskih poti neodvisno od vzroka. Na kratko, aktivacija koagulacije se začne z izpostavitvijo tkivnih faktorjev krožeči krvi, poveča se interakcija med trombociti in žilno steno, okvarjena je regulacija koagulacije zaradi nenormalno delujočih antikoagulantih mehanizmov in okvarjene endogene fibrinolize. (2)

Sprožilci koagulacije pri DIK

Sistemski vnetni odziv, ki je povezan z večino kliničnih stanj, ki lahko povzročijo DIK, je odgovoren za patogenezo DIK. Ključni mediatorji so citokini in kemokini (skupina majhnih citokinov). Izkazalo se je, da obstaja močna povezava med aktivacijo vnetnih mediatorjev in

hemostatsko aktivnostjo. Ta povezava je obojestranska, se pravi lahko vnetje povzroči aktivacijo koagulacije in aktivirana koagulacija lahko regulira vnetni odziv. Kot primer, huda pljučnica lahko povzroči disregulacijo bronhoalveolarne koagulacije in s tem pripomore k patogenezi ARDS. (2)

Glavni sprožilec koagulacije pri DIK je tkivni faktor. Že majhna doza lipopolisaharidov, ki so tudi v celični membrani bakterij, povzroči več kot 100-kratno povečanje mRNA tkivnega faktorja v krožečih mononuklearnih celicah (limfociti in monociti), kar povzroči proizvodnjo trombina in nadaljno aktivacijo hemostaze. (2)

Interakcija med trombociti in žilno steno

Trombociti so ključni za razvoj DIK. Aktivirani trombociti predstavljajo površino, na kateri se aktivirajo ostali koagulacijski faktorji. Trombociti se lahko direktno aktivirajo prek provnetnih kemokinov, kot je aktivirajoči faktor trombocitov. Trombin, ki se začne proizvajati zaradi aktivacije prek tkivnega faktorja, dodatno aktivira trombocite. Aktivacija trombocitov pa pospeši formiranje fibrina prek P-selektina, ki poveča izražanje tkivnega faktorja na monocitih in spodbuja adherenco trombocitov na levkocite in žilno steno. Pri DIK je močno povečana interakcija med trombociti in žilno steno. Ključen faktor za razvoj te povečane interakcije je sproščanje velikih multimerov von Willebrandovega faktorja iz poškodovanega endotelija, ki predstavlja vez med trombociti in (sub)endotelijem. Ugotovili so, da nivo von Willebrandovega faktorja, predvsem velikih multimerov, močno korelira s tem, kako huda je sepsa. Nivo von Willebrandovega faktorja pa je pri DIK obratno sorazmeren s plazemsko koncentracijo proteaze ADAMTS13, ki normalno cepi velike multimere von Willebrandovega faktorja na manjše, pri DIK pa je koncentracija te proteaze močno zmanjšana. (2)

Disfunkcija antikoagulantnih poti

V normalnih okoliščinah je hemostatska aktivnost kontrolirana z antikoagulantnimi potmi: antitrombin, aktiviran protein C in inhibitor tkivnega faktorja. Pri DIK so vsi ti kontrolni mehanizmi okvarjeni, kar omogoča nadaljnjo proizvodnjo trombina. (2)

Klinična slika

Glede na potek in klinične znake ločimo akutno, kronično in lokalizirano DIK:

- Akutna oblika nastane zaradi nenadne in hitre aktivacije koagulacije pri stanjih, kjer gre za sprostitev tkivnega faktorja ali neposredno aktivacijo koagulacije. Tromboze v mikrocirkulaciji povzročijo ishemijo, nekrozo in infarkte. Klinični znaki so odvisni od prizadetega organa. Zelo pogoste so spremembe v koži v obliki hemoragične nekroze nepravilnih oblik, ki so ostro omejene od zdravega tkiva. Na mestih teh nekroz lahko nastanejo hemoragične bule, gangrena prstov in stopal. Pri zapori ledvičnega žilja lahko nastane akutna oligurija ali anurija kot posledica ishemije ledvične skorje. Motnje zavesti in krči so posledica fokalnih nekroz v možganovini. Zaradi nekroz v submukozi lahko nastanejo razjede želodca in dvanajstnika. Pacienti lahko imajo hemolitično anemijo različne stopnje, ker pride do mehanične poškodbe eritrocitov v mrežah fibrina v mikrocirkulaciji. Zaradi porabljanja trombocitov in koagulacijskih beljakovin (predvsem I, II, V, VII) pri nastanku trombov lahko nastanejo krvavitve. Razgradni produkti fibrina zaradi aktivirane fibrinolize povečajo nagnjenost h krvavitvam, ker motijo polimerizacijo fibrina. Ob obilni krvavitivi se lahko pojavita hipotenzija in šok.

- Pri kronični obliki je proces DIK počasnejši in je proizvodnja faktorjev koagulacije in trombocitov uravnotežena. Običajno so to bolniki z malignimi obolenji, predvsem ob razsejani bolezni in avtoimunskimi obolenji. V ospredju so krvavitve in tromboze globokih in povrhnjih ven. Venska tromboza je pri rakavih bolnikih znana kot Trousseaujev sindrom (migrirajoči tromboflebitis).
- Lokalizirana DIK se lahko pojavi v velikih hemangiomih, v aortni anevrizmi, v zavrnjenem presadku ledvice. Z laboratorijskim preiskovanjem pogosto dokažemo v krvi spremembe, ki so podobne kot pri akutni DIK. (4)

Diagnoza

Diagnoza je precej težavna, saj gre za kompleksno klinično stanje brez specifičnih lab. testov (5).
Ker gre za kompleksno porabnostno koagulopatijo, pri laboratorijskem testiranju hemostaze ugotovimo zmerno trombocitopenijo, zmanjšano koncentracijo fibrinogena v plazmi in podaljšanje časa intrinzične in/ali ekstrinzične poti (PČ/APTČ).

Slika 2: **Primer lab. izvida bolnice s promielocitno levkemijo z razvitim DIK ob diagnozi** (6)

P-PČ	L	0,65	1	0,70 - 1,30
INR		1,28		pod 1,30
P-APTČ		30,0	s	25,9 - 36,6
P-FIBRINOGEN	L	0,9	g/L	1,8 - 3,5
P-Trombinski čas		20,4	s	pod 21,0
P-D dimer	H	41978	µg/L	do 500

Zmerna trombocitopenija (trombociti < 100 x 10^9/l) je prisotna pri večini pacientov z DIK, medtem ko ima 10–15 % pacientov z DIK hudo trombocitopenijo (trombociti < 50 x 10^9/l). Povečana je koncentracija razgradnih produktov fibrina (FDP) in D-dimera. Podaljšani so aPTČ, PČ in TČ. Zmanjšana je aktivnost faktorjev II, V, VIII, XIII, lahko tudi faktorjev IX, VII in X. V razmazu krvi lahko najdemo shizocite (4).
Za pomoč pri diagnozi lahko uporabimo ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) DIK kriterij (glej tabelo 1), ki je dostopen tudi v aplikaciji MDCalc. Točkovni sistem se je izkazal kot zanesljiv, a bi ga bilo smiselno tekom hospitalizacije večkrat ponoviti (5).

Tabela 1: **ISTH točkovni sistem za DIK** (7)

Test	0 točk	1 točka	2 točki	3 točke
INR ali PČ	INR ≤ 1,3 ali PČ < 3 s	INR 1,3–1,7 ali PČ 3–6 s	INR > 1,7 ali PČ > 6 s	
Fibrinogen	> 100 mg/dl	< 100 mg/dL		
D-dimer	< 400 ng/ml		400–4000 ng/ml	> 4000 ng/ml
Trombociti	> 100 x 10^9/l	50–100 x 10^9/l	> 50 x 10^9/l	
≥ 5 točk: Pozitivno za DIK < 5 točk: Negativno, ampak smiselno ponoviti čez 12–24 h v primeru, da obstaja sum za DIK				

Zdravljenje

Za zdravljenje akutne oblike DIK je najpomembnejše zdravljenje osnovne bolezni/stanja, ki je povzročila zaplet. V kolikor le to ni mogoče, je zdravljenje le podporno v smislu korekcije koagulopatije (nadomeščanje faktorjev strjevanja krvi, sveža zmrznjena plazma, trombocitov ...). Ciljne vrednosti pri nadomeščanju so fibrinogen nad 1,5 g/l in trombociti nad 50 x 10^9/l. Pri kronični obliki je zdravljenje še posebej težavno, saj stanja, ki je DIK povzročil, pogosto ne moremo odstraniti. Zdravimo jo le, kadar se pojavi krvavitev ali tromboza. (4)

Možnosti transfuzije

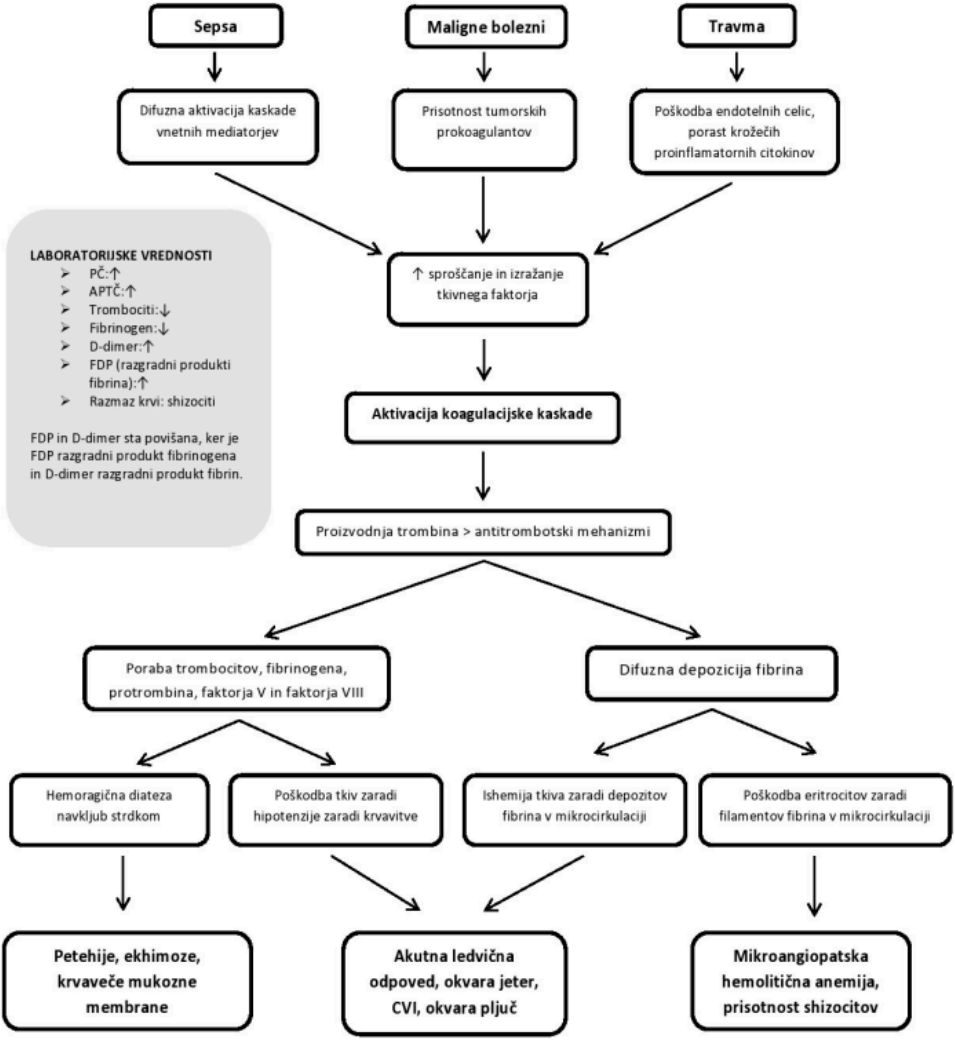
Trombocitopenija in pomanjkanje koagulacijskih faktorjev lahko povzročijo obilno krvavitev. Odločitev glede transfuzije plazme ali trombocitov je odvisna od klinične slike pri bolniku. Primerno je za bolnike z aktivno krvavitvijo; bolnike, planirane za nujen poseg in tiste, ki imajo veliko tveganje za hemoragičen dogodek. Bolniki z aktivno krvavitvijo prejmejo transfuzijo 1–2 enot koncentriranih trombocitov za ciljno vrednost trombocitov več kot 30–50 x 10^9/l. V primeru nujnega operativnega posega je zaželena vrednost trombocitov nad 50 x 10^9/l. (5)

Antikoagulantno zdravljenje

Antikoagulantno zdravljenje za preprečevanje hiperkoagulabilnosti DIK je še vedno stvar debate. Klinične študije, ki bi pokazale prednost heparina pri zdravljenju DIK, ne obstajajo. Varnost uporabe antikoagulantov pri pacientih s koagulopatijo, pri kateri je prisotno veliko tveganje za krvavitev, je vprašljiva. Dosedanje študije, pri katerih so spremljali varnost uporabe heparina pri septičnih bolnikih, so pokazale manjšo umrljivost, brez večjih zapletov pri uporabi profilaktičnega odmerka heparina. Je pa splošno sprejeto, da je heparin uporaben pri pacientih z DIK v specifičnih okoliščinah, kot pri malignih boleznih z metastazami, purpuro fulminans in velikimi žilnimi malformacijami (4). Pri akutni obliki so odmerki heparina, če ga damo, majhni. Pri kronični obliki je dajanje heparina pogosto dolgotrajno, tudi več tednov, kumarini niso učinkoviti (5). Vse smernice tudi priporočajo nizkomolekularni heparin kot profilakso pri pacientih v intenzivni enoti. Uporaba antifibrinolitikov (npr. traneksamična kislina) je načeloma kontraindicirana, saj fibrinoliza ohranja tkivno perfuzijo pri DIK (4).

Povzetek

Slika 3: **Povzetek patofiziologije DIK** (8)



Reference

1. prim. mag. Adela Stecher, dr. med. Motnje hemostaze pri kritično bolnem – je bolnik ogrožen zaradi krvavitve ali trombembolije? Šola intenzivne medicine 2018. asist. Miha Mežnar., dr. med., doc. dr. Primož Gradišek, dr.med., Gorazd Mlakar, dr. med., 2018, Ljubljana, Tiskarna Povše: 54-61. 364
2. Levi, M. and S. Sivapalaratnam. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis.Expert Rev Hematol. 2018; 11(8): 663-672.
3. Gando S, Nakanishi Y, Tedo I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med. 1995;23:1835–1842.
4. Aleš Blinc, Jadranka Buturović Ponikvar, Jakob Gubenšek et al.. Interna medicina 5. Izdaja., Mitja Košnik, Dušan Štajer, 2018, Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča, d.o.o., Ljubljana
5. Levi, M.. "Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation." Int J Lab Hematol 2014; 36(3): 228-236.
6. Enver Melkić, osebni arhiv, Del laboratorijskega izvida bolnice s promielocitno levkemijo z razvitim DIK ob diagnozi
7. Josh Farkas, 5. 12. 2016. Povzeto po spletnem naslovu: https://emcrit.org/ibcc/dic/, dostopno 11.6.2021
8. Emily Wildman, Mehul Gupta, Sean Spence, Yan Yu. Povzeto po spletnem naslovu: https://calgaryguide.ucalgary.ca/disseminated-intravascular-coagulation/, dostopno 11.6.2021

Limfomi in levkemije

Avtor: **Rok Petrovčič**[1], dr. med., spec. urgentne medicine
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

*Mentor: **Peter Vičič**[2], dr. med., spec. interne medicine*
2) Oddelek za interno medicino, SB dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

Uvod

Limfomi in levkemije spadajo v skupino malignih obolenj krvotvornega in limfatičnega sistema. Vzrok za nastanek je maligna transformacija ene izmed vrst belih krvničk. Limfomi so bolezen limfocitov in se večinoma primarno pojavijo v bezgavkah, medtem ko levkemije večinoma vzniknejo v kostnem mozgu. Njihovo poznavanje je za zdravnike urgentne medicine pomembno zaradi nujnosti hitre prepoznave in ukrepanja, ki izboljša prognozo, ter zaradi nujnih stanj, ki lahko spremljajo obe bolezni. V prispevku podajamo opis obeh bolezni, spremljajoča nujna stanja in ukrepanje ob sumu na bolezen pri bolniku v urgentnem centru.

Patofiziologija

Limfom

Maligni limfomi so novotvorbe limfatičnega tkiva, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja limfatičnih celic. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali NK (naravnih celic ubijalk). Najpogosteje prizadenejo bezgavke, vranico in kostni mozeg, lahko pa katerikoli organ v telesu. Etipatogeneza večinoma ni poznana. Med možne etiološke dejavnike štejemo npr. kronično okužbo z Epstein-Barr virusom ali H. pylori (limfom želodca), uporabo pesticidov, prirojena ali pridobljena stanja imunske pomanjkljivosti, višjo starost. Ob najosnovnejši delitvi limfomov na Hodgkinove limfome in ne-Hodgkinove limfome trenutno veljavna klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ne-Hodgkinove limfome naprej razdeli na B-celične in T/NK-celične, obe skupini pa še naprej na nezrele (bolj agresivne) in zrele podtipe. Hodgkinovi limfomi spadajo med novotvorbe zrelih limfocitov B in so razvrščeni v svojo skupino. (1, 2, 3)

Levkemija

Levkemije so posledica maligne oziroma klonske proliferacije nezrelih in tudi zrelejših oblik celic krvotvornega kostnega mozga, bodisi granulocitne, monocitne, megakariocitne in rdeče vrste (mieloične) ali limfocitne (limfatične) vrste. Glede na klinično sliko, laboratorijske značilnosti bolezni, naravni potek in načine zdravljenja jih razdelimo na akutne in kronične levkemije. Dejavniki tveganja za nastanek so zdravljenja predhodne rakave bolezni (sekundarne levkemije), ionizirajoče sevanje, Downov sindrom (20-krat pogosteje), izpostavljenost benzenu. Najpogostejše so pri mladih (15–25 let) in zelo starih (nad 80 let) (4, 5). Akutna limfoblastna levkemija (ALL) nastane zaradi transformacije ter pomnoževanja nezrelih celic limfocitne vrste, akutna mieloična

levkemija (AML) pa nastane zaradi povečanega nastajanja nezrelih mieloičnih celic (blastne celice). V obeh primerih novonastale rakaste celice izpodrivajo zdrave, kar posledično povzroči citopenije ter s tem povezane zaplete (anemija, okužbe, krvavitve ...).
Pri kronični mieloični levkemiji (KML) pride do povečanega nastajanja celic mieloične vrste, ki svojo funkcijo in dozorevanje ohranijo. Kronična limfocitna levkemija (KLL) je najpogostejša levkemija odraslih. Prihaja do povečanega nastajanja monoklonalnih zrelih limfocitov, ki se kopičijo v krvi in v organih limfatičnega sistema. (1, 2, 3)

Simptomi in znaki

Limfom

V večini primerov je prvi znak bolezni povečanje bezgavk in pojav B simptomov (nepojasnjena vročina, nočno potenje, izguba telesne teže). Na otip so bezgavke neboleče, čvrsto elastične in premakljive. Povečane bezgavke lahko povzročajo simptome glede na lokalizacijo: če se povečajo v mediastinumu, lahko bolnik oteženo diha, suho kašlja ali povzročijo sindrom zgornje vene kave. Če so povečane v trebuhu, lahko povzročajo bolečine, retenco urina ali obstipacijo. Otipamo lahko povečano vranico. Bolnik je lahko nagnjen k okužbam zaradi levkopenije, lahko ima simptome anemije ter trombocitopenijo s posledičnimi krvavitvami. (1, 3, 4)

Levkemije

Akutne (mieloična, limfoblastna) levkemije

Akutne levkemije spremljajo nenadne, dokaj hitro nastale klinične težave. Redko tožijo bolniki o težavah, ki trajajo dlje kot mesec dni. Simptomi in znaki sledijo patofiziološkemu dogajanju. Bolniki se pritožujejo zaradi simptomov anemije, kot so oslabelost, napredujoča nemoč, slabša fizična zmogljivost, težka sapa (najprej ob naporu, nato pa že v mirovanju), vrtoglavice in palpitacije. S kliničnim pregledom lahko odkrijemo bledico kože in vidnih sluznic. Zaradi trombocitopenije na koži telesa in vidnih sluznicah odkrijemo petehije, sufuzije in mokro purpuro. Bolniki lahko krvavijo iz sluznic dihal, prebavil, v očesno ozadje, pri ženskah v rodnem obdobju je lahko prvi znak obilna menstrualna ali izvenciklična krvavitev, ki se ne ustavi. Pri pregledu lahko najdemo nabrekle (hipertrofirane) dlesni. Pogosto v sklopu kliničnega pregleda otipamo povečana jetra in vranico, prav tako povečane bezgavke. Pozorni moramo biti na sindrom zgornje vene kave (nujno stanje). Pri moških ne smemo pozabiti pregledati testisov. Levkopenijo in nevtropenijo pogosto spremlja okužba, ki je lahko prvi znak bolezni, lahko v obliki septičnega šokovnega stanja. Pozorni moramo biti na znake diseminirane intravaskularne koagulacije, ki je značilna za akutno promielocitno levkemijo. (4, 5)

Kronična mieloična levkemija

Tretjina bolnikov je ob odkritju bolezni brez težav, velikokrat jo odkrijemo zgolj naključno ob rutinskem pregledu krvne slike. V preostalih primerih so prisotni splošni simptomi, kot so utrujenost, hujšanje, nočno potenje, dispneja, pogoste okužbe. V statusu pri 75 % bolnikov najdemo povečano vranico. Ugotavljamo lahko bledico kože in sluznic zaradi anemije. Nastanek bolezni je povezan z recipročno translokacijo delov kromosomov 9 (gen BCR) in 22 (gen ABL) s posledičnim novim združenim genom BCR-ABL. Potek KML lahko delimo na 3 obdobja. Prvo je kronično obdobje bolezni, ki, v kolikor ga ne zdravimo s sodobnimi zdravili, traja 4–6 let. Temu sledi obdobje

pospešenega poteka bolezni (6–12 mesecev), ki v končnem obdobju bolezni preide v blastno preobrazbo in se kaže s klinično sliko akutne levkemije. Danes je standard zdravljenja terapija z inhibitorji tirozinske kinaze in v večini primerov bolniki dosegajo življenjsko dobo zdrave populacije. (4, 5)

Kronična limfocitna levkemija

Pri KLL so simptomi podobni KML, pogosteje pa opazimo povečane bezgavke. (4)

Diagnostika

Pri bolnikih, pri katerih sumimo na limfom ali levkemijo, se najprej odločimo za pregled krvne slike. Naročimo preiskave celotne krvne slike z razmazom, elektrolite, vključno s kalcijem in fosfatom, jetrne encime, ledvične retente, vnetne parametre in teste hemostaze. Rezultati laboratorijskih preiskav lahko usmerijo v smer morebitne maligne krvne bolezni. V primeru limfomov lahko najdemo patološko krvno sliko z zmanjšanjem števila levkocitov, trombocitov in/ali koncentracije hemoglobina v krvi, lahko pa tudi samo povečano število patoloških limfocitov v krvni sliki (atipični limfociti). V primeru akutnih levkemij lahko ugotovimo v diferencialni krvni sliki nezrele (blastne) celice v periferni krvi. Hitrost sedimentacije eritrocitov je pogosto močno povišana. Jetrni testi nam lahko pokažejo razširjenost bolezni. Nizek serumski albumin in povišana aktivnost laktat dehidrogenaze sta neugodna napovedna kazalnika. Zmanjšana je lahko koncentracija glukoze, saj jo za svojo rast porabljajo blastne celice. Prisotna je lahko hipokaliemija in hipofosfatemija. V testih hemostaze lahko zasledimo znake diseminirane intravaskularne koagulacije (APL). Dokončno diagnozo levkemije potrdijo citološki pregled kostnega mozga in določitev imunofenotipa, nadaljnje citogenetske ter molekularno genetske preiskave. Za opredelitev limfoma je v večini primerov potrebna histološka verifikacija bezgavke (ekstirpacija), kostnega mozga ali drugega prizadetega tkiva. Za oceno razširjenosti limfomov uporabljamo slikovno diagnostiko (rentgenske preiskave prsnega koša, ultrazvok trebuha, računalniško tomografijo ali magnetno resonanco vratu, prsnega koša in trebuha, PET-CT). Omenjene slikovne preiskave v primeru levkemij niso nujno potrebne. V večini primerov se diagnostika izvaja hospitalno na ustreznem oddelku. (2, 4, 6)

Diferencialna diagnostika

Diferencialna diagnoza limfoma in levkemije je široka. Izključiti moramo druga podobna stanja, ki lahko povzročijo podobne simptome, kot so infekcijske bolezni, npr. okužba s HIV, tuberkuloza, sifilis, toksoplazmoza, citomegalovirus, infekcijska mononukleoza, druga onkološka obolenja, anemija zaradi drugega vzroka, mielofibroza, sarkoidoza, serumska bolezen (4, 6), kar pa ni stvar urgentne obravnave bolnika.

Kdaj postaviti sum?

V urgentnem centru lahko postavimo sum na levkemijo ali limfom pri bolnikih s povečanimi bezgavkami, še posebej na vratu, nadključnični kotanji in pazduhah, s povečanimi jetri ali vranico, pri katerih vzroka za to ne moremo pripisati okužbi. Sum postavi tudi navajanje B simptomov, bolniki imajo lahko prisotne znake in simptome anemije, levkopenije, trombocitopenije. V pomoč so nam seveda rezultati laboratorijskih preiskav krvi. (2, 4)

Ukrepanje v urgentnem centru

V primeru obravnave bolnika v urgentnem centru je ključno postaviti sum na eno izmed opisanih obolenj ter v prvi vrsti zdraviti nujna stanja, ki te bolezni spremljajo. Potrebna je zgodnja konzultacija internista – hematologa ali onkologa. V urgentnem centru zdravimo bolnikove simptome/znake. V primeru hude trombocitopenije ter pridruženih krvavitev nadomeščamo trombocite. V primeru anemije le-to korigiramo po konzultaciji s hematologom in po potrebi transfuziologom, saj je občasno potrebno nadomeščanje ustrezno pripravljenih krvnih derivatov (obsevani ali inaktivirani pripravki). V primeru levkostaze je potrebno uvesti vezalec sečne kisline, zagotoviti zadostno hidracijo ter po potrebi po konzultaciji pričeti s citoredukcijo. Prepoznati je potrebno spremljajočo okužbo in po odvzemu kužnin uvesti širokospektralni antibiotik. Urgentno ukrepanje je potrebno v primeru pojava nujnih stanj: sindroma zgornje vene kave, sindroma tumorske lize, srčne tamponade, hiperkalcemije, povečanega intrakranialnega tlaka, septičnega šoka, krvavitev, sindroma hiperviskoznosti, velike tumorske mase, sindroma kavde ekvine. Ukrepanje v teh primerih je opisano v drugih poglavjih tega zbornika.
Specifično zdravljenje limfomov in levkemij je (običajno, ne pa nujno) bolnišnično. Hematološka obolenja so s sodobnimi načini zdravljenja (kemoterapevtsko zdravljenje, radioterapija, imunoterapija, transplantacija matičnih celic, CAR-T tehnologija ...) v visokem deležu ozdravljiva. Način zdravljenja limfomov in levkemij je odvisen od vrste bolezni, bolnikovih pridruženih obolenj, psihofizičnega stanja ter nenazadnje želje bolnika. (6, 7, 8)

Kdaj lahko bolnika odpustimo v domačo oskrbo in kdaj ga moramo hospitalizirati?

Naključno ugotovljene krvne bolezni, ki bolniku ne povzročajo težav in kjer zdravljenje ob ugotovitvi praviloma ne bo potrebno, potrebujejo obravnavo pri usposobljenem specialistu pod stopnjo nujnosti hitro ali redno. Takšne bolnike lahko odpustimo v domačo oskrbo.
V primeru nujnih stanj, ki so najpogosteje posledica zmanjšanega števila krvnih celic, pomanjkanja faktorjev strjevanja krvi ali razrasti novotvorbe, bolnik potrebuje takojšnjo hospitalizacijo ter zdravljenje osnovnih simptomov/znakov oziroma takojšnje zdravljenje osnovne bolezni, ki je vodila do nujnega stanja. Vsa nenujna stanja potrebujejo glede na razširjenost in hitrost nastanka bolezni, starost bolnika in druge pridružene bolezni napotitev v hematološko/onkološko ambulanto. (4, 6)

Najpogostejše pasti in namigi

Pri prvi obravnavi bolnika s sumom na limfom ali levkemijo je potrebno opraviti natančno anamnezo ter klinični status, zabeležiti morebitne povečane bezgavke, vranico in jetra. Febrilna nevtropenija (FN) lahko privede do septičnega šoka v eni uri. Zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom je potrebno takoj po odvzemu ustreznih kužnin. Pri sumu na levkemijo je pomembna krvna slika s krvnim razmazom. V primeru odkritih blastov (nezrelih celic) je nujen pregled testov hemostaze. Ob sumu na akutno promielocitno levkemijo je potrebno zdraviti s transretinojsko kislino (ATRA) čimprej in preprečiti zaplete bolezni vedno pridružene DIK. V primerih velike tumorske mase izvajajo levkoferezo na Zavodu za transfuzijsko medicino v Ljubljani (zelo redko). Z osnovnimi citostatiki je možno zdravljenje v skoraj vseh bolnišnicah v Sloveniji, sodobna terapija je pogosto tudi peroralna in jo bolniki lahko jemljejo doma.

Reference

1. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. CA Cancer J Clin. 2011; 61 (5): 287–314.
2. Košnik M. et al.: Interna medicina. Ljubljana : Littera picta : Slovensko medicinsko društvo, 2011. 1242-1393
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
4. Schaider J, Barkin R, Hayden S, et. al. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult. 5 izd. Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 652-653
5. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. Am Fam Physician. 2002 Dec 1; 66 (11): 2103– 10.
6. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. Emerg Med Clin North Am. 2014 Aug;32(3):579-96
7. Nickson C. Haematological emergencies. LIFTL. Nov 2020. Dosegljivo 27. 6. 2024 na https://litfl.com/haematological-emergencies/
8. Hogan DK, Rosenthal LD. Oncologic emergencies in the patient with lymphoma. Semin Oncol Nurs. 1998 Nov;14(4):312-20

Zapleti transfuzije

Avtor: **Jernej Bernik**[1, 2], dr. med. spec. urgentne medicine
1) Kirurška klinika – UKB, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana;
2) SNMP, ZD Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana

*Mentor: prim. **Irena Bricl**[3], dr. med., spec. transfuzijske medicine*
3) Oddelek za diagnostične storitve, ZTM, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

*Mentor: **Aleksandra Bajt**[4], dr. med., spec. transfuzijske medicine*
4) Center za testiranje krvi dajalcev in Služba za hemovigilanco, ZTM, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Uvod

Kot vsako drugo zdravljenje ima lahko tudi transfuzija neželene učinke oz. zaplete. Še več, pri transfuziji gre pravzaprav za **alogensko transplantacijo tkiva** – krvi. S transfuzijo v telo vnesemo tuje antigene, na katere se le-to odzove s t.i. s transfuzijo povezano imunomodulacijo (*angl. transfusion-related immunomodulation*, TRIM), ki lahko vpliva na pojav zapletov (1). Ti so prisotni v do 20 % vseh transfuzij (2). Večina je blagih, nekateri pa so lahko življenje ogrožajoči. Pri kritično bolnih pacientih je zaplete transfuzije večkrat težko prepoznati, zato je potrebno **skrbno opazovanje** in ovrednotenje vsake spremembe v kliničnem statusu pacienta. Pri vsakem sumu na neželeno transfuzijsko reakcijo so prvi ukrepi enaki: **ustavimo transfuzijo in oskrbimo pacienta ter se posvetujemo s transfuziologom**, ki nam je lahko v veliko pomoč pri obravnavi zapletov transfuzije (2). Po ustrezni obravnavi zapleta se moramo izogniti pogosti napaki – da pacientu v nadaljevanju povsem odrečemo transfuzijo, kljub temu da ima še vedno indikacijo zanjo. Večina reakcij, tudi najbolj nevarnih, je namreč vezana na posamezno enoto krvne komponente. Po ponovnem testiranju[1] lahko tak pacient **varno prejme drugo enoto krvne komponente** (2).

Zaplete transfuzije navadno delimo na imunske in neimunske ter na akutne in odložene. V nadaljevanju so opisani za delo v urgentni ambulanti najpomembnejši zapleti.

Akutni zapleti

Akutna hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. acute hemolytic transfusion reaction,* AHTR)

Akutna hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. acute haemolitic transfusion reaction,* AHTR) je najresnejši zaplet transfuzije z najvišjo stopnjo smrtnosti. Incidenca v zahodnem svetu znaša 0,1–4/100.000 (1, 3). V veliki večini je posledica neskladja v krvni skupini AB0 in je običajno

[1] Potrebna testiranja:
- za transfuzijo koncentriranih eritrocitov in granulocitnih pripravkov: krvna skupina AB0, RhD in K ter navzkrižni preizkus in indirektni Coombsov test. V sklopu obravnave neželenih transfuzijskih reakcij večinoma sledijo še dodatna laboratorijska testiranja.
- za transfuzijo trombocitnih pripravkov in SZP: krvna skupina AB0, RhD in K.

posledica napake pri odvzemu testnega vzorca krvi (t.i. napačna kri v epruveti, *angl. wrong blood in tube,* WBIT), predtransfuzijskih testih ali zamenjave pacientov. Obstoječa protitelesa prejemnika ob stiku z neskladnimi eritrociti dajalca takoj sprožijo intravaskularno hemolizo in uničijo praktično vse transfundirane eritrocite. Resnost reakcije je sorazmerna s količino transfundirane krvi, zato je pri vseh neurgentnih transfuzijah smiselno prvih 15–30 minut nastaviti nizek pretok.

Klinična slika je akutna in je posledica **intravaskularne hemolize**, aktivacije koagulacijske kaskade z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK) in sproščanja vazogenih aminov. Pacient lahko navaja bolečine na vbodnem mestu, v prsnem košu, križu in sklepih, glavobol, slabost, bruhanje, dispnejo, večkrat opišejo občutke smrtne groze (2, 4). Prisotna je hipotenzija, tahikardija, povišana telesna temperatura, mrzlica, lahko bronhospazem, pljučni edem, krvavitev ob koagulopatiji in oligurija. Pri kritično bolnih je lahko zaradi predhodne (hemodinamske) prizadetosti klinična slika zabrisana, zato moramo biti pri teh pacientih še posebej pozorni na spremembe parametrov vitalnih funkcij.

Takoj po postavitvi suma na akutno hemolitično transfuzijsko reakcijo ustavimo transfuzijo. Odvzamemo kri in urin za laboratorijske preiskave, kjer najdemo **hemoglobinemijo** (prosti hemoglobin) in **hemoglobinurijo** (diagnostična kriterija) ter zvišan LDH, znižan haptoglobin, iztirjeno koagulacijo, poslabšanje ledvične funkcije. Pacientu odvzamemo vzorec krvi za ponovitev predtransfuzijskih preiskav in ga skupaj s preostankom enote in transfuzijskim sistemom pošljemo transfuzijski službi, ki bo potrdila **neskladnost krvi** in s tem diagnozo. V tem času korigiramo posledice reakcije: v primeru hipotenzije nadomeščamo tekočine s kristaloidi in po potrebi uvedemo vazopresor, koagulopatijo s krvavitvami korigiramo s sveže zmrznjeno plazmo (SZP), s tekočinami in diuretikom vzdržujemo diurezo. (2, 4)

Vročinska nehemolitična transfuzijska reakcija (*angl. febrile non-hemolytic transfusion reaction*, FNHTR)

Vročinska nehemolitična transfuzijska reakcija (*angl. febrile non-hemolytic transfusion reaction,* FNHTR) je najpogostejša (do 20 % vseh transfuzij) in najmanj nevarna transfuzijska reakcija (2, 3). Definirana je kot dvig telesne temperature **med ali do 4 ure** po transfuziji za **≥ 1 °C** v odsotnosti drugega dejavnika, ki bi pojasnil povišano telesno temperaturo (npr. okužba, hemoliza). Največkrat je posledica bodisi prejemnikovih protiteles proti levkocitom, ki so nastala ob predhodni transfuziji, nosečnosti ali transplantaciji, bodisi citokinov, ki so se izločili iz celic med hrambo krvne komponente.

Klinična slika variira od blagega dviga telesne temperature do visoke vročine z glavobolom, mialgijo, tahikardijo, dispnejo in bolečinami v prsih. Hujša klinična slika je lahko **podobna kot pri AHTR**, zato v začetku ravnamo povsem enako: ustavimo transfuzijo, ki jo skupaj z novim vzorcem pacientove krvi pošljemo transfuzijski službi, odvzamemo kri in urin za laboratorijske preiskave in hemokulture ter iščemo znake AHTR in sepse, ki pa jih ne potrdimo.

Reakcija je samoomejujoča, povišano telesno temperaturo lajšamo z antipiretikom. Previdnejši moramo biti pri pacientih s srčno-žilnimi boleznimi in pri krhkih pacientih, ki reakcijo težje kompenzirajo. Pacienti z vročinsko nehemolitično reakcijo v anamnezi lahko pri naslednjih transfuzijah prejmejo **antipiretik** kot premedikacijo. V mnogih državah, vključno s Slovenijo, imajo vsi eritrocitni pripravki standardno **odstranjene levkocite** (število levkocitov v krvni komponenti zmanjšano na $< 1 \times 10^6$), s čimer je za okoli 10-krat zmanjšana možnost reakcije. V pripravku pa še vedno ostanejo med hrambo sproščeni citokini, ki lahko povzročijo FNHTR. (2, 3, 5)

Alergijska transfuzijska reakcija (*angl. allergic transfusion reaction*, ATR)

Alergijska transfuzijska reakcija (*angl. allergic transfusion reaction,* ATR) lahko poteka kot blaga **urtikarija**, pa vse do klinične slike **bronhospazma in anafilaksije**. Simptomi se večinoma pojavijo **v nekaj minutah** po začetku transfuzije, najkasneje pa **v 4 urah** (5). Gre za alergijsko reakcijo prejemnikovih protiteles proti plazemskim proteinom dajalca. V blagih primerih ne najdemo drugih znakov razen urtikarije. Če je zdravljenje z **antihistaminikom** uspešno, nadaljujemo s transfuzijo. Pacient z znano urtikarijo ob transfuziji lahko prejme antihistaminik **profilaktično**. (2, 4).

Anafilaksija je večinoma idiopatska. Redko jo sprožijo prejemnikova protitelesa anti-IgA, usmerjena proti IgA dajalca pri pacientih s pomanjkanjem lastnih IgA[2] (5). Ukrepamo kot pri anafilaksiji zaradi drugih vzrokov: apliciramo **adrenalin**, tekočine, kisik, antihistaminik, kortikosteroid, seveda **prekinemo tudi transfuzijo**. Pri naslednjih transfuzijah uporabljamo **oprane eritrocite in plazmo dajalcev s pomanjkanjem IgA**. (2, 4)

S transfuzijo povezana volumska preobremenitev (*angl. transfusion-associated circulatory overload*, TACO)

S transfuzijo povezana volumska preobremenitev (*angl. transfusion-associated circulatory overload,* TACO) je **najpogostejša respiracijska neželena transfuzijska reakcija** (6). V odvisnosti od preučevane skupine pacientov, znanja lečečih zdravnikov in načina zbiranja hemovigilančnih podatkov se incidenca TACO giblje med 1 % in 5,5 %. Pogosto ostane neprepoznan in/ali neprijavljen. Ne le da pacienti s TACO potrebujejo intenzivnejše zdravljenje in daljšo bolnišnično oskrbo, v zadnjih letih je tudi **najpogostejši vzrok za s transfuzijo povezano umrljivostjo** v državah z razvito transfuzijsko službo (7). Smrtnost TACO dosega 6,5 % (8).

Nastane **med ali v 12 urah** po transfuziji zaradi nenadnega povečanja znotrajžilnega volumna. Najbolj so ogroženi pacienti z **omejeno kardiovaskularno rezervo**, to so majhni otroci in starostniki, normovolemični pacienti s hudo kronično kompenzirano anemijo ter tisti z boleznimi srca in ledvic (2, 4–6). Za TACO je značilna klinična slika **pljučnega edema z dispnejo in hipoksemijo**, ki ga zdravimo z diuretiki, kisikom ter mehansko podporo dihanju, če je to potrebno. Večkrat je prisotna **hipertenzija**, prisotni so znaki **hipervolemije**. **NT-proBNP** je navadno povišan (za več kot 1,5-kratnik predtransfuzijske vrednosti). Najboljša preventiva je identifikacija pacientov z dejavniki tveganja za TACO in njim prilagojena volumen in hitrost transfuzije (4 ure za eno enoto) ter predpis diuretika furosemida po presoji lečečega zdravnika (2, 4–7). Primerjava s TRALI je podana v tabeli 1.

S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl. transfusion-related acute lung injury,* TRALI)

S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl. transfusion-related acute lung injury*, TRALI) je redka, a nevarna transfuzijska reakcija z **visoko stopnjo smrtnosti** (do 6 %) (4). Po uvedbi ukrepov za omejevanje je v zahodnem svetu od sredine prejšnjega desetletja na 2. mestu za TACO po številu s transfuzijo povezanih smrti (6). Definirana je kot akutna poškodba pljuč z **obojestranskim pljučnim edemom in hipoksemijo**, ki se pojavi **med oz. do 6 ur** po transfuziji, brez jasnega drugega razloga za akutno poškodbo pljuč. Mehanizem nastanka je kompleksen in ni povsem

[2] Pomanjkanje IgA je prisotno pri približno 1 : 700 potomcev Evropejcev, vendar redko tvorijo protitelesa anti-IgA.

raziskan, trenutno je sprejet model dveh zadetkov, kjer gre za kombinacijo preeksistentne aktivacije pljučnega endotela in nevtrofilcev (različni stresorji, npr. okužba, operacija, masivna transfuzija ipd.) ter transfuzijo imunskih in citokinskih dejavnikov v krvnih komponentah (še posebej protiteles dajalcev proti HLA I in II ter človeškim nevtrofilnim antigenom (*angl. human neutrophil antigens*, HNA)), ki na koncu privedejo do migracije nevtrofilcev v pljuča in njihove degranulacije (2, 4, 5). Največkrat se pojavi med transfuzijo **sveže zmrznjene plazme (SZP) ali trombocitnih pripravkov**, zelo redko pri transfuziji eritrocitov. (3)

Pri pacientu se razvije klinična slika, podobna sindromu akutne dihalne stiske (*angl. acute respiratory distress syndrome*, ARDS) s hipoksemijo in na rentgenogramu prsnih organov vidnimi obojestranskimi infiltrati pljuč. Lahko so prisotne hipotenzija, povišana telesna temperatura in prehodna levkopenija. (2, 4)

Zaplet je v osnovi samoomejujoč in izzveni v 48–96 urah. Ima boljšo prognozo, kot jo je pričakovati pri drugih vzrokih ARDS, seveda pa moramo ob nastanku odločno ukrepati. Takoj **odstranimo transfuzijo** in pričnemo z **respiratorno podporo**, kar lahko pomeni tudi intubacijo in mehansko ventilacijo. Pri TRALI gre za **nekardiogeni pljučni edem**, ki ga moramo z gotovostjo ločiti od pljučnega edema pri TACO, saj lahko intenzivna diuretična terapija TRALI poslabša. TRALI in TACO sta lahko prisotna sočasno, diuretike uporabimo le v primeru hipervolemije (2, 5). Primerjava med TRALI in TACO je povzeta v tabeli 1. Po doslej objavljenih raziskavah kortikosteroidi ne izboljšajo izida zdravljenja TRALI (5).

Tako v svetu kot pri nas je izključitev žensk iz sheme dajalcev plazme za klinično uporabo in afereznih trombocitov močno znižala pojavnost TRALI (5).

Tabela 1: **Primerjava kliničnih značilnosti TRALI in TACO**. Prirejeno po (3, 5).

Značilnost	**TRALI**	**TACO**
Telesna temperatura	lahko povišana	normalna, v 1/3 primerov povišana
Krvni tlak	znižan	povišan
Akutna dispneja	da	da
Vratne vene	normalne	lahko prekomerno polnjene
Avskultacija	inspiratorni poki	inspiratorni poki, S3 srčni ton
RTG pc	difuzni obojestranski infiltrati	difuzni obojestranski infiltrati
EF	normalen, znižan	znižan
VCI	ozka, redkeje široka	široka, ne kolabira med vdihom
Tekočinska bilanca	pozitivna, ničelna, negativna	pozitivna
Odziv na diuretik	brez odziva, blag	dober
Levkociti – število	prehodna levkopenija	normalno
NT-proBNP	normalen	zvišan

Kratice: TRALI – s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl. transfusion-related acute lung injury*); TACO – s transfuzijo povezana volumska preobremenitev (*angl. transfusion-associated circulatory overload*); RTG pc – rentgenogram prsnih organov; EF – iztisni delež srca (*angl. ejection fraction*); VCI – spodnja vena kava (*lat. vena cava inferior*)

S transfuzijo povezana dispneja (*angl. transfusion-associated dyspnea*, TAD)

S transfuzijo povezana dispneja (*angl. transfusion-associated dyspnea,* TAD) je tretja respiracijska transfuzijska reakcija. Pojavi se **v prvih 24 urah** po transfuziji. Klinična slika je v večini primerov blaga in se je ne da pojasniti s pacientovo osnovno boleznijo ali pridruženimi kroničnimi boleznimi, ne moremo pa je opredeliti niti kot TACO ali TRALI. Klinična slika obsega dispnejo, tahikardijo, hipertenzijo, dvig telesne temperature za ≥ 1,5 ° C ter slabo počutje pacienta. Zdravljenje večinoma ni potrebno. (6)

S transfuzijo povezana bakterijska okužba oz. sepsa (*transfusion-transmitted bacterial infection,* TTBI)

S transfuzijo povezana bakterijska okužba oz. sepsa (*angl. transfusion-transmitted bacterial infection*, TTBI) je v modernem svetu redek zaplet transfuzije (1 na 1.000.000 enot koncentriranih eritrocitov) in je posledica bodisi **bakteriemije** pri dajalcu v času odvzema bodisi **kontaminacije** pri odvzemu, predelavi ali transfuziji krvne komponente. V enotah koncentriranih eritrocitov je največkrat prisotna bakterija *Yersinia enterocolitica*, ki dobro uspeva v hladnih, z železom bogatih okoljih. Smrtnost je 60 % (4). Trombocitni pripravki imajo višjo incidenco kontaminacije (1 na 1.000–2.000 enot), saj so hranjeni pri višji temperaturi (22 ° ± 2 °C) (4). V izogib okužbam je pri nas večina izdanih **pripravkov trombocitov patogensko inaktiviranih s psoralenom**. Postopek patogenske redukcije z metodo z amotosalenom in UVA osvetljevanjem omogoča inaktivacijo patogenov in levkocitov, s čimer se zmanjša možnost prenosa s transfuzijo povezane okužbe in s transfuzijo povezane bolezni presadka proti gostitelju (TA-GVHD) (9). Pri pacientu med ali neposredno po transfuziji opazimo hudo mrzlico, bruhanje, abdominalne krče, postanejo hipotenzivni, šokirani, pojavi se ledvična odpoved in DIK. Ob sumu na sepso takoj ustavimo transfuzijo, odvzamemo pacientu kri za **hemokulture** in uvedemo **hemodinamsko podporo** ter **širokospektralni antibiotik**. Nujno je **nemudoma obvestiti transfuzijsko službo** o sumu na s transfuzijo povzročeno sepso, da le-ta odpokliče vse iz tega odvzema pripravljene krvne komponente. Za potrditev diagnoze je potrebno prisotnost istega povzročitelja dokazati tudi v preostanku enote krvne komponente.

Elektrolitske motnje

Elektrolitske motnje so redke. Zaradi velikih volumnov transfundiranih krvnih komponent ali spremenjene eliminacije pri prejemniku lahko pride do hipokalciemije ter hipo- in hiperkaliemije. **Citrat**, ki v krvnih komponentah služi kot antikoagulant, kelira kalcij. Klinični pomen tega procesa je večinoma zanemarljiv, izjemoma lahko nastopi **hipokalciemija**, kadar je ob masivni transfuziji preobremenjen metabolizem v jetrih prejemnika, še posebej pri pacientih z boleznimi jeter. Citrat se v jetrih metabolizira v bikarbonat, kar vodi v alkalemijo in posledično prehod kalija v celice ter **hipokaliemijo**. Pogosteje se srečamo s t.i. citratno toksičnostjo ob afereznih odvzemih pri dajalcih. Tekom hrambe enot eritrocitov pri nizkih temperaturah ionske črpalke slabo delujejo, zato kalij počasi uhaja v ekstracelularni prostor. Transfuzija dlje hranjenih enot eritrocitov lahko v redkih primerih povzroči pri novorojenčkih ali pacientih z boleznimi ledvic **hiperkaliemijo**, zato se za novorojenčke izdaja do 5 dni stare enote eritrocitov. (2–4, 9)

Odloženi zapleti

Odložena hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. delayed hemolytic transfusion reaction*, DHTR)

Odložena hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. delayed hemolytic transfusion reaction*, DHTR) nastane zaradi reakcije IgG protiteles proti antigenom na eritrocitih dajalca. Navadno je posledica predhodne senzibilizacije prejemnika zaradi transfuzije, nosečnosti ali transplantacije, vendar so titri teh protiteles prenizki, da bi jih odkrili s predtransfuzijskim testiranjem. Po ponovnem stiku s tujimi antigeni na transfundiranih eritrocitih titri protiteles porastejo in z nekajdnevnim do nekajtedenskim zamikom sprožijo **ekstravaskularno hemolizo** v organih retikuloendotelijskega sistema (vranica, jetra). (2, 4)

Klinična slika je običajno blaga in vključuje vročino in mrzlico, lahko zlatenico in odsoten porast vrednosti hemoglobina oz. vztrajajočo anemijo ob kontrolnih izvidih. Ker gre za ekstravaskularno hemolizo, hemoglobinemija in hemoglobinurija nista prisotni. (2, 4)

S transfuzijo povezana bolezen presadka proti gostitelju (*angl. transfusion-associated graft versus host disease*, TA-GVHD)

S transfuzijo povezana bolezen presadka proti gostitelju (*angl. transfusion-associated graft versus host disease*, TA-GVHD) je redka in življenje ogrožajoča reakcija z visoko smrtnostjo (preko 90 %) (4). Pojavi se predvsem pri imunokompromitiranih pacientih, še posebej pacientih z levkemijo ali limfomom. Nedavna kemoterapija tveganje še poveča (4). **Transfundirani limfociti** se v odsotnosti obrambe ob stiku s prejemnikovimi antigeni namnožijo in napadejo prejemnikove celice in tkiva. Simptomi se navadno pojavijo **3–30 dni po transfuziji** in vključujejo povišano telesno temperaturo, mrzlico, eritematozen izpuščaj, drisko, hepatopatijo in pancitopenijo. Edino učinkovito zdravljenje je **transplantacija kostnega mozga**. Večina pacientov umre zaradi koagulopatije ali okužbe. Pri ogroženih pacientih je zato ključnega pomena, da prejemajo **eritrocite z odstranjenimi levkociti, ki so dodatno obsevani**.

Prenos povzročiteljev okužb s transfuzijo

Tveganje za prenos **virusnih okužb** s transfuzijo je z napredovanjem tehnologije in natančnim testiranjem dajalcev drastično upadlo. Ocenjeno tveganje za prenos virusa hepatitisa C in virusa človeške imunske pomanjkljivosti (*angl. human immunodeficiency virus*, HIV) je 1 na 1.000.000–2.000.000 transfuzij, virusa hepatitisa B pa 1 na 200.000–500.000 transfuzij. Citomegalovirus (CMV) se prav tako lahko prenaša s transfuzijo, vendar tveganje zmanjšujemo z odstranjevanjem levkocitov iz krvnih pripravkov. Pacientom iz ogroženih skupin (intrauterine transfuzije, nosečnice, novorojenci) se zagotavlja testirano CMV-seronegativno kri. (2, 4)

V Sloveniji vsako odvzeto enoto krvi testiramo na prisotnost:

- virusa človeške imunske pomanjkljivosti (**HIV**),
- hepatitis B virusa (**HBV**),
- hepatitis C virusa (**HCV**),
- in bakterije ***Treponema pallidum*** (povzročiteljica sifilisa).

Še večjo varnost preskrbe s krvjo se doseže s presejalnim testiranjem odvzetih enot krvi dajalcev z metodami za neposredno ugotavljanje prisotnosti virusov (*angl. nucleic acid techniques*, NAT). Z uporabo teh metod se je močno skrajšalo diagnostično okno (tj. obdobje od trenutka okužbe do pojava označevalcev okužbe), saj okužbo zaznajo bistveno prej, preden se pojavijo posredni serološki označevalci okužb. NAT je izjemno občutljiva metoda, ki zazna tudi takšne okužbe, pri katerih gre za nizko virusno breme (10). Če so izpolnjeni pogoji (potrjena okužba z virusom pri ljudeh ali živalih ali dokaz kroženja virusa pri komarjih), s to metodo v sezoni aktivnosti komarjev (od maja do novembra) v Sloveniji testiramo vse enote krvi še na prisotnost RNA virusa Zahodnega Nila (*angl. West Nile virus,* **WNV**) (11).

Transfuzijski zapleti pri masivni transfuziji

Masivna transfuzija je definirana kot transfuzija, pri kateri se v 24 urah zamenja ves volumen krvi pacienta. Za odraslega to pomeni približno 10 enot koncentriranih eritrocitov (KE) z vsemi ostalimi danimi tekočinami (kristaloidi, koloidi, SZP, trombociti). O masivni transfuziji govorimo tudi pri transfuziji več kot 4 enot KE znotraj ene ure. Pri masivni transfuziji lahko pride do katerega koli transfuzijskega zapleta:

- elektrolitske motnje (hipokalciemija, hipo- in hiperkaliemija)
- TACO
- TRALI
- AHTR
- FNHTR
- alergijske reakcije

Zapleti so pri masivni transfuziji **bolj izraženi**, saj navadno vsa enota krvne komponente steče, preden se zaplet klinično manifestira. Poleg tega je ob velikem zamenjanem volumnu pacientove krvi težko retrogradno ugotavljati kompatibilnost krvnih pripravkov, saj je pacientove lastne krvi malo ali celo nič. Zato se svetuje, da se **pred** izvedbo protokola masivne transfuzije odvzame dovolj vzorca pacientove krvi za morebitne naknadne preiskave.

Ker so krvni pripravki hlajeni, masivna transfuzija še dodatno prispeva k **hipotermiji**, ki je neodvisen neugoden napovedni dejavnik za koagulopatijo, večorgansko odpoved in smrt. Pri počasnih transfuzijah je ta učinek zanemarljiv. Če je oz. takoj ko je možno, krvne pripravke pri masivni transfuziji segrejemo. Pri ogrevanju temperatura krvne komponente ne sme preseči 37 °C, saj višja temperatura lahko povzroči hemolizo celic, transfuzija take komponente pa diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK) in šok pri pacientu. (3)

Incidenca transfuzijskih reakcij v Sloveniji

V Sloveniji je incidenca neželenih transfuzijskih reakcij najverjetneje primerljiva s preostalim razvitim svetom, vendar hemovigilančne službe prejmejo manj prijav. Nekatere reakcije (TRALI, TA-GVHD ipd.) so zaradi skrbnega nadzora, izbire dajalcev in naprednih tehnologij pri pripravi krvnih komponent postale tako redke, da v zadnjih letih ne beležimo nobenega primera. Kljub vsem ukrepom nacionalna Služba za hemovigilanco še vedno nekajkrat letno ugotovi in poroča Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) o hudih neželnih dogodkih transfuzij krvnih komponent, namenjenih drugim pacientom. V večini primerov je šlo za transfuzije enot eritrocitov identične ali skladne krvne skupine, ki so minile brez zapletov. Leta 2023 pa je pacient

med operacijo prejel 2 enoti AB0 neskladne krvi, ki je bila namenjena pacientki druge krvne skupine. Umrl je zaradi kirurško nerešljivih zapletov osnovne bolezni. (12–21)

Pri nas so podobno kot drugod v zahodnem svetu najštevilčnejše nenevarne vročinske nehemolitične reakcije (FNHTR) in alergične reakcije (ATR). TACO je z incidenco 7,56/100.000 izdanih enot krvnih komponent na 1. mestu med hudimi neželenimi transfuzijskimi reacijami, torej nevarnimi zapleti transfuzijskega zdravljenja. Podatki o incidenci neželenih transfuzijskih reakcij nacionalne Službe za hemovigilanco za desetletno obdobje (2014–2023) so prikazani v tabeli 2. (12–21)

Tabela 2: **Incidenca neželenih transfuzijskih reakcij v Sloveniji 2014–2023.** Povzeto po (12-21).

Transfuzijska reakcija	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Skupaj	1/100.000 enot
Hemoliza	1	2	0	0	2	1	0	1	3	1	11	1,01
TRALI	1	0	0	0	0	0	3	2	1	0	7	0,65
TACO	8	5	11	5	8	3	7	12	12	11	82	7,56
Alergija	58	53	51	34	35	39	21	34	17	27	369	34,03
Anafilaksija	3	0	4	0	1	0	1	0	3	2	14	1,29
FNHTR	38	53	60	38	47	36	36	50	29	34	421	38,83
Sepsa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,09
Virusna okužba	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	6	0,55
Hipotenzija	1	3	0	0	3	3	1	3	3	1	18	1,66
Dispneja	1	1	1	1	0	2	0	0	0	2	8	0,74
Drugo	5	1	0	2	1	0	0	0	0	2	11	1,01
Skupaj reakcij	119	119	129	81	97	84	69	102	68	80	948	87,43
Skupaj izdanih enot	116545	115857	120986	115481	107941	103242	97075	102176	102686	102259	1084248	

Opombe: Hemoliza – AHTR (akutna hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. acute hemolytic transfusion reaction*)) + DHTR (odložena hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. delayed haemolytic transfusion reaction*)); DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija; SZP – sveže zmrznjena plazma; FNHTR – vročinska nehemolitična transfuzijska reakcija (*angl. febrile non-hemolytic transfusion reaction*); TRALI – s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl. transfusion-related acute lung injury*); TACO – s transfuzijo povezana volumska preobremenitev (*angl. transfusion-associated circulatory overload*); TA-GVHD – s transfuzijo povezana bolezen presadka proti gostitelju (*angl. transfusion-associated graft versus host disease*)

Zaključek

Zapleti transfuzijskega zdravljenja so večinoma blagi. V redkih primerih pa pride do življenje ogrožajočih stanj, pri katerih je potrebno odločno ukrepanje. Ker je v začetku klinična slika več transfuzijskih reakcij lahko enaka (tabela 3), je smiselno vedno pristopiti, kot da gre za potencialno resno stanje in ukrepati enako:

- prekinemo transfuzijo;
- spremljamo vitalne funkcije in izvajamo podporno zdravljenje hipo- ali hipervolemije, respiracijske insuficience, skrbimo za diurezo;
- odvzamemo kri in urin za laboratorijske preiskave, po presoji še vzorec krvi pacienta za mikrobiološke preiskave;

- odvzamemo vzorec krvi pacienta in preostanek transfundirane krvne komponente skupaj s transfuzijskim sistemom pošljemo transfuzijski službi;
- po ponovnem testiranju nadaljujemo s transfuzijo z drugo enoto krvnega pripravka, če pacient transfuzijo še potrebuje.

Pri prizadetih pacientih so lahko prve spremembe subtilne, zato je ključno, da **pred transfuzijo izmerimo vitalne parametre** (krvni tlak, pulz, SpO_2, telesna temperatura), ki nam služijo kot izhodišče. Resni transfuzijski zapleti se vedno kažejo s spremembo vsaj enega od vitalnih parametrov.

Tabela 3: **Prekrivanje simptomov in znakov pri transfuzijskih reakcijah**. Povzeto po (3).

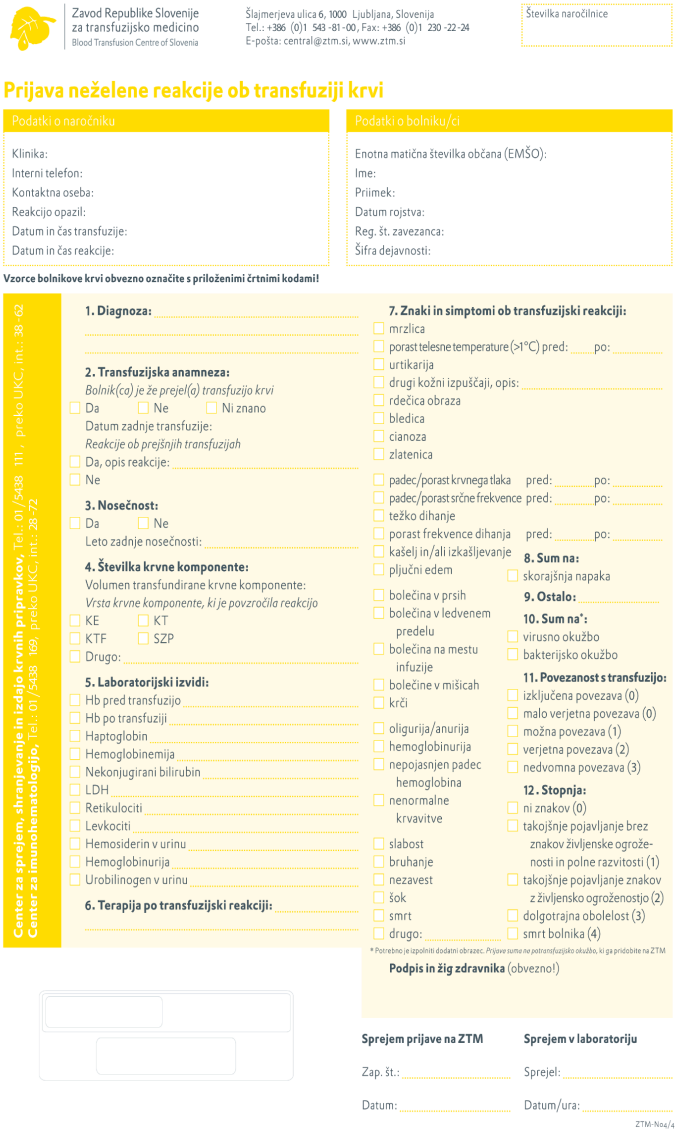
Simptom, znak	Možna transfuzijska reakcija	Tveganje glede na krvno komponento
Vročina, mrzlica	• FNHTR • sepsa • AHTR • TRALI	trombociti (sepsa!) > KE > SZP
Urtikarija, pruritus	• alergična reakcija • anafilaksija	SZP > trombociti > KE
Dispneja	• TACO • TRALI • TAD • anafilaksija	vse krvne komponente
Hipotenzija	• sepsa • AHTR • TRALI • anafilaksija	trombociti (sepsa!) > SZP > KE

Kratice: FNHTR – febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija (*angl. febrile non-hemolytic transfusion reaction*); AHTR – akutna hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. acute hemolytic transfusion reaction*); TRALI – s transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (*angl. transfusion-related acute lung injury*); TACO – volumska preobremenitev (*angl. transfusion-associated circulatory overload*); TAD – s transfuzijo povezana dispneja (*angl. transfusion-associated dyspnea*); KE – koncentrirani eritrociti; SZP – sveže zmrznjena plazma

Vsako transfuzijsko reakcijo je potrebno prijaviti **službi za hemovigilanco** transfuzijskega zavoda ali transfuzijskega centra, ki je izdal krvno komponento. Temu je namenjen poseben obrazec rumene barve *Prijava neželene reakcije ob transfuziji krvi* (slika 1).

Povzetek neželenih transfuzijskih reakcij in ukrepov pri posamezni reakciji je predstavljen v tabeli 4.

Slika 1: **Obrazec za prijavo neželene transfuzijske reakcije** (vir: Zavod RS za transfuzijsko medicino)



Zavod Republike Slovenije
za transfuzijsko medicino
Blood Transfusion Centre of Slovenia

Šlajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana, Slovenija
Tel.: +386 (0)1 543 -81 -00, Fax: +386 (0)1 230 -22 -24
E-pošta: central@ztm.si, www.ztm.si

Številka naročilnice

Prijava neželene reakcije ob transfuziji krvi

Podatki o naročniku

Klinika:
Interni telefon:
Kontaktna oseba:
Reakcijo opazil:
Datum in čas transfuzije:
Datum in čas reakcije:

Podatki o bolniku/ci

Enotna matična številka občana (EMŠO):
Ime:
Priimek:
Datum rojstva:
Reg. št. zavezanca:
Šifra dejavnosti:

Vzorce bolnikove krvi obvezno označite s priloženimi črtnimi kodami!

Center za sprejem, shranjevanje in izdajo krvnih pripravkov, Tel.: 01/5488 111 preko UKC, int.: 38 62
Center za imunohematologijo, Tel.: 01/5438 169 preko UKC, int.: 26-72

1. Diagnoza:

2. Transfuzijska anamneza:
Bolnik(ca) je že prejel(a) transfuzijo krvi
☐ Da ☐ Ne ☐ Ni znano
Datum zadnje transfuzije:
Reakcije ob prejšnjih transfuzijah
☐ Da, opis reakcije:
☐ Ne

3. Nosečnost:
☐ Da ☐ Ne
Leto zadnje nosečnosti:

4. Številka krvne komponente:
Volumen transfundirane krvne komponente:
Vrsta krvne komponente, ki je povzročila reakcijo
☐ KE ☐ KT
☐ KTF ☐ SZP
☐ Drugo:

5. Laboratorijski izvidi:
☐ Hb pred transfuzijo
☐ Hb po transfuziji
☐ Haptoglobin
☐ Hemoglobinemija
☐ Nekonjugirani bilirubin
☐ LDH
☐ Retikulociti
☐ Levkociti
☐ Hemosiderin v urinu
☐ Hemoglobinurija
☐ Urobilinogen v urinu

6. Terapija po transfuzijski reakciji:

7. Znaki in simptomi ob transfuzijski reakciji:
☐ mrzlica
☐ porast telesne temperature (>1°C) pred: po:
☐ urtikarija
☐ drugi kožni izpuščaji, opis:
☐ rdečica obraza
☐ bledica
☐ cianoza
☐ zlatenica
☐ padec/porast krvnega tlaka pred: po:
☐ padec/porast srčne frekvence pred: po:
☐ težko dihanje
☐ porast frekvence dihanja pred: po:
☐ kašelj in/ali izkašljevanje
☐ pljučni edem
☐ bolečina v prsih
☐ bolečina v ledvenem predelu
☐ bolečina na mestu infuzije
☐ bolečine v mišicah
☐ krči
☐ oligurija/anurija
☐ hemoglobinurija
☐ nepojasnjen padec hemoglobina
☐ nenormalne krvavitve
☐ slabost
☐ bruhanje
☐ nezavest
☐ šok
☐ smrt
☐ drugo:

8. Sum na:
☐ skorajšnja napaka

9. Ostalo:

10. Sum na*:
☐ virusno okužbo
☐ bakterijsko okužbo

11. Povezanost s transfuzijo:
☐ izključena povezava (0)
☐ malo verjetna povezava (0)
☐ možna povezava (1)
☐ verjetna povezava (2)
☐ nedvomna povezava (3)

12. Stopnja:
☐ ni znakov (0)
☐ takojšnje pojavljanje brez znakov življenske ogroženosti in polne razvitosti (1)
☐ takojšnje pojavljanje znakov z življenjsko ogroženostjo (2)
☐ dolgotrajna obolelost (3)
☐ smrt bolnika (4)

* Potrebno je izpolniti dodatni obrazec. *Prijave suma na potransfuzijsko okužbo, ki ga pridobite na ZTM*

Podpis in žig zdravnika (obvezno!)

Sprejem prijave na ZTM
Zap. št.:
Datum:

Sprejem v laboratoriju
Sprejel:
Datum/ura:

ZTM-No4/4

Tabela 4: **Povzetek neželenih transfuzijskih reakcij**. Povzeto po (5).

Transfuzijska reakcija	Etiologija	Klinična slika	Diagnostika	Terapija in profilaksa
► Akutne transfuzijske reakcije				
Akutna hemolitična transfuzijska reakcija (AHTR)	Najpogosteje AB0 neskladje KE	Vročina, mrzlica, hipotenzija, tahikardija, dispneja, lahko bronhospazem, pljučni edem, krvavitev ob DIK, ledvična odpoved z oligurijo, bolečine v prsnem košu, križu in sklepih ter na vbodnem mestu, glavobol, slabost, bruhanje	Preverjanje podatkov pacienta in KK Vračilo KK + poslati potransfuzijski vzorec prejemnikove krvi transfuzijski službi za potrditev reakcije Laboratorijske preiskave krvi in urina za potrditev hemolize (prosti Hb, LDH, bilirubin, koagulogram, hemoglobinurija, dušični retenti)	Prekinitev transfuzije, tekočine za vzdrževanje krvnega tlaka in diurez, vazopresorji, analgezija, korekcija koagulopatije (trombocitni pripravki, SZP).
Vročinska nehemolitična transfuzijska reakcija (FNHTR)	Levkocitna protitelesa prejemnika ali citokini v KK	Vročina, glavobol, mialgija, tahikardija, dispneja, bolečine v prsih, bruhanje	Preverjanje podatkov pacienta in KK Vračilo KK + poslati potransfuzijski vzorec prejemnikove krvi transfuzijski službi Izključitev hemolize in sepse	Antipiretik (tudi kot premedikacija) KK z odstranjenimi levkociti, oprani eritrociti v primeru hujših reakcij.
Alergijska	Urtikarija: protitelesa prejemnika proti plazemskim proteinom dajalca	Urtikarija, srbečica, pordelost kože, angioedem	Klinična slika	Antihistaminik Ob izboljšanju lahko nadaljujemo s transfuzijo.
	Anafilaksija: idiopatska, lahko protitelesa (npr. anti-IgA) proti plazemskim proteinom	Kot zgoraj + hipotenzija, dispneja, hipoksemija, bronhospazem, stridor, abdominalni krči	Triptaza Lahko preverimo koncetracije IgA, IgE, anti-IgA.	Prekinitev transfuzije, adrenalin, tekočine, kisik, antihistaminik, kortikosteroid. Oprani eritrociti, darovalci s pomanjkanjem IgA.

TACO	Volumska preobremenitev	Hipoksemija, dispneja, ortopneja, respiratorna odpoved, kardiogeni pljučni edem, hipertenzija, glavobol	Izključitev hemolize in TRALI RTG pc, UZ (pljučni edem, hipervolemija) povišan NT-proBNP	Kisik, CPAP, dvig vzglavja, diuretik
TRALI	anti-HLA in/ali anti-HNA dajalca, drugi levkocite aktivirajoči faktorji v KK	Hipoksemija, dispneja, respiratorna odpoved, obojestranski nekardiogeni pljučni edem, hipotenzija, vročina	Izključitev hemolize in sepse ter kardiogenega pljučnega edema (TACO) RTG pc, UZ (obojestranski pljučni edem, odsotnost hipervolemije) Tipiziranje protiteles anti-HLA in anti-HNA	Podporno simptomatsko zdravljenje, vključno z mehansko ventilacijo in vazoaktivno podporo, če je potrebno. Izključitev dajalcev s protitelesi anti-HLA in anti-HNA
TAD	/	Dispneja, tahikardija, hipertenzija, dvig telesne temperature za ≥ 1,5° C	Izključitev hemolize, TRALI in TACO RTG pc, UZ	Večinoma zdravljenje ni potrebno.
Bakterijska okužba	Bakteriemija pri dajalcu ali bakterijska kontaminacija KK	Vročina, mrzlica, distribucijski šok, somnolenca, ALO, bruhanje	Hemokulture (pacientove krvi in KK) Kri za laboratorijske preiskave, vnetni parametri Izključitev hemolize	Tekočine, vazoaktivna zdravila, širokospektralni antibiotik
Hipokalcemija	Hitra transfuzija citratnih KK (masivna transfuzija) Upočasnjen metabolizem citrata	Parestezije, tetanija, aritmije	Vrednosti ioniziranega kalcija (iCa) EKG (podaljšana QT doba)	Nadomeščanje kalcija Začasna prekinitev oz. upočasnitev transfuzije

► Odložene transfuzijske reakcije				
Odložena hemolitična transfuzijska reakcija (DHTR)	Eritrocitna protitelesa pri prejemniku po predhodni senzibilizaciji	Vročina, mrzlica, zlatenica, oslabelost	Vztrajajoča anemija, odsoten porast Hb, povišan bilirubin Ponovitev presejalnih testov za protitelesa	Transfuzija kompatibilnih KE glede na novoodkrita protitelesa
S transfuzijo povezana bolezen presadka proti gostitelju (TA-GVHD)	Dajalčevi limfociti napadejo prejemnikova tkiva	Vročina, mrzlica, eritematozen izpuščaj, driska, hepatopatija in pancitopenija	Biopsija kože HLA skladnost	Imunosupresija Presaditev kostnega mozga HLA skladne komponente, obsevane komponente

Kratice: AHTR – Akutna hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. acute hemolytic transfusion reaction*); KK – krvna komponenta; DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija; SZP – sveže zmrznjena plazma; FNTHR – vročinska nehemolitična transfuzijska reakcija (*angl. febrile non-haemolitic transfusion reaction*); TRALI – s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl. transfusion-related acute lung injury*); TACO – s transfuzijo povezana volumska preobremenitev (*angl. transfusion-associated circulatory overload*); TAD – s transfuzijo povezana dispneja (*angl. transfusion-associated dyspnea*); ALO – akutna ledvična okvara; KE – koncentrirani eritrociti; DHTR – odložena hemolitična transfuzijska reakcija (*angl. delayed hemolytic transfusion reaction*); TA-GVHD – s transfuzijo povezana bolezen presadka proti gostitelju (*angl. transfusion-associated graft versus host disease*)

Reference

1. Long B, Koyfman A. Red blood cell transfusion in emergency department. J Emerg Med, 2016 Apr 51(2):120–130.
2. Coil CJ, Santen SA. Transfusion Therapy. In Tintinalli JE, Stapczynski JS, John Ma O, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1497-1500.
3. Davenport DR, Bluth MH, Benjamin RJ, et al. Hazards of transfusion. In Simon TL, McCullough J, Snyder EL, et al, editors. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. West Sussex: Wiley Blackwell; 2016. p. 583-710.
4. Emery M. Blood and blood products. In Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, editors. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 78-80.
5. Hod EA, Francis RO. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, et al, editors. Technical Manual. Maryland: AABB; 2020. p. 627-657.
6. Marić I, Mlakar P, Bricl I. Respiracijske transfuzijske reakcije. Zdrav Vestn; 2017(86). p. 414-21.
7. Bajt A, Bricl I. TACO – s transfuzijo povezana volumska preobremenitev. Zbornik povzetkov april 2024 strokovnega srečanja Združenja hematologov Slovenije, Združenja za

transfuzijsko medicino Slovenije, Sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji in Hematološkega laboratorijskega združenja; 2024. p. 190-199.
8. Bulle EB, Klanderman RB, Pendergast J, Cserti-Gazdewich C, Callum J, Vlaar APJ. The recipe for TACO: A narrative review on the pathophysiolosy and potential mitigation strategies of transfusion-associated circulatory overload. Blood Rev; 2022(52). 100891.
9. Dolinar U. Nova komponenta krvi: patogensko inaktivirana plazma. Zbornik povzetkov april 2023 strokovnega srečanja Združenja hematologov Slovenije, Združenja za transfuzijsko medicino Slovenije, Sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji in Hematološkega laboratorijskega združenja; 2023. p. 179-182
10. Varni pripravki [internet]. Ljubljana: Zavod za transfuzijsko medicino republike Slovenije. [citirano 29.6.2021]. Dosegljivo na: http://www.ztm.si/krvni-pripravki/varni-pripravki/
11. Pravilnik o obveznem testiranju krvi in komponent krvi, Uradni List RS št. 9/07 in 62/18, Dosegljivo na: https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=PRAV7356
12. Bricl I, Marić I. Hemovigilanca - poročilo 2014. Isis, 2015 Jul (7):56-61.
13. Bricl I, Marić I. Hemovigilanca - poročilo 2015. Isis, 2016 Jul (7):33-40.
14. Bricl I, Marić I. Hemovigilanca - poročilo 2016. Isis, 2017 Okt (10):54-59.
15. Bricl I, Marić I. Poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2017. Isis, 2018 Dec (12):31-33.
16. Bricl I, Marić I. Poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2018. Isis, 2019 Dec (12):42-44.
17. Bricl I, Marić I. Poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2019. Isis, 2020 Dec (12):53-55.
18. Marić I, Bricl I. Hemovigilanca - poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2020. Isis, 2021 Nov (11):48-50.
19. Marić I, Hemovigilanca. Isis, 2023 Jan (1):40-42.
20. Marić I, Bajt A. Hemovigilanca - poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2022. Isis, 2023 Dec (12):44-46.
21. Bajt A, Bricl I. Poročilo Službe za hemovigilanco – leto 2023 v številkah. Zbornik povzetkov april 2024 strokovnega srečanja Združenja hematologov Slovenije, Združenja za transfuzijsko medicino Slovenije, Sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji in Hematološkega laboratorijskega združenja; 2024. p. 209-216.

Nujna stanja v onkologiji in najpogostejši zapleti onkološkega zdravljenja

Avtor: **Ivana Potočnik**[1], dr. med.
1) Urgentni center, SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

*Mentor: **Anita Ridič**[2,3], dr. med., spec. urgentne medicine*
2) SNMP, ZD Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana
3) Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

*Recezent: **asist. dr. Nina Turnšek**[4], dr. med., spec. internistične onkologije*
4) Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Uvod

V Sloveniji vsako leto na novo zaradi raka zboli okoli 16.000 ljudi. Po ocenah stroke pri nas živi že več kot 121.000 ljudi, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza rak. Število ves čas narašča in napoveduje se, da bo v prihodnosti rak vodilni vzrok umrljivosti svetovnega prebivalstva (1). Ob vse večji prevalenci raka se pričakovano povečuje tudi število obiskov urgentnih centrov. Onkološka nujna stanja lahko tako predstavljajo prvo prezentacijo maligne bolezni, zaplet že znanega malignega obolenja ali pa neželeni učinek specifičnega onkološkega zdravljenja. Glede na veliko prevalenco rakave bolezni je prav, da je vsak urgentni zdravnik seznanjen z onkološkimi nujnimi stanji, ustreznimi diagnostičnimi postopki, začetnim ukrepanjem in nadaljnjo obravnavo.

V grobem nujna stanja delimo na metabolna, hematološka, strukturna in neželene učinke specifičnega onkološkega zdravljenja. Nabor stanj je podrobneje prikazan v tabeli 1 (2).

Namen poglavja je predstaviti stanja, ki so značilna za bolnike z malignim obolenjem. Nekatera izmed nujnih stanj se namreč pojavljajo tudi v splošni populaciji in so zato podrobneje opisana v drugih poglavjih (krvavitev iz prebavil/dihal; perforacija črevesja; tamponada srca ...).

Tabela 1: **Pregled onkoloških nujnih stanj** (2)

Zapleti	Vzrok	Klinična slika	Napotitev, konzultacija
METABOLNI			
Hiperkalciemija	MM, rak dojke, ploščatocelični Ca pljuč, ledvic	poliurija, polidipsija, zaprtje, dehidracija, nevrološka simptomatika, aritmije	onkolog, endokrinolog, nefrolog
SIADH	drobnocelični Ca pljuč, Ca pankreasa, Ca jajčnikov, limfom in tumorji OŽS	hiponatriemija, bruhanje, zaprtost, mišična oslabelost	onkolog, nefrolog, paliativni tim
Sindrom tumorske lize	hematološki raki (akutna levkemija, Burkitov limfom), solidni tumorji, onkološka terapija	azotemija, hiperfosfatemija, hiperkaliemija, hipokalciemija, ALO, aritmija, epileptični napad	onkolog, nefrolog, paliativni tim
HEMATOLOŠKI			
Febrilna nevtropenija	kemoterapija, MDS, akutna levkemija	vročina > 38,5 °C, nevtropenija	onkolog, infektolog, paliativni tim
Hiperviskozni sindrom	Waldenstrom makroglobulinemija, MM, levkemija	spontane krvavitve, dispneja, periferna nevropatija, retinalna krvavitev	hematolog, onkolog
STRUKTURNI			
Sindrom zgornje vene cave	pljučni rak, limfom, metastaza tumorjev mediastinuma	edem obraza, polne vratne vene, dispneja	onkolog, torakalni kirurg, paliativni tim
Kompresija hrbtenjače	pljučni rak, MM, limfom, rak dojke, prostate	nenadna bolečina v hrbtenici, huje v ležečem položaju, motorični in senzorični izpadi	onkolog, nevrokirurg, paliativni tim
Maligni perikardialni izliv	rak pljuč, požiralnika, dojke, limfom, levkemija, melanom	dispneja, bolečina v prsih, Beckova triada	onkolog, kardiokirurg, paliativni tim
POVEZANI Z ZDRAVLJENJEM			
Mielosupresija, mukozitis, sindrom roke-noge	kemoterapija	azjede, driska, bruhanje, kužba, izpuščaj, alopecija	onkolog, hematolog gastroenterolog, dermatolog
Radioterapija	radioterapija	dermatitis, srčno-žilna prizadetost, ezofagitis, cistitis, impotenca depresija	onkolog, dermatolog internist, urolog/ginekolog
Imunoterapija	imunoterapija	astenija, kolitis, kožna, izpuščaj, srbečica …	onkolog, drugi specialisti

Kratice: SIADH – sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, Ca – karcinom, MM – multipli mielom, MDS – mielodisplastični sindrom, ALO – akutna ledvična odpoved

Hiperkalciemija

Hiperkalciemija je povišanje serumskega kalcija na > 2,6 mmol/l in se pojavi pri tretjini onkoloških bolnikov, najpogosteje pri multiplem mielomu, raku dojk, ledvic in pljuč (2, 3). Je znanilec napredovale maligne bolezni in predstavlja slab prognostični znak – povprečno preživetje bolnikov z maligno hiperkalciemijo je 2–6 mesecev (3).

Patofiziološko maligno hiperkalciemijo razložijo 3 mehanizmi:

1. Sproščanje paratiroidnemu hormonu podobnega peptida (PTH-rP), ki posnema delovanje PTH in stimulira aktivnost osteoklastov in tubulno reabsorpcijo kalcija (najpogostejši vzrok);
2. sproščanje citokinov, ki stimulirajo diferenciacijo makrofagov v osteoklaste, kar vodi v resorpcijo kosti in hiperkalcemijo (zlasti pri raku dojk, pljuč in plazmocitomu);
3. zvečano nastajanje metabolita vitamina D3 kalcitriola, kar je pogost vzrok hiperkalcemije pri Hodgkinovi bolezni in neHodgkinovem limfomu.

Obravnava bolnika z maligno hiperkalciemijo

Klinična slika je nespecifična, običajno se začne s poliurijo in polidipsijo, kasneje bruhanjem in inapetenco, ki ob osmotski diurezi vodijo v dehidracijo. Ob vrednostih serumskega kalcija nad 3,0 mmol/l se pojavijo znaki prizadetosti centralnega živčnega sistema (razdražljivost, utrujenost, stupor, hiporefleksija) ter motnje srčnega ritma (4). V laboratorijskih preiskavah moramo poleg kompletne in diferencialne krvne slike vključiti celokupni in ioniziran kalcij ali pa korigiran kalcij glede na serumsko vrednost albuminov (2). V EKG izvidu lahko opazimo podaljšan PR interval, široke QRS komplekse, skrajšan QT interval in ventrikularne aritmije (5).

Zdravljenje

Po konzultaciji z dežurnim ali lečečim onkologom lahko bolnike z blagimi simptomi in vrednostmi serumskega kalcija < 3,0 mmol/l zdravimo ambulantno, svetujemo obilno hidracijo in spremljanje. Pri simptomatskih bolnikih z višjimi vrednostmi kalcija pa je potrebna hospitalizacija in intenzivno nadomeščanje tekočin (200–300 ml/h, ob vzdrževanju diurez 100–150 ml/h). Rutinska uporaba diuretika furosemida ni priporočljiva, indicirana je zgolj ob kliničnih znakih hipervolemije (5). Nadalje se kalcij niža z bisfosfonati, denosumabom, kalcitoninom in glukokortikoidi (3). Normokalciemijo lahko dosežemo le z zdravljenjem osnovne onkološke bolezni, kljub temu pa začetno zdravljenje izboljša simptomatiko tudi pri bolnikih s terminalno boleznijo (5).

Sindrom hitrega razpada tumorskih celic

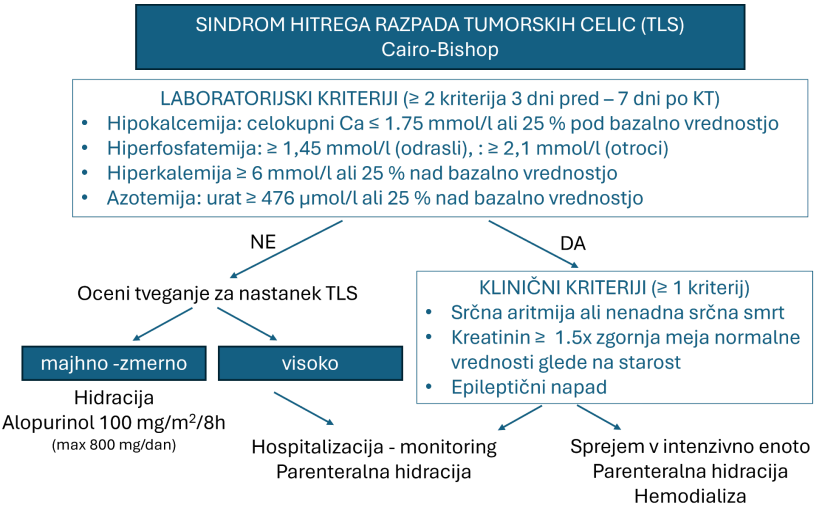
Sindrom hitrega razpada tumorskih celic ali sindrom tumorske lize (TLS) je kaskada metabolnih procesov, ki se pojavijo po razpadu tumorskih celic zaradi sprostitve znotrajceličnih elementov v kri. Najpogosteje se pojavlja ob začetku zdravljenja hitro rastočih in na kemoterapijo zelo občutljivih rakov, kot so akutne levkemije, visoko maligni limfomi, zlasti Burkittov limfom; pri solidnih tumorjih pa je redkejši. (3, 5)

Obravnava bolnika s sumom na sindrom hitrega razpada tumorskih celic

TLS se običajno pojavi tri dni pred do sedem dni po pričetku zdravljenja, pogosteje pri bolnikih z že obstoječo ledvično boleznijo. Klinična slika je nespecifična, v ospredju so znaki akutne ledvične

odpovedi. V laboratorijskih testih, poleg osnovnih preiskav, odvzamemo celoten nabor elektrolitov in retentov. Prisotna je hiperkaliemija, lahko z ali brez sprememb v EKG posnetku. Razpad nukleinskih kislin se odraža s povišanjem urične kisline, ki povzroča vazokonstrikcijo in odlaganje kristalov v renalnih tubulih. Zaradi hiperfosfatemije pride do odlaganja kalcij-fosfatnih kristalov v ledvičnih tubulih in nastanka hipokalciemije (6). Diagnozo postavimo na podlagi laboratorijskih in kliničnih parametrov po Cairo-Bishop kriterijih, ki so prikazani na sliki 1. (1, 3, 6, 7)

Slika 1: **Cairo-Bishop klasifikacija** (1, 4, 6) **in ukrepanje pri TLS** (7)



Zdravljenje

Zdravljenje je podporno. Potrebna je obilna hidracija, da vzpostavimo diureze, ter korekcija elektrolitskih motenj. Potrebna je konzultacija dežurnega onkologa. V primeru akutne ledvične odpovedi pa napotitev na nefrološko obravnavo za eventualno hemodializo. (2)

Febrilna nevtropenija

O nevtropeniji govorimo, kadar je absolutno število nevtrofilnih granulocitov (segmentirani nevtrofilci) v krvi < 1,5 x 10^9/l. Pri bolnikih z rakom se lahko pojavi kot neželeni učinek zdravljenja s citostatiki, posledica infiltracije tumorja v kostni mozeg ali pri hematoloških rakih, ki direktno vplivajo na hematopoezo. Pri slednjih nevtropenija najpogosteje nastane pri mielodisplastičnem sindromu in novonastali akutni levkemiji (6). Pri zdravljenju s kemoterapijo je največji upad v številu nevtrofilcev pričakovati 5.–10. dan po prejeti terapiji (7).

Vročina pri nevtropeničnem bolniku predstavlja urgentno stanje zaradi možnosti nastanka septičnega šoka in sindroma dihalne stiske, katerih smrtnost je več kot 50-odstotna (7). Tveganje za okužbo se zveča, ko je število granulocitov manjše od 1,0 x 10^9/l ter je odvisno od stopnje in časa trajanja nevtropenije. Febrilna nevtropenija (FN) je nevtropenija < 1,0 x 10^9/l s pričakovanim upadom v naslednjih 48 urah ali < 0,5 x 10^9/l in telesno temperaturo > 38,5 °C ali več kot eno uro

trajajočo temperaturo > 38 °C (5, 6, 7). Zavedati pa se moramo, da je okužba lahko prisotna tudi pri afebrilnem nevtropeničnem bolniku. Pogosteje so to starejši ali bolniki, ki prejemajo kortikosteroide. Takrat se znaki okužbe lahko kažejo kot nenadna oslabelost, zmedenost, hipotermija in hipotenzija (7). Za oceno tveganja pri bolnikih s FN uporabljamo točkovno lestvico Multinacionalnega združenja za podporno zdravljenje pri raku (*ang. Multinational association for supportive care in cancer* – MASCC), prikazano v tabeli 2 (5).

Tabela 2: **MASSC točkovnik ocene tveganja pri FN** (5)

MASCC točkovnik		**TOČKE**
Breme bolezni – simptomi	brez, blaga	+ 5
	zmerna	+ 3
	huda	+ 0
Hipotenzija – sistolni KP	> 90 mmHg	+ 5
Aktivna KOPB	NE	+ 4
Tip raka	solidni tumor	+ 4
	hematološki, brez glivične okužbe	+ 4
Potreba po parenteralni hidraciji	NE	+ 3
Starost	< 60 let	+ 2
Nizko tveganje		> 21 točk

Kratice: KP – krvni pritisk, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen

Obravnava bolnika s sumom na febrilno nevtropenijo

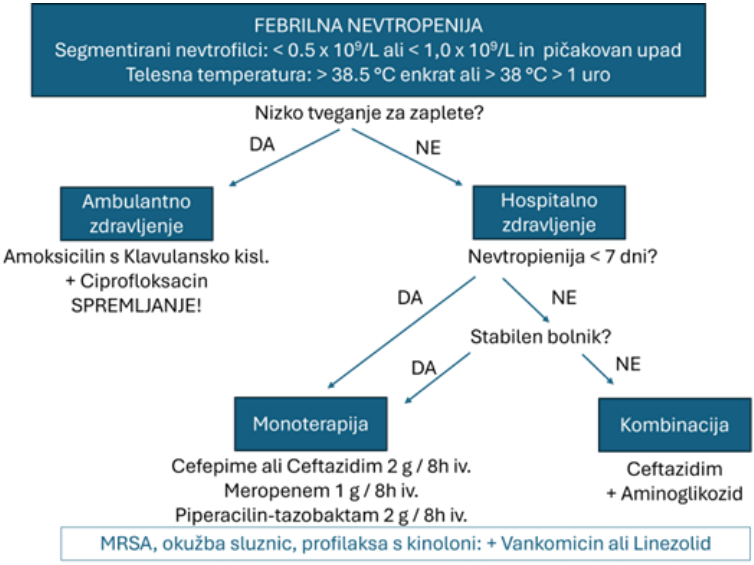
Pri obravnavi bolnika s sumom na febrilno nevtropenijo je potrebna natančna anamneza in klinični pregled, ki vključuje pregled kože, sluznic, obnosnih sinusov, perianalnega območja in morebitnih vstavljenih katetrov (venski katetri, urinski katetri). Potrebno je izmeriti vitalne parametre: krvni tlak, srčno frekvenco, saturacijo krvi s kisikom in temperaturo. V laboratorijskih preiskavah opravimo hemogram z diferencialno belo krvno sliko, jetrne teste, elektrolite, retente, C-reaktivni protein (CRP) in prokalcitonin (PCT). Pred uvedbo antibiotične terapije je potrebno odvzeti kužnine za mikrobiološke preiskave. Odvzeti je treba dva ali več vzorcev krvi za hemokulture, sputum, urin za barvanje po Gramu in kulturo ter koprokulturo. Ob sumu, da gre za invazivno glivično okužbo, vzamemo še kri za določitev glivičnega antigena (glukan, galaktomanan) in serološke preiskave. Slikovna diagnostika vključuje rentgen prsnih organov. (7)

Zdravljenje

Po odvzemu kužnin je potrebna čimprejšnja uvedba empirične antibiotične terapije in konzultacija dežurnega ali lečečega onkologa (7). Bolnike z nizkim tveganjem, pri katerih pričakujemo manj kot 7 dni trajajočo nevtropenijo, brez pridruženih bolezni in profilaktične terapije s kinolonom, lahko zdravimo v domačem okolju s kombinacijo ciprofloksacina in amoksicilina s klavulansko kislino, v primeru alergije na penicilin namesto slednjega klindamicin. Potrebno je redno spremljanje uspeha terapije. V kolikor vročina pri teh bolnikih vztraja več kot 48 ur ali pa spadajo med bolnike z zmernim do visokim tveganjem za zaplete, je potrebna hospitalizacija in parenteralno antibiotično zdravljenje. V monoterapiji se lahko poslužimo širokospektralnih antibiotikov. Vankomicin ali linezolid je treba dodati obstoječemu antibiotiku v primeru okužbe kože ali sluznic, kolonizacije z

MRSA ter nedavne profilakse s kinoloni. Antibiotično zdravljenje je potrebno vsaj do porasta nevtrofilcev nad 0,5 x 10^9/l in se ga prilagodi po prejemu antibiograma. V primeru vztrajanja vročine kljub 4–7 dni trajajočemu zdravljenju s širokospektralnimi antibiotiki je potrebno pomisliti na okužbo z glivami ali virusi (6). Za zdravljenje FN se uporabljajo tudi zdravila z rastnimi dejavniki za nastanek granulocitov in makrofagov (GM-CSF) in granulocitov (G-CSF), ki pa niso dokazano učinkoviti. Po priporočilih Evropske organizacije za zdravljenje in raziskave raka (EORTC) je uporaba G-CSF (filgrastim) ob že razviti febrilni nevtropeniji smiselna v primeru hude sepse ali septičnega šoka in pri bolnikih, ki ne odgovorijo na zdravljenje z antibiotiki (6, 7). Algoritem zdravljenja je prikazan na sliki 2 (6).

Slika 2: **Algoritem zdravljenja bolnikov s FN** (5, 6)



Neželeni učinki onkološkega zdravljenja

Zdravljenje raka je multidisciplinarno in sestoji iz operativnega zdravljenja, radioterapije in sistemskega zdravljenja. Slednja dva imata poleg vpliva na rakave celice vpliv tudi na druge zdrave celice. Pri radioterapiji so to tiste celice, ki ostajajo v obsevalnem polju, kemoterapija, tarčno zdravljenje in imunoterapija pa imajo sistemski vpliv. Neželeni učinki lahko pomembno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja in na izhod zdravljenja rakave bolezni. Če neželene učinke pravočasno predvidimo in prepoznamo, jih lahko do neke mere preprečimo oziroma učinkovito obvladujemo s podpornimi zdravili (8). Podporno zdravljenje v onkologiji, po definiciji MASCC, pomeni preprečevanje in zdravljenje fizičnih in psihosocialnih simptomov/znakov in neželenih učinkov, ki so posledica same rakave bolezni in zdravljenja raka, njihova klinična priporočila so dostopna na spletni povezavi: https://mascc.org/resources/mascc-guidelines. Vse neželene učinke onkološkega zdravljenja vrednotimo po enotnih merilih toksičnosti (Common Toxicity Criteria of Adverse Events – CTCAE) ameriškega nacionalnega onkološkega inštituta. Kriteriji se neprestano dopolnjujejo, trenutno je najnovejša verzija 5.0 iz leta 2017 (9). Po kriterijih se neželeni učinki

razdelijo v 5 stopenj, pri katerih zadnja (peta) pomeni smrt. Glede na stopnjo je določeno ukrepanje v smislu zdravljenja neželenega učinka in nadaljevanja onkološkega zdravljenja.

Neželeni učinki kemoterapije

Kljub hitremu napredku sistemskega onkološkega zdravljenja kemoterapija ohranja pomembno vlogo tako v dopolnilnem zdravljenju omejene rakave bolezni s ciljem zmanjšanja verjetnosti ponovitve kakor tudi v zdravljenju napredovale rakave bolezni (10). Danes uporabljamo širok nabor citostatikov, ki imajo različne mehanizme delovanja, vendar vsi zavirajo celično rast ali razmnoževanje. Zaradi želje po večji učinkovitosti in zmanjšanju neželenih učinkov citostatike apliciramo v kombiniranih kemoterapevtskih shemah. Aplikacija ponavadi poteka v tritedenskih časovnih intervalih, da se lahko okvarjene zdrave celice v čim večji meri obnovijo. Kljub temu so neželeni učinki pogosti, predvsem na organih, katerih celice se najhitreje razmnožujejo (krvne, sluznične, kožne celice) (10). Zaradi let izkušenj so neželeni učinki kemoterapije dobro poznani, večina je blage do srednje stopnje in so ob ustreznem podpornem zdravljenju dobro obvladljivi. Glede na čas pojava, jih delimo na akutne, ki se pojavijo v minutah do urah po aplikaciji, subakutne, ki se pojavijo v nekaj dneh, in kasne. Najpogostejši so prikazani v tabeli 3 (8).

Tabela 3: **Čas pojava neželenih učinkov kemoterapije (8, 10)**

AKUTNI	**SUBAKUTNI**	**KASNI**
Takojšnji (v minutah)	Mielosupresija, FN	Alopecija
Infuzijske reakcije (anafilaksija)	Mukozitis, gastroenteritis	Spremembe nohtov, kože
Ekstravazacija	ALO	Zmanjšana plodnost
Motnje ritma, hipotenzija	Periferna nevropatija	Sekundarni malignomi
Zgodnji (v urah)	Utrujenost	Okvare organov (srca, pljuč)
Slabost, bruhanje		
Utrujenost, mialgija		
Flebitis		
Cistitis		

(FN – febrilna nevtropenija, ALO – akutna ledvična odpoved)

Obravnava bolnika z neželenimi učinki kemoterapije

Kot resni akutni neželeni učinki so motnje srčnega ritma, alergijske reakcije ter ekstravazacija, do katere lahko pride ob sami aplikaciji citostatikov in lahko povzroči nekrozo tkiv (10). V ambulanti urgentne medicine pa lahko pridemo predvsem v stik s subakutnimi ali kasnimi neželenimi učinki.
V 80 % se pojavi mielosupresija, ki je po večini prehodna in najbolj izražena 7. do 14. dan po aplikaciji citostatikov. Čas pojava in trajanje sta odvisna tudi od morebitne infiltracije kostnega mozga z rakavimi celicami in sočasnega obsevanja. Kaže se lahko kot levkocitopenija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija ali kombinacija le-teh (8). Posledica je zmanjšana odpornost proti okužbam, zlasti v primeru hude nevtropenije, ki je opisana v poglavju zgoraj.
Pogosti so tudi neželeni učinki na prebavila, ki neobvladani lahko povzročijo dehidracijo, elektrolitske motnje, sistemske okužbe in paralitični ileus. Slabost in bruhanje sta neželena učinka, ki se jih bolniki najbolj bojijo in lahko vplivata na komplianco zdravljenja. Uporaba novih učinkovitih antiemetikov je v zadnjih dvajsetih letih zmanjšala pojavnost slabosti in bruhanja zaradi

visoko emetogenih citostatikov s 83 na 35 % (8). Mukozitis oziroma vnetje sluznice prebavil se pojavi v 20 do 40 %, vendar pri hematoloških bolnikih po presaditvi kostnega mozga in bolnikih z rakom glave in vratu, zdravljenih s kemo-radioterapijo, strmo naraste (8). Največkrat se pojavi stomatitis, v prvih 7. dneh po aplikaciji. V ustni sluznici se pojavijo boleče razjede, ki se lahko okužijo z bakterijami in glivicami. Ob sočasni prizadetosti sluznice požiralnika in želodca bolniki lahko navajajo odinofagijo in pekočo bolečino v žlički, prizadetost črevesne sluznice pa se kaže z drisko. Zdravljenje sestoji iz skrbne ustne nege – lahko z ustno vodo s kortikosteroidi, v primeru znakov okužbe dodamo antibiotične ali antimikotične preparate – in zadostne hidracije (11).
Zdravljenje s citostatiki lahko spremljajo suha in občutljiva koža, urtika, alopecija, hiperpigmentacija kože ter sindrom roka-noga. Slednji se pojavi nekaj tednov po zdravljenju, po navadi z difuzno porazdelitvijo edema, eritema, pekočega občutka in luščenja kože dlani in stopal. Priporoča se nega kože z nežnimi vlažilnimi mazili, ki vsebujejo ureo, in zaščita pred soncem. V primeru srbečice lahko lokalni ali sistemski antihistaminik ali kortikosteroid (12). Ostali neželeni učinki, kot so pnevmonitis, hepato-, nevro-, kardio- in nefrotoksičnost, so lahko akutni in reverzibilni ali pa vodijo v končno odpoved organa. So manj pogosti, vendar tudi na njih ne smemo pozabiti (10).

Neželeni učinki tarčnega zdravljenja

Boljše poznavanje molekularne biologije raka je v zadnjem dvajsetletju privedlo do razvoja številnih tarčnih zdravil, ki so po sestavi monoklonska protitelesa, male molekule ali konjugirana zdravila (na primer kombinacija s citostatikom). Tarčna zdravila delujejo na specifične molekularne označevalce (tarče) oziroma signalne poti, ki so v malignih celicah veliko bolj izraženi kot v zdravih. Njihovo ciljano delovanje je obetalo manjši pojav neželenih učinkov, vendar temu žal ni čisto tako (8). Heterogenost tarčnih zdravil povzroča raznolike neželene učinke, ki lahko vplivajo na vse organe v telesu, zato je informacija o vrsti zdravila, ki ga bolnik prejema, ključnega pomena. Pri obravnavi bolnika nam je v pomoč izvid obravnave pri internistu onkologu in knjižica o zdravilu, ki jo prejmejo ob začetku zdravljenja (13). Ukrepanje ob neželenih učinkih je odvisno od njihove stopnje po mednarodni klasifikacij CTCAE. Zdravljenje je večinoma simptomatsko, lahko pa je potrebna prekinitev ali prilagoditev odmerka zdravila (8). V nadaljevanju se bomo dotaknili le nekaj skupin tarčnih zdravil ter pojava vročine pri bolniku na tarčnem zdravljenju.

Neželeni učinki hormonskega zdravljenja

S hormonsko terapijo zaviramo učinek spolnih hormonov v telesu z namenom preprečevanja rasti hormonsko odvisnih rakastih celic. Najpogosteje se uporablja pri zdravljenju raka dojke in prostate. Neželeni učinki so pri obeh spolih podobni. Kažejo se kot simptomi prezgodnje meno/andropavze: vazomotorni simptomi, motnje spolnosti, motnje psihičnega počutja, utrujenost; ter redčenje kostne gostote in povečanje tveganja za srčno-žilna obolenja. (13)

Za zdravljenje vročinskih oblivov se uporabljajo nižji odmerki antidepresivov. Izbiramo med inhibitorji privzema serotonina in noradrenalina (venlafaksin 37,5–75 mg/dan, duloksetin 30–60 mg/dan) ali selektivnimi inhibitorji privzema serotonina (sertralin 25–50 mg/dan, paroksetin, escitalopram 10–20 mg/dan). Večina teh zdravil zavira CYP2D6, kar zmanjšuje učinek tamoksifena. Učinek lahko pričakujemo v dnevih, za razliko od zdravljenja depresije. V primeru neučinkovitosti ali za moteče nočne vročinske oblive se lahko uporabljajo antikonvulzivi, na primer gabapentin (3-krat 100–300 mg/dan ali 100 mg pred spanjem). (13)

Za blažitev mišično-skeletnih simptomov, kot so boleči sklepi z jutranjo okorelostjo, mialgija in mišična šibkost, se v prvi vrsti priporočajo nefarmakološki ukrepi (gibanje, akupunktura) ter nesteroidni antirevmatiki, paracetamol, za bolj izrazite bolečine pa duloksetin. (13)

Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci signalnih poti za žilni endotelijski rastni dejavnik

Zaviralci signalne poti za žilni endotelijski rastni dejavnik delujejo na rastne dejavnike za žilni endotelij (VEGF) ali njihove receptorje. Učinkujejo na dobro prekrvljene tumorje, na primer na metastatski rak ledvice, ščitnice, hepatocelularni karcinom. Njihova specifična toksičnost je povezana z vplivom na srčno-žilni sistem (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, arterijski in venski trombembolizmi, disekcije in anevrizme arterij). Povzročajo pa tudi slabše celjenje ran, utrujenost, sindrom roka-noga in druge kožne reakcije. (13)

Arterijska hipertenzija se lahko razvije že po nekaj urah od pričetka zdravljenja. Za zdravljenje uporabljamo zaviralce angiotenzinske konvertaze ali angiotenzina II ter nedihidropirimidinske kalcijeve blokatorje (nifedipin, amlodipin). (13)

Sindrom roka-noga se za razliko od difuzne porazdelitve pri citostatikih tukaj pojavlja predvsem na mestih največjega pritiska, lahko že v nekaj dneh po pričetku zdravljenja (8). Najpomembnejša je preventiva z odstranitvijo hiperkeratoz in uporabo udobne obutve. Svetuje se uporaba negovalne kreme z ureo, lahko tudi s topikalnim kortikosteroidom. (13)

Utrujenost je pogost in lahko zelo moteč neželeni učinek zdravljenja z zaviralci VEGFR. Pri obravnavi je potrebno izključiti anemijo, hipotirozo, depresijo, motnje spanja. (13)

Povišana temperatura pri bolniku na tarčnem zdravljenju

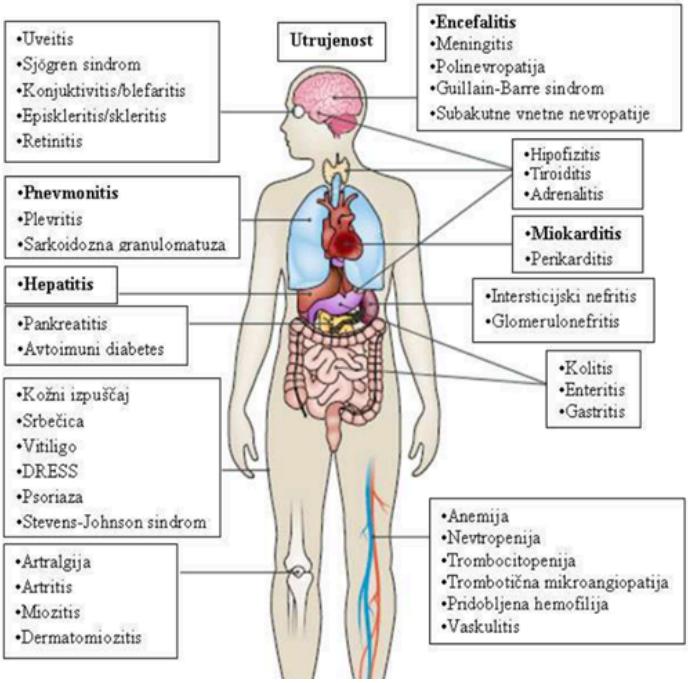
Pojav povišane temperature pri bolniku na tarčnem zdravljenju je lahko posledica okužbe, neželenega učinka zdravila ali napredovale onkološke bolezni. Redkeje je vročina posledica globoke venske tromboze, pljučne embolije, sistemskih bolezni veziva, tiroiditisa. Zelo pomembna je natančna anamneza, opraviti moramo osnovne laboratorijske preiskave in odvzeti kužnine. Če so ob vročini prisotni lokalizirani znaki okužbe ali pa je bolnik prizadet, uvedemo empirično antibiotično terapijo. Z zdravili povzročena vročina se pojavi kot izoliran neželeni učinek pri 3–5 % vseh reakcij na zdravilo. Verjetnost zanjo se zveča z večjim številom zdravil in s starostjo bolnika. Ko izključimo okužbo in druge možne vzroke, jo zdravimo z antipiretikom, antihistaminikom in po potrebi kortikosteroidom. (13)

Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk

Imunoterapija je zdravljenje, s katerim na različne načine spodbudimo bolnikovo telo, da z lastnim obrambnim sistemom napade in uničuje rakave celice (14). Eno najpomembnejših odkritij v imunoterapiji raka v zadnjih letih je bilo odkritje kontrolnih točk (check-point) in njihovih inhibitorjev. Rakaste celice namreč preko tovrstnih kontrolnih receptorjev zavirajo citotoksično delovanje T limfocitov. Zdravila, zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ta negativni učinek na T limfocite zavrejo in reaktivirajo imunsko pogojeno uničevanje rakavih celic (14). Prva registracija ZIKT za uporabo v klinični praksi je bila leta 2011. Indikacijo za zdravljenje metastatskega malignega melanoma je dobil ipilimumab, monoklonsko protitelo proti citotoksičnemu T limfocitnemu antigenu 4 (anti-CTLA-4) (15). Naslednja generacija ZIKT so protitelesa proti programirani smrti in ligandu programirane smrti 1 (anti-PD-1, anti-PD-L1), pembrolizumab in

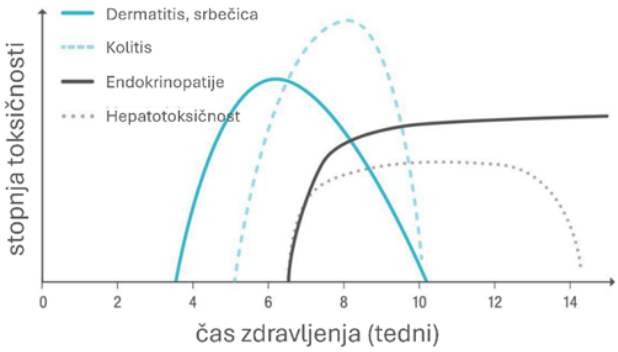
nivolumab. Programirana smrt-1 (PD-1) in ligand programirane smrti-1 (PD-L1) sta del poti, ki je močno izražena pri različnih vrstah raka, zato je monoterapija z ZIKT ali njihova kombinacija danes indicirana pri napredovalih rakih številnih organov (14).

Slika 3: **Prikaz ipNU po organskih sistemih (15)**



Z uvedbo imunoterapije so se v praksi pričeli pojavljati tudi imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU). IpNu se bistveno razlikujejo od neželenih učinkov drugih vrst onkološkega sistemskega zdravljenja in so bolj podobni avtoimunskim boleznim (15). Avtoreaktivne T celice lahko infiltrirajo katerikoli organ v telesu, zato je spekter neželenih učinkov zelo širok, slika 3 (15). Najpogosteje so prizadeti organi, kjer je T-limfocitov največ, na primer koža (srbečica, dermatitis) in prebavni trakt (kolitis), ob tem je običajno prisotno tudi slabo počutje oziroma utrujenost. Redkeje se pojavijo neželeni učinki na jetra, endokrine žleze, kostno-mišični, živčni in srčno-žilni sistem (15). Miokarditis je redek ipNU, prizadene približno 1 % bolnikov, vendar povzroča visoko, 39,7% smrtnost. Običajno se pojavi zgodaj po pričetku zdravljenja, mediana je 34. dan, z nespecifično klinično sliko bolečine v prsnem košu, dispneje ali sinkope (16).

Slika 4: **Čas pojava in stopnja ipNU pri zdravljenju z ipilimumabom (17)**



Obravnava bolnika z imunsko pogojenimi neželenimi učinki

Obravnava bolnika in ukrepanje je odvisno od vrste ipNU, najpogostejši so zajeti v kliničnih smernicah Evropskega združenja za medicinsko onkologijo (ESMO) (17) ter v povzetku smernic Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) (18).

Večina ipNU se pojavi med 6. in 12. tednom od začetka zdravljenja, čeprav strogega pravila ni in jih lahko pričakujemo kadarkoli, slika 4 (17). Pojavnost ipNU je odvisna od vrste ZIKT, časa in režima zdravljenja ter lastnosti posameznega bolnika in vrste raka. Kadilci in bolniki s pridruženimi pljučnimi boleznimi so bolj ogroženi za pojav pnevmonitisa. Pri bolnikih z melanomom se pogosteje razvije vitiligo. Bolniki, ki že imajo avtoimuno bolezen, so lahko bolj ogroženi za prehodno poslabšanje le-te in pojav ipNU na splošno, vendar prisotnost avtoimunskega obolenja ni absolutna kontraindikacija za uvedbo imunoterapije (15).

Za učinkovito obvladovanje ipNU je pomembno, da le-te, kljub raznoliki klinični sliki, zgodaj prepoznamo in ustrezno zdravimo (15). Zdravljenje je odvisno od vrste in stopnje ipNU po CTCAE kriterijih. V 1. stopnjo spadajo blagi neželeni učinki pri katerih večinoma zadostuje podporna terapija, zdravljenja z ZIKT pa ni potrebno prekiniti. Pri ostalih stopnjah se imunoterapija vsaj začasno prekine in prične zdravljenje s kortikosteroidi ali, v drugi vrsti, z infliksimabom (15, 17). Zdravilo, odmerek in način vnosa določimo po zgoraj navedenih ASCO ali ESMO kliničnih smernicah (17). Ob vsakem sumu na ipNU je potrebna konzultacija z lečečim ali dežurnim onkologom, v primeru resnejših ipNU pa je potrebna napotitev tudi k ustreznim specialistom drugih strok (dermatolog, gastroenterolog, pulmolog ...) (15).

Zaključek

Nabor onkoloških nujnih stanj je zelo širok. Poleg simptomatskega zdravljenja je pri večini potrebno tudi specifično onkološko zdravljenje. Glavna naloga zdravnika urgentne medicine je, da na njih pomisli, ustrezno začetno zdravi in bolnika napoti na ustrezno nadaljnjo obravnavo. Največ zapletov se pojavlja pri hematoloških rakih in raku pljuč ter kot posledica onkološkega zdravljenja. Pri slednjih lahko z ustrezno podporno terapijo preprečimo ali omilimo razvoj urgentnega stanja. Stanje bolnikov je lahko zelo različno, na primer pri TLS gre lahko za bolnika s solidnim tumorjem, ki dobro reagira na zdravljenje in ima dobro prognozo, lahko pa gre za sklop težav, ki jih povzroča

že razsejana karcinomska bolezen. Če se ta stanja razvijejo pri umirajočem bolniku, jih ne obravnavamo kot urgentna stanja, ampak bolniku ustrezno lajšamo težave (4).

Reference

1. Državni program obvladovanja raka. Podatki o bremenu raka v Sloveniji v letu 2019. Elektronski vir dostopen na: https://www.dpor.si/o-raku/breme-raka-v-sloveniji/ [15.8.2024]
2. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. Am Fam Physician. 2018;97(11):741-748.
3. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2011 Nov-Dec;61(6):420. Dosage error in article text]. CA Cancer J Clin. 2011;61(5):287-314. doi:10.3322/caac.20124
4. Strojan P, Arko D, Hočevar M. Onkologija: učbenik za študente medicin. Onkološki inštitut. 2018;15:369-385. http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:doc-6JQ89HBR
5. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. West J Emerg Med. 2019;20(2):316-322. doi:10.5811/westjem.2018.12.37335
6. Thandra K, Salah Z, Chawla S. Oncologic Emergencies-The Old, the New, and the Deadly. J Intensive Care Med. 2020;35(1):3-13. doi:10.1177/0885066618803863
7. Jezeršek Novaković B, Pajk B. Febrilna nevtropenija. Onkologija, Ljubljana. 2009;13(1):32-36. http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:DOC-HI657PW6
8. Strojan P, Arko D, Hočevar M. Onkologija: učbenik za študente medicin. Onkološki inštitut. 2018;12:293-325. http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:doc-6JQ89HBR
9. U.S. Department of Health and Human services. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf [15.8.2024]
10. Ovčariček T. Kemoterapija - nevšečnosti in kako ukrepati = Chemotherapy - adverse events and management. V: Onkološki inštitut; Sekcija za internistično onkologijo; Katedra za onkologijo; 2022:30–33. https://www.sinto.si/_files/ugd/e1173c_bdde6efe840d4d4bb0ad92c51db7020e.pdf
11. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2015; 26: 139-151
12. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol.2020; 32, 157-170
13. Bokal U. Tarčna terapija – nevšečnosti in kako ukrepati = Targeted therapy – toxicity and its management. V: Onkološki inštitut; Sekcija za internistično onkologijo; Katedra za onkologijo; 2022:34–38. https://www.sinto.si/_files/ugd/e1173c_bdde6efe840d4d4bb0ad92c51db7020e.pdf
14. Ocvirk J. Sodobna sistemska onkološka terapija = Modern systemic oncology therapy. V: Onkološki inštitut; Sekcija za internistično onkologijo; Katedra za onkologijo; 2022:1–9. https://www.sinto.si/_files/ugd/e1173c_bdde6efe840d4d4bb0ad92c51db7020e.pdf.
15. Hribernik N. Zaviralci imunskih kontrolnih točk in imunsko pogojeni neželeni učinki = Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events. Onkološki inštitut; Sekcija za internistično onkologijo; Katedra za onkologijo. 2022:26–29. https://www.sinto.si/_files/ugd/e1173c_bdde6efe840d4d4bb0ad92c51db7020e.pdf

16. Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol 16, 563–580 (2019). https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0
17. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266. doi: 10.1093/annonc/mdy162]. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225 https://www.esmo.org/content/download/151567/2718664/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Toxicities-Immunotherapy.pdf
18. Schneider BJ, Lacchetti C, Bollin K. Management of the Top 10 Most Common Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. JCO Oncol Pract. 2022;18(6):431-444. doi:10.1200/OP.21.00776

Alergijske reakcije

Avtor: **David Jelenko**[1], dr. med.
1) Internistična prva pomoč, Interna Klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Mentor: prof. dr. ***Mitja Košnik***[2,3]*, dr. med., spec. interne medicine, pnevmologije ter alergologije in klinične imunologije*
2) Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik
3) Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

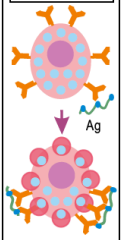
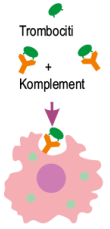
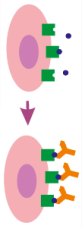
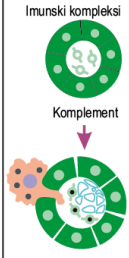
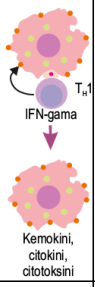
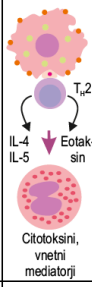
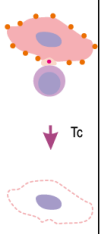
Epidemiologija

Alergija je najbolj pogosta kronična bolezen v Evropi. V razvitih državah jo ima 20–25 % ljudi (1). V 10 letih se je pogostost sprejemov v bolnišnico zaradi hude alergijske reakcije povečala za sedemkrat (2).

Patogeneza

Mehanizmi preobčutljivosti so lahko imunski ali neimunski. Imunska preobčutljivost je alergija. Alergije pa lahko glede na mehanizem nastanka ločimo na tiste, ki so posredovane z IgE protitelesi in tiste, ki so posredovane z drugimi protitelesi (IgG/IgM) ali senzibilnimi limfociti. Na sliki 1 so predstavljeni različni mehanizmi imunskih preobčutljivosti (3).

Slika 1: **Mehanizmi preobčutljivosti po Gellu in Coombsu** (3)

	TIP I	TIP II		TIP III	TIP IV		
Vrsta odziva	IgE	IgG		IgG	T_H1	T_H2	T_c
Antigen	Topni antigeni	Antigeni na celični površini	Receptorji Fc in drugi	Topni antigeni	Topni antigeni	Topni antigeni	Antigeni na celični površini
Način delovanja	Degranulacija mastocitov	Komplement, celice z receptorji za Fc, celice NK, fagociti	Protitelesa spremenijo signaliziranje	Komplement, fagociti	Aktivacija makrofagov	Aktivacija eozinofilcev	Citotoksičnost
							
Primeri	Alergijski rinitis, astma, anafilaksa	Preobčutljivost za zdravila	Kronična urtikarija	Serumska bolezen, Arthusova reakcija	Kontaktni dermatitis, tuberkulinska reakcija	Kronična astma, kronični alergijski rinitis	Kontaktni dermatitis

Največ alergijskih bolezni poteka po tipu 1 imunske preobčutljivosti, ki jo posredujejo protitelesa IgE (takojšnja preobčutljivost). Po tem mehanizmu nastanejo alergijski rinitis, urtikarija, astma in anafilaksija. Simptomi nastanejo že nekaj minut po stiku z alergenom. Alergen med sabo poveže več molekul IgE, ki so na mastocitih in bazofilcih. Molekule histamina se v nekaj minutah sprostijo iz znotrajceličnih mešičkov mastocitov in bazofilcev ter aktivirajo histaminske receptorje na gladkih mišicah, živčnih in endotelnih celicah. Tako stik z alergenom povzroči srbež, kihanje, bronhokonstrikcijo in vazodilatacijo. (3)

Alergeni

V tabeli 1 so prikazani najpogostejši alergeni (3).

Tabela 1: **Alergeni**

Vdihani alergeni	Alergeni v strupih žuželk	Nutritivni alergeni	Poklicni alergeni	Alergeni in psevdoalergeni v zdravilih	Kontaktni alergeni
pelod, pršice, živalski alergeni, plesni	strup ose, čebele, sršena, lahko tudi slina mušic in komarjev	mleko, jajca, žita, stročnice, oreščki, ribe, morski sadeži, sadje in zelenjava	moka, laboratorijske živali, izocianati, tekstilne barve, pripravki v frizerstvu	penicilini in drugi betalaktami, sulfonamidi, analgetiki, NSAR, radiokontrastna sredstva, anestetiki	nikelj, krom, kozmetika, dišave, umetne smole, gumijasti izdelki

Zdravljenje alergije

Najpomembnejši ukrep pri zdravljenju alergije je odstranitev oziroma izogibanje alergenu v primerih, ko je to mogoče. Učinkovito je tudi zdravljenje z zdravili (lokalna ali sistemska) in specifično imunoterapijo. Med nosečnostjo svetujemo uporabo lokalnih zdravil. Med antihistaminiki imata zaradi večje preizkušenosti prednost cetirizin in loratadin, med lokalnimi glukokortikoidi budezonid. Pri anafilaksiji damo tudi nosečnici adrenalin, ki se v placenti inaktivira in ne prehaja v plod. (3)

Antihistaminiki

Antihistaminiki preprečijo vezavo histamina na receptorje H1. Učinkujejo pri vseh alergijskih boleznih razen astme. Nesedativni antihistaminiki druge generacije (cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin ter feksofenadin), ki ne prehajajo v centralno živčni sistem, so zamenjali starejše sedativne antihistaminike. Med antihistaminiki druge generacije ni klinično pomembnih razlik, se pa različno izločajo iz telesa, kar je pomembno upoštevati pri bolnikih z ledvičnimi in jetrnimi boleznimi. Pri rednem jemanju jih bolniki jemljejo enkrat dnevno. Pri jemanju “po potrebi” lahko vzamejo dve tableti hkrati (do štiri na dan). Zaradi hitrega delovanja (že po nekaj minutah, poln učinek po eni do štirih urah) jih uporabljamo tudi za zdravljenje akutnih alergijskih reakcij (npr. akutna urtikarija). Klemastinu, ki ga lahko dajemo intravensko ali intramuskularno, se raje izognemo, ker povzroča zaspanost in hipotenzijo. Lokalne antihistaminike v obliki kapljic za oko ali razpršila za nos dajemo na bolno sluznico, treba jih je dati 3- do 4-krat na dan. (3)

Glukokortikoidi

Lokalne glukokortikoide, ki se dajejo v nos, bronhe ali na kožo, predpisujemo, ker se pri kroničnih alergijskih boleznih razvije alergijsko vnetje. Sistemsko (ponavadi v obliki tablet) jih damo pri težjem poslabšanju astme, včasih pri hudem poslabšanju alergijskega rinitisa, urtikarije ali atopijskega dermatitisa. (3)

Biološka zdravila

Monoklonska protitelesa anti-IgE uporabljamo pri zdravljenju kronične urtikarije, idiopatske anafilaksije in težke astme, pri astmi pridejo v poštev tudi anti-IL5, anti-IL4/13 in anti-TSLP. (3)

Alergijske reakcije in urgenca

Anafilaksija

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in katere del so simptomi in znaki prizadetosti dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) in kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, tahikardija, sinkopa). Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija in angioedem). Anafilaksijo ima vsaj enkrat v življenju približno 0,1 % populacije. Anafilaksija pripelje do smrti v približno 0,3 % primerov. (4)

Klinična slika

Klinična slika se razvije v nekaj minutah do dve uri po stiku z alergenom. Po pikih žuželk in parenteralnih zdravilih se anafilaksija razvije v minutah, po zaužiti hrani ali zdravilih per os pa lahko do nekaj ur po zaužitju. Značilno je, da je prizadetih več organskih sistemov, predvsem dihala obtočila, prebavila in koža. Življenje ogrožajoče manifestacije anafilaksije pa se pojavijo na dihalih ali obtočilih. Pri mlajših so večkrat usodne manifestacije s strani dihal, pri starejših pa s strani obtočil. Najtežje oblike anafilaksije lahko potekajo brez kožne prizadetosti, bolnik pa je lahko bradikarden. Anafilaksija se lahko kaže tudi s Kounisovim sindromom, to je oblika akutnega koronarnega sindroma zaradi vazospazma kornonarnih arterij. V tabeli 2 so predstavljeni kriteriji, ko so nam v pomoč za postavitev diagnoze anafilaksije. (4)

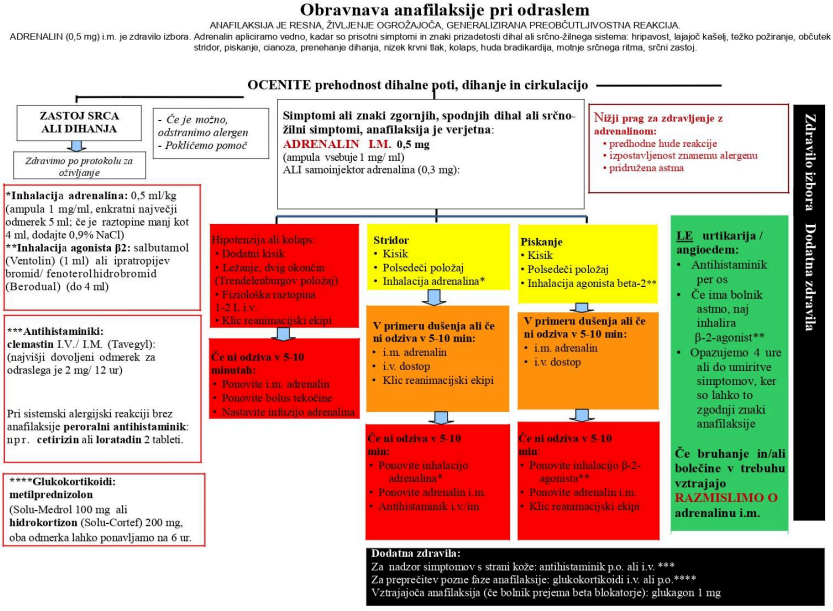
Tabela 2: **Diagnostični kriteriji anafilaksije** (5)

Anafilaksija je zelo verjetna, če je izpolnjen katerikoli od naslednjih dveh kriterijev:
1. Nenaden začetek bolezni (v minutah ali urah) s prizadetostjo kože, sluznic ali obeh (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otečene ustnice, jezik ali uvula), in še vsaj eden izmed naslednjih: a. Prizadetost dihal (npr. dispneja, bronhospazem, stridor, zmanjšan PEF, hipoksija). b. Hipotenzija ali simptomi hipoperfuzije centralnega živčnega sistema (npr. kolaps, sinkopa, inkontinenca). c. Huda gastrointestinalna simptomatika (npr. močni krči v trebuhu, bruhanje).
2. Nenaden začetek (v minutah ali urah) hipotenzije ali bronhospazma ali otekanja grla po izpostavitvi bolnika znanemu ali zelo verjetnemu alergenu (v minutah do urah), tudi če ni značilne prizadetosti kože. Hipotenzija je za otroke definirana kot vrednost sistoličnega krvnega pritiska < 70 mmHg od 1 meseca do 1 leta, < 70 mmHg + (2x leta) za otroke od 1 do 10 let in < 90 mmHg od 11 do 17 let.

Zdravljenje anafilaksije

Na sliki 2 so predstavljene slovenske smernice za obravnavo anafilaksije, ki so bile sestavljene leta 2014 in ponovno potrjene leta 2023 (4).

Slika 2: **Slovenske smernice za obravnavo anafilaksije pri odraslem** (4)



Adrenalin je zdravilo izbora in edina terapija, ki je zares potrebna pri anafilaksiji. Apliciramo ga čimprej, vsaka zamujena minuta poveča možnost, da bo anafilaksija odporna na zdravljenje. Preko

alfa adrenergičnih receptorjev zveča periferni upor, krvni tlak, izboljša prekrvavitev srca in zmanjša angioedem. Preko beta1 adrenergičnih receptorjev zviša srčno frekvenco in izboljša krčljivost srca, preko beta2 pa deluje bronhodilatatorno in preprečuje sproščanje histamina iz mastocitov in bazofilcev ter s tem ustavi anafilaksijo. Adrenalin apliciramo vedno, kadar so prisotni simptomi in znaki prizadetosti dihal ali kardiovaskularnega sistema in sicer: hripavost, lajajoč kašelj, težko požiranje, dispneja, stridor, piskanje, cianoza, hipotenzija, kolaps, huda bradikardija in/ali odpoved srca. Dajemo ga intramuskularno v lateralno stran stegna, ker je tu sistemska absorpcija hitrejša. Damo ga v odmerku 0,01 mg/kg telesne teže oz. maksimalno 0,5 mg. Ob neodzivnosti na tekočine in intramuskularne odmerke adrenalina ter tekočine lahko nastavimo tudi kontinuirano intravensko infuzijo adrenalina 0,1–0,5 mcg/kg/min, ob tem mora biti pacient monitoriziran. Če se anafilaksija kaže s stridorjem, lahko damo tudi inhalacije adrenalina. (4)

Antihistaminike damo ob kliničnih simptomih ali znakih kožne alergijske reakcije (srbež, urtike). Učinkovito zmanjšajo srbež, ni pa dokazov, da bi bili učinkoviti pri anafilaksiji. Kot monoterapijo jih uporabljamo le pri sistemski alergijski reakciji, ko pacient nima težav z dihanjem ali kardiovaskualrnim sistemom. Pri nas imamo v parenteralni obliki klemastin, ki ga pri odraslih dajemo v odmerku 2 mg, pri otrocih mlajših od 7 let 0,25–0,5 mg in pri otrocih od 7–12 let 0,5–1 mg. Zaradi sedativnega učinka antihistaminika prve generacije po aplikaciji ni priporočljiva vožnja avtomobila. Če bolnik ne bruha, je povsem enakovreden antihistaminik per os z manj stranskimi učinki. (4)

Pri **glukokortikoidih** vloga pri zdravljenju anafilaksije nikoli ni bila dokazana. Pričnejo delovati šele čez nekaj ur. Uporabljamo jih v tretji liniji zdravljenja anafilaksije. Odmerek hidrokortizona je 4–7 mg/kg i.v. (max. 200 mg) ali metilprednizolona 1–2 mg/kg i.v. (max. 100 mg). (4)

Glukagon lahko uporabimo pri pacientih, ki prejemajo antagoniste beta receptorjev in so neodzivni na terapijo anafilaksije z adrenalinom. Intravenozni odmerek je 0,025–0,1 mg/kg telesne teže, najvišji enkraten odmerek je 1 mg. (4)

Kaj s pacientom po akutnem zdravljenju anafilaksije?

Po obvladanju anafilaksije moramo pacienta s težavami z dihanjem opazovati še 6–8 ur, paciente, ki so bili hipotenzivni, pa še 12–24 ur. Preden bolnika odpustimo, je potrebna ocena tveganja za ponovno anafilaksijo. Tistim pacientom, ki imajo tveganje za ponovno anafilaksijo (po zaužitju prehranskega alergena, po piku kožekrilca ali idopatski anafliaksiji), moramo predpisati samoinjektor adrenalina in ga naučiti uporabe. V nekaj dneh po anafilaksiji mora biti pacient obravnavan pri alergologu, ki bo izpeljal alergološko diagnostiko, pacienta poučil o njegovi bolezni in svetoval tudi glede specifične imunoterapije. (4)

Akutna urtikarija

Urtikarija (koprivnica) je bolezen, pri kateri se pojavijo urtike (koprivke) in/ali angioedem. Urtike so povrhnje, neluščeče, običajno ostro omejene, srbeče otekline kože, ki izzvenijo v 30 minutah do 24 urah in se selijo. Epizoda akutne urtikarije običajno traja nekaj ur do nekaj dni. Najpogostejši vzrok akutne urtikarije je virusna okužba, redkeje alergija (pik žuželke, alergija na hrano, zdravilo). Velikokrat je idiopatska. Akutna urtikarija se razvija nekaj ur. Akutna urtikarija ne napreduje v oteklino grla ali anafilaksijo. Ponavadi zadostuje, da bolnik dobi 2–4 tablete antihistaminika. Urtikarija ob virozi značilno traja 3–7 dni, zato bolniku za čas trajanja urtikarije svetujemo 2 x 2 tableti antihistaminika na dan. Glukokortikoidi skoraj nikoli niso potrebni. Kadar na urgenco pride

bolnik z akutno urtikarijo nejasnega vzroka, je koristno določiti CRP, ker s tem velikokrat postavimo dokončno diagnozo vzroka urtikarije.

Angioedem

Angioedem je oteklina subkutanih oz. submukoznih tkiv, ki nastane zaradi ekstravazacije tekočine v intersticij. Lahko se pojavi samostojno, lahko z urtikarijo, lahko pa tudi v sklopu anafilaksije. Tipično prizadene predele z ohlapnim vezivnim tkivom, kot so obraz, ustnice, usta, jezik, grlo, uvula, okončine in genitalije. Angioedem črevesja se kaže kot količina bolečina v trebuhu. (6)

Tipi angioedema (6)

- Histaminski angioedem oz. povzročen s strani mastocitov:
  - po navadi je pridružena urtikarija, zardelost, srbečica. Kadar je v sklopu anafilaksije, lahko tudi oteklina grla, bronhospazem, hipotenzija,
  - razvije se v nekaj minutah in vztraja 24–48 ur,
  - tip preobčutljivost tip I, direktna aktivacija mastocitov (opioidi, kontrastna sredstva), motnje v metabolizmu arahidonske kisline (aspirin, NSAR), idiopatski;
- Bradikininski angioedem:
  - ga ne spremlja urtikarija, bronhospazem in drugi simptomi alergijske reakcije,
  - se razvije v 24–48 urah in vztraja 2–4 dni,
  - zdravila, ki inhibirajo encime za razgradnjo bradikinina (ACEI), pomanjkanje C1 inhibitorja (hereditarni angioedem), idiopatski.

Zdravljenje

Pri pacientih, ki imajo angioedem v predelu jezika, uvule, mehkega neba ali grla, je potrebna takojšnja ocena ogroženosti dihalne poti. Če je potrebno pacienta intubirati, naj ga intubira najbolj izkušen zdravnik (6). Bolnika z angioedemom v ustih je najprimerneje usmeriti na ORL urgenco.

Angioedem z anafilaksijo zdravimo po algoritmu za anafilaksijo, ki je že predstavljen v sliki 2. (4)

Akutni histaminski angioedem brez anafilaksije zdravimo z antihistaminiki. Če angioedem ogroža dihalno pot, je smiselna aplikacija intramuskularnega adrenalina, ki pa ne deluje pri bradikininskem angioedemu. (6)

Angioedem zaradi prejemanja zaviralcev angiotenzinove konvertaze zdravimo tako, da takoj prekinemo zdravljenje in pacienta monitoriziramo. Potrebna je ocena ogroženosti dihalne poti. (6) Če angioedem ogroža dihalno pot, je smiselna aplikacija ikatibanta.

Pri angioedemu zaradi pomanjkanja inhbiitorja C1 (hereditarni angioedem) je ob stridorju ali dispneji potrebna zgodnja intubacija, saj tudi zdravila izbora potrebujejo vsaj 30 minut, da pričnejo delovati. Možnosti zdravljenja so: koncentrat C1 inhibitorja, antagonist bradikinin-B2-receptorja. (6)

Preobčutljivost za zdravila

Preobčutljivost za zdravila je posledica različnih imunskih (alergija) in neimunskih mehanizmov, ki so predstavljeni v tabeli 3 in 4. (3)

Tabela 3: **Imunsko posredovane preobčutljivosti po zdravilih** (3)

Tip preobčutljivosti po Coombsu in Gellu	Primeri reakcij
I – takojšnja preobčutljivost	Anafilaksija, urtikarija, angioedem
II – citotoksična protitelesa	Imunske citopenije po zdravilih, transfuzijske reakcije
III – imunski kompleksi	Serumska bolezen, vaskulitis, vročica po zdravilih
IV – pozna preobčutljivost	Kontaktna preobčutljivost, makulopapulozni izpuščaj, intersticijski nefritis, preobčutljivostni hepatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroza

Tabela 4: **Neimunsko posredovane preobčutljivosti po zdravilih** (3)

Mehanizem preobčutljivosti	Primeri zdravil
Neposredna aktivacija mastocitov	Rentgenska kontrastna sredstva, opiati
Aktivacija komplementa	Nadomestki plazme, intravenski pripravki železa, vankomicin
Motena sinteza prostaglandinov	Nesteroidni antirevmatiki, metamizol
Zaviranje razgradnje bradikinina in nevropeptidov	Zaviralci angiotenzinove konvertaze

Kako preprečevati alergijske in psevdoalergijske reakcije po zdravilih?

Pacient naj ne prejema več zdravila, za katerega sumimo, da je povzročilo preobčutljivostno reakcijo. Izogibamo se tudi kemijsko sorodnim zdravilom (na primer pri preobčutljivosti za nesteroidne antirevmatike). Skoraj vsi pacienti s preobčutljivostjo za penicilin prenašajo cefalosporine. Cefalosporinov se izogibamo samo pri tistih bolnikih z alergijo za penicilin, ki so imeli anafilaksijo. Pacientom z neimunsko preobčutljivostjo za kontrastna sredstva in druga zdravila, ki neposredno sproščajo histamin, zadostuje premedikacija z antihistaminikom in glukokortikoidom, vendar to ne zadostuje pri bolnikih z IgE posredovano preobčutljivostjo. Pri bolnikih, ki morajo prejemati določeno zdravilo, lahko izvedemo specifično desenzibilizacijo, npr. pri bolnikih po koronarnem sindromu na acetilsalicilno kislino in pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje s citostatiki ali biološkimi zdravili, a so zanje preobčutljivi. (3)

Kaj je zares pomembno in morda še ne vemo?

- Edino pomembno zdravilo za anafilaksijo je adrenalin. Antihistaminik in glukokortikoid nista zdravili za anafilaksijo.
- Pri akutni urtikariji damo antihistaminik per os, glukokortikoidi večinoma niso potrebni.
- Če bolnik ne bruha, je bolje, da damo antihistaminik per os.
- Pri izoliranem angioedemu najprej vprašamo, če bolnik prejema zaviralce angiotenzinove konvertaze (ACEI). Če jih, jih ukinemo in jih pacientu ne predpisujemo več. Lahko jim predpisujemo sartane.

Reference

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. World Allergy Organ J. 2014 May 19;7(1):12.
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014 Jan;69(1):62-75.
3. Košnik M., Štajer D. Interna medicina. 5. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča d.o.o.; 2018. 1652 p.
4. Košnik M., Zidarn M., Glavnik V. Dogovor o obravnavi anafilaksije. 2014
5. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020 Oct 30;13(10):100472.
6. Zuraw B. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management (Internet). UpToDate, 2023 September 17 (nazadnje prenovljeno 2024 Junij, citirano 2024 Julij 8). Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management.

Proceduralna sedacija

Avtor: **Rok Brce**[1,2], dr. med., spec. urgentne medicine
1) Urgentni center Izola, SB Izola, Polje 40, 6310 Izola
2) Prehospitalna enota Obala, ZD Koper, Ljubljanska c. 6A, 6000 Koper

*Recenzent: **Anita Mrvar Brečko**[3], dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne terpije*
3) Oddelek za urgentno anesteziološko dejavnost, KO za anestezijo in intenzivno terapijo kirurških strok, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Periproceduralna sedacija in analgezija (PSA) nam v urgentni medicini omogočata varno izvedbo nujnih posegov, ki so za bolnika bodisi zelo boleči bodisi neprijetni. Zaradi bolezenskih ali poškodbenih stanj je včasih bolnik zaradi agitacije nezmožen sodelovanja pri oskrbi in tudi zato potrebuje sedacijo. Slednje je zlasti pogosto pri otrocih. Cilj PSA je torej, da se bolnik posega ne zaveda, ga ne boli in se ga ne spomni.

Za PSA uporabljamo različna zdravila. Običajno so to splošni anestetiki, benzodiazepini in kratkodelujoči opioidi. Naš cilj je, da bolnik ob PSA diha spontano in sam vzdržuje prosto dihalno pot (1).

Globina sedacije

Globino sedacije vedno prilagodimo posegu in stanju bolnika. Sedacijo lahko razdelimo v več stopenj, čeprav gre v resnici za *kontinuum*. Odvisno od velikosti odmerka sedativa se stopnja zavesti hitro oža, ob prebujanju pa se bolnik (različno hitro) bistri preko vseh stopenj sedacije. Povsem plitka sedacija je **anksioliza**, kjer se bolnik zaveda posega, normalno čuti, sodeluje in reagira na vse dražljaje. Bolnikov odgovor je lahko upočasnjen, vendar smiseln. Primerna bi bila torej za neboleče posege ali posege, kjer potrebujemo sodelovanje bolnika in po potrebi uporabimo tudi lokalni anestetik (npr. lumbalna punkcija).

Pri **srednje globoki sedaciji** bolnik običajno spi, predrami pa se ob minimalni verbalni ali taktilni stimulaciji. Uporabljamo jo lahko za posege, kjer sodelovanje bolnika ni potrebno. Ob bolečih posegih vedno dodamo analgetik ali lokalni anestetik. Dihanje in kardiocirkulatorna funkcija sta pri zmerni sedaciji običajno ohranjeni. Za večino bolečih posegov v urgentni medicini sta plitka in zmerna sedacija neuporabni.

Pri **globoki sedaciji** bolnik globoko spi, vendar sam vzdržuje prosto dihalno pot. Bolnik se prebudi in smiselno reagira na bolečinski dražljaj. Uporabimo jo za boleče posege oziroma posege, kjer je pomembno, da so skeletne mišice bolnika sproščene. Hipoventilacija in hipotenzija sta pri globoki sedaciji pogostejši.

Splošna anestezija – bolnika ne moremo vznemiriti niti z zelo bolečim dražljajem. Bolnik običajno potrebuje pomoč pri vzdrževanju proste dihalne poti.

Disociativna sedacija – je transu podobno kataleptično stanje, kjer z disociativnim anestetikom (ketamin) prekinemo povezavo med talamoneokotrikalnimi centri in limbičnim sistemom, kar prepreči prenos senzoričnih dražljajev do centrov v možganski skorji. Bolniki lahko takrat sanjajo (halucinacije), se premikajo, vendar posega ne čutijo, se ne zavedajo in ne spomnijo. Spontano dihanje je ohranjeno. Disociativne sedacije ne moremo uvrstiti nikamor na kontinuumu konvencionalne sedacije in anestezije. Uporabna je za izredno boleče posege pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih.

Kako globoko bolnika sedirati?
Globino sedacije ocenjujemo s pomočjo RASS lestvice (*Richmond agitation-sedation score,* glej tabelo 1), ki si jo izposojamo iz intenzivne medicine. Če želimo izvesti zelo boleč poseg, mora biti bolnik tako globoko sediran, da se na boleči dražljaj ne predrami oziroma ne premika. Na RASS lestvici bi to bilo RASS 5. Po definiciji je to splošna anestezija. V ZDA so v preteklosti zaradi zakonodaje, ki je dovoljevala uporabo splošne anestezije zgolj anesteziologom, dolgo časa uporabljali izraz globoka sedacija, kar pa v tem primeru ni povsem točno. Pri PSA pacienta sediramo tako globoko, kot je potrebno, da lahko varno in učinkovito izvedemo potreben poseg. Zavedati se moramo tveganja, ki ga za bolnika prinaša PSA, saj lahko tudi popolnoma zdravo osebo z napačnim odmerjanjem zdravil pahnemo v apnejo. Vedno moramo imeti v mislih, da *korist (in nujnost) posega ter PSA presegata tveganje za zaplete.* Mnenje avtorja članka je, da PSA lahko uporablja zdravnik, ki je vešč zdraviti njene zaplete, to je sprostitev in **vzdrževanje proste dihalne poti** in **razrešitev apneje** (vključno z eventuelno izvedbo RSI, umetnim predihavanjem bolnika in oskrbo težke dihalne poti) ter **hemodinamsko stabilizacijo** bolnika (2, 3, 4).

Indikacije in kontraindikacije

Indikacije za PSA so v urgenti medicini številne. Posebno na terenu, pa tudi v urgentnem centru, se moramo zavedati omejitev glede možnosti oskrbe, ki jo bolniku lahko nudimo, če pri PSA pride do zapletov.

Skupina anesteziologov in urgentnih zdravnikov iz Avstralije je oblikovala zanimiva priporočila (Surviving Sedation Guidelines) (5), kako se odločati o sedaciji agitiranih bolnikov v nekontroliranem okolju. Priporočila predlagajo, da bolj ko je poseg življenjsko nujen, bolj smo lahko agresivni pri globini sedacije. Hkrati pa moramo pri ogroženih skupinah bolnikov (kritično bolni, starostniki, bolniki z boleznimi kardiovaskularnega sistema, intoksicirani, otroci) premisliti, ali je poseg res nujen in v kolikor ni nujen, ga raje odložimo, saj potencialni zapleti sedacije bolnika lahko ogrožajo bolj, kot stanje zaradi katerega moramo izvesti poseg. S posegom počakamo bodisi do stabilizacije bolnika bodisi dokler nimamo možnosti, da ga izvedemo v bolj kontroliranem okolju (npr. intenzivna enota, operacijska dvorana), ali pa ga izvede bolj izkušen zdravnik.

Tabela 1: **Primeri indikacij za PSA**

Primeri indikacij za PSA	
• Repozicija zlomljene/izpahnjene okončine • Elektrokonverzija srčnega ritma • El. spodbujanje srčnega ritma • CT glave (otroci) – potrebno mirovanje	• Oskrba večje rane (šiv) pri otrocih • Agitacija na terenu ali v UC, ki onemogoča oskrbo • Izvlačenje poškodovanca na terenu • Preoksigenacija agitiranega bolnika, ki potrebuje intubacijo (DSI)

DSI – delayed sequence intubation

Tabela 1: **RASS lestvica (Richmond agitation-sedation score)**

RASS ocena	Opis	
+4	Borben	Borben, nasilen, predstavlja neposredno nevarnost zdravstvenemu osebju.
+3	Močno agitiran	Aktivno puli katetre in cevke, agresiven
+2	Vznemirjen, agitiran	Motorični nemir, brezciljna aktivnost, "se tepe z ventilatorjem".
+1	Nemiren	Nemiren. Blago vznemirjen, vendar brez agresivnih gibov.
0	Umirjen, pozoren	Opazuje okolico.
-1	Zaspan	Ni povsem pozoren, vendar vzdržuje odprte oči in pozornost za dlje kot 10 sekund ob verbalni stimulaciji.
-2	Plitka sedacija	Odpre oči in je pozoren ob verbalni stimulaciji, a za manj kot 10 sekund.
-3	Zmerna sedacija	Odpira oči, se premika, vendar ne vzpostavi očesnega kontakta ob govorni stimulaciji.
-4	Globoka sedacija	Se ne odziva na verbalno stimulacijo. Na taktilni dražljaj odpira oči in se premika.
-5	Neodziven - splošna anestezija	Ni odgovora na verbalni ali bolečinski dražljaj.

Absolutnih kontraindikacij za PSA ni (3). Relativne kontraindikacije, ob katerih nenujne posege raje odložimo, so ekstremi starosti (majhni otroci, starostniki), pomembne pridružene bolezni in znaki težke dihalne poti (glej članek o oskrbi dihalne poti).
Ko se odločamo o želeni globini sedacije in zdravilih, s katerimi bomo to dosegli, moramo vedno razmišljati, kaj naš bolnik ta trenutek potrebuje. Odločili smo se že, da potrebuje izvedbo posega, za izvedbo posega pa potrebuje PSA. Ampak kakšen bo ta poseg? V kolikor bo zelo boleč, bomo uporabili tudi močan analgetik. Če bo poseg trajal dolgo časa, bomo izbrali dolgodelujočo učinkovino. V kolikor je bolnik hemodinamsko nestabilen, bomo za dosego našega cilja izbrali zdravilo, ki kar najmanj vpliva na krvni tlak in srčno funkcijo. Če poseg ni boleč ali pa traja le nekaj sekund, se za analgetik najbrž ne bomo odločili. Skratka, bolniku damo vedno le tisto (in toliko), kar potrebuje, saj mu z zdravili, ki jih uporabljamo ob PSA, lahko škodimo. S tem razmišljanjem se običajno lahko izognemo neželenim zapletom.

Največje število zapletov PSA je pri starostnikih in bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, predvsem z obolenji dihal in srca. Pri starostnikih in kronično bolnih zato odmerke zdravil bolj previdno titriramo. Pričnemo z nižjim odmerkom, apliciramo počasneje in odmerke ponavljamo na daljše intervale (ang. "Start low, go slow!"). Podobno velja za hipovolemične bolnike (1, 3, 4, 5, 6).

Ali mora biti bolnik pred PSA tešč?

Študije v zadnjih letih niso pokazale, da bi bili bolniki, ki so nedavno uživali hrano oziroma pijačo, bolj ogroženi za aspiracijo med PSA. Metaanaliza 20000 primerov PSA je pokazala zgolj 2 primera aspiracije. V prvem je bil bolnik tešč 6 ur, v drugem 24 ur. Dokazov o prednostih odlašanja s posegom pri neteščih bolnikih ni (1, 3).

American College of Emergency Physicians (ACEP) je izdal mnenje, da "nedavno zaužita hrana ni kontraindikacija za PSA, vendar je potreben premislek glede globine sedacije in časa, kdaj bolnika sediramo" ter "PSA je varna pri otrocih, ki so nedavno zaužili obrok" (3, 7).
Vsekakor je pri bolniku s polnim želodcem pred izvedbo PSA varneje počakati, v kolikor poseg ni nujen. Za aspiracijo so bolj ogroženi bolniki z GERB, ileusom, hiatalno kilo, otroci pod 6 mesecev, starostniki (> 70 let), bolniki z resno kronično boleznijo, intoksicirani (3).

Ameriško združenje anesteziologov za elektivne posege priporoča počakati 2 uri po zaužiti bistri tekočini in 6 ur po zaužiti hrani ali mleku. Te smernice veljajo za izvedbo elektivnih operacij v splošni anesteziji in jih težko prenesemo v urgentno okolje.

Ob življenjsko nujnih posegih ne smemo izgubljati časa, ampak moramo poseg izvesti čim prej, tudi če bolnik ni tešč. Intubacija takšnega bolnika lahko ogroža in poveča verjetnost aspiracije (American Society of Anaesthesiologists (Ameriško združenje anesteziologov) – ASA 2018 smernice). Ob pomanjkanju dokazov o prednostih stradanja pred posegom lahko govorimo celo o škodljivosti odlašanja z nujnim posegom, ker bolnik ni tešč. Netešči bolniki so dlje časa v bolečinah, pogosto so lačni in žejni. Poseg je po več urah zaradi napredovanja lezije (večanje otekline ob zlomu), veliko težje izvesti. In nezanemarljivo – bolniki, ki čakajo na poseg, zasedajo kapacitete v urgentnem centru. Nedvomno pa je sedacija pri bolniku s polnim želodcem bolj tvegana kot pri teščem. Na poseg se moramo zato ustrezno pripraviti in pristop k PSA temu primerno prilagoditi, kot je opisano v nadaljevanju. (3, 7, 8)

Varen pristop k PSA

Metaanaliza skoraj deset tisoč primerov PSA je pokazala, da so zapleti pri PSA relativno zelo redki. Najnevarnejši zaplet je hipoventilacija, ki lahko vodi v hiperkapnijo in hipoksemijo. Pojavi se v manj kot 1 %. Resna zapleta sta tudi padec krvnega tlaka s kardiovaskularno nestabilnostjo in bruhanje ter aspiracija. Glede na študije so ti zapleti zelo redki. (3)

Zavedati se moramo, da enaka zdravila, ki jih uporabljamo za PSA, uporabljamo tudi za uvajanje v splošno anestezijo pred intubacijo. Bistvena razlika je zgolj v odmerkih in hitrosti aplikacije, kar bolnika ne uspava tako globoko kot pri indukciji v splošno anestezijo. Hipoventilacija in apneja morata biti zato do neke mere pričakovani in zdravnik, ki izvaja PSA, ju mora pravočasno zaznati in razrešiti. Nadzor bolnika in pričakovane zaplete moramo vedno prilagoditi globini sedacije z varnostnim robom, da pričakujemo, da bo bolnik morda zdrsnil v nekoliko globljo sedacijo, kot smo načrtovali. (1, 3, 4)

Anamneza in pregled

Ko pristopamo k bolniku, vedno najprej določimo globino sedacije glede na poseg, ki ga bomo izvajali. Z bolnikom se pogovorimo in pridobimo usmerjeno anamnezo. Povprašamo o pridruženih boleznih – pomembne so predvsem tiste s področja respiratornega in kardiovaskularnega sistema ter ledvična in jetrna funkcija. Zanimajo nas morebitne alergije, redna terapija, pretekle izkušnje z anestezijo in sedacijo ter morebitni zapleti. Bolnika tudi vprašamo, ali ima morda izkaznico o težki intubaciji. Vprašamo, kdaj je nazadnje jedel in pil. V kolikor ne gre za življenjsko nujen poseg,

pridobimo pisno privolitev[3] bolnika za sedacijo na uradnem obrazcu, ob tem opravimo pojasnilno dolžnost[4].

Ocena tveganja

Pri bolniku lahko ocenimo tveganje za zaplete PSA s pomočjo ASA lestvice, ki jo sicer uporabljajo anesteziologi ob predoperativnem pregledu. Pri bolnikih v ASA I (zdravi, brez pridruženih bolezni) in ASA II (manj resna pridružena bolezen) so zapleti redki (manj kot 5 %). Bolniki v ASA III razredu (resna pridružena bolezen) in ASA IV (resna pridružena bolezen, ki bolnika ves čas življenjsko ogroža) imajo pomembno več zapletov ob anesteziji in sedaciji. ASA uvrstitev nam lahko pomaga ob odločanju, ali bomo nenujen poseg odložili oziroma ali bomo pred izvedbo PSA na pomoč poklicali izkušenejšega kolega oziroma anesteziologa. ASA lestvico so uporabili tudi v zgoraj omenjeni Surviving Sedation Guidelines. (3, 4, 5)

Bolnika usmerjeno pregledamo, poslušamo dihanje in srčne tone, izmerimo vitalne znake. Pomembno je, da ocenimo težavnost dihalne poti. Nekateri znaki težke dihalne poti so kratek vrat, majhna usta, brki, ekstremna debelost, nosečnost (glej prilogo 1 – PSA Checklist). Posebej vprašamo, ali ponoči smrčijo, saj je pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju (OSA) hipoventilacija zelo pogosta. Natančna ocena težavnosti vzpostavitve dihalne poti je opisana v zborniku 1. letnika Šole urgence, v članku o RSI oziroma oskrbi dihalne poti, dostopnem na https://www.szum.si/literatura/ (4).

Monitoring

Kot že omenjeno, moramo pravočasno prepoznati hipoventilacijo. Zgolj opazovanje dvigovanja prsnega koša potrebuje veliko izkušenj in ni preveč zanesljivo, saj nekateri bolniki dihajo predvsem s prepono. Vsem bolnikom moramo spremljati pulzno oksimetrijo (SpO_2). Pulzna oksimetrija je nezanesljiv pokazatelj hipoventilacije, saj zaradi rezidualne vitalne kapacitete pljuč in vezanega kisika na hemoglobin saturacija ne pade še nekaj časa po prenehanju dihanja. Posebno to drži, v kolikor bolnik prejema dodatek kisika v vdihanem zraku. Vsi bolniki v zmerni ali globoki sedaciji zato potrebujejo merjenje CO_2 v izdihanem zraku ($etCO_2$), ki z naraščanjem vrednosti CO_2 takoj pokaže na hipoventilacijo. $EtCO_2$ pri neintubiranih bolnikih običajno merimo preko nosnega katetra, ki leži pod kisikovo masko. Vsi sodobni monitorji imajo možnost prikaza kapnografske krivulje (1, 4).
Pri bolnikih v zmerni in globoki sedaciji preko monitorja spremljamo tudi EKG, izmerimo tlak pred pričetkom sedacije, po aplikaciji zdravil in po zaključenem posegu, ko so bolniki še sedirani.

Preoksigenacija

Vsi bolniki z načrtovano zmerno ali globoko sedacijo potrebujejo pred aplikacijo zdravil preoksigenacijo preko maske z visokim pretokom kisika. Še višji pretok kisika lahko dosežemo z

[3] 26. člen Zakona o pacientovih pravicah (ZPacP), 4. alineja: "Pacient lahko da privolitev ustno, z dejanjem oziroma ravnanjem, iz katerega je mogoče zanesljivo sklepati, da pomeni privolitev, ali pisno, kadar tako določa zakon." in 5. alineja: "Za operativni ali drug medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo, mora biti pacientova privolitev dokumentirana na (privolitvenem) obrazcu."

[4] 20. člen ZPacP, 2. alineja: "Za operativni ali drug medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo, pacientu da razumljiva ustna in pisna pojasnila zdravnik, ki bo opravil medicinski poseg, če to ni možno, pa drug zdravnik, ki je usposobljen za tak medicinski poseg."

dodatkom binazalnega katetra, ki naj leži pod OHIO masko. S preoksigenacijo dosežemo, da kisik izpodrine dušik v pljučih (denitrogenacija) in podaljša čas do desaturacije, v kolikor bolnik preneha spontano dihati. S tem si kupimo čas, v kolikor pride do apneje. S sedativi zmanjšamo občutljivost dihalnega centra na hiperkapnijo in acidozo, zato je nujno, da ob dodatku kisika nadzorujemo $etCO_2$. Večina zdravil, ki jih uporabimo ob PSA, je tako kratko delujočih, da bolnik, ki je dobro preoksigeniran, večinoma pričnе ponovno spontano dihati, preden pride do pomembnejšega padca saturacije. Pri ekstremno debelih, ki imajo znano OSA, si lahko ob PSA pomagamo z *neinvazivno ventilacijo.* Bolnikov nikoli ne preoksigeniramo preko "ambu balona", saj ima ta valvulo, ki bolniku, ki spontano diha, onemogoča vdih s kisikom obogatene mešanice zraka iz balona. (3, 4, 6)

Položaj in pripomočki

Poleg monitoringa in zdravil za sedacijo, si moramo pripraviti tudi pripomočke za vzdrževanje proste dihalne poti in zdravljenje drugih zapletov. Bolnika poležemo v položaj, ki omogoča dobro oksigenacijo in zmanjšuje možnost aspiracije. Običajno je to polležeči položaj s podloženo glavo, kar pomaga vzdrževati odprto dihalno pot. Nastavimo i.v. kanal (vsaj 18 GA) in priklopimo monitoring in kisik. Ob postelji imamo dihalni balon s priklopljenim dovodom za kisik, vklopljen aspirator s trdo cevko (Yankauer) ter nosne in orofaringealne tubuse ("airway"). Na dosegu roke imamo tudi supraglotične pripomočke (I-gel) ter orotrahealni tubus ustrezne velikosti in laringoskop ter zdravila za poglobitev sedacije in izvedbo RSI. Priporočljivo je, da imamo v bližini reanimacijski voziček z defibrilatorjem, na katerem imamo običajno tudi vse pripomočke za zaščito dihalne poti in antidote. (1, 2, 4)

Ekipa

Posebej je potrebno poudariti, da je izrednega pomena, da vsak član ekipe, ki izvaja PSA, pozna zaporedje postopkov in pozna svojo nalogo. Ameriške smernice za PSA dopuščajo, da je pri PSA prisoten le en zdravnik, ki običajno izvaja poseg. Za aplikacijo zdravil (po navodilu zdravnika) in nadzor bolnika je odgovorna usposobljena medicinska sestra. Ob pričakovanih zapletih je priporočljivo, da bolnika nadzoruje dodaten zdravnik in da se vnaprej dogovorimo, kako bomo postopali ob zapletih (3). V kolikor gre za daljši poseg in bo posledično potrebna dolgotrajnejša PSA oziroma se mora izvajalec posega miselno osredotočiti na poseg, je vsekakor bolj varno, da sedacijo izvaja in nadzoruje dodaten zdravnik.

Za varnejšo izvedbo PSA nekateri avtorji priporočajo uporabo vnaprej pripravljenega opomnika (*checklist*), ki je v pomoč predvsem občasnim izvajalcem PSA (priloga 1) (4, 6).

Aplikacija zdravil

Zdravila za PSA vedno titriramo do želenega učinka. Apliciramo jih počasi. V kolikor uporabljamo kombinacijo več različnih učinkovin, titriramo vsako zdravilo posebej. Nujno je, da počakamo, da zdravilo doseže poln učinek, preden pričnemo z izvajanjem posega. Pri bolniku, ki ima bolečine, vedno najprej apliciramo opioidni analgetik in počakamo učinek pred aplikacijo sedativa. Pri fentanilu je to 2–3 minute. Če pričakujemo, da bo po posegu bolečina izzvenela, smo bolj konzervativni oziroma ne damo dolgodelujočih analgetikov. V kolikor bo poseg trajal dolgo in so potrebni dodatni odmerki sedativov, moramo nadaljne odmerke ustrezno zmanjšati zaradi akumulacijskega učinka. Po posegu bolnika budno nadzorujemo, dokler se ne prebudi in lahko adekvatno komunicira. *Večina zapletov v smislu hipoventilacije in apneje se zgodi ali tik po*

aplikaciji sedativa in opioida ali pa po prenehanju bolečega dražljaja, to je po koncu posega. Zaradi slednjega je važno, da uporabimo sedativ, ki traja ravno toliko, kolikor bo trajal poseg in ne bistveno dlje. Postopanje ob hipoventilaciji je opisano v nadaljevanju. (1, 3)

Zapleti in ukrepanje

Hipoventilacija je pogost in pričakovan zaplet PSA, ki pa redko zahteva agresivno ukrepanje (3). Hipoventilacija je posledica zapore v dihalni poti in manjše frekvence dihanja ter manjših dihalnih volumnov. Dihalna pot se zapre zaradi zapadanja jezika in ohlapnosti mehkih delov dihalne poti, kar je posebno izrazito pri bolnikih z OSAS (obstruktivna apneja v spanju). Manjši dihalni volumni so problematični predvsem pri debelih in nosečnicah, kjer velik trebuh pritiska na pljuča. Do neke mere lahko to zmanjšamo s privzdignjenim vzglavjem bolnika.

Zdravnik, ki izvaja PSA, mora hipoventilacijo pričakovati in biti pripravljen razrešiti apnejo. Dr. Strayer v svojem predavanju o napakah pri PS kratico PSA uporablja tudi kot mnemonik za "*Prepare to Solve Apnea"* (4).

Hipoventilacija je pogostejša ob uporabi opioidov, ki imajo sinergistični (respiratorno-depresivni) učinek s sedativi. Ob uporabi ultra kratkodelujočih sedativov je običajno prehodna in ne potrebuje agresivnega ukrepanja, v kolikor so bolniki preoksigenirani. *Ob nadzoru $etCO_2$ hipoventilacijo prepoznamo zgodaj*. Ukrepanje naj bo postopno. Najprej prenehamo z aplikacijo zdravil in opazujemo, ali bo $etCO_2$ ob naslednjih izdihih pričela padati. V kolikor narašča, poskusimo z manevri za sprostitev dihalne poti – dvig brade ali trojni manever. Če bolnik preneha dihati (apneja), lahko poskusimo s pritiskom za ramusom mandibule in pod ušesno mečico, kar je močan bolečinski dražljaj in naj bi pomagal tudi sprostiti laringospazem. V kolikor dihalna pot kljub trojnemu manevru ni ustrezno sproščena, vstavimo nazofaringealno cevko. Ob padcu SpO_2 pod 93 %, pričnemo z nežnimi vpihi z ambujem. Običajno je potreben le eden ali dva vpiha, nakar večinoma prične bolnik ponovno spontano dihati. Izogibamo se sunkovitemu predihavanju z visoko frekvenco, saj s tem močno povečamo možnost regurgitacije želodčne vsebine in aspiracije. V kolikor bolnik ne zadiha sam, vstavimo supraglotični pripomoček, nadaljujemo z ambujanjem in razmislimo o aplikaciji antidota oziroma izvedbi RSI. (4)

Koliko časa moramo bolnika opazovati in kdaj lahko bolnika po PSA odpustimo?

Bolnik po PSA potrebuje nadzor življenjskih funkcij, dokler se kognitivno in motorično stanje zavesti ne povrne na nivo pred pričetkom sedacije. Čas opazovanja je odvisen od trajanja posega oziroma od odmerka in vrste sedativa, ki ga je prejel, ter od morebitnih zapletov med PSA. *Največ zapletov vidimo v začetnih minutah po aplikaciji sedativa oziroma v prvih minutah po prenehanju posega.* Več kot 5 minut po prenehanju posega so zapleti zelo redki. Zapleti so pogostejši pri starejših od 65 let in ob uporabi opioidov. Dolgotrajno opazovanje je pogosteje potrebno zaradi samega posega kot pa zaradi PSA (2). Nekateri priporočajo pol ure opazovanja po zadnjem odmerku sedativa, ob predpostavki, da je PSA minila brez zapletov in bolnik ni prejel antidota (npr. naloksona). (3)

Ob odpustu iz urgentnega centra morajo biti vitalni znaki stabilni, bolečina in navzeja pa dobro nadzorovani. Bolnik mora biti sposoben sam poskrbeti zase oziroma lahko po odpustu potrebuje minimalno pomoč. Spremlja naj ga zanesljiva odrasla oseba, ki ga lahko doma še nekaj ur opazuje.

Prejeti morajo pisna navodila, da se vrnejo ob težavah z dihanjem, ob novonastali motnji zavesti, navzeji ali bruhanju. Pojasniti jim je treba, da so blagi simptomi, kot so blaga slabost, omotičnost, nestabilnost in utrujenost, pričakovani in lahko trajajo 24 ur. (1, 3)

Zdravila

Midazolam

Midazolam (v Sloveniji bolje poznan z lastniškim imenom *Dormicum©*) je kratkodelujoči benzodiazepin, ki ga pri PSA uporabljamo izključno za anksiolizo oziroma plitko sedacijo. Ima anksiolitičen in sedativni učinek ter povzroči 20–30 minut retrogradne amnezije po aplikaciji. Midazolam ima mnogo počasnejši začetek delovanja kot ostali sedativi – vrhunec učinka doseže 2–3 minute po aplikaciji. Za anksiolizo uporabimo odmerek 0,05 mg/kg, ki ga počasi apliciramo intravensko. Deluje bistveno dlje kot ostali sedativi, to je 20–30 minut. V ZDA so v preteklosti precej uporabljali kombinacijo midazolama in fentanila, kar je bilo povezano s številnimi primeri intubacij ob apneji, saj *sočasna aplikacija fentanila sedativni učinek še podaljša*. Ob predoziranju midazolama lahko uporabimo antidot flumazenil v odmerku 0,25 mg, ki ga lahko ponavljamo do skupne doze 2 mg. Ob bolnikih, ki kronično prejemajo benzodiazepine, se flumazenilu izogibamo. Kombinacija midazolama in fentanila je povezana z večjim številom zapletov kot uporaba kratkodelujočih zdravil (npr. propofola). Ob kombinaciji midazolama in fentanila mora biti odmerek midazolama nižji – 0,02 mg/kg (1–2 mg). Zaporedje aplikacije zdravil ni tako pomembno, važno je počakati na poln učinek ene učinkovine pred aplikacijo druge (3, 9). Midazolam lahko apliciramo tudi intranazalno, podrobnosti o intranazalni aplikaciji so opisane v nadaljevanju članka in v tabeli 2.

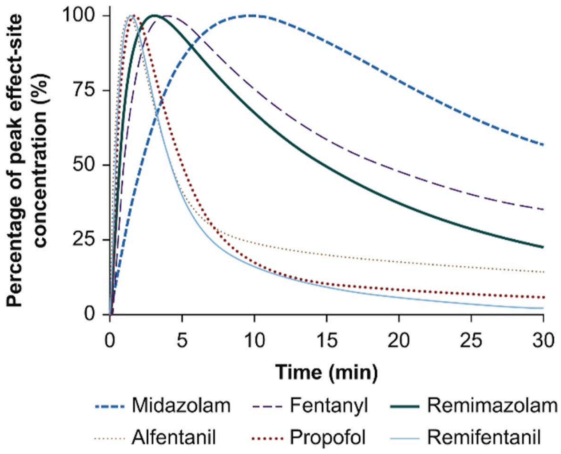
Poleg depresije dihanja lahko midazolam pri hipovolemičnih bolnikih povzroči padec krvnega tlaka zaradi blagega kardiodepresornega učinka. V 1–15 % so po aplikaciji midazolama poročali o *paradoksalni agitaciji*, ki je pogostejša pri otrocih. Agitacijo lahko prekinemo z aplikacijo flumazenila. (3)

Remimazolam

Remimazolam (Byfavo©) je ultra kratkodelujoči benzodiazepin. Je najnovejši hipnotik, katerega razvoj se je pričel na začetku tisočletja. Prve študije ga omenjajo v letu 2008, dovoljenje za promet v ZDA pa je dobil leta 2020. V ZDA, na Kitajskem, v J. Koreji in Japonskem je registriran za indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih, v EU pa zaenkrat samo za proceduralno sedacijo pri odraslih. Uporaba pri otrocih še ni dovoljena. (22, 23)

Remimazolam je hiralni S-enantiomer, pridobljen s stereoselektivno sintezo. Molekula je podobna midazolamu, zaradi česar ima zdravilo farmakodinamične lastnosti midazolama (*anksioliza*, *hipnoza*, *anterogradna amnezija*), je GABA agonist. Farmakokinetična krivulja posnema kinetiko remifentanila – zdravilo prične hitro učinkovati, doseže ciljni nivo sedacije in nato hitro popusti, saj ga v plazmi hitro razgradijo nespecifične esteraze. Razpadni metabolit je neaktiven, ni toksičen in se nespremenjen izloči z urinom. Zaradi ugodnega farmakokinetičnega profila ima zdravilo odličen potencial tako za sedacijo pri kratkih posegih kot TIVA oz. TCI anestezijo. (22, 23, 24)

Slika 1: **Farmakokinetična krivulja remimazolama** (temno zelena krivulja), delovanje je počasnejše od propofola in hitrejše od midazolama (izposojeno iz Sneyd, J. Remidazolam – current status, opportunities and challenges. APS 1, 25 (2023) https://doi.org/10.1007/s44254-023-00021-7)



Zdravilo je na voljo v obliki praška, v vialah po 20 mg, ki ga po navodilu proizvajalca redčimo s fiziološko raztopino. Redčenje z raztopinami, ki vsebujejo laktat, lahko povzroči oborine, zato je odsvetovano. Priporočeno redčenje je 2,5 mg na 1 ml, vendar je takšna formulacija za odmerjanje po mnenju avtorja precej nepraktična. Po SMPC proizvajalca svetujejo odmerjanje z ali brez predhodne aplikacije opioidnega analgetika. Standardni odmerek naj bi bil 7 mg v počasnem bolusu. Ob premedikaciji z opioidom odmerek zmanjšamo na 5 mg. Pri starejših od 65 let, bolnikih z ASA III in IV ter telesno težo pod 50 kg, proizvajalec svetuje polovične odmerke. Ob nezadostni sedaciji se odmerek 2,5 mg lahko večkrat ponovi po 2 minutah (titracija). Običajno sedacija nastopi hitro, večina bolnikov doseže želeni nivo sedacije v 3 minutah. Po aplikaciji odmerka naj bi počakali vsaj dve minuti pred titracijskim odmerkom, vendar zdravilo običajno učinkuje hitreje. Različni avtorji opisujejo, da so v SMPC predpisani odmerki za večino (bolečih) posegov nezadostni. Ob uporabi je nujen nadzor življenjskih funkcij. Odmerka zdravila pri ledvični in jetrni okvari ni potrebno prilagajati. Ob hudi jetrni okvari je možno podaljšano prebujanje. Prebujanje je hitrejše kot pri midazolamu in nekoliko počasnejše kot po propofolu. Večina bolnikov je povsem budnih po 11–14 minutah. Pri bolnikih, ki kronično prejemajo benzodiazepine, se lahko pojavi toleranca na učinek remimazolama. (22, 23, 25)

Glavna slabost midazolama je počasen pričetek delovanja in hipotenzija ter apneja ob večjih odmerkih, ki so potrebni za globoko sedacijo, zaradi česar je za večino aplikacij pri PSA neuporaben. Remimazolam se je izkazal za hitro delujoče zdravilo, ki ima zelo dober (varen) hemodinamski profil. Tudi hipoventilacije in hipoksemičnih zapletov je v primerjavi s propofolom manj; primerjava z midazolamom je s tega vidika nesmiselna. Hipoventilacija je bolj izražena ob premedikaciji z opioidom ali ob sočasnem učinku drugih depresorjev CŽS (alkohol, antipsihotiki, propofol itd.). V kolikor bi prišlo do hipoventilacije, dodatno stopnjo varnosti daje možnost uporabe antidota flumazenila. Kot stranski učinek je v 4–11 % opisana tudi bradikardija. Na voljo je že več randomiziranih primerjalnih študij, kjer so primerjali propofol in remimazolam. Avtorji ugotavljajo, da je pričetek sedacije z remimazolam le malenkost bolj počasen od propofola, hemodinamski profil

pa dosti bolj varen. Lee je v metaanalizi 6 randomiziranih študij, opravljenih pri starejših od 65 let, ugotovil, da je v skupini, ki je za PSA prejela remimazolam, bilo manj hipotenzivnih in hipoksemičnih zapletov. Te primerjave je potrebno vrednotiti previdno, saj je večinoma šlo za endoskopske posege pri relativno zdravih starostnikih, vse raziskave pa so bile opravljene na Kitajskem. Hu je s sodelavci opravil manjšo primerjalno študijo, kjer so za indukcijo anestezije pri kardiovaskularnih operacijah zamenjave srčnih zaklopk primerjali etomidat z remimazolamom.

Zaključili so, da je bilo zapletov v skupini z remimazolam manj. Prebujanje po remimazolamu je nekoliko počasnejše kot po propofolu. Naše izkušnje kažejo, da so bolniki budni v nekaj minutah. Za razliko od propofola remimazolam ne povzroča bolečine na mestu injiciranja, je pa zelo boleča intranazalna aplikacija, ki takšno uporabo zdravila verjetno onemogoča. Zdravilo vsebuje dekstran, ki je potencialni alergen. Opisane so tudi sicer redke anafilaktične reakcije. Možna je tudi navzkrižna alergična reakcija ob alergiji na midazolam. Kontraindikacija za uporabo zdravila je znana alergija na zdravilo in nestabilna miastenija gravis. (22, 24, 25, 26)

Remimazolam je zagotovo trenutno najbolj perspektivni novejši sedativ, saj količina literature in študij o njem vsak mesec raste. Zaradi ugodnega hemodinamskega profila in nizke stopnje hipoventilacije ima zdravilo verjetno svoje mesto pri sedaciji starejših in hemodinamsko manj stabilnih bolnikov. Za varno uporabo zdravila pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih potebujemo več izkušenj. Ker zdravilo nima analgetičnih lastnosti, je potrebno ob bolečih posegih uporabiti analgetik. (22, 26)

Fentanil

Fentanil je močan sintetični opioid, približno 100-krat potentnejši od morfija. Apliciramo ga lahko intravensko, intraosalno ali intranazalno. Poln učinek doseže približno dve minuti po intravenski aplikaciji. Pri PSA ga uporabimo kot dodatek sedativu ob bolečih posegih. Apliciramo ga počasi, v enominutnem bolusu, odmerek je nižji kot pri RSI, to je 0,5–1 mcg/kg. Odmerek lahko ponovimo po dveh minutah in ga titriramo do učinka. Glavni stranski učinek fentanila je depresija dihanja, ki je bolj izražena ob sočasni aplikaciji sedativa. Pri starejših in bolnikih z okrnjeno jetrno in ledvično funkcijo je učinek fentanila lahko podaljšan in bolj izrazit. Vedno počakamo na poln učinek opioida pred aplikacijo sedativa. Fentanil ne povzroča histaminske vazodilatacije in redko povzroči hipotenzijo. (3, 9)

Pri visokih odmerkih (> 5 mcg/kg) lahko fentanil povzroči sindrom rigidnega prsnega koša, ko bolnika ne moremo predihavati. Trd prsni koš ne odgovori na aplikacijo antidota naloksona. Potrebna je takojšnja hitrosekvenčna intubacija z aplikacijo mišičnega relaksansa. Pred aplikacijo opioidov je priporočljiva premedikacija z antiemetikom. (1, 3)

Alfentanil

Alfentanil (Rapifen©) je sintetični derivat fentanila, ima 10–20 % potentnosti fentanila. Delovati prične hitreje in je bolj kratkoživ kot fentanil. Pri PSA ga lahko kombiniramo s propofolom, ob tem uporabimo odmerke 2,5 mcg/kg. Sicer je analgetični odmerek alfentanila 5–7 mcg/kg, ob RSI uporabimo višje odmerke (10–15 mcg/kg). Poln učinek doseže v 1 minuti ali hitreje, učinkuje 5–10 minut. Povzroča več respiratorne depresije kot fentanil, pogostejši je tudi sindrom rigidnega prsnega koša. Pri starejši in otrocih, mlajših od enega leta, uporabimo nižje odmerke. Antidot je nalokson. (1, 3, 9, 10)

Remifentanil

Remifentanil (Ultiva©) je ultrakratko delujoči sintetični derivat fentanila. Potenten je približno enako kot fentanil. Učinek je takojšen, deluje 3–5 minut. Običajno ga apliciramo s kontinuirano infuzijo. V plazmi ga razgradijo nespecifične esteraze, zato trajanje učinka ni odvisno od jetrne ali ledvične funkcije. Pri PSA ga lahko kombiniramo s propofolom v odmerku 0,5 mcg/kg, ki ga apliciramo v eni minuti. Po dveh minutah lahko ponovimo polovični odmerek. Remifentanil lahko uporabimo tudi kot samostojno zdravilo za PSA. Ob tem uporabljamo odmerke od 0,5–3 mcg/kg/min v kontinuirani infuziji preko črpalke. Sorazmerno pogosto povzroči depresijo dihanja. (3, 9)

Dokazov o superiornosti enega izmed kratko delujočih opioidov nad preostalimi pri PSA ni (3).

Etomidat

Je splošni anestetik s kratkim delovanjem. Ima prednost pred ostalimi sedativi, da povzroča zelo malo kardiovaskularnih zapletov in je zato nekoliko bolj primeren za bolnike z okrnjeno srčno funkcijo. Kljub temu je potrebno pri hipovolemičnih bolnikih odmerke znižati. Respiratorni zapleti so nekoliko redkejši kot pri propofolu (9). Pri PSA ga uporabljamo za globoko sedacijo oziroma splošno anestezijo. Povzroča hitro izgubo zavesti v 15–30 s, ki ji lahko sledi kratkotrajna apneja. Odmerek je nekoliko nižji kot pri indukciji v splošno anestezijo – 0,05–0,1 mg/kg telesne teže. Sedacija traja 3–8 minut. Sorazmerno pogost stranski učinek je *mioklonus*, ki je pri izvajanju posega lahko moteč, v kolikor je zaželeno, da so mišice sproščene. Mioklonus lahko preprečimo s premedikacijo z nizkim odmerkom midazolama (1–2 mg). Tudi za prekinitev hudega mioklonusa uporabimo midazolam. Incidenco mioklonusa naj bi zmanjšala tudi premedikacija z $MgSO_4$. Ob prebujanju bolniki lahko bruhajo. Injiciranje etomidata povzroča lokalno bolečino na mestu aplikacije. (1, 3)

Kontinuirana infuzija etomidata povzroči supresijo nadledvične žleze, enkratni (indukcijski) odmerek pa zavre proizvodnjo kortizola za 4–8 ur. Učinki nizkih odmerkov etomidata, ki jih uporabljamo za PSA, še niso dobro raziskani, vendar zaenkrat ni poročil o vplivu na zdravje pacientov. Pri kritično bolnih (sepsa) in politravmatiziranih bolnikih vseeno raje izberimo drug sedativ. (3, 9)

Tiopental

Tiopental je star, barbituratni splošni anestetik, ki ga še vedno uporabljamo ob urgentni intubaciji. Zaradi kardiodepresornih učinkov je manj varen za PSA kot nekatere druge učinkovine. Zaradi sorazmerno pogoste uporabe v slovenskem prostoru, ga vseeno omenjamo v prispevku.
Tiopental ima najhitrejši učinek od vseh splošnih anestetikov in kratkotrajno delovanje (5–10 minut) po enkratnem odmerku. Po ponavljajočih odmerkih se zaradi presnove v jetrih učinek močno podaljša. Indukcijski odmerek tiopentala je 3–5 mg/kg. Odmerek je potrebno zmanjšati pri starejših, dojenčkih in hipovolemičnih bolnikih.

Tiopental *poslabša krčljivost miokarda*, *zniža iztisni delež* in *zniža krvni tlak*. Kardiodepresorni učinek je izrazit predvsem pri hipovolemičnih in srčnih bolnikih. Lahko povzroči bradikardijo ali refleksno, kompenzatorno tahikardijo. Zaradi sproščanja histamina povzroča periferno vazodilatacijo, predvsem ven, in na ta način lahko zmanjša preload, kar dodatno zniža krvni tlak.

Bronhospazem je sicer redek, vendar ga pri bolnikih z astmo in KOPB uporabljamo z veliko mero previdnosti. *Depresija dihanja* je posledica zmanjšane občutljivosti dihalnega centra na hiperkapnijo. Apneja po aplikaciji je običajno prehodna, vendar bolj izrazita, če bolnik prejme tudi opioid. Refleksi v dihalih so nekoliko bolj ohranjeni kot pri propofolu, nekoliko pogostejši je laringospazem. (3, 9)

Ponekod je še vedno anestetik izbire za izvedbo RSI pri hudi poškodbi glave. Je odličen antikonvulziv, znižuje ICP in pretok krvi skozi možgane. V tujini ga za PSA uporabljajo redko. Kontraindiciran je ob porfiriji. (3, 9)

Propofol

Propofol je sedativni hipnotik, GABA agonist. Uporabljamo ga za zmerno, globoko sedacijo in splošno anestezijo. V zadnjih dvajsetih letih se je izkazal za izjemno varnega za uporabo ob PSA v urgentnem okolju (11). Propofol ima zelo hiter začetek delovanja, v 30–60 sekundah (1). *Ciljna točka sedacije je izguba verbalnega kontakta*, saj trepalnični refleks pri propofolu zamuja. Propofol deluje *hipnotično*, *antikonvulzivno*, *antiemetično* in povzroča *amnezijo*. Uvajanje v sedacijo je mirno, pacienti imajo pogosto prijetne (erotične) sanje, tonus mišic je sproščen (9). Pomembno je, da počakamo, da propofol doseže poln učinek (vsaj ena minuta), sicer amnestičen učinek ni popoln. Propofol učinkuje 5–6 minut. Izkazal se je za zelo varnega, v kolikor je potrebno sedacijo podaljševati z dodatnimi bolusi (11).

Propofol apliciramo počasi, približno 20 mg v 10 sekundah. Pri odraslih je sedativni odmerek propofola 0,5–1 mg/kg, po 2–3 minutah lahko ponovimo polovični odmerek, če bo poseg trajal dlje kot 5 minut. Pri otrocih so zaradi večjega volumna redistribucije in hitrejšega metabolizma odmerki večji, pod tremi leti starosti 2 mg/kg in pri najstnikih 1,5 mg/kg. Zaradi zasičenja tkiv s propofolom moramo ponovitvene odmerke zmanjšati in odmerjati na daljši interval. Pri starejših bolnikih (po 55. letu) pričnemo z nižjim odmerkom, ki ga apliciramo počasi, v 3–5 minutah. Nekateri zagovarjajo izračun odmerka s formulo 100-leta. Sedacijo lahko vzdržujemo tudi z infuzijo preko črpalke, z odmerkom 0,1–0,15 mg/kg/min za odrasle in 0,2–0,25 mg/kg/min za otroke (3, 11). Propofol povzroča depresijo dihanja in lahko tudi apnejo, ki pa je običajno prehodna zaradi kratkotrajnega učinka propofola. Ob aplikaciji kisika običajno ne pride do desaturacije. Poročil o intubaciji zaradi uporabe propofola pri PSA v literaturi ni (3). Večinoma ob hipoventilaciji zadostuje stimulacija bolnika in sprostitev dihalne poti. Kratkotrajno predihovanje z dihalnim balonom je bilo v metaanalizi več študij potrebno v 2 % otroških in 5 % odraslih PSA s propofolom. *Ob sočasni aplikaciji opioidov je depresija dihanja bolj izrazita* (11).

V 2–17 % povzroča *hipotenzijo* zaradi vazodilatacije in negativnega inotropnega učinka na srce (1, 11). Učinek je mnogo bolj izrazit pri bolnikih z oslabljeno funkcijo srca in hipovolemičnih bolnikih, zato je nujno, da hipovolemijo popravimo pred aplikacijo propofola. Pri kritično bolnih ali poškodovanih raje izberemo drug sedativ. Zaradi opisanih stranskih učinkov propofola je izrednega pomena natančen monitoring bolnika in pripravljenost izvajalca na razrešitev zapletov – reanimacijski voziček ob postelji (3, 11)!

Propofol nima analgetičnega učinka, vendar se bolniki bolečine ob sedaciji s propofolom ne spominjajo. Vpliv takšne bolečine na telo še ni povsem raziskan. Mnenje avtorja prispevka je, da moramo bolečino lajšati z analgetiki. Poleg tega propofol povzroča bolečino na mestu injiciranja, kar je lahko moteče pri otrocih ali nemirnih bolnikih. Bolečina je manj izrazita v venah podlakti. Bolečino na mestu injekcije lahko preprečimo s premedikacijo z lidokainom, ki ga v odmerku

0,5 mg/kg vbrizgamo intravensko dve minuti pred aplikacijo propofola, ob tem pa mora imeti bolnik proksimalno od venskega pristopa dve minuti nameščen esmarh. Otroci manšete običajno ne tolerirajo, zato nekateri priporočajo, da se lidokain zmeša skupaj s propofolom. (3, 11)

Propofol lahko varno kombiniramo z opioidnimi analgetiki in ketaminom. Od opioidnih analgetikov je najbolj raziskana kombinacija s fentanilom. Fentanil moramo aplicirati naprej in počakati njegov poln učinek, preden pričnemo z aplikacijo propofola. S tem dosežemo poln analgetični učinek in zmanjšamo možnost respiratornih zapletov. (11)

Propofol je pripravljen na bazi sojinih olj in lipidov jajčnega beljaka. V preteklosti je veljalo, da propofola ne smejo prejeti ljudje z znano alergijo na jajca ali sojo. Alergeni v beljaku in soji so beljakovine, propofol pa vsebuje lipide. Poročil o anafilaktičnih reakcijah na propofol pri bolnikih z znano alergijo na jajca in sojo v literaturi ni. Ameriška akademija za imunologijo, alergologijo in astmo je izdala mnenje, da propofol lahko varno prejmejo bolniki z alergijo na jajca in sojo. Absolutna kontraindikacija za propofol je alergija na propofol. (11)

Ketamin

Je derivat fenciklidina, NMDA antagonist, ki deluje kot disociativni anestetik. Subanestetični odmerki ketamina imajo potentne analgetične učinke, deluje tudi amnestično in anksiolitično. V zadnjih letih se je izkazal tudi za uspešnega pri zdravljenju rezistentnih oblik depresije. Ketamin ima izreden varnostni profil v slabo nadzorovanem okolju. Je najbolj varen anestetik, kar zadeva respiratorne zaplete, saj imajo pacienti v stanju disociacije povsem ohranjeno spontatno dihanje in dihalne reflekse. Ima minimalen vpliv na krvni tlak, zato je indiciran za sedacijo najbolj kritično bolnih in poškodovanih bolnikov. (1, 12)

Sedacija s ketaminom ne sledi kontinuumu sedacije s preostalimi, konvencionalnimi sedativi. Nizki odmerki ketamina delujejo analgetično. Za levosučno izomero (esketamin), ki je v Sloveniji na tržišču pod lastniškim imenom Ketanest©, je analgetični odmerek 0,125–0,25 mg/kg telesne teže. Odmerek 0,25–0,5 mg/kg je t.i. rekreativni odmerek, ko nastopijo vizualne halucinacije, ki so za bolnika včasih neprijetne. Ta faza je pri PSA nezaželena, v literaturi se je zanjo uveljavil ang. izraz “emergence fenomen”. Pri 20 % ali več odraslih je prisotna ob prebujanju, ko odmerek ketamina v krvi pada. Večji odmerek (0,5–1 mg/kg) povzroči disociacijo, ki je transu podobno stanje. Pacienti nas takrat ne slišijo, ne čutijo dotika ali bolečine in ne govorijo. Dihanje in požiranje ter kardiocirkulatorna funkcija so *ohranjeni*. Odmerki nad 1 mg/kg ne povzročajo globlje sedacije, jo zgolj podaljšajo. Za PSA uporabljamo disociativni odmerek ketamina. Odmerki za racematično obliko ketamina (Ketalar©) so načeloma 2x večji. (3, 13)

Zaradi analgetičnega učinka in stabilne kardiorespiratorne funkcije je PSA s ketaminom zelo primerna za boleče posege v nekontroliranem okolju (npr. ekstrakcija vkleščenega poškodovanca na terenu). Varno ga uporabljajo tudi vojaki na bojišču za ekstrakcijo poškodovancev (12). Kljub temu velja pri uporabi ketamina previdnost, saj lahko hitra intravenska aplikacija ketamina povzroči kratkotrajno apnejo. Vpliv na krvni tlak je minimalen, običajno vidimo blago tahikardijo in blag porast krvnega tlaka. Odmerke ketamina pri hipovolemičnih bolnikih zmanjšamo in titriramo do učinka. Ketamin je izredno varen tudi pri otrocih, kjer redko vidimo “emergence fenomen” (3). Ketamin lahko apliciramo intravensko, intranazalno in intramuskularno. Po intravenski aplikaciji prične delovati v 30 sekundah, po enkratnem odmerku deluje približno 10 minut. Intramuskularni odmerek za disociacijo je 2–3 mg/kg (4–6 mg/kg za Ketalar). Po intramuskularni aplikaciji prične

delovati v 4–6 minutah in učinkuje do 40 minut. Intramuskularna aplikacija je uporabna tudi za obvladovanje bolnikov z ekscitiranim delirijem. (1, 3)

Opisani stranski učinki ketamina so *hipersalivacija*, navzea in *bruhanje*, *halucinacije*, laringospazem in porast intraokularnega tlaka. Novejše raziskave so ovrgle trditev, da ketamin viša ICP. Hipersalivacijo lahko preprečimo z glikopirolatom ali atropinom. Smiselnost premedikacije z antiholinergiki je vprašljiva, priporočeno je, da jih damo le bolnikom, ki se prekomerno slinijo. (3, 9)

Laringospazem je sorazmerno redek zaplet in je nekoliko pogostejši pri otrocih z okužbami zgornjih dihal, ali posegih v orofaringealnem področju. Pri slednjih se ketamina zato izogibamo (1). Aspiracija pri sedaciji s ketaminom ni opisana. Ketamin je kontraindiciran pri bolnikih z znano psihozo oziroma shizofrenijo in bolnikih z glavkomom. Novejše raziskave sicer kažejo, da porast intraokularnega tlaka pri uporabi ketamina verjetno ni klinično pomemben. Ameriška vojska ga uporablja za analgezijo tudi pri hemodinamsko nestabilnih poškodovancih z odprto poškodbo zrkla (TCCC guidelines). Previdno ga uporabljamo pri bolnikih z znano ishemično boleznijo srca, tahiaritmijami in hipertenzivnimi nujnimi stanji. (3, 12)

Halucinacije pri PSA običajno niso moteče. V kolikor so neprijetne, jih lahko prekinemo z nizkim odmerkom midazolama (0,05 mg/kg ali 1–2 mg). Standardno premedikacija z midazolamom ni potrebna. Pomembno je, da bolnika sediramo v umirjenem okolju (kar je v urgenci pogosto težavno), pomaga tudi sugestija, da bolniki mislijo na nek lep dogodek (3, 4, 6). V New Yorku so leta 2018 v sicer majhni študiji primerjali učinek premedikacije z midazolamom, s premedikacijo s haloperidolom in placebom pred PSA s ketaminom. Ugotovili so, da sta haloperdiol in midazolam v 40 % preprečila halucinacije, vendar je bilo prebujanje bolnikov 2–4-krat daljše kot pri tistih, ki so za premedikacijo prejeli placebo. Vse tri skupine bolnikov so bile enako zadovoljne s PSA (14).

Ketofol

Kot omenjeno, propofol lahko varno kombiniramo s ketaminom. V literaturi se je za mešanico obeh zdravil uveljavilo ime “keto-fol”. S ketofolom teoretično izkoristimo prednosti obeh agensov in se zaradi nižjega odmerka posamezne učinkovine izognemo od odmerka odvisnim stranskim učinkom. Ketofol tako deluje analgetično (ketamin), antiemetično (propofol), ima manj učinka na krvni tlak kot propofol in povzroča manj hipoventilacije. Hipnotični učinek propofola zabriše halucinogen učinek ketamina. Ketofol prične delovati enako hitro kot propofol ali ketamin, deluje pa nekoliko dlje kot propofol in krajši čas kot ketamin. (3)

Ketofol običajno zmešamo v isti brizgi, v razmerju 1 : 1. Ker je propofol lipofilen, ketamin pa hidrofilen, je treba pred aplikacijo brizgo dobro pretresti. Odmerjamo ga enako, kot če bi v brizgi bil samo propofol. Možna so tudi drugačna razmerja mešanice, odvisna od tega, ali želimo daljši poseg oziroma bolj cirkulatorno stabilno PSA. Novejše študije, ki so ocenjevale hipoventilacijo in uspešnost sedacije, sicer niso pokazale, da bi bil ketofol varnejši kot propofol ali ketamin, so pa ugotovili, da je sedacija s ketofolom bolj konsistentna in so pacienti redkeje potrebovali dodatne boluse sedativa kot ob uporabi posameznega sedativa. Nekatere študije so pokazale, da je pri uporabi ketofola manj respiratornih zapletov kot ob kombinaciji fentanila in propofola. (3, 4, 6).

Deksmedetomidin

Deksmedetomidin z lastniškim imenom Dexdor©, Precedex©, Cepedex© je sorazmerno novo zdravilo, ki se uporablja za sedacijo bolnikov v enotah intenzivne terapije. Ima številne lastnosti, ki so koristne za PSA, vendar študije zaenkrat niso pokazale prednosti pred ostalimi sedativi (3). Deksmedetomidin je alfa-agonist, ki v lokus ceruleusu in v ponsu zmanjšuje sproščanje noradrenalina. To povzroča stanje, ki je zelo podobno fiziološkemu spanju. Bolniki imajo ohranjeno dihanje, se predramijo ob minimalni stimulaciji, nam odgovorijo in ubogajo preprosta navodila. Ima tudi blag analgetični učinek preko modulacije alfa-receptorjev v hrbtenjači.

Žal povzroča od odmerka odvisno bradikardijo in hipotenzijo, kar velikokrat omejuje njegovo uporabo. Pričetek delovanja je počasen, pričnemo z 10-minutno bolus infuzijo 0,5–1 mcg/kg, nadaljujemo pa z 0,2–0,7 mcg/kg/h. V kolikor nimamo intravenskega pristopa, ga lahko apliciramo *intranazalno* v odmerku 2–3 mcg/kg. (3)

Uporablja se za sedacijo bolnikov z (odtegnitvenim) delirijem, sedacijo bolnikov, ki težko tolerirajo neinvazivno ventilacijo in sedacijo agitiranih bolnikov v intenzivnih enotah, ki jih je potrebno ekstubirati. Predvsem zaradi cene je uporaba zaenkrat omejena na bolnišnično okolje (intenzivne enote).

Posebnosti sedacije pri otrocih

PSA pri otrocih ima številne indikacije. Potreba po sedaciji je v veliki meri odvisna od otrokove stopnje razvoja, ki vpliva na razumevanje in čustvovanje. V bistveno večji meri kot pri odraslih je potrebna za neboleče posege, ki potrebujejo mirovanje bolnika. Predvsem je to slikovna diagnostika – CT in CTA. V kolikor je možno, PSA v tem primeru nadzoruje izkušen anesteziolog.

Pri otrocih se poleg zdravil poslužujejo tudi nefarmakoloških ukrepov. To so tehnike preusmerjanja pozornosti, desenzitizacije, prigovarjanje in hipnoza. Tehnike so komplementarne farmakološkim in pripomorejo k manjši stopnji agitacije in nižjemu odstotku zapletov, saj sodelujoč otrok potrebuje nižje odmerke zdravil. Zelo pomembna je prisotnost in sodelovanje staršev, v kolikor situacija to dopušča. Pred posegom staršem vedno razložimo, kaj se bo dogajalo, saj umirjenost staršev deluje pomirjujoče na otroka. Pred neurgentnimi posegi vedno pridobimo pisno soglasje staršev ali skrbnikov za izvedbo PSA. (15)

Zmerno in globoko sedacijo pri otrocih vedno izvaja zdravnik, ki je vešč definitivne oskrbe otroške dihalne poti, zna zdraviti vse potencialne zaplete, vključno z oživljanjem otrok. V večjih bolnišnicah je to običajno izkušen pediatrični anesteziolog, v večini bolnišnic v Sloveniji pa dežurni anesteziolog. Študija, ki so jo opravili na Nizozemskem, kaže, da lahko urgentni zdravniki, ki imajo v programu usposabljanja PSA pri otrocih, varno izvajajo PSA v urgentnem centru. (16)

Ocena tveganja za zaplet

Pred PSA je potrebno oceniti tveganje za zaplete. Ko načrtujemo PSA, vedno tehtamo dobrobit posega pred zapleti, ki jih lahko prinese PSA. Nenujne posege z velikim periproceduralnim tveganjem odložimo. Priporočeno je, da otroke z ASA III in ASA IV ter otroke z znaki potencialno težke dihalne poti sedira izkušen pediatrični anesteziolog. Respiratorni zapleti so pogosti tudi pri

otrocih z obstruktivno apnejo v spanju. Nenujne posege odložimo tudi pri otrocih z okužbami zgornjih dihal. (17)

Pred posegom moramo oceniti ogroženost otroka za aspiracijo. Natančnih, z dokazi podprtih smernic, koliko časa mora biti otrok tešč pred (nenujnim) posegom s PSA, ni. ASA[5] priporoča, da pri zmerni in globoki sedaciji nenujen poseg odložimo za dve uri, če je otrok pil bistre tekočine, štiri ure, če se je dojil, in šest ur, če je pil adaptirano mleko oziroma jedel trdo hrano. *Z življenjsko nujnim posegom v nobenem primeru ne smemo odlašati.* (17)

Monitoring in zapleti

Sama izvedba PSA je pri otrocih podobna kot pri odraslih, zato je podrobno ne bomo opisovali. Aplikacija kisika pred posegom ter monitoring lahko povzroči dodaten stres in agitacijo otroka. Monitoring zato pri nesodelujočih otrocih priklopimo, ko nastopi sedacija. Mnenja o preoksigenaciji pri otrocih so deljena. V kolikor otrok prejema kisik, je potrebno spremljati tudi kapnometrijo. Pri zmerni in globoki sedaciji moramo spremljati vse življenjske funkcije otroka (EKG monitor, SpO_2, $EtCO_2$, dihanje in meriti krvni tlak na 5 minut). Monitoring mora trajati, dokler se otrok povsem ne ovede. (1, 15, 17)

Pogosti zapleti pri sedaciji otrok so slabost in bruhanje, hipoventilacija in hipoksija, v kolikor prejmejo opioidne analgetike. Hudi zapleti so redki in jih ob upoštevanju varnostih priporočil lahko preprečimo. Ob hipoventilaciji in apneji večinoma zadostuje kratkotrajno predihavanje z masko. Po benzodiazepinih relativno pogosto vidimo paradoksno agitacijo, ki jo lahko prekinemo s flumazenilom. (15, 16)

Otroka odpustimo, ko lahko govori (če je dovolj star) in samostojno sedi ter ostane buden brez dražljaja. Bolnik mora biti pred odpustom primerno hidriran, z nadzorovano navzejo. Bolečina mora biti kontrolirana. Majhni otroci, ki še ne govorijo, in otroci s posebnimi potrebami morajo pred odpustom doseči enak nivo komunikacije, kot pred začetkom PSA. (15, 17)

Izbira zdravil

Za neboleče posege, ki potrebujejo mirovanje (slikovna diagnostika), uporabljamo propofol, deksmedetomidin in etomidat. Analgetiki niso potrebni. Ketamin občasno povzroča nekontrolirano premikanje bolnikov, zato je nekoliko manj primeren. Uporaben je, v kolikor otroci nimajo nastavljene venske poti, saj ga lahko apliciramo tudi intramuskularno. Ob kombinaciji s propofolom (ketofol) so bolniki pri miru. Intranazalno lahko apliciramo deksmedetomidin v odmerku 2,5 mcg/kg. Sedacija nastopi po 30 minutah in traja približno 40 minut. Intravenska pot ima vedno prednost pred drugimi, saj je farmakodinamika bolj predvidljiva in titriranje odmerkov lažje.

CT slikanje brez kontrastnega sredstva je zelo hitra preiskava in pri večjih otrocih ter dojenčkih pod 6 meseci, ki niso lačni (in jih imobiliziramo z rjuhami), običajno sedacije ne potrebuje; vendar so poškodovani otroci običajno vznemirjeni in za mirovanje potrebujejo sedacijo. MRI je dolgotrajnejša preiskava in običajno potrebuje kontinuirano infuzijo sedativa preko perfuzijske črpalke, kar nadzoruje anesteziolog. Za to uporabljajo propofol ali deksmedetomidin. (18)

Za minimalno boleče posege uporabljamo lokalne anestetike in nefarmakološke metode. V kolikor to ne zadostuje, dodamo nizek odmerek midazolama (ali deksmedetomidin), lahko intranazalno. Za

plitke oblike sedacije intravenska pot ni nujno potrebna, mora pa biti osebje vešče hitro vzpostaviti intravensko pot, v kolikor bi to med PSA postalo potrebno. (18)

Za močno boleče posege uporabljamo kombinacije sedativov z opioidnimi analgetiki ali ketaminom. *Ketamin je zaradi možnega laringospazma kontraindiciran pri mlajših od 6 mesecev*, previdni smo tudi pri otrocih z respiratornimi infekti zg. dihal, izogibamo se ga ob posegih v žrelu ali ustih. Premedikacija z ondasetrononom zmanjša slabost in bruhanje po sedaciji s ketaminom. Ketofol povzroča manj slabosti in respiratornih zapletov kot propofol + fentanil, vendar so še vedno možni, vključno z laringospazmom. (3, 18)

Intranazalna aplikacija sedativov

Intranazalna aplikacija zdravil ima v urgentni medicini pomembno mesto, ko nimamo na voljo intravenske poti. Običajno je to izven bolnišnice, v okoljih z omejenimi sredstvi (visokogorje, odprave v divjino). Intranazalna pot (IN) je uporabna tudi pri otrocih, kjer nastavitev intravenske poti povzroča velik stres za bolnika. Nepogrešljiva je tudi pri težkih intravenskih pristopih (intravenski uživalci drog, podhlajeni, nekooperativni, epileptični status).

Zdravila, ki jih apliciramo intranazalno, vstopijo preko nosne sluznice v krvni obtok in v centralni živčni sistem, izognejo se metabolizmu prvega prehoda. Da lahko uspešno prestopijo hematoencefalno bariero, morajo imeti zdravila nizko molekularno težo, biti lipofilna, neionizirana in imeti fiziološki pH. Intranazalno lahko apliciramo fentanil, nalokson, midazolam, lorazepam, ketamin in deksmedetomidin. Omejeni smo z volumnom, ki ga lahko apliciramo. Običajno je to do 0,5 ml v posamezno nosnico, zato potrebujemo koncentrirane formulacije zdravil. Potrebujemo tudi posebno brizgo z razpršilcem (atomizator), ki zdravilo enakomerno razprši po površini nosne sluznice in tako omogoči maksimalno in hitro absorpcijo. Pri preračunavanju odmerka moramo upoštevati mrtvi prostor atomizatorja. Sledil bo kratek pregled IN učinkovin.

Midazolam IN običajno uporabljamo za sedacijo pri otrocih. Uporabimo odmerek 0,1–0,2 mg/kg IN. Sedacija nastopi po 10–12 minutah, kar je hitreje kot po peroralni, rektalni ali bukalni aplikaciji. V več študijah so primerjali učinkovitost intranazalnega midazolama z rektalnim diazepamom za prekinjeanje epileptičnih krčev. Rezultati so pokazali hitrejšo prekinitev krčev z IN midazolamom in manj depresije dihanja po IN aplikaciji. Primerjali so tudi učinkovitost IN midazolama z IV diazepamom pri vročinskih krčih. Izkazala sta se za enako učinkovita, IN aplikacija pa je bila veliko hitrejša. Slaba stran midazolama je, da povzroča *pekoč občutek v nosu*, omejeni smo tudi s telesno težo bolnika – maksimalno lahko apliciramo 10 mg, to je 5 mg/1 ml v vsako nosnico, kar zadostuje za do 50 kg težkega bolnika.

Ketamin prične po IN aplikaciji učinkovati bistveno *počasneje* kot po intravenski (30 s–2 min) ali intramuskularni aplikaciji. Učinek vidimo šele po 10–23 minutah, traja pa do 72 minut. Za disociacijo so potrebni izredno visoki odmerki (9 mg/kg za Ketalar), zato ga za ta namen intranazalno ne uporabljamo. IN je uporaben zgolj v analgetičnih odmerkih, to je 0,25–0,5 mg/kg IN.

Fentanil IN uporabimo za analgezijo, ko ne moremo vzpostaviti IV poti. Uporabimo odmerke 1,5–2 mcg/kg. Omejeni smo s koncentracijo zdravila, zato bolniki težji od 50 kg potrebujejo dodaten odmerek. Analgezija nastopi po 10 minutah in drži pol ure. V raziskavah se je pokazal za varnega, zapleti so bili redki.

Dexmedetomidin IN se je izkazal za učinkovito izbiro za sedacijo bolnikov med slikovno diagnostiko. IN odmerek je 1–2,5 mcg/kg. Sedacija pri otrocih nastopi po 13–25 minutah in traja 85 minut. Pri odraslih nastopi sedacija po 45 minutah in traja 90–105 minut. Pozorni moramo biti na bradikardijo in možnost sinkope. (19, 20)

Tabela 2: **Hiter pregled nekaterih učinkovin za PSA** (1, 3, 19)

Učinkovina	**pot**	**odmerek**	**Čas do max. učinka**	**Čas delovanja 1 odmerka**	**Uporaba, indikacije, prednosti**	**Stranski učinki, slabosti, kontraindikacije**
midazolam	IV IN	0,05 mg/kg 0,1–0,2 mg/kg	2–3 min 10–12 min	10–40 min	Anksioliza, amnezija. Plitka sedacija.	Počasen pričetek delovanja. Podaljšano delovanje pri starejših. Paradoksna agitacija – otroci.
propofol	IV	0,5–1 mg/kg Počasi i.v.!	30–60 s	5–6 min	Antiemetičen, amnezija. Zmanjšaj odmerek pri starejših, otroci – večji odmerek.	Padec krvnega tlaka – hipovolemični, oslabljena funkcija srca.
etomidat	IV	0,05–0,1 mg/kg	15–30 s	3–8 min	Globoka sedacija, spl. anestezija, kardiovaskularna stabilnost.	Mioklonus, bruhanje supresija nadledvične žleze?
esketamin	IV IM IN	0,5–1 mg/kg 2–3 mg/kg 0,25–0,5 mg/kg	30 s 4–6 min 10–20 min	10–20 min do 40 min do 72 min	Močno boleči posegi pri šokiranih bolnikih. IN – zgolj analgezija.	KI: psihoza, shizofrenija. Previdnost pri hipertenzivnih urgencah! SU: hipersalivacija, bruhanje, ↑intraokularni tlak, halucinacije.
Ketofol	IV	1 : 1 mešanica: 1 ml/kg PRETRESI BRIZGO	30 s	15 min	Boleči posegi. Zelo stabilna sedacija. Antiemetičen, manj zapletov.	Stranski učinki obeh učinkovin lahko še vedno prisotni, a bistveno manj izraziti.
Dexdor©	IV IN	0,5–1 mcg/kg 1,5–2 mcg/kg	10 min 13–25 min	... do 85 min	Plitka do zmerna sedacija. Umirjanje delirija, odtegnitve. NIMV Blag analgetičen učinek.	Potreben 10-minutni začetni bolus, nato kontinuirana infuzija. SU: bradikardija, hipotenzija.
fentanil	IV	0,5–1 mcg/kg Zmanjšaj odmerek ob sočasni aplikaciji sedativa!	2–3 min	30–60 min	Močan analgetik, ni sedativ! Titritracija – počakaj max. učinek pred aplikacijo sedativa ali dodatnega odmerka.	Depresija dihanja Zmanjšaj odmerek sedativa ob sočasni aplikaciji opioidov!

Priloga 1: Checklist za proceduralno sedacijo in analgezijo v UC (21)

Checklist za Proceduralno sedacijo in analgezijo v Urgentnem centru

[nalepka bolnika]

Pregled bolnika in ocena tveganja za zaplete

- ☐ Poseg _____
- ☐ Dosedanje težave s sedacijo/anestezijo _____
- ☐ Znane alergije na hrano ali zdravila _____
- ☐ Dosedanja anamneza (ne pozabi na OSA) _____
- ☐ Zobna proteza brez / zgornja / spodnja [ne odstranjuj, razen če bo potrebna intubacija]
- ☐ Kardio-respiratorna rezerva normalna ali blago okrnjena / zmerno okrnjena / pomembno zmanjšana
- ☐ Težka dihalna pot (glej spodaj) ne / možna / zelo verjetna
- ☐ Zadnji obrok (glej tabelo na zadnji strani) _____ ☐ Poseg odložen do: _____
- ☐ Teža (kg) _____ ☐ Korist posega in PSA večja od tveganja za zaplete?

Znaki težke dihalne poti

Težka laringoskopija:	**L**ook externally, **E**valuate 3-3-2 rule, **M**allampati score, **O**bstruction, **N**eck Mobility
Težka ventilacija z masko:	**B**eard, **O**bese, **N**o teeth, **E**lderly, **S**leep Apnea / Snoring
Težka vstavitev I-gel:	**R**estricted mouth opening, **O**bstruction, **D**istorted airway, **S**tiff lungs or c-spine
Težka konikotomija:	**S**urgery, **H**ematoma, **O**besity, **R**adiation distortion or other deformity, **T**umor*

☐ Ali je bolnik primeren kandidat za PSA v urgentnem centru?

Manjša kot je **kardio-respiratorna rezerva**, več kot je **znakov težke dihalne poti** in **manj kot je urgenten poseg**, večja je verjetnost, da bolnik ni primeren kandidat za PSA v urgentnem centru. Če bolnik ni primeren kandidat za PSA v UC, razmisli o regionalni ali lokalni anesteziji, posegu v v operacijski dvorani pod nadzorom anesteziologa, oziroma endotrahealni intubaciji v UC.

Priprava na poseg

- ☐ Analgezija - bolniku je max. udobno pred pričetkom PSA
- ☐ Podpisano / ustno soglasje o PSA in posegu
- ☐ Monitoring: EKG, NIBP, SpO_2, $EtCO_2$
- ☐ Preoksigenacija z BNK O_2 **in** OHIO O_2 masko
- ☐ Izbrana in navlečena (razredčena) zdravila
- ☐ Antidoti in mišični relaksans v embalaži, ob postelji
- ☐ Načrt za intubacijo

Dihalna pot - pripomočki

- ☐ Ambu balon priklopljen na **kisik**
- ☐ Laringoskop, žlice (preveri lučko!)
- ☐ Aspirator, ustni in nosni airwayi
- ☐ Endotrahealni tubusi, vodilo, brizga
- ☐ I-gel
- ☐ Kapnometrija
- ☐ Bougie, oprema za težko dihalno pot

Učinkovina	pot	odmerek*	Kontraindikacije	Komentar
midazolam	IV IN	0,05mg/kg 0,1-0,2mg/kg	nosečnost, alergija na benzilni alkohol	Počasen pričetek delovanja. Paradoksna agitacija - otroci.
propofol	IV	0,5-1mg/kg, nato 0,5mg/kg/1-2min	Alergija na propofol	Hipotenzija pri hipovolemičnih, oslabljeni funkc. srca. Zmanjšaj odmerek pri starejših.
etomidat	IV	0,05-0,1mg/kg	sepsa, kritično bolni in poškodovani	SU: mioklonus, bruhanje, supresija nadledvične žleze?
esketamin	IV IM IN	0,5-1mg/kg 2-3mg/kg 0,25 mg - 0,5 mg/kg	psihoza, shizofrenija, <6 mes. Previdnost pri hipertenzivnih urgencah!	Za zelo boleče posege pri hipotenzivnih. SU: hipersalivacija, bruhanje, ↑intraokularni tlak, halucinacije
fentanil	IV	0,5-1mcg/kg Titritracija!	Počakaj max. učinek pred sedativom / dodatnim odm.	SU: Depresija dihanja Zmanjšaj odmerek sedativa ob sočasni aplikaciji!
nalokson	IV	0,4mg i.v, 0,8mg i.m.	**ANTIDOT** za opiode. Ponavljaj do zadostne povrnitve dihanja.	
flumazenil	IV	0,25 mg + 0,25 mg	**ANTIDOT** za benzodiazepine. Max. skupni odmerek: 2 mg i.v.	

R. Brce, adaptirano po R. Strayer / P. Andrus, ŠUM 2019, www. szum.si

[nalepka bolnika]



Prepoznaj hipoventilacijo zgodaj
Ustavi infuzijo zdravil
Položaj bolnika
Trojni manever
Sukcija?
Prijem za laringospazem
Nosni airway
Razmisli o antidotih
Ventilacija preko maske/I-gel
Žrelni airway, ventilacija
Intubiraj

Hipoventilacija - zaporedje ukrepov

- Postopno stopnjuj ukrepe, prilagojeno odzivu in stanju bolnika.
- Trojni manever kot prikazano zgoraj - palci na maksili in štiri prsti za ramusom
- Točka za laringospazem leži za ušesno mečico, med mastoidnim odrastkom in ramusom kondila mandibule – z obema rokama trdno pritisni medialno in kranialno (navzgor)!
- Če je potrebno predihavanje – ambujaj počasi in nežno!
- Za podrobnosti glej članek o PSA (Zbornik ŠUM 2. letnik, 2019) ali emupdates.com/psa

Opazovanje po PSA

- ☐ Zapleti — brez / hipoksija (< 90%) / aspiracija / hipotenzija / agitacija / drugo: _____
- ☐ Ukrepi — brez / ambujanje / I-gel / ETT / antidot / zdravljenje hipotenzije / sprejem zaradi PSA / drugo: _____
- ☐ Zadostnost PSA — pac. miren / blago vznemirjen / močno vznemirjen
- ☐ Poseg — uspešen / neuspešen
- ☐ Zdravnik ali med. sestra ob postelji, dokler se bolnik ne odziva na glas.
- ☐ Telemetrija, $EtCO_2$, SpO_2 monitoring dokler bolnik smiselno ne odgovarja na vprašanja.
- ☐ Če je dobil antidot – opazuj še dve uri po tem, ko že smiselno odgovarja na vprašanja.
- ☐ Orientiranost in pokretnost ob odpustu enaka, kot pred pričetkom PSA.

Koliko počakati po obroku?

Klinične smernice ACEP 2018: *Ob življenjsko nujnih posegih ne smemo izgubljati časa, ampak moramo poseg izvesti čim prej, tudi če bolnik ni tešč!*

bolnik z običajnim tveganjem za zaplete**					bolnik s povečanim tveganjem**				
v zadnjih treh urah zaužil:	**Nujni poseg**	**Urgenten poseg**	**srednje-urgenten poseg**	**Ne-urgenten poseg**	**v zadnjih treh urah zaužil:**	**Nujni poseg**	**Urgenten poseg**	**srednje-urgenten poseg**	**Ne-urgenten poseg**
Nič	Vse stopnje sedacije	Vse stopnje sedacije	Vse stopnje sedacije	Vse stopnje sedacije	***Nič***	Vse stopnje sedacije	Vse stopnje sedacije	Vse stopnje sedacije	Vse stopnje sedacije
Bistro tekočino	Vse stopnje sedacije	Vse stopnje sedacije	Do vključno kratka globoka sedacija	Do vključno daljša zmerna sedacija	***Bistro tekočino***	Vse stopnje sedacije	Do vključno kratka globoka sedacija	Do vključno daljša zmerna sedacija	Le minimalna sedacija
Lahek obrok	Vse stopnje sedacije	Do vključno kratka globoka sedacija	Disociacija / kratka zmerna sedacija	Le minimalna sedacija	***Lahek obrok***	Vse stopnje sedacije	Disociacija / kratka zmerna sedacija	Le minimalna sedacija	Le minimalna sedacija
Težji obrok	Vse stopnje sedacije	Do vključno daljša zmerna sedacija	Le minimalna sedacija	Le minimalna sedacija	***Težji obrok***	Vse stopnje sedacije	Disociacija / kratka zmerna sedacija	Le minimalna sedacija	Le minimalna sedacija

Minimalna sedacija. –> Disociacija / kratka zmerna sedacija –> Daljša zmerna sedacija –> kratka globoka sedacija –> Globoka sedacija / spl. anestezija

Kratka sedacija < 10 min.
Srednje dolga: 10-20 min.
Daljša > 20 min

Dodatne zabeležke:

Zdravnik: Podpis: Ustanova: Datum, čas:

*Za vire in literaturo glej članek R.Brce: PSA, zbornik ŠUM 2019. www.szum.si
**Green, Roback et al. Fasting and Emergency Department Procedural Sedation and Analgesia: A Consensus-Based Clinical Practice Advisory., Ann Emerg Med. 2007;49:454-461.

Translated to Slovenian with kind permission of R. Strayer, www.emupdates.com
R. Brce, adapted by R. Strayer / P. Andrus, ŠUM 2019, www. szum.si

Priloga 2: klinični primeri

Kaj bi izbrali ?			
Indikacija	**Predlog medikamentov**	**Monitoring**	**Komentar**
Elektrokonverzija, stabilen bolnik	Fentanil + propofol ali remimazolam?	Kontinuiran monitoring EKG, SpO_2, $EtCO_2$. Preoksigenacija!	Vsi pripomočki za dihalno pot. Reanimacijski voziček ob postelji. Razdeli vloge v ekipi.
Elektrokonverzija, nestabilen bolnik	Etomidat + midazolam ali remimazolam?	Kontinuiran monitoring EKG, SpO_2, $EtCO_2$. Preoksigenacija!	Vsi pripomočki za dihalno pot. Reanimacijski voziček ob postelji Razdeli vloge v ekipi, načrt za RSI.
Otrok 2 leti, udarec v glavo, **potrebuje CT**	Ketamin ali midazolam	Kontinuiran monitoring EKG, SpO_2, $EtCO_2$. Preoksigenacija!	Ali boš sam kos zapletom? Če lahko počaka, pokliči pomoč.
Otrok 3 leta, **rana na ustnici**, potrebuje šivanje	Nefarmakološke tehnike, midazolam IN, lokalni anestetik	Opazuj otroka do polnega učinka midazolama, nato SpO_2.	Prisotnost staršev, umirjen pristop. Antidot, IV pot ob zapletih!
Motorist s poškodobo glave, zlomom femurja, **agitiran**, krvavi iz nosa, SpO_2 83%, puli si dol kisikovo masko, GCS 11.	Ketamin!	Vse potrga dol.	Za ustrezno oskrbo bolnik potrebuje sedacijo. Bodi pripravljen na zaplete!
15 letni rokometaš, **izpah rame**	Ketofol ali fentanil + propofol	SpO_2, $EtCO_2$, preoksigenacija.	Midazolam verjetno ne bo zadostoval – nevarnost predoziranja. Ko bolečina preneha, možnost hipoventilacije.

FOAM kotiček in nadaljnje branje:

Reuben Strayer: EM updates screencast trilogy podcast
PHARM: Surviving sedation guidelines
ŠUM 2. letnik 2014 - Anestetiki, relaksansi, analgetiki
ŠUM 1. letnik 2018 - Oskrba in vzpostavitev dihalne poti v urgentni medicini
EMcrit: Delayed sequence intubation
Motov, Lyness: Alternativa opioidnim analgetikom pri protibolečinski terapiji

Reference

1. Tintinalli J, Stapczynski S, John Ma O, et al. Tintinalli's Emergency medicine 8th ed. New York: McGrawHill Eduacation; c2016. Chapter 37, Procedural Sedation; p. 249-55.
2. Marx, Hockberger, Walls et al. Rosen's emergency medicine 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; c2010. Chapter 187, Procedural sedation and Analgesia; p. 2429-39.
3. Frank R, Wolfson A, Grayzel J. Procedural sedation in adults outside the operating room. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; maj 2019 [citirano junij 2019]; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/procedural-sedation-in-adults-outside-the-operating-room
4. Strayer R. The procedural sedation screencast trilogy. [Internet]. New York: EM Updates; Nov 2013 [citirano julij 2019]; Dostopno na: https://emupdates.com/the-procedural-sedation-screencast-trilogy/
5. Le Cong M, Buck A, Douros G, et al. Surviving sedation guidelines 2017. [Internet] Mt Isa, Queensland, Avstralija: PHARM.: Mar 2017 [citirano avgust 2019]; Dostopno na: https://prehospitalmed.com/surviving-sedation-guidelines-2015/
6. Weingart S. EMcrit Podcast 151 - Procedural Sedation with Jim Miner. [Internet]. New York: EMCRIT; junij 2015 [citirano avgust 2019]; Dostopno na: https://emcrit.org/emcrit/procedural-sedation-3/
7. Strayer R. The harms of fasting. [Internet]. New York: EM Updates; Maj 2014 [citirano avgust 2019]; Dostopno na: https://emupdates.com/the-harms-of-fasting/
8. Morgenstern J. NPO for sedation? Don't swallow the myth. [Internet]. Toronto, Kanada: First10EM; Februar 2019 [citirano avgust 2019]; Dostopno na: https://first10em.com/npo-for-sedation/
9. Prosen G: Zbornik 2. Šole urgence. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; c2014. Uporaba anestetikov, mišičnih relaksansov, analgetikov, RSI. p162-75.
10. Nickson C. Critical Care Compendium: Alfentanil. [Internet]. Avstralija: LITFL; Februar 2019 [citirano avgust 2019]; Dostopno na: https://litfl.com/alfentanil/
11. Miller KA, Andolfatto G, Miner JR et al. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Procedural Sedation With Propofol: 2018 Update. Ann Emerg Med. 2019 Maj;73(5):470-480
12. Wedmore IS, Butler FK. Battlefield Analgesia in Tactical Combat Casualty Care. Wilderness Environ Med. 2017 Jun;28(2S):S109-S116.
13. Strayer R. The Ketamine brain continuum. [Internet]. New York: EM Updates; December 2013 [citirano julij 2019]; Dostopno na: https://emupdates.com/the-ketamine-brain-continuum/
14. Beck-Esmay J, Does Co-Administration of Haldol or Versed Diminish Recovery Agitation with Ketamine in Adults Undergoing Procedural Sedation?. [Internet] San Antonio, TX: REBEL EM blog; September 2019 [citirano september 2019]; Dostopno na: https://rebelem.com/does-co-administration-of-haldol-or-versed-diminish-recovery-agitation-with-ketamine-in-adults-undergoing-procedural-sedation/.
15. Hsu DC, Cravero JP. Procedural sedation in children outside of the operating room. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; maj 2019 [citirano junij 2019]; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/procedural-sedation-in-children-outside-of-the-operating-room
16. Kuypers MI, Smits GJP, Baerends EP, et al. Paediatric procedural sedation and analgesia by emergency physicians in a country with recent establishment of emergency medicine. Eur J Emerg Med. 2019 Jun;26(3):168-173

17. Cravero JP, Roback MG. Preparation for pediatric procedural sedation outside of the operating room. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; maj 2019 [citirano junij 2019]; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/preparation-for-pediatric-procedural-sedation-outside-of-the-operating-room
18. Cravero JP, Roback MG. Selection of medications for pediatric procedural sedation outside of the operating room. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; maj 2019 [citirano junij 2019] Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-medications-for-pediatric-procedural-sedation-outside-of-the-operating-room
19. Rech MA, Barbas B, Chaney W et al. When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. Ann Emerg Med. 2017 Aug;70(2):203-211
20. Baznik Š, Kovač M. Intranazalna aplikacija zdravil. [Internet]. Ljubljana: SZUM - Nujna stanja.; Januar 2018 [citirano avgust 2019], avgust 2019; Dostopno na: www.szum.si/intranazalna-aplikacija-zdravil
21. Strayer R. Emergency Department Procedural Sedation Checklist v2. [Internet]. New York: EM Updates; November 2013 [citirano oktober 2019]; Dostopno na: https://emupdates.com/emergency-department-procedural-sedation-checklist-v2/
22. Sneyd, J. Remimazolam – current status, opportunities and challenges. *APS* **1**, 25 (2023). https://doi.org/10.1007/s44254-023-00021-7
23. Vajd R, Zelinka M.: Urgentna medicina Izbrana poglavja 2024. 30. mednarodni simpozij urgentne medicine, Zbornik. Portorož: Slovensko združenje za urgentno medicino; c2024. Remimazolam - sedativ za urgentno medicino. p187-89.
24. Manzano A et al.. (2024). Remimazolam: A New Drug Looking For a Niche. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.
25. Evropska agencija za zdravila. Byfavo, povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet][citirano avgust 2024] Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/byfavo-epar-product-information_sl.pdf
26. Lee M, Lee C, Choi GJ, Kang H. Remimazolam for Procedural Sedation in Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J Pers Med*. 2024;14(3):276.

Analgezija

Avtor: **Danaja Metul**[1], dr. med.
1) Urgentni center, SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Mentor: doc. dr. ***Jasmina Markovič Božič***[2]*, dr. med.*
2) KO za anesteziologijo in kirurško intenzivno terapijo (KOAIT), UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Pravočasno in zadostno zdravljenje bolečine je pravica vsakega človeka in pomemben del etične obravnave pacienta. Kadar je možno, je na prvem mestu usmerjeno odpravljanje vzroka za bolečino. Glavna cilja lajšanja bolečine sta zmanjšanje s čim manj stranskimi učinki analgetikov in preprečevanje nastanka kronične bolečine. Nezdravljena bolečina ima negativne posledice, kot so podaljšano okrevanje, povečano tveganje za okužbo, zmanjšana mobilnost, večje tveganje za ponoven sprejem v bolnišnico, razvoj posttravmatske stresne motnje, motnje spanja ter slabša kvaliteta življenja. Slabo obvladana bolečina sproži potencialno škodljiv odziv avtonomnega živčnega sistema. Tahikardija, vazokonstrikcija in hipertenzija povzročijo povečano porabo kisika s strani miokarda. Zmanjša se učinkovitost imunskega sistema, kar vodi v večje tveganje za okužbe. Hipoventilacija ob bolečini lahko vodi k slabši predihanosti pljuč. Poveča se nagnjenost k slabosti in slabši motiliteti črevesja (1). Anamneza in klinični pregled sta ob bolečini otežena. Zato moramo znati bolečino dobro oceniti in ob tem upoštevati kognitivne, čustvene, jezikovne in kulturne dejavnike. Pri bolnikih, ki niso sposobni sami podati ustne ocene bolečine, je pomembno, da tega ne interpretiramo kot odsotnost bolečine in ne predvidevamo, da lajšanja bolečine ne potrebujejo.
Bolečino moramo začeti zdraviti čim prej. Posebno pozornost moramo nameniti malim otrokom in starejšim bolnikom z demenco, pri katerih se velikokrat pojavijo težave z intravenskim dostopom pri prvih ter strah pred neželenimi učinki pri obojih, kar pa ne sme biti razlog za nezadostno zdravljenje bolečine. Pomemben je tudi psihološki vidik, v pogovoru bolniku damo vedeti, da razumemo njegovo bolečino in jo jemljemo resno.

Ocenjevanje bolečine

Ocenjujemo vrsto in jakost bolečine. Za ocenjevanje jakosti bolečine najpogosteje uporabljamo standardizirane lestvice: vizualna analogna lestvica (VAS), ki oceni bolečino od 0 (ni bolečine) do 10 (najhujša možna bolečina) in 11-stopenjska numerična ocenjevalna lestvica (NRS; zaporedje števil od 0 do 10). Cilj terapije je, da se jakost bolečine zmanjša na 3 ali manj (1). Po začetnem zdravljenju bolečino ocenjujemo v rednih intervalih. Če se jakost poveča, jo ocenjujemo pogosteje. Pri otrocih, starostnikih in bolnikih s kognitivno motnjo, moteno zavestjo ali nezmožnostjo razumevanja so nam pri oceni v pomoč mimika, bolečinsko vedenje in gibanje telesa.

Pogosti analgetiki v urgentni medicini

V Evropi še vedno nimamo enotnega protokola za zdravljenje bolečine glede na jakost, čeprav bi izboljšal učinkovitost zdravljenja bolečine. Uporabimo lahko lestvico Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za lajšanje bolečin, ki je bila sicer sprva namenjena onkološkim bolnikom in predstavlja stopenjski pristop glede na jakost bolečine. Lestvica je prikazana na sliki 1. Pri močni akutni bolečini namesto stopenjskega pristopa raje izberemo najučinkovitejši analgetik. (2)

Slika 1: **3-stopenjska lestvica za zdravljenje bolečine SZO** (3)



Neopioidni analgetiki

Paracetamol

Mehanizem: Deluje analgetično in antipiretično. Nima protivnetnega učinka. Mehanizem delovanja paracetamola še ni povsem pojasnjen. Primarno naj bi deloval centralno z inhibicijo encimov ciklooksigenaze (COX) 1 in 2 (1, 4). Prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in aktivira opioidergični, kanabinoidni in serotoninergični sistem. Verjetno deluje tudi prek inhibicije sinteze dušikovega oksida (1).
Uporaba: Raziskave kažejo, da je pri manjših poškodbah okončin analgetično enako učinkovit kot NSAR. Sinergistično deluje z ibuprofenom, tramadolom in kofeinom ter je večkrat dodatna sestavina kombiniranih pripravkov. Indiciran je za zdravljenje blage akutne in kronične bolečine ali v kombinaciji z opioidi pri srednje močni in hudi bolečini (1).
Način aplikacije: Način aplikacije je per os (tablete, suspenzija), intravenozno ali rektalno.
Metabolizem: Paracetamol se v 90 % metabolizira v neaktivne metabolite v jetrih, v 5 % pa v hepatotoksičen metabolit. Ta se ob primernem odmerjanju takoj inaktivira, pri prekomernem odmerjanju pa ne zadostno, na čemer temelji hepatotoksičnost paracetamola, ki v kasnejši fazi povzroči tudi poškodbo ledvic in hipoglikemično komo. Preostalih 5 % paracetamola se izloči skozi ledvice (1).
Odmerjanje: Enkratna doza je za odraslega 1 g, maksimalni dnevni odmerek je 4 g/dan. Odmerjanje in maksimalne doze pri otrocih so navedene v tabeli 1. Pri nedonošenih novorojenčkih se uporaba zaradi pomanjkanja podatkov ne priporoča (5). Pri per os aplikaciji učinkuje po približno 30 minutah, po zaužitju je značilna dobra biorazpoložljivost, razpolovni čas je 2 uri. Pri intravenski aplikaciji doseže maksimalno plazemsko koncentracijo po 15 minutah. Intravenozna aplikacija je priporočena v 15-minutni infuziji. V primeru rektalne aplikacije je biorazpoložljivost slabša in učinek dosežen šele čez 2–3 ure, zelo pa je odvisen tudi od lastnosti svečk (1).

Tabela 1: **Odmerjanje paracetamola** (1)

Telesna masa bolnika	Posamezni odmerek	Največji dnevni odmerek
≤ 10 kg	7,5 mg/kg	30 mg/kg
11–33 kg	15 mg/kg	60 mg/kg do največ 2 g
34–50 kg	15 mg/kg	60 mg/kg do največ 3 g
> 50 kg z dodatnimi dejavniki tveganja za hepatotoksičnost	1 g	3 g
> 50 kg brez dodatnih dejavnikov tveganja za hepatotoksičnost	1 g	4 g

Opomba: Najkrajši interval med posameznimi odmerki je 4 ure, pri hudi ledvični insuficienci 6 ur. V 24 urah naj bolnik prejme največ 4 odmerke.

Kontraindikacije: Paracetamol je kontraindiciran pri alergijah, hudi jetrni in hudi ledvični okvari (5).
Neželeni učinki: Neželeni učinki so pri upoštevanju največjih dnevnih odmerkov precej malo verjetni, najverjetnejša je kožna alergijska reakcija. Glavni in najbolj nevarni neželeni učinek je hepatotoksičnost ob preseganju maksimalnega odmerka, ko lahko pride do akutne jetrne odpovedi in smrti (1).
Posebna opozorila: Pri jetrni, ledvični okvari, alkoholikih, starostnikih, podhranjenih in pri jemanju določenih zdravil (izoniazid, fenitoin, rifampicin, karbamazepin, barbiturati) lahko pride do hepatotoksičnosti že pri dozi, nižji od 4 g/dan, zato je največja dovoljena doza 3 g/dan. Pri alkoholikih je največji dovoljeni odmerek 1 g/dan. Pri ledvični okvari je potrebno podaljšati presledek med odmerki na vsaj 6 ur. Pri otrocih do 6 let so tablete kontraindicirane (5).
Nosečnost in dojenje: Pri nosečnicah in doječih materah je dovoljen, priporoča pa se le, če je nujno potrebno in za čim krajši čas (1).

Metamizol

Mehanizem: Metamizol deluje kot analgetik, antipiretik in spazmolitik. Zaradi slednjega je posebej učinkovit pri visceralni bolečini. Tudi njegov mehanizem še ni najbolje pojasnjen. Aktivni metaboliti metamizola naj bi delovali tudi preko kanabinoidnih in NMDA receptorjev, verjetno pa vpliva tudi na endogeni opioidni sistem. Spazmolitični učinek je posledica zmanjšane sinteze inozitol fosfata, ki zavira znotrajcelično sproščanje kalcija v gladkem mišičju (1).
Uporaba: Indiciran je za zdravljenje blage akutne in kronične bolečine ali v kombinaciji z opioidi pri srednje močni in hudi bolečini. Zaradi spazmolitičnega delovanja je nepogrešljiv pri lajšanju visceralne bolečine, bolečine pri raku in pri kolikah. Pogosto ga uporabljamo za obvladovanje pooperativne bolečine (1).
Način aplikacije: V Sloveniji je na voljo v obliki tablet, kapljic ter raztopine za parenteralno aplikacijo (intravensko, intramuskularno) (1).
Metabolizem: Pretvori se v aktivne in neaktivne metabolite, ki prehajajo tudi krvno-možgansko pregrado (1). Izločajo se v 90 % skozi ledvice, 10 % z žolčem. Razpolovni čas izločanja je 2,6 ure, pri starejših bolnikih pa 4,5 ur (5).
Odmerjanje: Za peroralno jemanje predpišemo 1000 mg (2 tableti ali 40 kapljic) na 6–8 ur. Največji dovoljeni dnevni peroralni odmerek je 4000 mg. Enkratni odmerek za otroke je 15–20 mg/kg telesne teže. Tablete lahko predpišemo otrokom, starejšim od 15 let ali težkim več kot 53 kg. Kapljice lahko dajemo otrokom, starejšim od enega leta (8–16 mg/kg TT na 8 ur). Intravensko ga dajemo pri otrocih od 3 mesecev naprej v odmerku 8–16 mg/kg TT na 8 ur, pri starejših od 5 let in odraslih pa 500–2500 mg na 12 ur (5). Največji dovoljeni dnevni intravenozni odmerek je 5000 mg. Učinek se pričakuje po 30–60 minutah pri per os obliki ter nekoliko prej pri i.v. aplikaciji (1).

Kontraindikacije: Preobčutljivost, anamneza bronhospazma po drugih analgetikih ali astme, povzročene z analgetiki, motnje delovanja kostnega mozga, hematopoetske bolezni, akutna jetrna porfirija. Previdni moramo biti pri bolnikih z jetrno ali ledvično boleznijo. Pri zmanjšanem očistku kreatinina je treba odmerek zmanjšati, sicer pri kratkotrajni uporabi to ni potrebno.
Neželeni učinki: Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska. Alergije so redke, bolj verjetne so pri anamnezi astme ter z analgetiki povzročene astme, urtikarije in angioedema, kronične urtikarije, neprenašanja alkohola, konzervansov in barvil. Redko se lahko pojavi hepatotoksičnost. Najresnejši in izjemno redek neželeni učinek je agranulocitoza, običajno se pojavi pri kroničnem jemanju. Ob sumu je treba jemanje takoj prekiniti. Hitri intravenski odmerek lahko povzroči hipotenzijo, priporoča se 15–30-minutna infuzija, predvsem pri hemodinamsko nestabilnih ali febrilnih bolnikih (1).
Nosečnost in dojenje: Lahko se uporablja v drugem trimesečju nosečnosti le ob močni indikaciji, čim krajši čas. V prvem trimesečju je kontraindiciran zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti, v tretjem pa zaradi vpliva na sintezo prostaglandinov. Med dojenjem se uporaba odsvetuje zaradi poročil o cianotičnih krizah novorojenčkov (1).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR)

Mehanizem: Delujejo analgetično, antipiretično in protivnetno. Nesteroidni antirevmatiki so raznolika skupina zdravil s skupnim mehanizmom zaviranja encimov COX 1 ali COX 2 v različnih razmerjih in zaviranja sinteze prostaglandinov. Razpolovni časi so različni glede na zdravilo (1).
Uporaba: Indicirani so, če je osnovni vzrok za bolečino vnetje. Uporabljamo jih posamično ali v kombinaciji z drugimi neopioidi pri blagi do zmerni bolečini, največkrat tam, kjer želimo tudi znaten protivnetni učinek, ter v kombinaciji z opioidi pri hudi ali rakavi bolečini, da znižamo njihovo porabo (1).
Način aplikacije: Nabor zdravil za peroralno aplikacijo je širok (tablete, sirup). Nekatera so na voljo tudi v svečkah za rektalno uporabo. Intravenozno imamo največkrat na voljo ibuprofen, ketoprofen in diklofenak.
Metabolizem: V veliki večini se preko jeter presnovijo v neaktivne metabolite (1).
Odmerjanje: V tabeli 2 so navedeni podatki za ibuprofen, diklofenak in ketoprofen.

Tabela 2: **Odmerjanje ibuprofena, diklofenaka in ketoprofena** (1)

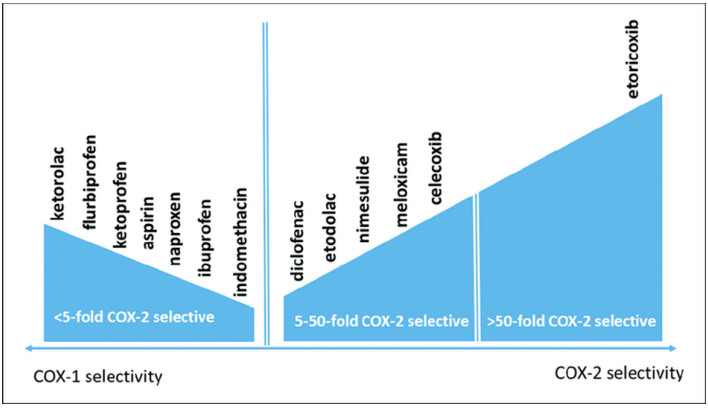
		Ibuprofen	**Diklofenak**	**Ketoprofen**
Odrasli	Enkratni odmerek	400–800 mg	37,5–75 mg	100–200 mg v 100 ml FR, teče pol do ene ure
	Maksimalni dnevni odmerek	3200 mg	150 mg	200 mg
Otroci	Enkratni odmerek	> 6 mesecev: 10 mg/kg	> 1 leto: 0,3 mg/kg* (6)	Kontraindiciran pri otrocih do 15 let
	Maksimalni dnevni odmerek	> 6 mesecev: 40 mg/kg oz. 2400 mg	Do 2 mg/kg (v 2-3 odmerkih) (5)*	

* podatek samo za rektalne svečke, za intravenozno terapijo v Registru zdravil diklofenak ni priporočen do 14. leta

Kontraindikacije: Alergijske reakcije na NSAR, aspirinska intoleranca, aktivna razjeda ali krvavitev želodca, nekontrolirana hipertenzija, huda ledvična odpoved, KVČB, ishemična bolezen srca, PAOB ali možganskožilna bolezen, antikoagulantna terapija (1).

Neželeni učinki: Neželeni učinki NSAR so odvisni od razmerja med učinkom na COX 1 in COX 2. Pri zdravilih, ki so bolj COX 1 selektivna, je večja verjetnost gastrointestinalnih zapletov (gastrointestinalna krvavitev, razjeda, perforacija, slabost, bruhanje), pri COX 2 selektivnih pa za kardiovaskularne zaplete (tromboze, AMI, srčna odpoved, hipertenzija). Selektivnost NSAR prikazuje slika 2. Možni so še slabše celjenje tkiv, puščanje črevesnih anastomoz, okvara ledvic, elektrolitske motnje. Večje tveganje za zaplete imajo bolniki z ledvično okvaro, srčnim popuščanjem, jetrno cirozo, hipovolemični, starejši od 75 let in bolniki na antikoagulantni terapiji, zato se pri njih teh zdravil izogibamo (1). Nekatera priporočila odsvetujejo uporabo NSAR v prvih dneh po poškodbi mehkih tkiv, npr. zvini, zlomi, saj lahko upočasnijo celjenje tkiva in povečajo tveganje za okužbo (7, 8). Pride lahko do toksičnosti, ki se kaže z blagimi simptomi: slabost, bruhanje, driska, pri zelo visokih odmerkih pa acidoza s povečano anionsko vrzeljo, krvavitev iz prebavil, akutna okvara ledvic, tinitus, motnje vida, upočasnjenost, zmedenost, krči (1).
Nosečnost in dojenje: Uporaba ni dovoljena v 3. trimesečju nosečnosti zaradi predčasnega zapiranja ductus arteriosusa (1). Sicer velja, da NSAR uporabimo ob močni indikaciji, v čim manjši dozi in čim krajši čas. Uporaba ibuprofena pri doječih materah je varna (9).

Slika 2: **Selektivnost NSAR** (10)



Opioidni analgetiki

Mehanizem: Opioidi so široka skupina zdravil. Delujejo na specifične opioidne receptorje (OR), ki se nahajajo predvsem v centralnem (možgani, hrbtenjača) in perifernem živčevju (koža, prebavila, sklepi). Aktivacija OR inhibira učinek acetilholina in substance P, ki sta nevrotransmiterja na bolečinski poti. Opioidergični sistem je vključen v številne druge procese v telesu. Zaradi tega imajo opioidi stranske učinke: depresija dihanja, zaprtje, slabost, kognitivna okvara, sedacija. Na učinke opioidov živčni sistem razvije toleranco, vključno z analgezijo in zato je potrebno odmerek višati. Ob ukinitvi pa se pojavi odtegnitveni sindrom in zato je potrebno odmerke nižati postopno. Kadar dajemo opioide manj kot en teden, jih lahko ukinemo takoj.
Glede na tip receptorja in način vezave se razlikuje tudi farmakokinetika in farmakodinamika posameznih zdravil (1).
Uporaba: Delimo jih na šibke in močne opioide, glede na to se uporabljajo za zdravljenje zmerne do hude bolečine (1). V tem članku se bomo osredotočili na opioide, ki jih v urgentni medicini pri akutni bolečini ali poslabšanju kronične bolečine največkrat uporabljamo: tramadol, fentanil, morfij in piritramid.

Kontraindikacije: Previdnost je potrebna pri pacientih, ki nezadostno dihajo sami, če je prisotna akutna psihiatrična motnja, samomorilna ogroženost (1).
Neželeni učinki: Najpogostejši stranski učinki so slabost, bruhanje, zaprtje, sedacija, zelo pomembni pa so še cirkulatorna (hipotenzija, bradikardija) in respiratorna depresija. Pojavi se lahko tudi srbečica in anafilaktoidna reakcija, potenje, zmedenost, vrtoglavica, akutna retenca urina, hiperalgezija in alodinija (1, 2). V primeru resnih neželenih učinkov, predvsem depresije dihanja, uporabimo opioidni antagonist nalokson v odmerku 0,4 mg i.v., ki ga po potrebi ponavljamo, saj opiati velikokrat delujejo dlje časa kot nalokson (1, 2).
Nosečnost in dojenje: Enkratnih odmerkov opioidov se pri nosečnicah in doječih materah poslužujemo, če gre za hudo bolečino in korist za mater pretehta potencialno tveganje za plod. V primeru redne uporabe se lahko pri novorojenčku pojavi odtegnitveni sindrom. Opioidov se izogibamo tudi tik pred in med porodom, saj lahko vodijo v depresijo dihanja novorojenčka (5). Doječa mati naj po uporabi opioida vsaj nekaj ur ne doji, odvisno od razpolovne dobe zdravila (1, 2).
Uporabe tramadola se v nosečnosti izogibamo, saj podatkov o varnosti med nosečnostjo ni zadosti. Pri enkratnem odmerku dojenja ni potrebno prekiniti, pri kronični uporabi pa bolnica ne sme dojiti (5).

Tramadol

Tramadol je srednje močan opioid. Ima široko terapevtsko območje, v katerem ne povzroča depresije dihanja in povzroča manj zaprtja. Ima tudi zelo blag učinek na obtočila. Njegova učinkovitost je 6–10-krat manjša od morfija. Pogosto se pojavljajo slabost in bruhanje (1). Analgetično deluje v centralnem živčnem sistemu preko opioidergičnega, serotoninergičnega in noradrenergičnega sistema.
Način aplikacije: Peroralno (tablete – dolgodelujoča in kratkodelujoča oblika ter kapljice), parenteralno (intravenozno, intramuskularno, subkutano). Kombinirane oblike tramadola in paracetamola so v kratkodelujoči in dolgodelujoči obliki (pozor pri dodajanju paracetamola).
Metabolizem: Presnavlja se v jetrih in se v 90 % izloči skozi ledvice. Razpolovni čas je 6 ur (5). Aktivni metabolit M1 se lahko pri bolnikih z ledvično okvaro kopiči in povzroči depresijo dihanja, epileptične krče in hipoglikemijo.
Odmerjanje: Odmerek za odrasle je 50–100 mg/6–8 ur. Otroci lahko dobijo 1–2 mg/kg v enkratnem odmerku. Maksimalni dnevni odmerek je 400 mg pri odraslih oz. 8 mg/kg. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco moramo podaljšati odmerni interval, saj je lahko razpolovni čas izločanja tudi za do 7-krat daljši (5).
Kontraindikacije: Akutna zastrupitev s psihotropnimi snovmi, alkoholom, preobčutljivost, pri bolnikih z epilepsijo, ki ni zadostno obvladana z zdravili, nadomestno zdravljenje odvisnosti od narkotikov. Sočasno jemanje antidepresivov lahko povzroči serotoninergični sindrom (selektivni zaviralci privzema serotonina, triciklični antidepresivi, MAO inhibitorji, triptani) (5).

Fentanil

Fentanil je močan sintetični opioid, ki se veže predvsem na μ opioidne receptorje. Je 80 % močnejši analgetik od morfina. Na voljo je v kratkodelujoči (peroralno, sublingvalno, intranazalno, intravensko) in dolgodelujoči obliki (obliži) (1).
Način aplikacije: V akutnih situacijah uporabljamo intravenozno obliko, pri kronični rakavi in nerakavi bolečini pa v obliki obližev (1).
Metabolizem: Je zelo lipidotopen in hitro prehaja krvno-možgansko pregrado, maksimalni učinek zato lahko pričakujemo že po nekaj minutah, traja pa približno pol ure (12).

Odmerjanje: Titriramo do učinka. Za odrasle je priporočena začetna analgetična doza 0,35–0,5 mcg/kg, lahko jo po potrebi ponovimo po 30–60 minutah. Priporočena začetna doza za majhne otroke je 1–2 mcg/kg, za najstnike do 50 kg pa 0,5–1 mcg/kg (14).
Kontraindikacije: Preobčutljivost, oslabljena pljučna funkcija brez mehanskega predihavanja (14). Poleg depresije dihanja je pomemben možen stranski učinek tudi rigidnost prsnega koša (5).

Morfin

Je močan opioid, ki ga pogosto uporabljamo. Predstavlja standard zdravljenja močne bolečine, z njim tudi primerjamo jakost učinka drugih opioidov. Večkrat povzroča omotico, slabost in bruhanje, kar pa lahko omilimo s počasno infuzijo. Njegovi centralni učinki so poleg analgezije še antitusični, sedacija, anksioliza, respiratorna in kardiovaskularna depresija, mioza, antidiuretični učinek, slabost in bruhanje, periferni pa zaprtje, konstrikcija vseh sfinktrov, povečan tonus mehurja, zapoznelo praznjenje želodca, rdečica kože, urtikarija, srbečica, bronhospazem pri astmatikih, zaviralni učinek na os hipotalamus-hipofiza. Ima ugodne hemodinamske učinke pri akutnem miokardnem infarktu, saj veča koronarni krvni obtok, zmanjša delo levega prekata in porabo kisika (5).
Način aplikacije: V urgentni medicini ga največkrat uporabljamo intravenozno, druge možnosti so še intramuskularno, peroralno in subkutano. Relativno počasi prodira skozi hematoencefalno bariero, največji učinek nastopi 20 minut po intravenozni aplikaciji in traja 4–5 h (5).
Metabolizem: Večina se ga presnovi v jetrih in se v obliki metabolitov izloči s sečem, manjši delež z blatom. Razpolovna doba pri parenteralni aplikaciji je 1,5–4,5 h, daljša je pri bolnikih s slabo presnovo, jetrno ali ledvično okvaro (5).
Odmerjanje: Potrebna je titracija. Priporočen začetni odmerek je 0,05–0,1 mg/kg in po potrebi dodajanje od 0,5–3 mg na vsakih 5 minut (5).
Kontraindikacije: Preobčutljivost, huda depresija dihanja, bronhialna astma, huda poškodba glave (če bolnik ni umetno ventiliran), nekontrolirana epilepsija, akutni abdomen, paralitični ileus, akutna zastrupitev z alkoholom ali z zaviralci osrednjega živčevja, sočasna uporaba z opioidnimi agonisti/antagonisti ali z zaviralci MAO – še do najmanj 14 dni po zadnjem odmerku (5).

Piritramid

Piritramid je sintetični μ-selektivni opioid z analgetično potenco 0,75 v razmerju z morfinom.
Lahko se uporablja pri odraslih in otrocih nad 2 letoma starosti. Slabost, bruhanje, zaprtje in depresija dihanja se pojavijo manj pogosto kot pri morfinu (15).
Način aplikacije: Intravenozno, intramuskularno ali subkutano (15).
Metabolizem: Delovati začne v 5–15 minutah, učinek pa traja do 6 ur (16). Metabolizem poteka večinoma v jetrih, metaboliti se izločijo z blatom. Razpolovni čas izločanja piritramida je daljši od njegovega analgetičnega učinka. Potrebna je previdnost pri titriranju, saj lahko kopičenje vodi do respiratorne depresije in drugih stranskih učinkov (17).
Doza: Odmerek titriramo, priporočena doza je 0,05–0,1 mg/kg za odrasle in otroke. Čez eno uro lahko po potrebi injiciramo polovičen odmerek, ponoven cel odmerek pa čez 6–8 ur (15).
Kontraindikacije: Preobčutljivost, dojenčki, koma, hude motnje dihanja, akutna jetrna porfirija. Previdnost je potrebna pri akutnih zastrupitvah z alkoholom, krčih, poškodbah glave in povišanem intrakranialnem tlaku, pri šokiranih pacientih ali po jemanju drugih zaviralcev osrednjega živčevja (alkohol, barbiturati, hipnotiki, benzodiazepini itd.). Poleg tega je potrebna previdnost pri dajanju starejšim bolnikom in bolnikom z jetrno okvaro ali oslabljeno dihalno funkcijo (16).
Nosečnost in dojenje: V prvem trimesečju nosečnosti uporaba ni priporočljiva, kasneje velja enako kot za ostale opioide. V primeru uporabe pri doječih materah se dojenje odsvetuje 24 ur po aplikaciji (15).

Druge učinkovine, ki jih uporabljamo za obvladovanje bolečine v urgentni medicini

Metoksifluran

Metoksifluran je inhalacijski anestetik, ki je prišel iz uporabe zaradi nefrotoksičnosti, danes pa je na voljo kot analgetik v nizkih dozah v nekaterih državah (1).
Mehanizem: Povzroči sprostitev mišic in zmanjša občutljivost za bolečino s spremembo vzdražnosti tkiv, saj zmanjša prevodnost med celicami (11).
Uporaba: Uporabljamo ga za zmerno do hudo bolečino pri zavestnih, sodelujočih pacientih s poškodbami (5).
Način aplikacije: Bolnik zdravilo pod nadzorom medicinskega osebja uporablja sam. Vdihava ga preko priloženega inhalatorja. V eni steklenički so 3 ml zdravila, kar predstavlja en odmerek (5).
Metabolizem: V jetrih se presnovi v metabolite, nekateri lahko pri višjih koncentracijah povzročijo poškodbo ledvic. Večina se jih nato izloči v urin, nekaj jih bolnik izdiha. Metoksifluran prehaja tudi v maščevje, se tam kopiči ter se sprošča še dneve po koncu uporabe (5).
Odmerjanje: Začetna doza je 6–10 vdihov, ki jih bolnik vdihuje s presledki. Za tem bolnik glede na jakost bolečine sam titrira nadaljnje vdihe – uporabi naj najmanjši možen zadosten odmerek. Neprekinjeno vdihavanje 3 ml naj bi zadostovalo za 25–30 min, s presledki pa dlje (5).
Kontraindikacije: Preobčutljivost na fluorirane anestetike, spremenjena raven zavesti, kardiovaskularna nestabilnost, depresija dihanja, anamneza maligne hipertermije ali dovzetnosti zanjo, anamneza okvare jeter po predhodni rabi halogeniranih ogljikovodikov (5).
Neželeni učinki: Depresija dihanja ob predoziranju, podaljšan učinek zaradi kopičenja v maščevju, nefrotoksičnost – večje tveganje ob ponavljajočem odmerjanju, hkratni uporabi drugih nefrotoksičnih zdravil, akutna ali kronična ledvična bolezen, hkratno jemanje zdravil, ki vplivajo na encime presnove. Znana je tudi hepatotoksičnost. Zadnja dva učinka sta opisana tudi pri osebju (pri uporabi za splošno anestezijo), saj inhalator ne tesni in se snov lahko kopiči v okolju. Pri bolniku pa sta povezana bolj z dolgotrajno uporabo ali v anestetičnih dozah. Pri analgetičnih dozah so pogostejši omotica, glavobol, somnolenca, evforija in slabost (5).
Nosečnost in dojenje: Podatki so pomanjkljivi, potrebna je previdnost (5).

Ketamin

Mehanizem: Ketamin je disociativni anestetik. Deluje kot nekompetitivni antagonist NMDA receptorjev, ki prek zaviranja delovanja glutamata zmanjša sprejemanje in procesiranje senzoričnih informacij v nekaterih možganskih centrih. Spodbuja tudi endogene antinociceptivne sisteme z aktivacijo noradrenergične in serotoninergične poti ter zaviranjem ponovnega privzema noradrenalina, serotonina (kar povzroča slabost in bruhanje) ter dopamina (kar povzroča evforijo in odvisnost). Deluje tudi na alfa in beta adrenergične receptorje, kar poveča srčno frekvenco, minutni volumen srca in krvni tlak, ter na holinergične receptorje, kar poveča izločanje bronhialnih sekretov in sline. Zavira rekrutiranje vnetnih celic, nastajanje citokinov in zmanjšuje količino vnetnih mediatorjev. Ketamin ima dve optični izomeri, S(+) ketamin in R(-) ketamin, poznamo ga v dveh oblikah. Ketamin v ožjem smislu (Ketalar na nekaterih trgih) je racemična mešanica, kar pomeni da vsebuje obe izomeri v razmerju 1:1, esketamin (Ketanest) pa S(+) enantiomera (1). Esketamin ima približno trikrat večjo afiniteto za NMDA receptorje kot ketamin in zato tudi trikrat močnejši analgetični in anestetični učinek. Se tudi hitreje razgradi in ima manj stranskih učinkov (1). Ker je pri nas na voljo samo esketamin, se bomo v nadaljevanju osredotočili na to izomero.

Uporaba: Uporabljamo ga pri srednje močni do močni bolečini in pri obvladovanju agitacije. Smernice evropskega združenja za urgentno medicino (EUSEM) ga priporočajo kot analgetik tretjega izbora (slika 3) (2). Posebej je učinkovit pri bolečini, povezani s centralno senzitizacijo, nevropatski bolečini in bolečini, odporni na opioide. Učinkovit je tudi pri opioidno-odvisnih bolnikih. Kot antagonist NMDA receptorjev tudi zavira razvoj akutne tolerance na opioide in z opioidi inducirane hiperalgezije (1). Primeren je za cirkulatorno nestabilne bolnike, saj povzroči rahel dvig arterijskega tlaka, srčne frekvence in povečan minutni volumen srca (12). Za kronično bolečino se v obliki infuzije uporablja izjemoma v sklopu algološke obravnave.
Način aplikacije: Načini aplikacije so zelo raznovrstni, za nas so najbolj uporabni intravenozna, intramuskularna in intranazalna aplikacija (1).
Metabolizem: Je lipidotopen, hitro prehaja krvno-možgansko pregrado. Razpolovni čas je 2–3 h, pri esketaminu še nekoliko krajši. Večina se metabolizira v jetrih v metabolite, ki se izločijo večinoma preko urina (1).
Odmerjanje: Analgetična doza esketamina v urgentni medicini je 0,125–0,25 mg/kg intravensko, 0,25–0,5 mg/kg intramuskularno in do maksimalno 1 mg/kg intranazalno, za otroke do 1,5 mg/kg (1, 13). Odmerek titriramo. Učinek nastopi v nekaj minutah, trajanje anestetičnega učinka po intravenskem bolusu je približno 20 minut (5). Učinkovitost analgezije je primerljiva z morfijem, nastopi pa hitreje (2).
Kontraindikacije: Preobčutljivost, eklampsija, preeklampsija, bolniki, pri katerih povišanje krvnega in intrakranialnega tlaka predstavlja resno tveganje, ni priporočljiv pri bolnikih z znaki ishemične srčne bolezni, souporaba ksantinskih derivatov (npr. teofilin) (5).
Neželeni učinki: Motnje vidnega in slušnega zaznavanja, halucinacije, motnje razpoloženja, zavedanja telesa in časa, depersonalizacija (1). Posebej pogoste so reakcije pri prebujanju – žive sanje, nočne more, omotica, motorični nemir. Ker so lahko zelo neprijetne za bolnike, je priporočena uporaba z benzodiazepinom v nizkih dozah. Drugi neželeni učinki so še slabost, bruhanje, sedacija. Redko se lahko pojavi alergijska reakcija (5).
Nosečnost in dojenje: Doječim materam se uporaba zaradi možnega vpliva na razvoj živčnega sistema odsvetuje. Pri nosečnicah ni na voljo dovolj podatkov in je zato svetovana uporaba le v skrajnih primerih (5).

Tabela 3: **Farmakološko zdravljenje bolečine glede na lestvico bolečine pri odraslih**, prirejeno po algoritmu EUSEM. Opozorilo: v vsaki skupini (npr. ibuprofen, naproksen, diklofenak) je potrebno izbrati eno analgetično opcijo. Če analgezija ni zadostna, razmislimo o dodatku zdravila iz druge skupine. Zdravil iz iste skupine ne smemo uporabljati v kombinaciji (2).

Blaga bolečina – NRS/VAS 1–3	Zmerna bolečina – NRS/VAS 4–6	Huda bolečina – NRS/VAS 7–10
Paracetamol 1 g p.o. ALI Ibuprofen 400 mg p.o. Naproksen 500 mg p.o. Diklofenak 50 mg p.o.	Inhalacijska terapija (ob uporabi druge analgezije) Metoksifluran 1 x 3 ml inh. (do največ 2 x 3 ml dnevno) IN Paracetamol 1 g p.o. ali i.v. IN Ibuprofen 400 mg p.o. Naproksen 500 mg p.o. Diklofenak 50 mg p.o. Ibuprofen 400–800 mg (maks. dnevni odmerek 3200 mg) Diklofenak 75 mg i.v. (maks. dnevni odmerek 150 mg) IN Metamizol 2,5 g i.v. IN Tramadol 50 mg p.o.	**Inhalacijska terapija** (ob uporabi druge analgezije) Metoksifluran 1 x 3 ml inh. (do največ 2 x 3 ml dnevno) **Terapija 1. reda** Morfin 2–3 mg i.v. (titrirati z vsaj 2 minutnimi intervali v odmerkih 0,1 mg/kg) Fentanil 50 mcg i.v. Fentanil 50–100 mcg in **Terapija 2. reda** Paracetamol 1g i.v. IN Tramadol 50 mg p.o. Oksikodon 10 mg p.o. (2) **Terapija 3. reda** Esketamin 0,125–0,25 mg/kg i.v. Esketamin maksimalno 1 mg/kg in Esketamin 0,25-0,5 mg/kg i.m. (1, 13)

Zaključek

Bolečina je pogost simptom pri oskrbovancih na terenu in v urgentnih centrih. Pomembno je, da jo znamo dobro prepoznati, oceniti in primerno zdraviti, saj s tem zagotovimo kakovostno oskrbo bolnikov in preprečimo zaplete. Morda bi bila smiselna uvedba enotnega protokola zdravljenja bolečine po zgledu nekaterih evropskih držav, ki bi lahko tudi pri nas prispeval k čim prejšnjemu zadostnemu zdravljenju bolečine, tudi že s strani ostalih zdravstvenih delavcev, če zdravnik ni takoj na voljo.

Reference

1. Stražišar B, Požlep G, Potočnik I, et al. Analgezija v urgentni medicini: učbenik. 1. izdaja. Urgentna medicina, modul 1. Möller Petrun Andreja, urednica. Maribor: UKC Maribor in Medicinska fakulteta UM; 2024. 89 p.
2. Hachimi-Idrissi S, Coffey F, Dobias V, et al. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations [Internet]. Aartselaar: The European Society for Emergency Medicine; 2020 [citirano 9.7.2024]. 92 p. Dostopno na: https://www.eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf
3. Metulj – Paliativna oskrba [Internet]. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe. Bolečina. Datum neznan [citirano 9.7.2024]; 2 zaslona. Dostopno na: https://paliativnaoskrba.si/telesna-pomoc.html
4. DrugBank online [Internet]. [kraj neznan]: OMx Personal Health Analytics Inc. c2024 - . Acetaminophen; [citirano 6.7.2024]. Dostopno na: https://go.drugbank.com/drugs/DB00316
5. Centralna baza zdravil [Internet]. Kraj neznan: MZ JAZMP ZZZS NIJZ; c2012-2014 [citirano 9.7.2024]. Dostopno na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView
6. Standing JF, Tibboel D, Korpela R, et al. Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 1-12 years. Paediatr Anaesth. 2011 Jan 30;21(3):316-24.
7. Williams K. Evidence on NSAID use in soft tissue injuries. Nurs Times 2012 Nov 1;108(45):12-4.
8. Ziltener J-L, Leal S, Fournier P-E. Non-steroidal antiinflammatory drugs for athletes: An update. Ann Physical Rehab Med 2010 Maj;53(4):278-88.
9. Paricio Talayero JM, Sanchez Palomares M, Landa Rivera L, et al. e-lactancia.org [Internet]. Gandía (Valencia): APILAM: association for promotion of and cultural and scientific research into breastfeeding; 2002 [posodobljeno 5.6.2024; citirano 10.7. 2024]. Dostopno na: https://e-lactancia.org
10. Mota I, Gaspar A, Morais-Almeida M. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From pathogenesis to clinical practice. Rev Port Imunoalergologia 2018 Sept;26(3):207-20.
11. Gričar M, Vajd R, urednika. Urgentna medicina – izbrana poglavja. 17. mednarodni simpozij o urgentni medicini;2010 Jun 9-12; Portorož, Slovenija. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2010. Poglavje Analgezija na terenu; p.110-120.
12. Sobieraj DM, Baker WL, Martinez BK, et al. Comparative Effectiveness of Analgesics To Reduce Acute Pain in the Prehospital Setting. Storrs (CT): University of Connecticut Evidence-based Practice Center; 2019 Sept. Table 1, Onset, duration and typical initial doses for analgesics; p.1-3.

13. Fachinfo – Service [Internet]. Frankfurt: Rote Liste® Service GmbH. 2013- . Fachinformation für Dipidolor, 7,5 mg/ml Injektionslösung; [citirano 2024 Jun 08]; [5 strani]. Dostopno na: https://www.fachinfo.de/suche/fi/023458/Dipidolor%2C%207%2C5%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung
14. Michael M, Hossfeld B, Häske D, et al. Analgesie, Sedierung und Anästhesie in der Notfallmedizin. Anästh Intensivmed 2020 Feb;61:51–63.
15. Kietzmann D, Briede I, Bouillon T, et al. Pharmacokinetics of piritramide after an intravenous bolus in surgical patients. Acta Anaesthesiol Scand. 1996 Sep;40(8):898-903.
16. DrugBank online [Internet]. [kraj neznan]: OMx Personal Health Analytics Inc. c2024 - . Methoxyflurane; [citirano 6.7.2024]. Dostopno na https://go.drugbank.com/drugs/DB01028
17. Xiao-Xi Z, Nai-Xin Z, De-Xing L, et al. Research advances in the clinical application of esketamine. Ibrain 2022 Mar 5;8(1):55-67.

Hipoglikemija

Avtor: **Maruša Esih**[1,2], dr. med.
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
2) Alma Mater Europaea – ECM, Slovenska ulica 17, 2000 Maribor

*Mentor: asist. **Nadan Gregorič**[2], dr. med., spec. interne medicine*
2) KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, endokrinološki oddelek, Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Hipoglikemija je definirana kot znižana koncentracija glukoze v krvi pod spodnjo normalno mejo laboratorijske metode merjenja glukoze v krvi (3,5 mmol/l) (1). Omenjena meja ne velja kot klinična meja za hipoglikemijo, saj se lahko simptomi in znaki znižane vrednosti glukoze v krvi pojavijo tudi pri višjih vrednostih, kadar govorimo o hipoglikemiji pri osebah, ki imajo znano sladkorno bolezen (2), po drugi strani pa imajo lahko mlajše, izrazito astenične osebe, vrednost glukoze na tešče med 2–3 mmol/l, a ob tem nimajo simptomov hipoglikemije (1).

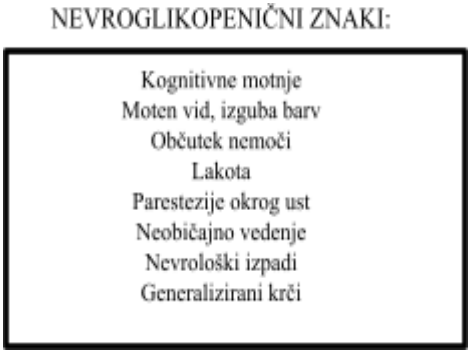
Glukoza je zelo pomemben vir energije v telesu, najpomembnejša je za pravilno delovanje možganov in tudi drugih tkiv, kjer glukoza predstavlja primarni vir energije. V kolikor pride do motnje v uravnavanju plazemske vrednosti glukoze in posledičnem zmanjšanju vrednosti pod normalno mejo, govorimo o hipoglikemični reakciji organizma, ki se kaže s specifičnimi simptomi in znaki (1). Hipoglikemija je torej merski pojem, hipoglikemična reakcija pa je klinični odgovor na znižano vrednost glukoze v krvi in je klinični pojem (1). Znaki aktivacije adrenergičnega živčnega sistema se ponavadi pojavijo pri glikemiji pod 2,8 mmol/l, klinični znaki nevroglikopenije (pomanjkanja glukoze v možganih) pa se pojavijo pri vrednostih glukoze med 2,2 in 2,5 mmol/l (1, 2). Hipoglikemija je pomemben in reverzibilen vzrok motnje zavesti, zato je meritev vrednosti krvnega sladkorja ključen del ABCDE pregleda (3).

Klinična slika

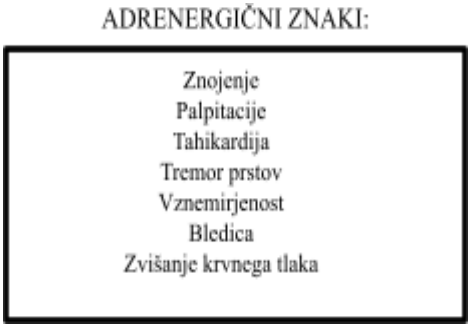
Simptomi in znaki hipoglikemije so posledica prekomernega sproščanja adrenalina iz sredice nadledvičnice in disfunkcije centralnega živčnega sistema (2). Klinično sliko delimo na adrenergične in nevroglikopenične znake – sika 1. Adrenergični znaki so posledica delovanja inzulinu nasprotnih hormonov (npr. kateholamini) in odziva simpatičnega živčevja na kritično znižanje vrednosti glukoze v krvi. Oseba občuti palpitacije, znojenje, pojavi se vznemirjenost, tremor rok, bledica ter hipertenzija. Izrazitost opisanih simptomov in znakov je odvisna predvsem od hitrosti znižanja koncentracije glukoze v krvi, medtem ko so nevroglikopenični znaki odvisni predvsem od dejanske vrednosti glukoze v krvi in centralnem živčevju. Nevroglikopenični znaki se kažejo kot motnje kognicije, motnje vida, zmanjšanje mišične moči, lakota, parestezije okrog ust, motnje vedenja, nevrološki izpadi, generalizirani krči in izguba zavesti (1). Tako adrenergični kot nevroglikopenični znaki so praviloma reverzibilni, pri dlje časa vztrajajoči in hudi hipoglikemiji pa lahko pride do trajnih nevroloških okvar (1, 2).

Adrenergični znaki so opozorilni znaki, ob njihovem pojavu ima oseba tako čas, da ukrepa in dvigne raven glukoze v krvi, še preden se razvijejo nevroglikopenični znaki (4).
Pojavijo se lahko tudi krči, fokalni nevrološki izpadi ipd., ki se prekinejo z administracijo glukoze (2).

Slika 1: **Nevroglikopenični znaki** (oblikovala Maruša Esih)



Slika 2: **Adrenergični znaki** (oblikovala Maruša Esih)



Hipoglikemija pri osebah s sladkorno boleznijo

Hipoglikemija je pri bolnikih s sladkorno boleznijo definirana kot vsaka epizoda nizke koncentracije glukoze v krvi (z ali brez simptomov), ki je potencialno škodljiva za posameznika (5). Hipoglikemija je zaplet zdravljenja z antihiperglikemično terapijo, s katerim se pogosteje srečamo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, saj so ti bolniki bolj nagnjeni k hipoglikemijam (kompleksna inzulinska terapija, slabši kompenzatorni mehanizmi, slabša sekrecija glukagona itd.) (6). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se s hipoglikemijo srečamo predvsem pri tistih, ki imajo v redni terapiji specifična zdravila, kot so sulfonilsečnine (npr. gliklazid, glikvidon, glimepirid), inzulin ter glinidi (repaglinid). Pri ostalih zdravilih se hipoglikemija pojavlja le redko, v kolikor pa se, je le-ta največkrat posledica kombinirane terapije z inzulinom ali skupinami zdravil, kot so sulfonilsečnine. Povezana je s slabšo kvaliteto življenja in resnimi zdravstvenimi zapleti (5). Simptomi hipoglikemije se pri bolnikih s sladkorno boleznijo ponavadi pojavijo, ko se glukoza v krvi zniža pod 3,9 mmol/l. V kolikor gre za bolnika s kronično hiperglikemijo oziroma slabo vodeno sladkorno boleznijo, se lahko nevrogeni in nevroglikopenični odgovor na hipoglikemijo pojavi pri

višjih vrednostih glukoze, za razliko od tistih, ki imajo ponavljajoče se epizode hipoglikemije, ki so lahko posledica intenzivnega zdravljenja sladkorne bolezni in bodo simptome hipoglikemije imeli pri vrednostih dosti nižjih od 3,9 mmol/l (5, 6). Pri nekaterih posameznikih, ki imajo t. i. sindrom nezavedanja hipoglikemij, so (predvsem adrenergični) simptomi oz. znaki padca ravni sladkorja v krvi slabo izraženi ali celo odsotni, zato je pri teh večja nevarnost za hujše nevrološke okvare (npr. koma) (6). Čeprav se vrednost glukoze v krvi, pri kateri se pojavijo simptomi hipoglikemije, razlikuje med posamezniki, glede na smernice razlikujemo tri nivoje hipoglikemije:

- **Hipoglikemija stopnje 1:** vrednosti glukoze v krvi med 3,0–3,9 mmol/l. Vrednosti glukoze se približajo pragu za izločanje kontraregulatornih hormonov, bolnik lahko ukrepa sam, tako da zaužije enostavne ogljikove hidrate, si redno meri nivo sladkorja in se izogiba visoko tveganim opravilom, kot je npr. vožnja z avtomobilom.
- **Hipoglikemija stopnje 2:** vrednosti glukoze v krvi pod 3,0 mmol/l. Gre za resno hipoglikemijo, ki zahteva takojšnje ukrepanje. Pri zdravem posamezniku se vrednosti glukoze le redko spustijo na tako nizko raven, spremlja jih lahko motnja kognicije.
- **Hipoglikemija stopnje 3:** je definirana kot hipoglikemični dogodek, pri katerem je potrebna pomoč druge osebe, saj si pacient ne more več pomagati sam (5). To stopnjo hipoglikemije v klinični praksi pogosto imenujemo »huda hipoglikemija«.

V literaturi se pogosto omenja tudi klinična klasifikacija hipoglikemičnih dogodkov:

- Dokumentirana simptomatska hipoglikemija – dogodek, kjer tipične simptome hipoglikemije spremlja izmerjena vrednost glukoze v krvi < 3,9 mmol/l.
- Asimptomatska hipoglikemija – dogodek, kjer tipični simptomi hipoglikemije niso prisotni, izmerjena vrednost glukoze v krvi je < 3,9 mmol/l.
- Verjetno simptomatska hipoglikemija – dogodek, kjer so prisotni tipični simptomi hipoglikemije, ki pa izzvenijo po administraciji glukoze oziroma enostavnih ogljikovih hidratov, vrednost glukoze v krvi ni bila izmerjena.
- Psevdohipoglikemija – dogodek, kjer bolnik toži o tipičnih simptomih hipoglikemije, izmerjena vrednost glukoze v krvi je > 3,9 mmol/l. (5, 6)

Vzroki in dejavniki tveganja za nastanek hipoglikemije

Pri osebah s sladkorno boleznijo, ki so na terapiji z inzulinom, s sulfonilsečninami oziroma repaglinidom, je lahko vzrok za hipoglikemijo običajno prevelik odmerek zdravila, manjši obrok hrane kot običajno ali intenzivna telesna aktivnost brez povečanja vnosa ogljikovih hidratov ali prilagoditve odmerka zdravila. Učinek teh antidiabetičnih zdravil lahko povečajo tudi akutne ali spremljajoče bolezni kot ledvična ali jetrna okvara, ki povzročijo prekomerno kopičenje zdravila v telesu. (4, 7).

Dejavniki tveganja, ki so vezani s samim bolnikom in zdravljenjem, pa so avtonomna disfunkcija, povezana s hipoglikemijo (sindrom nezavedanja hipoglikemije), anamneza hudih hipoglikemij, daljše trajanje sladkorne bolezni, starost, uživanje alkohola, kronična bolezen ledvic, demenca, podhranjenost itd. (4, 5)

Stanja, povezana s hipoglikemijami in diferencialna diagnoza

Hipoglikemijo pri osebi, ki nima znane sladkorne bolezni oz. ne prejema antihiperglikemične terapije, v klinični praksi zelo redko srečamo. Vzroki so številni in presegajo okvirje tega prispevka. V osnovi jih delimo na spontane in postprandialne hipoglikemije. Slednje so daleč najpogostejše. V osnovi gre za neustrezno oz. prekomerno izločanje inzulina ob porastu glukoze v krvi po obroku (2).

Postprandialne hipoglikemije običajno povzročajo le blage simptome. Pri nekaterih drugih vzrokih se hipoglikemija lahko kaže tudi z motnjo zavesti, zato moramo diferencialno diagnostično pomisliti na druge možne vzroke spremembe stanja zavesti (epileptični napad, zastrupitve, sinkopa, psihiatrične bolezni, poškodba glave, diabetična ketoacidoza, diabetični aketotični hiperosmolarni sindrom itd.), prav tako pa ne smemo pozabiti, da hipoglikemija spada v skupino posnemovalcev možganske kapi (8).

Huda podhranjenost je v razvitem svetu redek vzrok spontanih hipoglikemij. Ugotovimo jo lahko pri motnjah hranjenja (anoreksija nervoza) ali pri hudi kaheksiji. Hipoglikemija je lahko eden od znakov nekaterih endokrinopatij (panhipopituitarizem, pomanjkanje rastnega hormona, Addisonova bolezen) (1). V našem okolju se pogosto srečamo z alkoholno hipoglikemijo, ki ne nastane le zaradi alkohola, temveč gre za kombinacijo uživanja alkoholnih pijač ob slabi prehranjenosti (kronični alkoholik), ob sočasni kronični jetrni okvari in ob hkratnem premajhnem vnosu hranil v času opitosti (1, 9). Poleg že omenjenih antidiabetikov lahko hipoglikemiijo povzročijo tudi nekatera druga zdravila, kot so blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (domnevni mehanizem delovanja je motnja glukoneogeneze v jetrih), salicilati (zlasti pri otrocih), kinin, tetraciklini, alopurinol, haloperidol itd. (1). V večini navedenih zdravil gre za sodelujoči oziroma potencirajoči učinek na delovanje peroralnih diabetikov, zato moramo biti pri njihovem predpisovanju previdni (1, 10).

Hipoglikemija se lahko pojavi tudi ob hudi akutni bolezni kot ob okvari jeter in ledvic, sepsi, zato moramo diferencialno diagnostično izključiti tudi omenjena stanja (4).

Diagnoza

Hipoglikemijo definira Whipplova triada:

1) izmerjena nizka koncentracija glukoze v krvi,
2) simptomi in znaki nizke koncentracije glukoze v krvi,
3) popravek simptomov po zaužitju ogljikovih hidratov (11).

V zadnjih letih se je okrepilo zavedanje, da se nevrohumoralni odziv na zniževanje glukoze aktivira že ob koncentraciji glukoze pod 3,9 mmol/l in da je pri mnogih osebah s sladkorno boleznijo ta odziv okrnjen. Zato mednarodna združenja za diabetes v svojih smernicah obravnavajo koncentracije glukoze v krvi pod 3,9 mmol/l kot že klinično pomembne, ne glede na izraženost hipoglikemičnih simptomov (12, 13).

Diagnoza hipoglikemije je lahko klinična, v kolikor prepoznamo simptome ter znake in le-ti izzvenijo po zdravljenju z glukozo oziroma enostavnimi ogljikovimi hidrati (2). Največkrat diagnoza hipoglikemije temelji na določitvi vrednosti krvnega sladkorja bodisi z uporabo diagnostičnih lističev za merjenje glukoze v krvi, ki jih imajo bolniki s sladkorno boleznijo tudi v domačem okolju, poslužujejo pa se jih tudi ekipe Nujne medicinske pomoči na terenu, bodisi gre za laboratorijsko določitev vrednosti krvnega sladkorja iz vzorca venske krvi (1).

Pri uporabi testnih lističev, kjer vrednosti glukoze merimo iz kapljice krvi s prsta ali ušesne mečice, je možna napaka določitve do 15 %, kar je za prepoznavo hipoglikemije dovolj natančno (1). Za ugotavljanje vzroka hipoglikemije in opredelitve morebitne sočasne bolezni itd. so pomembne tudi ostale diagnostične metode (kompletna krvna slika, ščitnični hormoni, parametri vnetja, odvzem urina, RTG p/c in druge).

Zdravljenje

Hipoglikemija je nujno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje. V primeru neukrepanja lahko hipoglikemija vodi do nevronske okvare in nenazadnje smrti (7).

Cilj zdravljenja hipoglikemije je vzpostaviti normoglikemijo z nadomeščanjem ogljikovih hidratov peroralno ali intravenozno. V primeru hude hipoglikemije, predvsem ko ni možnega žilnega dostopa, pride v poštev glukagon, ki spodbudi glukoneogenezo in glikogenolizo v jetrih (5). Bolniki z znano sladkorno boleznijo, ki imajo visoko tveganje za hudo hipoglikemijo, morajo imeti predpisan glukagon (5, 7). V Sloveniji imamo trenutno na voljo intramuskularno in intranazalno obliko glukagona.

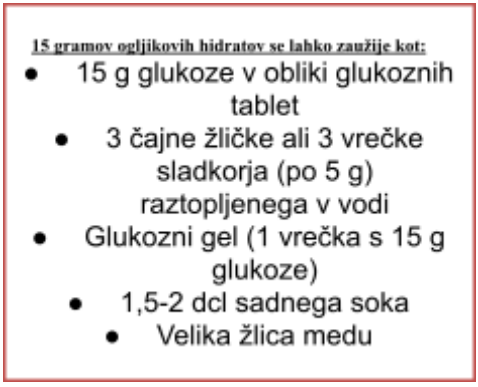
Zdravljenje osebe s hipoglikemijo je odvisno predvsem od nivoja zavesti in splošnega stanja bolnika ter možnosti vzpostavitve venskega dostopa (4, 5).

Zdravljenje hipoglikemije se razlikuje glede na stopnjo hipoglikemije, ki smo jih omenjali zgoraj.

Ukrepi v primeru hipoglikemije stopnje 1 in 2

Hipoglikemijo stopnje 1 in 2 zdravimo z zaužitjem 15 do 20 g ogljikovih hidratov (tabela 1), najbolj priporočljivo v obliki glukoznih ali saharoznih tablet oziroma raztopine. Učinek pričakujemo v 15 minutah. Učinkovita je tudi hrana, ki vsebuje glukozo (sok, glukozni gel), a je v tem primeru porast glukoze v krvi lahko počasnejši (12, 13). Ker je učinek zdravljenja kratkotrajen, moramo po 15 minutah ponovno izmeriti vrednost glukoze v krvi. V kolikor je koncentracija glukoze še vedno nizka (< 4 mmol/l), moramo ukrep ponoviti – bolnik naj ponovno zaužije 15–20 g ogljikovih hidratov (4, 13). Stanje zavesti oziroma normalizacija kognitivnih funkcij se bo popravljala počasneje kot koncentracija glukoze v krvi in lahko traja tudi do 30 minut (4, 7). Kadar v eni uri po hipoglikemiji ne sledi reden obrok, bolniku svetujemo, da zaužije dodatnih 15 do 20 g ogljikovih hidratov in beljakovine (npr. kos kruha, žemlja in 2 dcl mleka) (4, 13).

Tabela 1: **Kako izgleda 15 g ogljikovih hidratov** (Šola urgentne medicine 8. VIII. Šola urgentne medicine, 2021, 3. letnik, 2. cikel. Uredila: Maruša Esih)



Ukrepi v primeru hipoglikemije stopnje 3

Ukrepanje se razlikuje glede na stanje zavesti bolnika, ki ga moramo natančno oceniti v sklopu ABCDE pregleda (4).

Huda hipoglikemija pri zavestni osebi s sladkorno boleznijo

V primeru, da oseba govori in ocenimo, da lahko požira, priporočamo zaužitje 20 g ogljikovih hidratov (tabela 1), najbolje v obliki glukoznih tablet. Po 15 minutah določimo koncentracijo glukoze v krvi in v primeru, da je < 4 mmol/l, svetujemo zaužitje dodatnih 15 do 20 g ogljikovih hidratov (13).

Huda hipoglikemija pri nezavestni osebi s sladkorno boleznijo

Uporabimo raztopino glukoze (20 do 50 %) intravenozno (4). Injiciramo tolikšno količino glukozne raztopine, da se bolnikova zavest zbistri, običajno apliciramo 10–25 g glukoze v 1–3 minutah (z aplikacijo npr. 50 ml 50 % glukoze tako injiciramo 25 g glukoze i.v.) (13). Hipoglikemijo popravimo tako, da se koncentracija glukoze v krvi poviša na 10 mmol/l ali več. V kolikor nismo uspešni pri vzpostavitvi intravenskega dostopa, uporabimo glukagon (intranazalno pršilo 3 mg ali 1 mg intramuskularno oz. subkutano) (7, 13). V smernicah se poudarja čimprejšnja aplikacija glukagona, ki ima prednost pred več poskusi vzpostavitve intravenskega dostopa. Zdravljenje z glukagonom (subkutano, intramuskularno ali intranazalno) praviloma povrne zavest v 15 minutah. Kmalu po povratku zavesti se lahko pojavi slabost in bruhanje. Da bi preprečili omenjena neželena učinka, se svetuje čimprejšnje zaužitje ogljikovih hidratov (5). Subkutana oblik glukagona v času pisanja tega prispevka v Sloveniji ni na voljo.

Ko se oseba po hudi hipoglikemiji ovede, naj zaužije obrok hrane, ki vsebuje približno 40 g ogljikovih hidratov in beljakovine (npr. cela žemlja in 2 dl mleka) V kolikor se po korekciji hipoglikemije zavest ne povrne, iščemo drug možen vzrok motnje zavesti (14).

V kolikor gre za bolnika, ki redno uživa alkohol, je potrebna aplikacija vitamina B1 in B6 (Neurop®) v odmerku 100 mg intravensko ali intramuskularno z namenom preprečevanja Wernickejeve encefalopatije (3, 4).

Tabela 2: **25 gramov glukoze intravenozno**



Intranazalna aplikacija glukagona

Glukagon apliciramo tako, da vrh aplikatorja vstavimo v eno izmed nosnic in pritisnemo na sprožilec, ki sprosti prah v nosnico, ne da bi bila potrebna inhalacija ali drugo sodelovanje s strani bolnika. V študiji, kjer so primerjali intranazalno in intramuskularno aplikacijo glukagona, so dokazali primerljivo učinkovitost intranazalne aplikacije, nekoliko daljši je bil le čas do

zadovoljivega porasta vrednosti glukoze v primerjavi z aplikacijo v mišico (5). Intranazalna doza glukagona je 3 mg (4).

Intramuskularna aplikacija glukagona
Glukagon v obliki praška zmešamo z raztopino, nato apliciramo intramuskularno. Učinek pričakujemo v 5 do 15 minutah. Aplikacijo lahko ponovimo še dvakrat. Doza glukagona, apliciranega intramuskularno ali subkutano, je 1 mg (4, 7).

Učinek glukagona je odvisen od zalog glikogena v jetrih, zato bo aplikacija neučinkovita pri alkoholikih, kahektičnih bolnikih in tistih z napredovalo okvaro jeter. Prav tako zdravljenje z glukagonom ne bo učinkovito pri tistih bolnikih, kjer je hipoglikemija posledica jemanja sulfonilsečnin (4). V takšnem primeru, ko govorimo o neodzivni hipoglikemiji, ki se kljub nadomeščanju glukoze ne popravlja, je indicirana aplikacija okreotida (50–100 µg na 6–12 h s.c. ali 100–125 µg/h i.v.). Potrebno je natančno spremljanje vrednosti kalija, saj obstaja nevarnost nastanka hiperkaliemije (4).

Kdaj je potrebna hospitalizacija?

Ko smo pravilno ukrepali in ugotovili vzrok hipoglikemije, se odločimo, ali lahko bolnika varno odpustimo v domačo oskrbo ali pa je potrebna hospitalizacija in nadaljnje opazovanje v bolnišnici (4).

Hospitalizacija je potrebna, kadar:
- se pričakuje, da bo hipoglikemija dolgotrajna oziroma se lahko ponovi, npr. pri dolgotrajajočih oblikah sulfonilsečnin in inzulina, pri namernih ali naključnih zastrupitvah z antidiabetiki (13);
- vzroka hipoglikemije nismo odkrili;
- nevrološka okvara oz. simptomatika vztraja kljub korekciji hipoglikemije;
- je prisoten slab odziv na terapijo oz. pride do ponovitve epizode hipoglikemije;
- je pridružena okvara ledvičnega delovanja ali druge bolezni, ki zahtevajo hospitalno obravnavo (sepsa, okužba, dehidracija ipd.);
- so prisotne ponavljajoče se hipoglikemije, ki zahtevajo obravnavo diabetologa (4).

Kako ukrepati pri bolnikih, ki so odpuščeni v domačo oskrbo:
- Osebi, ki je utrpela hudo hipoglikemijo, omogočimo čimprejšnjo diabetološko obravnavo. Takrat ocenimo način zdravljenja, prilagodimo farmakološko terapijo, ponovimo edukacijo o hipoglikemiji in po potrebi prilagodimo glikemične cilje (12).
- Osebam s tveganjem za hudo hipoglikemijo (npr. stanje po hudi hipoglikemiji, nezavedanje hipoglikemije) praviloma predpišemo glukagon, o njegovi uporabi in ukrepih ob pojavu hude hipoglikemije pa poučimo osebo, ki ga bo bolniku aplicirala (12).
- Opravimo razgovor tako z bolnikom kot tudi z njegovimi svojci, ki jim natančno razložimo pomembnost urejene sladkorne bolezni, nadzor nad dejavniki tveganja in ukrepe v primeru pojava hipoglikemije.

V kolikor gre za bolnika, ki je utrpel hipoglikemijo, a sladkorne bolezni nima znane, le-tega napotimo na obravnavo v diabetološko ambulanto (4).

Reference

1. Interna medicina. [4. izd.]. Ljubljana: Littera picta; Slovensko medicinsko društvo; 2011. XXXII, 1712.
2. Walls, R., Hockberger, R., & Gausche-Hill, M. (2017). Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice (9th ed., Vol. 1). Elsevier. V.
3. Strnad M, urednik. Urgentna medicina [Internet]. 1st izd. University of Maribor Press; 2022 [citirano 19. junij 2023]. Dostopno na: https://press.um.si/index.php/ump/catalog/book/721
4. Šola urgentne medicine 8. VIII. Šola urgentne medicine, 2021, 3. letnik, 2. cikel: Abdominalna kirurgija, gastroenterologija, ginekologija in porodništvo, urologija, nefrologija, endokrinologija, onkologija, hematologija: zbornik VIII. Šole urgentne medicine, 2021, 3. letnik, 2. cikel: Bled, Slovenija, 1. in 2. oktober 2021 [Internet]. 1. izd. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2021. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (390)). Dostopno na: https://www.szum.si/media/uploads/files/VIII-sola-urgentne%20medicine-2021-3-letnik-2-cikel-zbornik-predavanj.pdf.pdf.
5. Kasia J Lipska. Hypoglycemia in adults with diabetes mellitus.
6. Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. World J Diabetes. 15. december 2021;12(12):2036–49.
7. Demirbilek H, Vuralli D, Haris B, Hussain K. Managing Severe Hypoglycaemia in Patients with Diabetes: Current Challenges and Emerging Therapies. Diabetes Metab Syndr Obes. januar 2023;Volume 16:259–73.
8. Anathhanam S, Hassan A. Mimics and chameleons in stroke. Clin Med. april 2017;17(2):156–60.
9. Emanuele NV, Swade TF, Emanuele MA. Consequences of alcohol use in diabetics. Alcohol Health Res World. 1998;22(3):211–9.
10. Ritter JM. Rang and Dale's pharmacology. 9th ed. Edinburgh [etc.]: Elsevier; 2020.
11. Cryer PE, Axelrod R, Grossman A, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:709- 28.
12. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):s83-s96.
13. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1):s1-s325.
14. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25:245-54.

Nujna stanja s hiperglikemijo

Avtor: **Sabina Čufer**[1], dr. med.
1) Urgentni center, SB Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

*Mentor: asist. **Nadan Gregorič**[2], dr. med., spec. interne medicine*
2) KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, endokrinološki oddelek, Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Diabetična ketoacidoza (DKA) in hiperglikemični hiperosmolarni sindrom (HHS) predstavljata dva najresnejša, akutna, življenje ogrožujoča zapleta sladkorne bolezni. Kljub temu da se o njiju pogosto pogovarjamo kot o ločeni entiteti, pa v resnici govorimo o spektru hiperglikemičnih urgentnih stanj, ki so posledica slabo vodene sladkorne bolezni. DKA se pogosteje pojavlja pri mlajših pacientih s sladkorno boleznijo tipa 1, HHS pa pogosteje prizadene starostnike s sladkorno boleznijo tipa 2 (1). Kljub napredku v zdravljenju sladkorne bolezni je incidenca DKA še vedno visoka (4,6–14,9/1000 sladkornih bolnikov letno), za HHS pa nekoliko nižja (< 1/1000 sladkornih bolnikov letno) (2). Za optimalno zdravljenje je pomembna zgodnja prepoznava stanja, razumevanje patofiziologije DKA oz. HHS in vzporedno zdravljenje morebitne sočasne bolezni, ki je hiperglikemični zaplet sprožila (3).

Opredelitev

Diabetična ketoacidoza je triada hiperglikemije, ketonemije in metabolne acidoze z visoko anionsko vrzeljo. Za **hiperglikemični hiperosmolarni sindrom** pa so značilne izrazita hiperglikemija, hiperosmolarnost in zmerna ketoza (2). Pri zdravljenju z zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT-2) se lahko pojavi **euglikemična ketoacidoza,** pri kateri so za razliko od DKA vrednosti glikemije le blago povišane ali celo normalne (3).

Etiopatogeneza

Temeljni etiopatogenetski mehanizem DKA in HHS je absolutno ali relativno pomanjkanje inzulina s sočasno povečanim učinkom kontraregulatornih hormonov (glukagon, kortizol, kateholamini in rastni hormon). Ob pomanjkanju inzulina sta pospešeni glukoneogeneza in glikogenoliza v jetrih, sočasno pa je privzem glukoze v periferna tkiva močno zmanjšan (2). Posledica je hiperglikemija, ki sproži osmotsko diurezo, ta pa vodi v hipovolemijo in elektrolitsko neravnovesje (bolniki preko urina izgubljajo kalij, magnezij in fosfat) (3). Ocenjujejo, da bolniki z DKA izgubijo 3–6 l tekočin, bolniki s HHS pa 9–12 l. Pri otrocih je izguba tekočin ocenjena na 70 ml/kg pri DKA oziroma 12–15 % telesne teže pri HHS. Večja izguba tekočin pri HHS je predvsem na račun višjih vrednosti glikemije, daljšega trajanja, zakasnjene prepoznave ter dejstva, da za HHS večinoma zbolevajo starejši bolniki, ki slabše zaznavajo občutek za žejo (3).

Značilnost DKA je absolutno pomanjkanje inzulina. Za zagotavljanje energetskih potreb telesa se (ob nezadostnem privzemu glukoze v periferna tkiva ob pomanjkanju inzulina) iz maščobnega tkiva

mobilizirajo proste maščobne kisline, te pa se v jetrih pretvorijo v ketone. Dva glavna ketona sta betahidroksibutirat in acetoacetat, ki sta močni kislini in v telesu pripomoreta k signifikantni metabolni acidozi.
Za razliko od DKA je nivo inzulina pri HHS še zadosten, da prepreči razvoj katabolizma ter ketogeneze, ni pa zadosten za preprečitev hiperglikemije. (3)

V 1/3 primerov so sočasno prisotne značilnosti obeh sindromov (izrazita hiperglikemija, povečana osmolarnost in ketoacidoza), kar imenujemo **hiperglikemična hiperosmolarna ketoacidoza**. (2)

Sprožilni dejavniki

Tabela 1: **Najpogostejši sprožilni dejavniki DKA in HHS** (3)

Sprožilni dejavnik	**Primer**
Okužba	pljučnica, okužba sečil, okužba kože in mehkih tkiv
Ishemija	miokardni infarkt, možganska kap, mezenterialna ishemija
Nosečnost	
Slabo sodelovanje bolnika, slabo urejena sladkorna bolezen	nekomplianca pri terapiji z inzulinom, opustitev zdravljenja z inzulinom
Zdravila	glukokortikoidi, zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT-2), zaviralci imunskih kontrolnih točk
Drugo	novoodkrita sladkorna bolezen, pankreatitis, tirotoksikoza, poškodba, akutna intoksikacija z alkoholom ali drogami …

Najpogostejši sprožilni dejavnik za DKA in HHS je okužba, v do 10 % DKA pa ni mogoče ugotoviti sprožilnega dejavnika. DKA je lahko tudi prva manifestacija novoodkrite sladkorne bolezni (2). Ostali pogosti sprožilni dejavniki so navedeni v tabeli 1.

Prepoznava in zdravljenje sprožilnega dejavnika je izjemno pomembna, saj je umrljivost neposredno zaradi DKA/HHS relativno redka in je pogosteje posledica sprožilnega dejavnika (3). Umrljivost pri DKA je pod 5 %, v razvitem svetu pod 1 %. Večja je pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi, narašča pa tudi s številom epizod (13,5 % pri bolnikih z 2–5 epizodami, 23,4 % pri bolnikih z več kot 5 epizodami). Umrljivost pri HHS je 5–20 %, večji del jih umre zaradi pridruženih bolezni. Najslabšo prognozo ima hiperosmolarna ketoacidoza. (2)

Anamneza in klinična slika

DKA se navadno razvije hitro (v 24 do 48 h), v začetku lahko z nespecifičnimi simptomi in znaki. Nanjo pomislimo predvsem pri mladem, normalno prehranjenem bolniku s sladkorno boleznijo tipa 1. Na HHS pomislimo pri starejšem bolniku s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerem se klinična slika razvija počasi (od nekaj dni do več tednov). Ne smemo pozabiti, da sta lahko DKA in HHS prva manifestacija sladkorne bolezni, zato moramo nanju pomisliti tudi pri bolnikih, ki te diagnoze še nimajo.

Bolniki bodo tožili o poliuriji, polidipsiji, izgubi telesne teže, bolečini v trebuhu, slabosti, bruhanju, splošni oslabelosti. Heteroanamnestično lahko pridobimo podatke o motnji zavesti, ki je že pozen zaplet in je prisotna ob nastanku izrazite hipovolemije, hudih elektrolitskih motnjah ali ob nastopu hude acidoze. Motnja zavesti se pri HHS lahko kaže kot zmedenost, somnolenca, pa vse do kome in epileptičnih napadov, zato moramo ob generaliziranih tonično-kloničnih napadih s povišanim krvnim sladkorjem diferencialno diagnostično pomisliti tudi na HHS.

V statusu iščemo znake hipovolemije (slabši turgor kože, podaljšan kapilarni povratek, suhe sluznice), pri hudo bolnih bosta prisotni hipotenzija in tahikardija. Opravimo okvirni nevrološki status za oceno motnje zavesti in somatski status, pri katerem smo pozorni na znake sprožilnega dejavnika. Pri pregledu abdomna lahko s palpacijo izzovemo hudo bolečnost, ki bo dala klinično sliko akutnega abdomna. Bolečina korelira s stopnjo metabolne acidoze ter je neodvisna od stopnje hiperglikemije in dehidracije pri DKA, medtem ko je pri HHS redko posledica metabolnih motenj in potrebuje nadaljnjo diagnostiko za opredelitev vzroka zanjo.

Značilno je Kussmaulovo dihanje, kjer bolniki dihajo hitro in globoko, zadah ima lahko vonj po acetonu.

Pri obeh zapletih je pogosto prisotna hipotermija, zato je potrebno pri normalni ali povišani telesni temperaturi posumiti na spremljajočo okužbo. (2, 3, 4, 5)

Diagnostika

Odvzamemo kri za laboratorijske preiskave (KKS, DKS, glukoza, elektroliti, retenti, PAAK, urin), posnamemo elektrokardiogram (EKG) in na podlagi indikacij opravimo še RTG p/c, odvzamemo kužnine.

Diagnostični kriteriji DKA

V tabeli 2 so predstavljeni diagnostični kriteriji DKA.

Tabela 2: **Diagnostični kriteriji za DKA** (6)

Hiperglikemija/sladkorna bolezen	glukoza ≥ 11,1 mmol/l ali anamneza sladkorne bolezni
Ketoza	ketoni v urinu ≥ 2+ ali serumski ketoni ≥ 3 mmol/l
Metabolna acidoza	pH < 7,3 in/ali bikarbonat < 15–18 mmol/l

Približno 10 % bolnikov z DKA ima normoglikemijo ali blago hiperglikemijo (< 11,1 mmol/l), kar imenujemo euglikemična ketoacidoza. Zato nekatere smernice za postavitev diagnoze ne zahtevajo hiperglikemije, temveč zgolj anamnezo sladkorne bolezni, kar omogoči hitrejšo postavitev diagnoze in manj zamude pri zdravljenju (6). Preferira se tudi potrditev ketonov v serumu namesto urinu, saj lahko ketozo ob zgodnji analizi urina podcenimo, kasneje pa celo precenimo (6, 7). Po ameriških smernicah se DKA deli na blago, zmerno in hudo glede na stopnjo acidoze (ocenjujemo pH, bikarbonat in anionsko vrzel), pri diagnozi pa upoštevajo tudi stopnjo zavesti (6). Zaradi drugih dejavnikov, ki vplivajo na vrednosti pH (npr. kompenzatorna hiperventilacija), je vrednost bikarbonata v krvi bolj zanesljiv pokazatelj stopnje DKA kot pH.

- Blaga DKA: pH 7,25–7,3, bikarbonat 15–18 mmol/l
- Zmerna DKA: pH 7,0–7,25, bikarbonat < 15 mmol/l
- Huda DKA: pH < 7, bikarbonat < 10 mmol/l

Diagnostični kriteriji HHS

V tabeli 3 so predstavljeni diagnostični kriteriji HHS.

Tabela 3: **Diagnostični kriteriji HHS** (6)

Hiperglikemija	glukoza ≥ 30 mmol/l
Hiperosmolarnost	osmolalnost > 320 mosm/kg izračunamo po enačbi (2x serumski Na) + serumska glukoza
Odsotnost signifikantne ketonemije	ketoni v urinu < 2+ ali serumski ketoni < 3mmol/l
Odsotnost acidoze	pH ≥ 7,3 in bikarbonat ≥ 15 mmol/l

Zdravljenje

DKA in HHS sta nujni stanji, ki terjata takojšnje zdravljenje v bolnišnici. Zdravljenje obeh stanj je podobno in temelji na nadomeščanju inzulina, tekočin, korekciji elektrolitskega neravnovesja in zdravljenju sprožilnega vzroka ter preprečevanju trombemboličnih zapletov (1, 3, 4, 5). Za uspešno zdravljenje je pomembno, da bolnika skrbno monitoriramo in večkrat ocenimo njegovo klinično stanje (7).

Prehospitalna obravnava

Cilj prehospitalne oskrbe je čimhitrejša prepoznava hiperglikemije, pri čemer bomo na terenu težje natančno opredelili vzrok zanjo. Merjenje krvnega sladkorja je del primarnega pregleda po ABCDE. Pri bolnikih z znano sladkorno boleznijo vedno pomislimo tudi na DKA in HHS, sočasno pa iščemo tudi druge vzroke hiperglikemije (npr. stresna hiperglikemija ob sepsi, motnja zavesti ob intoksikaciji z alkoholom ...). Če je vrednost krvnega sladkorja zelo povišana, nam bo merilnik namesto številčne vrednosti napisal “high”.

Ko ugotovimo hiperglikemijo, pričnemo z nadomeščanjem tekočin, saj so hiperglikemični bolniki močno dehidrirani (1, 3). Z infuzijo kristaloidnih tekočin povečamo zunajcelični volumen (znotraj- in zunajžilni) z namenom, da ponovno vzpostavimo perfuzijo ledvic ter drugih vitalnih organov (2), sočasno pa s tekočinami znižujemo nivo glukoze v krvi in povečujemo odgovor telesa na inzulin (7). Cilj je, da v prvi uri bolnik prejme 1–1,5 l kristaloidnih tekočin (pogosto bo čas transporta krajši, s tekočinskim zdravljenjem pa bodo nadaljevali v hospitalnem okolju). Pri izboru tekočin imajo prednost balansirani kristaloidi, saj lahko z infuzijo večjih količin 0,9% NaCl poslabšamo že obstoječo hipernatriemijo, s kloridom pa lahko poslabšamo metabolno acidozo. Tekočine nadomeščamo pazljivo pri bolnikih s srčnim popuščanjem, večkrat ocenimo stanje volemije.

Posledica osmotske diureze so elektrolitske motnje. Obposteljna analiza krvi (i-Stat) nam omogoča čimprejšnjo korekcijo elektrolitov. Z EKG iščemo morebitne znake ishemije miokarda in hiperkaliemije: špičasti T valovi, skrajšan QT interval, široki QRS kompleksi, aplanirani P valovi,

podaljšan PR interval. Ob vrednostih kalija nad 8 mmol/l, lahko v EKG vidimo sinusoidno krivuljo in maligne motnje ritma. V kolikor nimamo določene vrednosti kalija ali pa je ta pod 3,3 mmol/l, na terenu inzulina ne apliciramo. (3, 5)

Hospitalna obravnava

V bolnišnici nadaljujemo z začrtanim zdravljenjem. Ključno je nadomeščanje tekočin. Cilj je, da bolnik v prvi uri prejme 1–1,5 l (15–20 ml/kg/h) kristaloidnih tekočin in da nadomestimo polovico ocenjene izgubljene tekočine v 12–24 h. V primeru hipotenzije tekočine nadomeščamo agresivno do stabilizacije krvnega tlaka, saj bi aplikacija inzulina brez zadostne tekočinske podpore lahko poslabšala hipotenzijo. (7)

Nadaljno nadomeščanje tekočin je odvisno od stanja hidriranosti, serumskih elektrolitov in urnih diurez. Po začetnem bolusu tekočin se za nadaljni izbor tekočine odločamo na podlagi korigirane vrednosti natrija (pri izračunu si lahko pomagamo s kalkulatorjem http://www.mdcalc.com/sodium-correction-hyperglycemia). Pri bolnikih s hiper- ali eunatriemijo, uporabljamo 0,45% NaCl, pri bolnikih s hiponatriemijo pa 0,9% NaCl. Priporočljiva hitrost nadomeščanja je 4–14 ml/kg/h (7). Ko koncentracija glukoze v plazmi pade pod 15 mmol/l, pričnemo z nadomeščanjem 5% glukoze (2).

Hiperglikemije ne smemo korigirati prehitro, saj se ob sočasnem dvigu koncentracije natrija, predvsem pri otrocih, lahko razvije možganski edem.
Pred pričetkom zdravljenja z inzulinom moramo vedeti vrednosti serumskega kalija. Terapijo s kratkodelujočim inzulinom uvedemo, ko so vrednosti serumskega kalija nad 3,3 mmol/L, v kontinuirani infuziji 0,1 E/kg/h. Dokazov o koristnosti začetnega intravenskega bolusa inzulina ni. Zavedati se moramo, da z inzulinom ne zdravimo samo hiperglikemije, temveč predvsem preprečujemo ketogenezo in korigiramo metabolno acidozo (2). Ko enkrat pričnemo zdravljenje z inzulinom, bo vrednost glukoze v krvi padla hitreje, kot se bo ketoacidoza popravljala. Povprečno se ketoacidoza korigira v 12 urah, medtem ko traja samo 6 ur, da pozdravimo hiperglikemijo. To pomeni, da moramo zdravljenje z inzulinom nadaljevati tudi, ko dosežemo normoglikemijo – ko vrednosti glukoze padejo pod 15 mmol/l, dodamo glukozo v tekočine, kontinuirano infuzijo inzulina pa zmanjšamo na 0,05 E/kg/h. (3, 7)

Čeprav je absolutna količina kalija v telesu močno zmanjšana, bomo pri bolnikih v začetni fazi pogosto beležili blago do zmerno hiperkaliemijo, ki pa se bo v začetnih urah zdravljenja hitro znižala, zato pričnemo kalij nadomeščati že, ko je še v območju normokaliemije (2). Cilj je vzdrževanje vrednosti kalija med 4–5 mmol/l, pri večini bolnikov bo zadoščal dodatek 20–30 mmol kalija v tekočine, ki jih nadomeščamo. V kolikor pri bolniku pred pričetkom zdravljenja beležimo hipokaliemijo, zdravljenje z inzulinom odložimo, dokler ob nadomeščanju kalija vrednosti tega ne porastejo nad 3,5 mmol/l. (7)

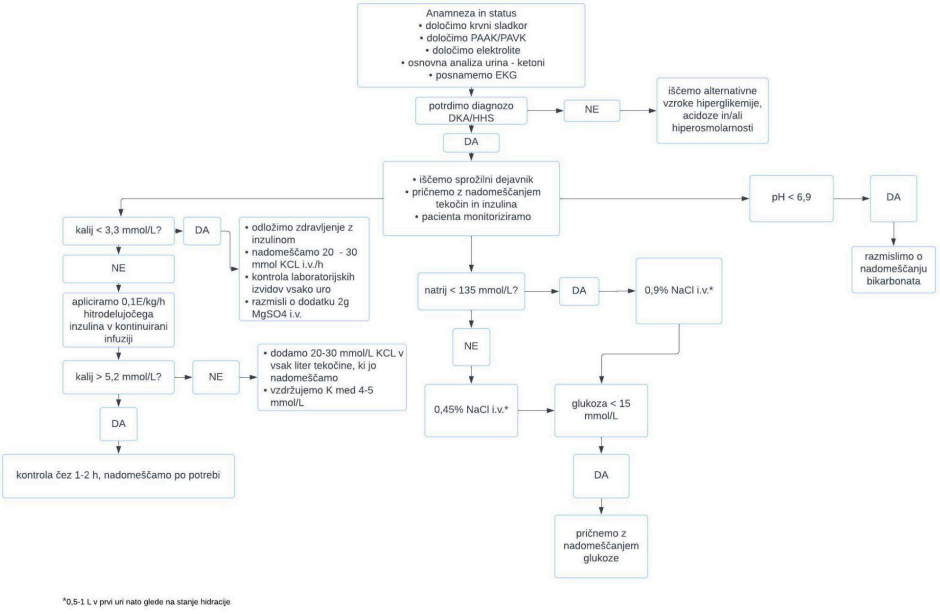
- Vrednosti K > 5,2 mmol/l: kalija ne nadomeščamo, pričnemo z zdravljenjem z inzulinom.
- Vrednosti K < 5,2 mmol/l: pričnemo nadomeščati kalij, dodamo 20–30 mmol kalijevega klorida v vsak liter tekočin, ki ga nadomestimo.
- Vrednosti K < 3,3 mmol/l: nadomeščamo kalij, zdravljenje z inzulinom odložimo.

Rutinska uporaba bikarbonata ni priporočena (3), ob ustreznem nadomeščanju inzulina in tekočin pričakujemo spontan porast pH in serumskega bikarbonata (2). O nadomeščanju razmišljamo pri hudi acidozi (pH < 6,9) (3).

Ves čas zdravljenja bolnika monitoriramo ter izvajamo redne kontrole laboratorijskih izvidov (na 1–2 h). Razmislimo tudi o uvedbi antikoagulantne terapije, saj je predvsem ob hiperosmolarnem stanju tveganje za vensko trombozo povišano. (2)

Slika 1 prikazuje shematski pristop k zdravljenju DKA in HHS.

Slika 1: **Shematski prikaz zdravljena DKA/HHS** (7)



Ocena uspešnosti zdravljenja DKA in HHS

V tabeli 4 so predstavljene ciljne vrednosti, ki jih želimo doseči pri zdravljenju DKA in HHS.

Tabela 4: **Diagnostični kriteriji za opredelitev pozdravljene DKA in HHS** (7)

Diabetična ketoacidoza	Hiperglikemični hiperosmolarni sindrom
• glukoza < 11,1 mmol/l • serumski ketoni < 0,6 mmol/l • pH ≥ 7,3 ali bikarbonat ≥ 15 mmol/l	• serumska osmolalnost < 300 mosm/kg • glukoza < 13,9 mmol/l • urne diureze > 0,5 ml/kg/h • korigirana motnja zavesti

Povzetek

Diabetična ketoacidoza in hiperglikemični hiperosmolarni sindrom predstavljata dva najresnejša, akutna, življenje ogrožujoča zapleta sladkorne bolezni. DKA je triada hiperglikemije, ketonemije in acidoze, s posledičnimi motnjami v ravnovesju elektrolitov in tekočin, ki lahko že v nekaj urah

vodijo v hudo poslabšanje kliničnega stanja. Že s pomočjo anamneze in kliničnega pregleda lahko hitro postavimo sum na DKA, diagnozo pa hitro potrdimo z osnovnim laboratorijskimi preiskavami. Ob normo- ali blagi hiperglikemiji moramo pomisliti na euglikemično DKA.
HHS nastane v nekaj dnevih (redkeje tednih). Poleg klinične slike hiperglikemije (poliurija, polidipsija, hipovolemija) ugotavljamo še različne stopnje motnje zavesti. Diagnozo potrdimo z laboratorijskimi preiskavami, v katerih izstopa izrazita hiperglikemija ter povišano osmolalnost.
Zdravljenje obeh sindromov se bistveno ne razlikuje in temelji na zadostnem nadomeščanju tekočin, kontinuirani infuziji inzulina in korekciji elektrolitskih motenj ter acidoze. Zdravimo tudi sprožilni vzrok, spremljajoče bolezni in uvedemo antikoagulantno terapijo.

Reference

1. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, Klonoff DC, McCoy RG, Misra S, Gabbay RA, Bannuru RR, Dhatariya KK. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. Diabetologia. 2024 Jun 22. doi: 10.1007/s00125-024-06183-8. Epub ahead of print. PMID: 38907161.
2. Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, Blinc Aleš, et al. Interna Medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta : Buča; 2022.
3. C; DH. Diabetic hyperglycemic emergencies: A systematic approach [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [citirano 1.7.2024]. Dostopno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978294/
4. Lowie B-J, Bond MC. Diabetic ketoacidosis. Emergency Medicine Clinics of North America. 2023 Nov;41(4):677–86. doi:10.1016/j.emc.2023.06.002
5. Lovegrove SS, Dubbs SB. Hyperosmolar Hyperglycemic state. Emergency Medicine Clinics of North America. 2023 Nov;41(4):687–96. doi:10.1016/j.emc.2023.07.001
6. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (dka)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): Novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). Current Diabetes Reports. 2017 Mar 31;17(5). doi:10.1007/s11892-017-0857-4
7. Gosmanov AR. Hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2021 [citirano 2.7.2024]. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/

Akutna odpoved skorje nadledvičnic

Avtor: **Živa Radulović**[1], dr. med.
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Mentor: prof. dr. ***Mojca Jensterle Sever***[2]*, dr. med.,*
2) KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Odpoved skorje nadledvičnih žlez ali Addisonova bolezen je stanje, ki nastane zaradi pomanjkanja glukokortikoidov. Primarna je posledica bolezni nadledvičnih žlez, sekundarna pa nastane zaradi pomanjkanja ACTH (adrenokortikotropnega hormona) (1, 2).
Akutna odpoved skorje nadledvičnice ali addisonska kriza je relativno redko urgentno stanje, ki lahko brez ustrezne obravnave in zdravljenja vodi tudi v smrt.

Definirana je kot (1, 2):

1. pomembno poslabšanje splošnega stanja in vsaj 2 od naštetih simptomov/znakov:
   - absolutna hipotenzija (sistolični krvni tlak pod 100 mmHg),
   - slabost ali bruhanje,
   - huda utrujenost,
   - vročina,
   - somnolenca,
   - hiponatriemija (< 132 mmo/l) ali hiperkaliemija,
   - hipoglikemija;
2. klinično izboljšanje 1–2 uri po parenteralni aplikaciji hidrokortizona (ali drugega glukokortikoida).

Ponavadi se pojavi kot posledica zunanjega stresorja, kot so okužba, operacija, huda fizična aktivnost in nenadna prekinitev dolgotrajnega jemanja kortikosteroidne terapije. Klinična slika je lahko nespecifična, vendar so bolniki velikokrat življenjsko ogroženi. (3, 4, 5)

Epidemiologija in etiopatogeneza

Vzroki za primarno odpoved skorje nadlevičnice so avtoimunski adrenalitis (Addisonova bolezen), infekcije (predvsem TBC, HIV …), zasevki primarnih tumorjev pljuč, infiltrativne bolezni (granulomatoza), sepsa, krvavitev v obe nadledvičnici in zaradi neželenih učinkov zdravil (rifampicin, fenitoin, etomidat). Med sekundarnimi vzroki so daleč najpogostejši zdravljenje z glukokortikoidi ter strukturne in funkcionalne motnje na nivoju osi hipotalamus-hipofiza (adenomi, kraniofaringeomi, Sheenanov sindrom, apopleksija hipofize, travma). (3)

Addisonska kriza je ponavadi posledica zunanjih stresorjev, kot so (3, 5, 6):

- okužba (najpogosteje gastroenteritisi),
- operacije,
- poškodbe,
- neadherenca z jemanjem ali prenehanje jemanja kortikosteroidov,

- hud psihološki stres,
- nosečnost,
- nekatera zdravila (azoli, karbamazepin, etomidat, fenobarbital, fenitoin in zdravila, ki so induktorji citokroma P450 3A4, ker povečajo metabolizem hidrokortizona),
- apopleksija hipofize,
- Waterhouse-Friderichsen sindrom (infarkt adrenalk ob diseminirani intravaskularni koagulaciji).

Incidenca pojava addisonske krize je med 5 in 10 bolnikov/100 bolnikov z znano kronično odpovedjo skorje nadledvične žleze, približno 1 na 200 bolnikov pa zaradi tega letno tudi umre (3, 7).

Pomembno je, da bolnike, ki prejemajo kronično terapijo s kortikosteroidi, podučimo o ukrepanju ob stresnih situacijah ali sprožilnih dogodkih, saj je takrat potrebna aplikacija nadomestnega odmerka glukokortikoida oziroma podvojitev ali potrojitev odmerka. Prav tako je potrebno bolnikom pred manjšimi operacijami ali invazivnimi preiskavami aplicirati bolus glukokortikoida (hidrokortizon 50–100 mg i.v.), v primeru večjih operacij v splošni anesteziji je potrebno kritje glukokortikoida v kontinuirani infuziji. (2, 3)

Nadledvična žleza je sestavljena iz skorje (korteksa) in sredice (medula). V skorji nastajajo glukokortikoidi (kortizol), mineralokortikoidi (aldosteron) in gonadotropini, med najpomembnejši hormoni, ki nastajajo v sredici, pa sta adrenalin in noradrenalin. Na funkcijo skorje preko hipofiznega hormona ACTH vplivata hipotalamus in hipofiza. (5, 9)

Za boljše razumevanje klinične slike je potrebno razumeti fiziološke funkcije kortizola. Le-ta stimulira glukoneogenezo, mobilizira aminokisline in maščobne kisline, stimulira tvorbo ketonskih teles in inhibira delovanje inzulina. Ima tudi veliko vlogo pri protivnetnih procesih, stimulira tvorbo polimorfonuklearnih celic, ohranja normalno odzivnost ožilja na vazokonstriktorje in zmanjšuje permeabilnost epitelija. Pomanjkanje glukokortikoidov dodatno poslabša hipotenzijo zaradi zmanjšanega odziva ožilja na angiotenzin II in kateholamine. Ob glukokortikoidni je lahko prizadeta tudi mineralokortikoidna funkcija nadledvične žleze in s tem produkcija aldosterona. Aldosteron vpliva na izločanje kalijevih in vodikovih ionov ter zadrževanje natrijevih ionov. (1, 5, 9)

Klinična slika

Odpoved skorje nadlevičnice se lahko kaže z zelo nespecifičnimi simptomi, kot so utrujenost, izguba apetita, slabost, bruhanje, hujšanje, ortostatska hipotenzija, hiperpigmentacija ter vitiligo.
Bolniki z akutno odpovedjo skorje nadlevičnice ali addisonsko krizo so lahko zelo prizadeti. Navadno vidimo hipotenzijo, tahikardijo in oslabelost. Navajajo lahko slabost in bruhanje, neredko je prisotna bolečina v trebuhu, ki se poslabša ob globoki palpaciji in lahko posnema akutni abdomen. Povišana telesna temperatura je lahko posledica okužbe ali pa osnovne bolezni. Lahko so prisotni tudi simptomi s strani centralnega živčnega sistema, kot so zaspanost, zmedenost ali koma. Pojavi se lahko delirij. (2, 3, 5)

Diagnostika in diferencialne diagnoze

Ob postavljenem sumu na addisonsko krizo zdravljenja ne smemo odložiti zaradi čakanja na diagnostiko ali rezultate krvnih testov.

Opraviti je potrebno osnovne laboratorijske preiskave, kjer je lahko v hemogramu vidna normocitna anemija, lahko sta prisotni tudi limfocitoza ali eozinofilija. Ob krvavitvi v nadledvičnico lahko opazimo padec hemoglobina in hematokrita (8, 10).
V biokemiji je lahko prisotna kombinacija hiponatriemije in hiperkaliemije, zaradi akutne prerenalne ledvične odpovedi lahko pride do povišanja ledvičnih retentov ali blage metabolne acidoze, neredko vidimo tudi hipoglikemijo. Hiperkalciemija se pojavi redko in je lahko posledica slabše ledvične funkcije (5).
Če imamo možnost, odvzamemo vzorec krvi za določitev kortizola, kjer v stresnih razmerah vrednosti pod 400 nmol/l verjetno pomenijo odpoved, če ne gre za krizo, pa je zanesljivo patološka šele bazalna vrednost kortizola pod 140 nmol/l. Za potrditev diagnoze (sploh pri bolnikih, ki odpovedi nadledvičnice še nimajo znane) se lahko tekom hospitalizacije opravi še hitri ACTH test.
Za izključevanje morebitne okužbe s tuberkulozo lahko opravimo tudi RTG slikanje pljuč. Če sumimo na infarkt nadledvične žleze ali krvavitev, opravimo CT slikanje trebuha (5, 8, 11).
Ob sumu, da je za akutno odpoved vzrok septični šok, je potrebno pri bolniku pred aplikacijo antibiotikov odvzeti kri za mikrobiološke preiskave – 2 para hemokultur.

Med diferencialne diagnoze addisonske krize spadajo vse vrste šokov, še posebej septični, akutni miokardni infarkt, tirotoksikoza, akutni pankreatitis, diabetična ketoacidoza, hiperosmolarni hiperglikemični sindrom, miksedemska koma, dehidracija, akutni abdomen, hude sistemske okužbe. (2, 5)

Zdravljenje

Pri addisonski krizi je potrebno ukrepanje takoj, ne čakamo na rezultate testov.
K ogroženemu bolniku pristopimo po ABCDE pristopu. Poskrbimo za zavarovano dihalno pot, v primeru potrebe po intubaciji se pri RSI izogibamo etomidatu. Bolnikom po potrebi apliciramo kisik. Hipotenzijo zdravimo z agresivnim nadomeščanjem tekočin, ponavadi 0,9% NaCl ali 5% glukozo v fiziološki raztopini. Bolniku nadomestimo 1000 ml v 1–2 urah, nato nadomeščamo glede na bolnikovo kardialno stanje. Tekočinsko odzivnost ocenimo s pomočjo ultrazvoka. Bolniku v prvem dnevu običajno nadomestimo med 4–6 litrov tekočine. V primeru nezadostnega dviga tlaka si lahko pomagamo z vazopresorji, prva izbira je navadno noradrenalin v standardnih odmerkih (2, 8).
Nadomeščanje glukokortikoidov je ključen ukrep pri zdravljenju. V novih smernicah European Society of Endocrinology iz leta 2024 je svetovano, da se bolnikom aplicira 100 mg hidrokortizona v intravenoznem bolusu, nato pa 200 mg hidrokortizona v naslednjih 24 urah, tako da apliciramo 50 mg intravenozno ali intramuskularno vsakih 6 ur. Če pride do zadovoljivega izboljšanja stanja v 24–48 urah, lahko pričnemo z zniževanjem odmerkov. Namesto hidrokortizona se lahko uporabi tudi katerega izmed drugih sintetičnih glukokortikoidov; deksametazon 4 mg i.v. ali metilprednizolon 40 mg i.v. V akutni fazi ne nadomeščamo mineralkortikoidov (1, 2, 6, 8).
Bolniki imajo pogosto hipoglikemije, ki jih zdravimo z bolusi 40 ali 50% glukoze, nato pa s kontinuirano infuzijo 10% glukoze (1).
Hiponatriemični bolniki prejmejo infuzije 0,9 ali 3% NaCl, cilj je, da v prvih dveh urah zvišamo koncentracijo natrija za 5 mmol/l. Hiperkaliemijo zdravimo po standardnih smernicah (inhalacije salbutamola, glukoza in inzulin, kalcijev glukonat). V primeru hude metabolne acidoze lahko bolnikom apliciramo majhne boluse (25–50 ml) 8,4 % natrijevega bikarbonata (3).
Ob sumu na septično dogajanje je priporočena empirična aplikacija antibiotika, pred tem odvzem hemokultur in konzultacija infektologa (3, 6, 10).

Bolniki z adrenalno krizo navadno sodijo na oddelke intenzivne terapije za monitoring vitalnih funkcij in intravenozno terapijo s steroidi (1, 5).

Zaključek

Akutna odpoved skorje nadledvičnic je klinična diagnoza, na katero moramo pomisliti predvsem pri pacientih z anamnezo sedanjega ali preteklega jemanja kortikosteroidov, ki imajo klinično sliko hipotenzije, kolapsa in bolečine v trebuhu. Ob postavljenem sumu moramo pričeti s terapijo takoj, ne čakamo na izvide diagnostičnih preiskave. Pri bolniku čimprej pričnemo z nadomeščanjem tekočine in hidrokortizona.

Reference

1. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. European Journal of Endocrinology. 2024. 190 (5), p. 25–51.
2. Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M et al. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Knjigotrštvo Buča; 2022.
3. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA. Williams textbook of endocrinology, 15th edition. Philadelphia: Elsevier; 2024.
4. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (2): 407 - 416.
5. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy FM, et al. Emergency Medicine, a comprehensive study guide. 9th edition. McGraw-Hill Education; 2020; p. 1457 - 1460.
6. Rushworth RL, Torpy DJ, Flahammar H. Adrenal Crisis. N Engl J Med. 2019; 381: 852-61.
7. Rathbun KM, Singhal M. Addisonian Crisis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dostopno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441933/
8. Simpson H, Tomilson J, Wass J, Dean J, Arlt W. Guidance for the prevention and emergency management of adult patients with adrenal insufficiency. Clin Med (Lond). 2020; 20 (4): 371 - 378.
9. Amrein K, Martucci G, Hahner S. Understanding adrenal crisis. Intensive Care Med. 2018; 44 (5): 652 - 655.
10. Lentz S, Collier KC, Willis G, Long B. Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency and Adrenal Crisis in the Emergency Department. J Emerg Med. 2022; 63 (2): 212 - 220.
11. Dineen R, Thompson CH, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. Ther Adv Endcorinol Metab. 2019; 13 (10): 204.

Motnje v delovanju ščitnice

Avtor: **Neva Natek Maček**[1], dr. med., spec. urgentne medicine
1) Klaros d.o.o., Braslovče 29, 3314 Braslovče

Mentor: doc. dr. ***Katica Bajuk Studen***[2, 3]*, dr. med., spec. interne in nuklearne medicine*
2) Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
3) Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Anatomija, fiziologija in patofiziologija

Žleza ščitnica leži spredaj na vratu in sega od spodnjega dela tiroidnega hrustanca do petega hrustančnega loka sapnika. Sestavljena je iz dveh režnjev, ki sta povezana z istmusom. Osnovna strukturna in funkcionalna enota ščitnice so ščitnični folikli. Steno folikla sestavljajo folikularne celice (tirociti), svetlino izpolnjuje koloid, ki pretežno vsebuje tiroglobulin (Tg) in nanj vezane ščitnične hormone. Tirociti tvorijo in izločajo ščitnična hormona tetrajodtironin oz. tiroksin (T_4) in trijodtironin (T_3). Negativna povratna zanka hipotalamus-hipofiza-ščitnica je najpomembnejši mehanizem uravnavanja delovanja ščitnice. Hipotalamus izloča tirotropin sproščujoči hormon (TRH, angl. thyrotropin-releasing hormone), tripeptid, ki stimulira tvorbo tirotropina (TSH, angl. thyroid-stimulating hormone) v celicah adenohipofize. TSH zveča tvorbo in sproščanje T_4 in T_3 iz ščitnice, ki nato zavreta tvorbo in izločanje TSH. Ščitnica izloča približno 80 % T_4 in 20 % T_3. Ves T_4 nastaja v ščitnici, večina T_3 pa nastaja zunaj ščitnice iz T_4 z dejodiranjem na mestu 5'. T_3 je biološko veliko učinkovitejši kot T_4, z dejodiranjem na mestu 5' pa nastane reverzni T_3 (rT_3), ki je biološko neaktiven. Ščitnični hormoni so v plazmi v 99,9 % vezani na transportne beljakovine, največ na TBG (angl. thyroxine-binding protein), manj kot 1 % je prostih. Le prosti hormoni pa imajo biološko učinkovitost v tkivih. T_3 in T_4 se v celicah vežeta na jedrne receptorje, kar povzroči ekspresijo genov, ki so pod kontrolo ščitničnih hormonov. Pospešijo se metabolni procesi, poveča se tvorba toplote, T_3 in T_4 pa sta tudi nujna za rast in razvoj možganov. (1)

Diagnostika

Anamneza

Pomembni so anamnestični podatki o golšavosti oz. boleznih ščitnice v družini, o predhodnem kirurškem posegu na ščitnici, zdravljenju z radiojodom, tirostatiki in drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ščitnice, o obsevanju vratne regije, nedavnem porodu, podatki o eventuelnih avtoimunskih boleznih (1).

Status

Inspekcija

Sprednje vratne regije nudijo pri iztegnjenem vratu in med požiranjem veliko informacij o velikosti in zgradbi ščitnice. Normalno velike ščitnice, razen pri zelo suhih ljudeh, ne vidimo. Vidno in/ali

tipno povečano ščitnico imenujemo golša. Oceniti želimo, ali je ščitnica spremenjena difuzno ali nodozno. Pri velikih in predvsem retrosternalnih golšah so lahko zaradi kompresije zgornje vene kave razširjene vene na vratu in na zgornjem delu prsnega koša. (1)

Palpacija

Stojimo za bolnikom, tipamo z obema kazalcema in sredincema, nato pa prosimo bolnika, da požre slino. Želimo opredeliti velikost, konsistenco in občutljivost žleze ter morebitno navzočnost, premakljivost, velikost in položaj nodusov. Ocenimo tudi, ali žleza sega za prsnico. Palpiramo tudi stranski regiji vratu, pred sternokleiodomastoidoma in za njima ter nadključnični kotanji, kjer iščemo morebitne povečane bezgavke. Pri bazedovki (avtoimunski hipertirozi) pri palpaciji občutimo brnenje ščitnice. (1)

Laboratorijske preiskave

Klinično oceno funkcijskega stanja ščitnice potrdimo z laboratorijskimi preiskavami. Osnovni parameter za oceno funkcijskega stanja ščitnice je TSH, ki ima svoj dnevno-nočni ritem izločanja. Najvišje koncentracije doseže v zgodnjih jutranjih urah. Najprimernejši čas za določanje TSH v serumu je med 10. uro zjutraj in 16. uro popoldne. Na raven TSH vplivajo tudi številna zdravila (zavirajo ga analogi somatostatina, dopamin, glukokortikoidi). Kadar je vrednost TSH izven ali na meji referenčnih vrednosti, je potrebno določiti tudi prosta T_3 in T_4 (pT_3 in pT_4). (1)
Koncentracije protiteles proti ščitničnim antigenom določamo v diagnostiki avtoimunih bolezni ščitnice. Bolnikom z nodozno golšo določamo serumsko koncentracijo tiroglobulina (Tg). Pri bolnikih z medularnim karcinomom ščitnice so povečane serumske koncentracije kalcitonina, lahko tudi tumorskega markerja CEA. (1)

Interpretacija osnovnih laboratorijskih testov ščitnice je prikazana v tabeli 1.

Tabela 1: **Interpretacija osnovnih laboratorijskih testov ščitnice** (1)

TSH	pT_4	pT_3	INTERPRETACIJA
↓	↑	↑	Hipertiroza
↓	N	N	Latentna (subklinična) hipertiroza
↓ ali N	↓	↓	Sekundarna hipotiroza
N ali ↓	N ali ↓	↓	Huda neščitnična bolezen – sindrom nizkega T_3 (in T_4)
N	N ali ↑	N ali ↓	Učinek amiodarona na normalno ščitnico
N	N	N	Evtiroza – normalno funkcijsko stanje
↑	↓	↓	Hipotiroza
↑	N	N	Latentna (subklinična) hipotiroza
↑	↑	↑	Sekundarna hipertiroza ali rezistenca na ščitnične hormone

Slikovne preiskave

UZ ščitnice je danes obvezen sestavni del kliničnega pregleda ščitnice. Najprimernejše so 5- do 10-MHz linearne sonde. Žlezo vedno pregledamo v prečnih in vzdolžnih prerezih v celoti, ocenimo velikost žleze, z meritvijo premerov in uporabo enačb izračunamo volumen ščitnice. O normalno veliki ščitnici govorimo, kadar volumen obeh režnjev ne presega 10 do 15 ml. Ocenimo odbojnost (ehogenost) in enakomernost zgradbe (homogenost). Opredelimo navzočnost in lego morebitnih nodusov, cist ali kalcinacij v žlezi.
Planarna scintigrafija ščitnice nam da 2D prikaz velikosti in lege ščitnice, poda informacijo o funkcijskem stanju celotne žleze ali posameznih področij v njej.
Z **RTG** sapnika ocenimo spremembo lege ali zožitve sapnika, ki jih lahko povzroči golša.
CT in **MRI** vratu in zgornjega mediastinuma uporabljamo pri diagnosticiranju retrosternalne golše in razširjenosti ščitničnih karcinomov. (1)

Biopsija s tanko iglo (punkcija) in citološka analiza punktata

Je sorazmerno malo invazivna metoda, ki omogoča zgodnje odkrivanje malignih tumorjev in diagnostiko vnetij ščitnice. Biopsija s tanko iglo je aspiracijska biopsija z iglo z zunanjim premerom od 0,6 do 0,8 mm. Vzorec je kapljica tkiva, iz katerega pripravimo citološki preparat. S pomočjo citologije ločimo bolezni, ki potrebujejo kirurško zdravljenje (npr. papilarni karcinom, folikularni tumorji), od tistih, pri katerih imajo prednost drugi načini zdravljenja (npr. benigni nodusi, Hashimotov tiroiditis, anaplastični karcinom, maligni limfom). (1)

Najpomembnejši funkcijski motnji v delovanju ščitnice sta hipertiroza in hipotiroza.

Hipertiroza

Hipertiroza je sinonim za prekomerno delovanje ščitnice. Gre za sklop kliničnih, patofizioloških in biokemičnih ugotovitev, ki so posledica izpostavljenosti tkiv čezmernim količinam ščitničnih hormonov in sposobnosti tkiv, da na to odgovorijo. Hipertiroza je torej sindrom in ne bolezen. (2)
Vzroki hipertiroze:

- čezmerna stimulacija žleze:
  - protitelesa, ki se vežejo na receptor za TSH in čezmerno spodbudijo delovanje žleze (bazedovka),
  - čezmerno izločanje TSH ali TSH podobnih snovi (adenom hipofize, humani horionski gonadotropin (hCG));
- ščitnično tkivo, ki se ne odziva na regulatorne mehanizme:
  - lokalizirano ali diseminirano avtonomno tkivo,
  - hormonsko aktivna oblika folikularnega karcinoma,
  - ektopično tkivo (struma ovarii);
- čezmerno izplavljanje shranjenih hormonov zaradi prizadete strukture žleze (Hashimotov tiroiditis, subakutni tiroiditis, radiacijski tiroiditis po zdravilnem odmerku ^{131}I);
- zunanji dejavniki:
  - obremenitev z jodom (amiodaron, rentgenska kontrastna sredstva),
  - previsoki odmerki preparatov ščitničnih hormonov. (1)

Simptomi in znaki hipertiroze so odvisni od trajanja bolezni, ki je hipertirozo povzročila, starosti bolnika, spremljajočih bolezni in zdravil, ki jih bolnik že prejema (1).

Splošni znaki: nemirnost, utrujenost, palpitacije, hujšanje kljub normalnemu ali povečanemu apetitu, čezmerno potenje, tremor, slabo prenašanje vročine.
Koža: topla, vlažna, mehka, tanek epidermis, hiperhidroza dlani in stopal, lahko palmarni eritem. Lasje so mehki, tanki, difuzno izpadajo. Nohti so lahko konkavne oblike, distalno se pojavi oniholiza (Plummerjevi nohti).
Kardiovaskularni sistem: pogoste so motnje srčnega ritma, najpogosteje sinusna tahikardija, atrijska fibrilacija (5–10 %), zvišan minutni volumen srca, zvišan sistolični krvni tlak, znižan diastolični krvni tlak, povečana kontraktilnost srčne mišice, hipertrofija, slabša zmogljivost, dispneja pri naporu, bolečina v prsnem košu.
Dihala: zvečani sta frekvenca dihanja in poraba kisika, znižani sta vitalna kapaciteta in difuzijska kapaciteta za CO, dispneja ob naporu zaradi slabosti dihalnih mišic.
Prebavila: pospešena pasaža hrane, steatoreja, malabsorpcija, rahlo in reverzibilno zvišana alkalna fosfataza in bilirubin.
Živčevje in mišičje: miopatija, atrofija proksimalnih mišic v ramenih in stegnih, normalna ali znižana CK, hitra utrudljivost, fin tremor okončin, hiperrefleksija.
Psihično stanje: labilnost, razdražljivost, slabo spanje, težka koncentracija, agitacija, redko psihoza.
Endokrini sistem in presnova: motnje v menstruacijskem ciklu (oligo ali amenoreja), reverzibilna ginekomastija, osteopenija, osteoporoza. (1)
Pri bazedovki s ščitnično orbitopatijo bolniki tožijo o občutku peska v očeh, fotofobiji in izdatnem solzenju; lahko navajajo tudi retrobulbarno bolečino v mirovanju ali ob premikanju zrkel. Ob kliničnem pregledu lahko ugotavljamo periorbitalni in konjunktivalni edem ter rdečino, edem in rdečino žmurke, retrakcijo vek in lagoftalmus, diplopijo. Pri bolnikih z razjedo roženice ali motnjami barvnega vida gre za vid ogrožujočo orbitopatijo. (2, 5)

Kaj je hipertirotična kriza (tiroidna nevihta)?

Hipertirotična kriza je nenadno hudo poslabšanje hipertiroze z odpovedjo homeostaze, ki prizadene več organskih sistemov in ogroža življenje. Smrtnost je 10–75%. Pojavi se kot posledica dolgotrajne neprepoznane, nezdravljene ali slabo zdravljene hipertiroze. Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike. Z zdravljenjem pričnemo takoj in ne čakamo na izvid TSH in ščitničnih hormonov. Bolnik mora biti monitoriran. Ponavadi je posledica izpostavitve sprožilnemu dejavniku, zato je poleg zdravljenja tiroidne nevihte potrebna tudi prepoznava in zdravljenje sprožilnega dejavnika. (1, 6)
Najpogostejši sprožilni dejavniki so:

- okužba,
- nepripravljen operativni poseg,
- hud psihičen stres,
- akutna psihoza,
- poškodba,
- porod,
- obremenitev z jodom (amiodaron, RTG kontrastna sredstva). (1, 3, 9)

Hipertirotična kriza se začne nenadno z izrazitimi simptomi hipertiroze. Značilni so povišana telesna temperatura nad 39 °C, ki jo spremljajo izrazito močno potenje, slabost, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, motnje srčnega ritma (sinusna tahikardija, atrijska fibrilacija s tahikardnim odgovorom ventriklov, ventrikularne ekstrasistole), srčno popuščanje, psihomotorni nemir, ki lahko preide v somnolenco in komo.
Pri bazedovki najdemo difuzno povečano ščitnico in pogosto ščitnično orbitopatijo, pri avtonomnem tkivu pa nodozno golšo. V pomoč so nam lahko podatki o predhodni golšavosti, bolezni ščitnice ali

zdravljenju s tirostatiki (2). Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na sepso, zastrupitev s simpatikomimetiki (kokain, amfetamini), vročinski udar, alkoholni delirij, maligno hipertermijo, maligni nevroleptični sindrom, feokromocitom.

Kdaj v bolnišnico?

Bolniki s sumom na hipertirotično krizo nujno sodijo v bolnišnico, saj potrebujejo monitoriranje in intenzivno terapijo.
Bolnikov s sumom na hipertirozo ni potrebno hospitalizirati. Potrebna je klinična ocena bolnika, določitev TSH in napotitev k tirologu. Tirolog opredeli vzrok hipertiroze in prične specifično zdravljenje.
V bolnišnico napotimo tudi bolnike z znaki dehidracije zaradi potrebe po parenteralnem nadomeščanju tekočin in tiste z znaki srčne odpovedi. Tahikardija sama, četudi simptomatska, ni indikacija za hospitalno zdravljenje pri zdravih, mladih bolnikih, zadostuje terapija z zaviralci receptorjev beta. (2)

Zdravljenje

Pri večini bolnikov s hipertirozo lahko simptomatsko pričnemo z zdravljenjem z zaviralci receptorjev beta. Propranolol blokira pretvorbo T_4 v T_3, vendar ga je zaradi hitrejšega metabolizma potrebno jemati vsaj trikrat dnevno. Možnosti izbire sta tudi metoprolol in atenolol, ki se odmerjata dvakrat dnevno in s tem dosegamo boljšo komplianco. Tirostatiki so kontraindicirani, dokler se ne opredeli vzroka hipertiroze. (2)
Zdravljenje tiroidne nevihte pričnemo z ukrepi, s katerimi skušamo kar se da hitro znižati koncentracije ščitničnih hormonov v serumu, in splošnimi podpornimi ukrepi, s katerimi naj bi izboljšali bolnikovo splošno stanje. Zelo pomembno je tudi ustrezno prepoznavanje in zdravljenje sprožilnih dejavnikov. (2)
Osnovni ukrepi:

- Blokada de novo sinteze ščitničnih hormonov – visoki odmerki tirostatikov: tiamazol 40 do 60 mg na 6 ur oralno ali intravensko, zelo redko se pri nas uporablja propiltiouracil 100 mg na 6 do 8 ur oralno.
- Blokada sproščanja ščitničnih hormonov: 5% Lugolova raztopina 0,5 ml na 12 ur oralno, vedno po predhodnem odmerku tirostatika, lahko litijev karbonat 300 mg na 6 ur.
- Ob obremenitvi z jodom pride v poštev tudi zgodnja tiroidektomija. (1, 3)

Splošni ukrepi:

- Nadomeščanje izgubljene tekočine: fiziološka raztopina z glukozo do 8 l/dan ob nadzoru stopnje hidriranosti.
- Korekcija elektrolitskih motenj.
- Regulacija telesne temperature: telesno temperaturo znižujemo z ohlajanjem telesa ali antipiretikom.
- Zaradi zmanjšane adrenokortikalne rezerve dodajamo glukokortikoide: 200 do 300 mg hidrokortizona dnevno intravensko ali deksametazon 2 mg na 6 ur oralno ali intravensko.
- Zmanjšanje simpatične aktivnosti: blokatorji receptorjev beta (propranolol 40 do 80 mg na 6 ur oralno), zdravljenje srčnega popuščanja, inotropna, vazopresorna zdravila.
- Zdravljenje sprožilnega dejavnika. (1, 3, 7)

PAZI! Bolnik z bazedovko in hudo ščitnično orbitopatijo s kompresijo optičnega živca ali ulkusom roženice potrebuje takojšnjo oftalmološko oskrbo.

Hipotiroza

Hipotiroza je sinonim za premajhno delovanje ščitnice in je posledica funkcijskih ali strukturnih motenj, ki povzročijo nezadostno sintezo ščitničnih hormonov (2).
Vzroki hipotiroze:

- propad parenhima zaradi avtoimunske bolezni (Hashimotov tiroiditis),
- uničenje tkiva z operacijo, radioaktivnim jodom, zunanjim obsevanjem vratu,
- po subakutnem tiroiditisu,
- vpliv zdravil: tirostatiki, litij, amiodaron, jod, zaviralci tirozinske kinaze, zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (npr. pembrolizumab),
- posledica blokirajočih protiteles proti receptorju za TSH,
- kongenitalna hipotiroza,
- pomanjkanje joda (Slovenija sicer velja za območje z ustrezno jodno preskrbo),
- zelo redki sta sekundarna (patologija hipofize) in terciarna hipotiroza (patologija hipotalamusa). (1)

Klinična slika je odvisna od stopnje hormonske odpovedi, starosti bolnika, pridruženih bolezni ter trajanja obolenja (1).
Splošni znaki: brezvoljnost, zaspanost, utrujenost, edemi, odebeljen jezik, pozabljivost, slabo prenašanje nizkih temperatur, zaprtost, slabši apetit, porast telesne teže.
Koža: hladna, epidermis je grob, suh in zadebeljen, na ekstenzorni strani okončin se lahko pojavi hiperkeratoza, zaradi kopičenja glikozaminoglikanov v podkožju poraste osmozni tlak v tkivu, ki povzroči zadrževanje vode in natrija ter s tem edem, videz kože je bled, voskast, pojavi se izpadanje las, dlak, obrvi.
Kardiovaskularni sistem: normalna ali znižana srčna frekvenca, prezgodnji prekatni utripi, prekatna tahikardija, zvečan periferni žilni upor (zvišan diastolični krvni tlak), oslabljena diastolična in sistolična funkcija prekatov, zmanjšan minutni volumen, perikardni izliv, koronarna ateroskleroza.
Dihala: zmanjšana pljučna funkcija, rahlo zmanjšana difuzijska kapaciteta za CO, pogostejši je sindrom apneje v spanju, lahko plevralni izliv.
Prebavila: upočasnjena motiliteta črevesja z zaprtjem, paralitični ileus, atrofični gastritis, ascites.
Živčevje in mišičje: upočasnitev gibanja in govora, podaljšani kitni refleksi, senzorična ali kombinirana naglušnost, sindrom karpalnega kanala.
Psihično stanje: motene spominske funkcije, zmanjšana motivacija, koncentracija in sposobnost reševanja problemov, depresija, nezanimanje za okolico.
Kri: normokromna, normocitna anemija, včasih se podaljša čas krvavitve, lahko je motena funkcija trombocitov.
Endokrini sistem in presnova: motnje menstruacijskega ciklusa, metroragije in menoragije, zmanjšana možnost zanositve. (1, 2, 5)

Kaj je hipotirotična kriza (miksedemska koma)?

Je redko klinično stanje, kjer gre za izrazito hudo dekompenzirano hipotirozo z odpovedjo homeostaze, ki prizadene predvsem centralno živčevje, dihalni in srčno-žilni sistem ter ogroža življenje. Najpogosteje se pojavlja pri nezdravljenih bolnikih z manifestno obliko hipotiroze, ki se ji pridružijo sprožilni dejavniki kot so okužba, podhladitev, zdravila (sedativi, anestetiki, narkotiki, amiodaron), cerebrovaskularni zapleti, poškodbe ali srčno popuščanje. (1, 2, 4)

V klinični sliki prevladujejo hipotermija (75 %) – telesna temperatura ponavadi ni nižja od 35 °C, motnje spomina in koncentracije, depresija, letargija, motnje zavesti do kome, bradikardija, srčno popuščanje, hipotenzija, hipoventilacija, motnje požiranja, slabost, abdominalna bolečina, zaprtje. Laboratorijsko ugotavljamo anemijo, hiponatremijo, hiperkarbijo z respiratorno acidozo. V EKG-ju opažamo bradikardijo z nizkimi voltažami, ki so lahko posledica perikardnega izliva. RTG p.c. lahko pokaže plevralni izliv ali znake srčne dekompenzacije. (2, 6)
Klinična diagnoza ni takoj jasna, saj se običajno razvije pri starejših. Stanja, ki posnemajo hipotirotično krizo, so podhladitev, zastrupitev in možganska kap. Diagnoza je klinična. Ne čakamo na izvide laboratorijskih preiskav, ampak takoj pričnemo z zdravljenjem. Bolnika je potrebno hospitalizirati. (2, 8)

Zdravljenje

Pri bolniku s sumom na hipotirozo je potrebno določiti TSH, oceniti njegovo klinično stanje in ga napotiti k tirologu, ki bo opredelil vzrok hipotiroze in uvedel zdravljenje (2, 4). Hipotirozo zdravimo s tiroksinom. Začnemo z nizkimi odmerki, ki jih postopno zvišujemo do polnega odmerka, ki je navadno med 50 in 100 mcg/dan.
Zdravljenje hipotirotične krize:

- Specifična terapija: visok začetni odmerek tiroksina, običajno 500 mcg L-tiroksina i.v. v 30 minutni infuziji prvi dan, nato 300 mcg dva do tri dni.
  Ker se huda hipotiroza lahko pojavlja sočasno z insuficienco nadledvičnic (bodisi v sklopu avtoimunega pluriglandularnega sindroma bodisi hipopituitarizma) in lahko nadomeščanje ščitničnih hormonov pred aplikacijo hidrokortizona sproži adrenalno krizo, bolnike zdravimo tudi s hidrokortizonom v odmerku 100 mg/8 h. Hidrokortizon morajo prejeti pred L-tiroksinom!
- Podporna terapija:
  - intenziven nadzor,
  - potreba po intubaciji in mehanski ventilaciji (odpoved dihanja, makroglosija, motnje zavesti),
  - agresivno nadomeščanje tekočin, vazopresorna podpora,
  - regulacija telesne temperature (navadno zadošča pasivno ogrevanje),
  - ob najmanjšem sumu na okužbo morajo prejeti antibiotik.
- Korekcija acidobaznega ravnovesja in elektrolitov (hiponatremija, hipoglikemija).
- Zelo pomembna je prepoznava in zdravljenje sprožilnih dejavnikov. (1, 4, 10)

Reference

1. Košnik M, Štajer D, Jug B, et al. Interna medicina. 6th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana. Knjigotrštvo Buča d.o.o.; c2022. Chapter 5, Bolezni endokrinih žlez in kosti; p. 725-876.
2. Natek Maček N, Pirnat E. Motnje v delovanju ščitnice. In: Avsec M. Zbornik VIII. Šole urgentne medicine, 3. Letnik, 2. cikel. Šola urgentne medicine; 2021 Oct 1-2; Bled, Slovenija. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2021. p. 244-250.
3. Thyroid storm. [internet]. Uptodate c2024 [cited 2024 July 15]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com//contents/thyroid-storm
4. Myxedema coma. [internet]. Uptodate c2024 [cited 2024 July 15]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/myxedemacoma

5. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, et al. Oxford Handbook of Clinical Medicine Ninth Edition. New York: Oxford University Press; c2014. Chapter 5, Endocrinology; p. 208-12.
6. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, et al. Oxford Handbook of Clinical Medicine Ninth Edition. New York: Oxford University Press; c2014. Chapter 20, Emergencies; p. 844.
7. Thyroid Storm. [internet]. Life in the Fast Line c2024 [cited 2024 July 15]. Dosegljivo na: https://litfl.com/thyroid-storm/
8. Myxoedema Coma. [internet]. Life in the Fast Line c2024 [cited 2024 July 15]. Dosegljivo na: https://litfl.com/myxoedema-coma/
9. Thyroid storm. [internet]. Emcrit c2024 [cited 2024 July 15]. Dosegljivo na: https://emcrit.org/ibcc/tstorm/
10. Decompensated Hypothyroidism (”Myxedema Coma”). [internet]. Emcrit c2024 [cited 2024 July 15]. Dosegljivo na: https://emcrit.org/ibcc/myxedema/

Nujna stanja v dermatologiji

Avtorja: asist. Matevž Privšek[1], dr. med., spec. urgentne medicine, Jakob Kovač[2], dr. med., spec. urgentne medicine
1) Center za NMP in reševalne prevoze, ZD dr. Adolfa Drolca Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor
2) NMP, ZD Kranj, Gosposvetska ulica 10, 4000 Kranj

Mentor: asist. **Bor Hrvatin Stančič**[3,4]*, dr. med., specialist dermatovenerologije*
3) Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana
4) Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Uvod

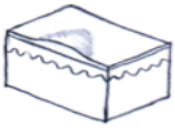
Bolniki s spremembami po koži so relativno pogosti obiskovalci urgentnih ambulant, ocenjuje se, da naj bi 5 % vseh bolnikov v urgentnih centrih iskalo pomoč zaradi kožnih sprememb (1). Naloga urgentnega zdravnika, kadar obravnava bolnika s kožnimi spremembami, je predvsem prepoznati in tudi začeti zdravljenje tistih stanj, ki lahko vodijo v hitro poslabšanje zdravstvenega stanja ali celo smrt.

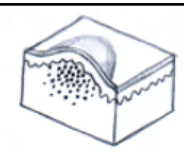
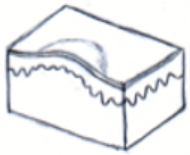
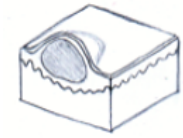
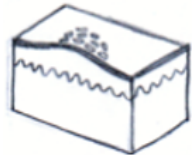
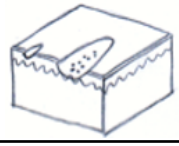
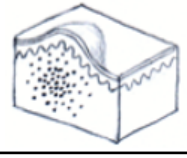
Prepoznava vzorcev in lastnosti kožne spremembe je pogosto ključ k diagnozi, zato je pomembno poznavanje dermatološke terminologije, ki jo bomo v nadaljevanju na kratko ponovili.

Vzbrst (eflorescenca) je katerakoli sprememba na koži ali vidnih sluznicah, **žarišče** pa pomeni skupek vzbrsti na določenem delu (2). Histološko so lahko eflorescence enovite (npr. makula) ali mešane (npr. makulo-papulozne). **Eksantem** je pojav več eflorescenc difuzno po koži (2). Ločimo primarne in sekundarne eflorescence, slednje nastanejo iz primarne tekom evolucije vzbrsti. **Enantem** je pojav številnih vzbrsti na površini sluznic.

Glede na površino kože pa delimo vzbrsti na tiste v ravnini kože, tiste nad ravnino kože in tiste pod ravnino kože (2, 3). Tabela 1 podaja podrobnejšo razdelitev.

Tabela 1: **Lastnosti posameznih vzbrsti** (2, 3)

v ravnini kože		
makula (lisa, pega)	le sprememba v barvi glede na okolno kožo; rdečo makulo imenujemo eritem	
nad ravnino kože		
keratoza	zadebelitev rožene plasti	

papula (bunčica)	trda vzbrst, premer < 1 cm; pomembni sta barva in oblika	
plak (plošča)	isto kot papula, le da je premer > 1 cm	
urtika (koprivka)	ploščata, mehka vzbrst; običajno močno srbi; hitro se pojavi in izgine najkasneje v 24 urah	
vezikula (mehurček)	izpolnjena z bistro (lahko tudi krvavo) tekočino; večji mehurček je bula (mehur)	
pustula	vezikula, izpolnjena z gnojno vsebino	
skvama (luska)	sprememba zaradi nepravilne keratinizacije	
pod ravnino kože		
erozija (odrgnina)	sega do epidermalno-dermalne meje, dno je vlažno, ne krvavi (na sliki levo)	
praska (ekskoriacija)	defekt kože, ki nastane zaradi praskanja, dno krvavi (na sliki desno)	
nodus (vozel)	trša rezistenca v globini, površina kože običajno ni spremenjena	

Pristop k bolniku s kožno spremembo

Pristop k bolniku v urgentni službi, tudi k tistim s kožnimi spremembami, sledi osnovnim načelom primarnega pregleda po prioritetah ABCDE in stabilizacije po potrebi, nato sledijo usmerjena anamneza in klinični pregled, postavitev delovne diagnoze in nato diagnostično-terapevtsko ukrepanje.

Usmerjena anamneza

Pomembni so predvsem podatki o vzroku prihoda oz. glavni težavi ter glede na to informacije o tem:

- kje na telesu so eflorescence,
- kdaj so se pojavile,
- kakšne so bile spremembe ob pojavu in če so se kasneje spreminjale (v številu, velikosti, barvi, nastanku krast ipd.),
- ali spremembe bolijo ali srbijo,
- ali so spremembe tudi na sluznicah,
- ali kaj omili ali poslabša stanje (npr. sonce, hrana),
- ali so spremembe tudi na nohtih ali lasišču,
- ali bolnik jemlje kakršnakoli zdravila (tudi brez recepta),
- ali je bolnik že poskušal zdraviti spremembe (npr. z lokalnimi pripravki brez recepta, kozmetičnimi izdelki).

Pridobiti moramo tudi podatke o splošnem zdravstvenem stanju in morebitnih preteklih obolenjih, zlasti pa o (1, 2):

- vnetjih kože v otroški dobi, astmi ali senenem nahodu (povečajo možnost za atopijski dermatitis),
- sladkorni bolezni, ki zvišuje tveganje za glivične ter stafilokokne in streptokokne okužbe kože,
- celiakiji,
- sistemskih vezivnotkivnih boleznih (npr. metuljast izpuščaj pri sistemskem lupus eritematozusu, heliotropni eritem pri dermatomiozitisu, napeta in rigidna koža z Raynaudovim sindromom pri sistemski sklerozi),
- rakavih obolenjih, ki lahko spremljajo kožne spremembe v sklopu paraneoplastičnih sindromov,
- srbež, ki lahko spremlja stanja, kot so ledvična odpoved, sladkorna bolezen, holestaza, limfom, policitemija vera ipd.

Pomembni so tudi podatki o socialni anamnezi: poklic oz. delo, stik s snovmi, izboljšanje težav v domačem okolju, domače živali, potovanja v tujino. Ne smemo pozabiti še povprašati o družinski anamnezi.

Usmerjen klinični pregled

Anamnezi sledi **dermatološki klinični pregled**, ki sestoji iz pregleda in opisa vidnih sprememb na koži. Opišemo:

- obliko (okrogle, ovalne, kolobarjaste, nepravilne),
- število (solitarne, multiple),

- velikost,
- barvo,
- omejitev (ostra, neostra),
- lokalizacijo in simetrijo sprememb (tabela 2).

Pregledamo tudi sluznice, nohte in lasišče. **Pri bolnikih seveda opravimo tudi usmerjen splošni klinični pregled!**

Tabela 2: **Diferencialna diagnoza eflorescenc glede na lokacijo na telesu** (4)

fleksorne površine	atopijski dermatitis, ekcem
izpostavljeni deli	sončna opeklina, fotosenzitivni medikamentozni eksantem, fotosenzitivni dermatitis, LE, porfirija
distalni deli okončin	atopijski ali kontaktni dermatitis, ekcem
trup	pityriasis rosea, medikamentozni eksantem, atopijski dermatitis, psoriaza, tudi herpes zoster (enostransko v poteku določenega dermatoma)
pokriti deli telesa	kontaktni dermatitis, psoriaza, folikulitis
kožne gube, intertriginozni predeli	glivične okužbe, inverzna luskavica, hidradenitis suppurativa, kontaktni dermatitis

Legenda: LE – lupus eritematozus

Usmerjene preiskave

Klasične laboratorijske preiskave krvi le redko pridejo v poštev, saj vzroka izpuščaja običajno ne pokažejo. Uporaba je smiselna pri klinično prizadetih bolnikih v diferencialno-diagnostične namene ter ob sumu na sistemsko okužbo. Hemogram z diferencialno krvno sliko nam lahko nakazuje trombocitopenijo (petehije), eozinofilijo (DRESS sindrom) ali okužbo, elektroliti in dušični retenti nam pomagajo pri acidozi ter ledvičnih in elektrolitskih motnjah (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroza), jetrni testi nam pomagajo pri hepatitisih (DRESS sindrom). Serološki testi pridejo v poštev predvsem pri spolno prenosljivih boleznih ter okužbi z borelijo (eritema migrans).

Nadaljne preiskave, kot na primer mikroskopski pregledi ostružkov kože, brisov pustul, odvzem vzorcev kože za histopatološko preiskavo, pregledi punktatov itd., v urgentnem centru ne pridejo v poštev in so v domeni dermatologov, infektologov in drugih specialistov.

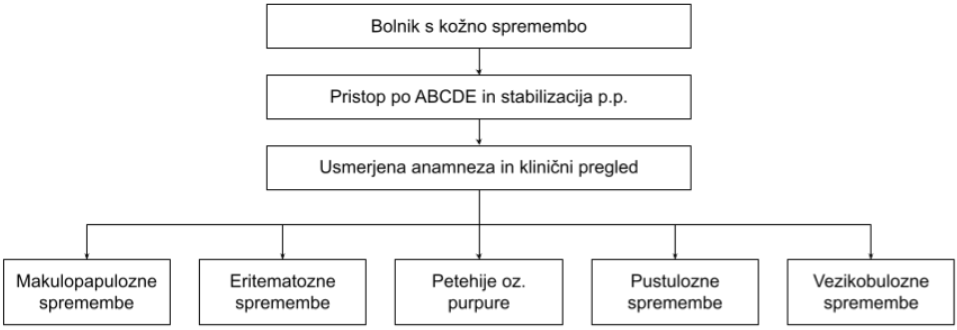
Diferencialna diagnoza

Po začetni stabilizaciji bolnika, anamnezi in kliničnem pregledu si oblikujemo nabor diferencialnih diagnoz (slika 1). Poti do sem je več, večina preučene »urgentne« literature priporoča pristop glede na morfologijo kožnih sprememb, katere opredelimo kot (1, 4, 5):

- makulopapulozne,
- eritematozne,
- petehije oz. purpure,
- pustulozne in
- vezikobulozne eflorescence.

K težje potekajoči bolezni s slabšo prognozo nas usmerjajo kombinacija novonastalega izpuščaja z vročino in hipotenzijo, splošna prizadetost bolnika, prizadetost večje površine kože, lezije na sluznicah in hude bolečine, pojav izpuščajev pri dojenčkih, starostnikih in imunokompromitiranih bolnikih. (1, 4, 5)

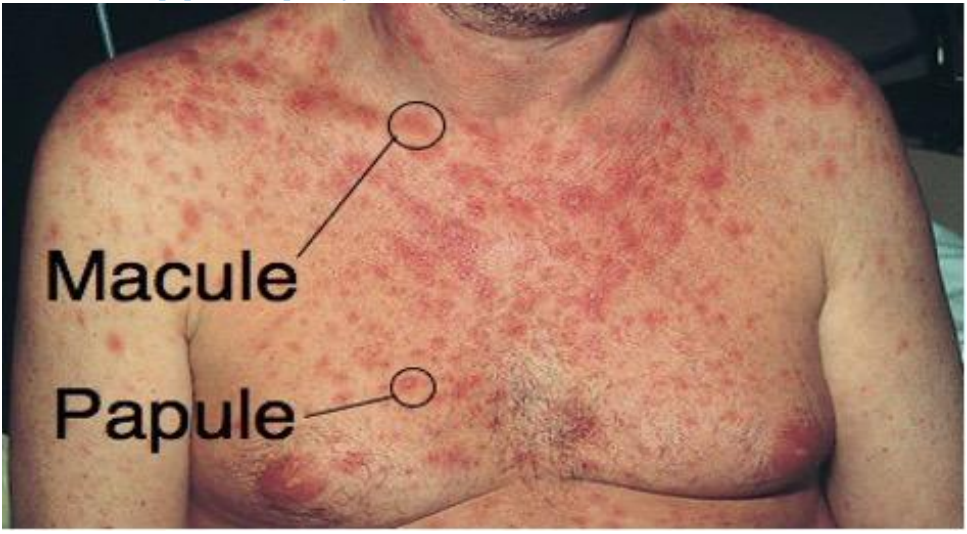
Slika 1: **Začetni pristop in diferencialna diagnoza pri bolniku s kožno spremembo** (5)



Makulopapulozni izpuščaji

So najpogostejši morfološki tipi izpuščajev, zato imajo tudi najširšo diferencialno diagnozo; lahko so povezani z virusno okužbo, lahko pa tudi v sklopu bakterijske okužbe, reakcij na zdravila in imunsko posredovanih sindromov (5). Kot že uvodoma napisano, ločimo znotraj te skupine izpuščajev makule, ki so v ravnini kože in papule, ki so nad ravnino kože (slika 2). (1, 2)

Slika 2: **Makulopapulozni izpuščaji** (5)



Ključni vprašanji pri obravnavi bolnika z nenadno nastalim makulopapuloznim izpuščajem sta:

- ali je bolnik febrilen oz. klinično prizadet in
- kje so spremembe koncentrirane (centralno – prsi, trebuh, hrbet, ali periferno – okončine)?

Lymska bolezen (borelioza)

Je bolezen, ki jo povzroča okužba s spiroheto *B. burgdorferi*, ki jo prenašajo klopi. Ločimo zgodnje in pozno obdobje bolezni.

Po ugrizu klopa, okuženega z borelijami, lahko bolnik sprva razvije značilno, veliko obročasto lezijo (eritema migrans; slika 3), ki je patognomonična za boreliozo. Pojav eritema migrans označuje zgodnji, lokaliziran stadij Lymske bolezni in se kaže kot pravilni kolobar, velikosti vsaj 5 cm, ki ima na sredini rdečino, okoli nje je koža normalna, rob kolobarja pa je rdeč. Značilno je, da se širi navzven, centralno pa bledi. Sama sprememba sicer ni boleča, lahko srbi, tudi nekoliko peče, na dotik je lahko toplejša od okolice. (1, 5)

Slika 3: **Eritema migrans** (11)



Eritema migrans nato čez nekaj tednov izgine, takrat pa je bolnik lahko brez težav, lahko pa zaradi hematogenega razsoja razvije sistemske znake: difuzni eritema migrans, meningitis, vročina, AV bloki različnih stopenj, artralgije in mialgije; ob pojavu teh znakov govorimo o zgodnji diseminirani obliki Lymske bolezni.

Za pozno obliko Lymske borelioze so značilni multipli EM in ACA (akrodermatitis chronica atrophicans), občasni ali stalni mono- ali oligoartritisi velikih sklepov, redkeje tudi nevrološka stanja (blag encefalitis, polinevropatije) (1, 5).

Redkejša kožna najdba v začetnem obdobju okužbe kot eritema migrans je borelijski limfocitom (slika 4), ki je modro-rdeča, do nekaj centimetrov velika zatrdlina, sestavljena iz limfocitov, največkrat na ušesni mečici (otroci) oz. v predelu prsne bradavice (odrasli), spremembi pa so lahko pridružene povečane regionalne bezgavke. (1, 5)

Slika 4: **Borelijski limfocitom** (12)



Diagnozo v prvi, lokalizirani fazi postavimo na osnovi anamneze ugriza klopa in značilnega eritema migrans, serološke preiskave niso zanesljive.

Prvo fazo (eritema migrans) zdravimo z doksiciklinom (100 mg/12 ur p.o. 7–14 dni) (15). Alternativa je azitromicin (prvi dan 2-krat 500 mg, nato še 4 dni 500 mg/24 ur p.o.), pri otrocih lahko damo amoksicilin (50 mg/kg/dan, razdeljeno na 3 odmerke 14 dni p.o.), alternativno azitromicin (20 mg/kg/dan prvi dan, razdeljeno na 2 odmerka p.o., nato še 4 dni 10 mg/kg/dan p.o. v enem odmerku). (1, 5, 7)

Eritema eksudativum multiforme (EEM)

Je stanje, ki se lahko pojavlja v več kliničnih oblikah; ločimo ***EEM minor***, ki se pojavlja kot samoomejujoč izpuščaj, ter ***EEM major***, pri katerem se ta izpuščaj razširi na sluznice, stanje pa lahko spremljajo tudi sistemski simptomi, npr. vročina in/ali artralgija. Patofiziološko je bolezen imunsko pogojena, najpogosteje nastane kot posledica okužb (> 90 %) s HSV, mikoplazmami ali glivami, redkeje (< 10 %) je posledica izpostavljenosti nekaterim zdravilom (zlasti sulfonamidom, NSAR, antikonvulzivom in antibiotikom). (1, 5, 18)

Klinično sliko EEM minor predstavljajo okrogle, tarčne lezije – začetna lezija je bledordeča makula, ki se razširi na dobra 2 cm v roku 24–48 ur; v centru se razvije majhna papula, vezikula ali bula, vmesni obroč pa postane dvignjen nad ravnino kože, edematozen in bled, periferni deli pa postopno postanejo cianotične oz. vijoličaste barve in tvorijo značilno koncentrično obliko tarče. Spremembe so lahko srbeče, na okončinah in po približno 1–2 tednih izginejo, pacient pa nima posledic. Kadar je vnetje izrazito, se lahko pojavijo tudi vezikule ali bule. V tej fazi zdravimo vzročno (zdravimo

okužbo ali odstranimo osumljeno zdravilo), kožne spremembe zdravimo simptomatsko z lokalnimi glukokortikoidi. (1, 5, 18)

Pri EEM major je klinična slika podobna EEM minor, le da še dodatno prizadene sluznice, najpogosteje ust in oči (slika 5). Obravnava in zdravljenje (kot povsod v urgenci) temelji na ABCDE pregledu in stabilizaciji, čimprejšnji prekinitvi učinkovine, ki je povzročila stanje (ali se sumi, da je povzročila stanje) ter nadomeščanju tekočin, analgeziji, antihistaminikom, kortikosteroidom in oskrbi erozij. Pri ponavljajočih zagonih herpesa z EEM je potrebno dolgotrajno profilaktično zdravljenje z virostatikom. Potrebna je konzultacija z dermatologom, ki bo tudi odvzel vzorce za biopsijo, če bo to potrebno. (1, 5, 18)

Slika 5: **Kožne najdbe pri EEM major** (6)



Eritematozni eksantemi

Eritem (slika 6) je makula, ki je rdečkaste barve; do tega pride zaradi kapilarne kongestije, vzrok temu pa so številni vnetni in infekcijski dejavniki (1, 2, 5).

Eritrodermija opisuje difuzen eritem, ki obsega praktično kožo celega telesa (> 80-90 % kože) in je običajno posledica kronične vnetne bolezni kože. Je življenjsko ogrožujoča, lahko vodi v sekundarno infekcijo, dehidracijo, elektrolitsko neravnovesje, vročinsko stanje ali srčno odpoved. Eritrodermija nastopi postopoma, kadar gre za reakcijo na zdravilo, pa je nastanek nenaden.

Pogostejši vzroki so poslabšanja že obstoječe kožne bolezni (psoriaza, atopijski dermatitis), kožni limfomi (Mycosis fungoides, Sezary sindrom), ki običajno ne spadajo v domeno urgentnega zdravnika. (1, 2, 5)

Slika 6: **Primer difuznega eritema** (5)



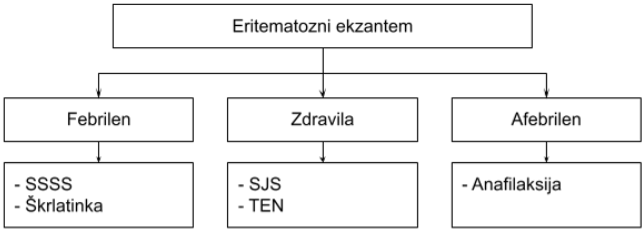
Pri diferencialni diagnostiki bolnikov z akutno nastalim eritemom in buloznimi spremembami lahko opravimo tudi test prisotnosti **znakov Nikolskega 1 in 2**. Nikolski 1 – s prsti izvajamo nežen pritisk s strani na nespremenjeno kožo ob mehurju, o pozitivnem znaku govorimo, če pride do razslojitve epidermisa (slika 7). Nikolski 2 – s prsti izvajamo nežen pritisk na sredino mehurja, o pozitivnem znaku govorimo, kadar se ob pritisku na vrh mehurja le-ta razširi oziroma poveča.

Slika 7: **Znak Nikolskega 1** (2, 8)



Diferencialno-diagnostični algoritem bolnikov z eritematoznim izpuščajev prikazuje slika 8.

Slika 8: **Diferencialna diagnoza pri bolniku z eritematoznim izpuščajem** (5)



Stafilokokni eksfoliativni dermatitis (SSSS)

Ali stafilokokni »scalded skin« sindrom (SSSS) se pogosteje pojavlja pri mlajših otrocih (< 5 let), povzročajo pa ga sevi *S. aureus*, ki sproščajo eksfoliativni toksin. Bolnik ima lahko pred pojavom sistemske prizadetosti lokalno stafilokokno okužbo kože – impetigo. Pri takem bolniku se običajno nenadno pojavi vročina ter difuzen, pobledevajoč eritem, sprva okrog ust in anogenitalno, nato se v nekaj urah razširi po telesu. Kasneje se razvijejo povrnji mehurji, ki počijo in nastajajo erozije. Znak Nikolskega I je pozitiven. Koža teh predelov je boleča. Ena od značilnosti je, da sluznice niso prizadete. Sčasoma lahko bolniki iz teh kožnih sprememb razvijejo ohlapne bule. (1, 5, 9)

Ob sumu na okužbo se odvzamejo hemokulture in kužnine s kože (običajno so negativne), nazofarinksa oz. drugih sumljivih žarišč. Zdravljenje temelji na antistafilokoknih antibiotikih (5, 7);

- pri otrocih: kloksacilin 50–100 mg/kg/dan, razdeljeno na 4 odmerke p.o. (5–7 dni), alternativno klindamicin 30–40 mg/kg/dan na 3 odmerke i.v./p.o. (5–7 dni),
- kadar je v okolju visoka prevalenca MRSA, je antibiotik izbire vankomicin.

Potrebno je tudi vse podporno zdravljenje (nadomeščanje tekočin in elektrolitov) ter oskrba erozij na koži (1, 5, 9).

Prognoza je pri otrocih ugodna, pri odraslih pa je smrtnost dokaj visoka, saj se bolezen lahko zaplete s pljučnico ali celo sepso (1, 9).

Škrlatinka

Je predvsem otroška nalezljiva bolezen, ki jo povzroča *S. pyogenes* (β-hemolitični streptokok skupine A), ki izloča eritrogene toksine. Okužba se običajno širi kapljično ali z neposrednim stikom z okuženo osebo. Klinična slika je sestavljena iz močno vnetega žrela z belimi oblogami, visoke vročine (> 38,5 °C), povečanih in otečenih vratnih bezgavk ter eritematoznega izpuščaja, ki se v 48 urah po prvih simptomih pojavijo na trebuhu in prsih, nato se širi v pregibe in kožne gube na vratu, pod pazduho, v dimlje, na komolce in kolena, nikoli pa ga ni na obrazu. Izpuščaj na pritisk pobledi, po približno tednu dni pa se prizadeta koža prične luščiti. Značilen je tudi malinast jezik, ki je sprva belo obložen, kasneje pa postane gladek in živordeč. Prisotni so lahko tudi glavobol, utrujenost, slabost, bruhanje. (10)

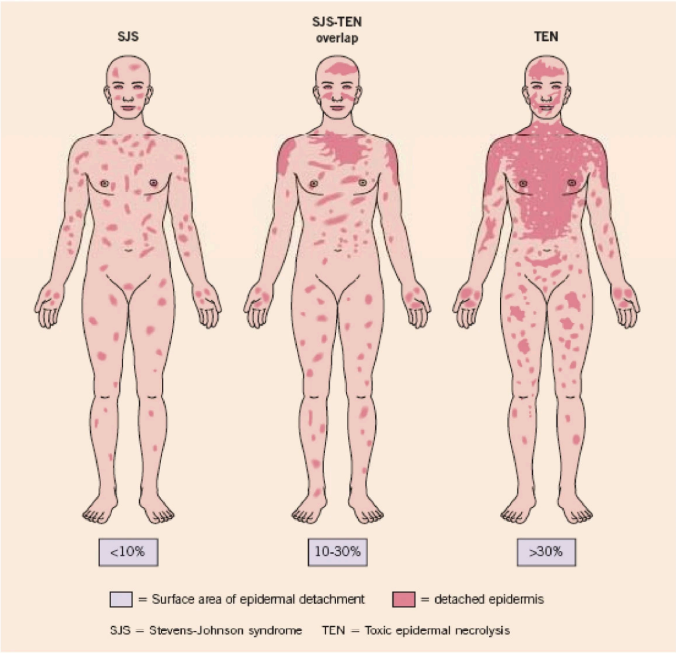
Diagnoza se najpogosteje postavi na osnovi značilne klinične slike v kombinaciji s Centorjevimi kriteriji, pomagamo pa si lahko s hitrimi antigenskimi testi, ki so sicer nizko občutljivi in specifični ali s kužninami brisa žrela, ki pa niso priporočljivi, saj ne razlikujejo med okužbo in klicenoštvom. Zdravimo z antibiotikom (penicilin, alternativno makrolidi). (7, 10)

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN)

SJS in TEN sta akutni, redki in potencialno smrtni kožni reakciji, ki vključujeta poškodbo kože in v nekaterih primerih tudi sluznice s pridruženimi sistemskimi simptomi.

Sta redek zaplet medikamentoznega zdravljenja, redkeje pa tudi okužbe z *M. pneumoniae* ali CMV (citomegalovirus), kjer pride do razslojitve oz. odstopa epidermisa. V primeru, da je prizadete kože do 10 %, to opredelimo kot SJS, pri več kot 30 % prizadete kože pa gre za TEN. Med 10 % in 30 % prizadete kože bolezen opišemo kot prekrivanje obeh (*angl. overlap SJS/TEN*) (slika 9).

Slika 9: **Prezentacija SJS, overlap SJS/TEN in TEN glede na razporeditev epidermalne razslojitve** (17)



Patofiziološko bi lahko šlo za preobčutljivostno reakcijo tipa IV, kjer citotoksične T celice uničujejo epitelijske celice epidermisa.

Zdravila, ki lahko povzročajo SJS in TEN, so ponavadi uvedena 7–21 dni prej. Mednje spadajo antikonvulzivi, alopurinol (zlasti v odmerkih nad 100 mg na dan), sulfonamidi, antibiotiki

(penicilini, cefalosporini, kinoloni, minociklin), paracetamol, NSAR, lahko pa tudi kontrastna sredstva. Pogosteje se pojavlja pri starejših ljudeh, ženskah in imunokomprimitiranih.

Za začetek obeh bolezni so značilni nespecifični znaki in simptomi, kot so povišana telesna temperatura in slabo počutje, prizadetost zg. dihal (kašelj, rinitis), vnete oči in mialgija. Kmalu za tem se pojavi pekoč izpuščaj simetrično po obrazu, zg. delu trupa in udih, po koži in sluznicah; sprva je makularen, lahko v obliki tarčastih lezij, kasneje pa se razvije v bule, ki počijo, nastanejo erozije in izpostavijo kožo sekundarnim okužbam. Prizadeta je lahko sluznica ust, žrela, prebavil, oči, genitalij in zgornjih dihalnih poti; je eritematozna, otečena, mehurjasta, lahko ulcerira. Pozitivna sta lahko tudi znaka Nikolskega. Pri SJS je izpuščaj tarčast, pri TEN pa ne opazimo tarčastih lezij. Pri obeh so zaradi sistemskega poteka lahko prizadeta tudi jetra, ledvice, pljuča, kostni mozeg in sklepi.

Pri prognozi si pomagamo s točkovnikom SCORTEN. Ta upošteva starost nad 40 let, prisotnost malignega obolenja, srčni utrip nad 120/min, začetni odstotek odstopa povrhnjice nad 10 %, raven sečnine v serumu nad 10 mmol/l, glukoze nad 14 mmol/l in bikarbonata pod 20 mmol/l.

Zdravljenje temelji na prekinitvi vzročnega zdravila in zdravljenju morebitne okužbe, ki je povzročila SJS/TEN, simptomatski podpori in lokalni oskrbi erozij kože. Za bolnike s prizadetostjo večje površine kože se priporoča oskrba na oddelku za zdravljenje opeklin. (1, 5, 17)

Sindrom toksičnega šoka (TSS)

Povzročajo ga toksini, ki se izločajo po primarni okužbi s stafilokoki ali streptokoki. Vzroki so običajno uporaba raznih tamponov za epistakso ali kirurške rane ali pa poporodna okužba, nezdravljeni abscesi ipd. Tipična slika TSS je febrilen in klinično prizadet bolnik, ki lahko ima zaradi masivne vazodilatacije refraktarno hipotenzijo, na koži pa najdemo difuzni eritematozni izpuščaj, ki se sčasoma prične luščiti (predvsem dlani in stopala). Tak bolnik je običajno sprejet na oddelek intenzivne terapije, saj potrebuje parenteralne antibiotike (klindamicin, vankomicin) ter vso kardiocirkulatorno podporo (vazopresorji), v sklopu zdravljenja pa je potrebno tudi čim prej poskrbeti za oskrbo ran oz. eliminacijo kužnih žarišč. (1, 5)

Anafilaksija

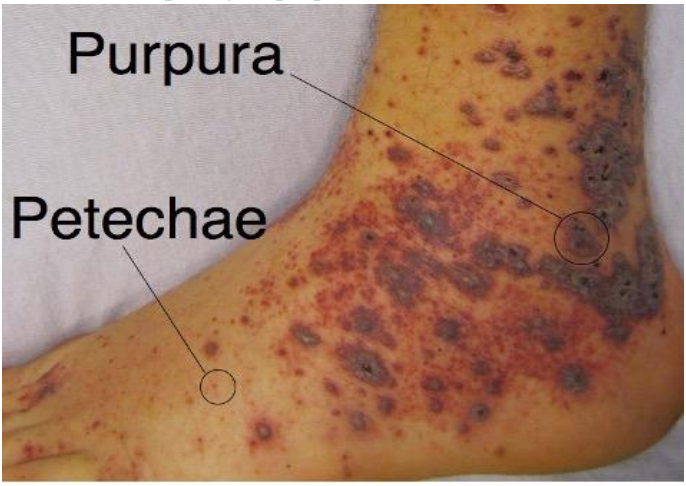
Je generalizirana alergijska reakcija, ki neposredno ogroža življenje. Nanjo posumimo, kadar imamo akutno obolelega in prizadetega bolnika, ki ima prizadeto tudi kožo oz. sluznice. Bolniki imajo tipično generalizirane urtike, srbež in rdečico kože, sluznice so otečene (npr. jezik, ustnice), prisotni pa morajo biti tudi dihalna prizadetost (dispneja, sopenje, stridor, hipoksija) *ali* simptomi hipoperfuzije (hipotenzija, sinkopa, motnje zavesti). Pogoste so tudi bolečine v trebuhu, bruhanje in driska. (1, 5)

Temelj zdravljenja je adrenalin (odrasli in otroci > 12 let 0,5 mg i.m., otroci 6–12 let 0,3 mg i.m., otroci < 6 let 0,15 mg i.m.), potrebno pa je tudi celotno podporno in simptomatsko zdravljenje (oskrba dihalne poti in optimizacija oksigenacije, nadomeščanje tekočin idr.) (1, 5). Več o anafilaksiji je na voljo v letošnjem prispevku Šole urgentne medicine 2024 – Alergijske reakcije.

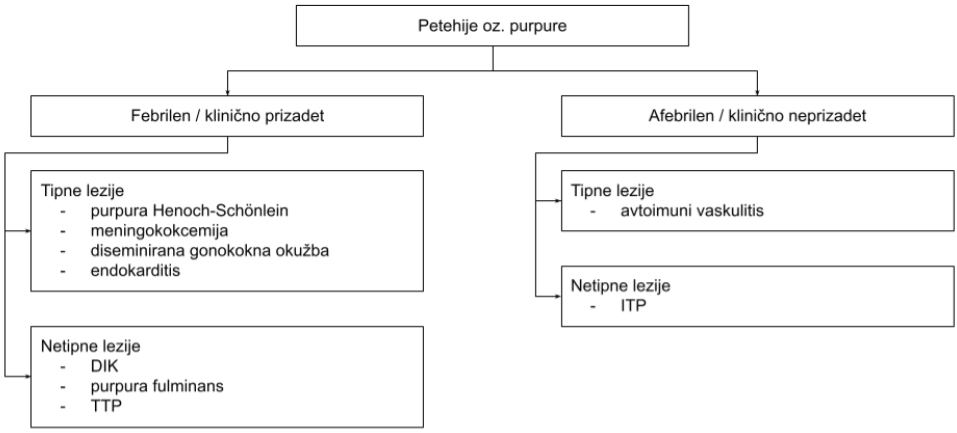
Petehije oz. purpure

Petehije so majhne, rdeče makule, napolnjene s krvjo, ki nastanejo zaradi povečane prepustnosti kapilar. Petehije nad 0,5 cm imenujemo purpure (slika 10). Njihova značilnost je, da **ob pritisku ne pobledijo**. Razlikujemo **tipne purpure**, ki so najpogosteje posledica vaskulitisa ali okužbe ter **netipne petehije ali purpure**, ki so običajno posledica stanj s trombocitopenijo (npr. diseminirana intravaskularna koagulacija ali idiopatska trombocitopenična purpura). Slika 11 prikazuje poenostavljeno diferencialno diagnozo bolnika s petehijami oz. purpurami. (1, 4, 5)

Slika 10: **Prikaz petehij oz. purpur** (5)



Slika 11: **Diferencialna diagnoza pri bolniku s petehijami** (5)



Legenda: DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija; ITP – idiopatska trombocitopenična purpura; TTP – trombotična trombocitopenična purpura

IgA vaskulitis (Purpura Henoch-Schönlein)

Avtoimunski sistemski vaskulitis, ki se pojavlja zlasti pri otrocih in ki prizadene predvsem kožo nog, zadnjice in rok ter ledvice. Pogosto se pojavijo po predhodni okužbi ali izpostavljenosti zdravilu. Prizadeta je lahko le koža, v tem primeru predvsem na spodnjih okončinah najdemo tipne purpurične papule. Pacienti večinoma niso klinično prizadeti, lahko pa bolezen spremljajo bolečine v trebuhu in sklepih, zlasti kolen, gležnjev in komolcev. Bolečina v trebuhu je lahko povezana s slabostjo in bruhanjem, intususcepcijo, drisko ali zaprtjem. Pri do 20 % bolnikov se lahko pojavlja hematurija. Manj kot 1 % bolnikov razvije kronično ledvično bolezen. Pri bolniku poskušamo poiskati vzrok za nastanek vaskulitisa in izključiti sistemsko prizadetost (ledvic, črevesja in sklepov). Diagnozo postavimo s pomočjo biopsije.

Zdravljenje izoliranih kožnih sprememb je v večini primerov simptomatsko, pri sistemski prizadetosti pa se odločamo tudi o imunosupresivni terapiji. Bolezen ima ugodno prognozo, polno okrevanje je moč pričakovati pri vsaj 80 % bolnikov. (1, 5, 6)

Avtoimunski vaskulitis

Vaskulitis pomeni vnetje krvnih žil, ki se lahko kaže z zelo raznoliko klinično sliko. Zaradi vnetja malih žil oz. kapilar pride do povečane prepustnosti, kar vodi v nastanek tipnih petehij. Pogostejši so sekundarni vaskulitisi, zlasti zaradi okužb, vnetij, malignomov, motenj kolagena, reakcij na zdravila (penicilini, cefalosporini, sulfonamidi idr.). Primarne vaskulitise delimo glede na velikost prizadetih žil. Vaskulitis velikih žil obsega temporalni (gigantocelični) arteritis in Takayasujev arteritis, vaskulitis srednjih žil obsega Kawasakijevo bolezen in nodozni poliarteritis, medtem ko vaskulitis malih žil obsega ANCA vaskulitise, IgA vaskulitis malega žilja, krioglobulinemični vaskulitis, urtikarijski vaskulitis in anti-GMB bolezen. (1, 5, 6)

Pri vaskulitisih velikih in srednjih žil se na koži pojavljajo spremembe, kot so livedo retikularis, livedo racemosa, ulkusi, nekroze. Pri vaskulitisih malih žil se na koži običajno pojavi tipna purpura. (1, 5, 6)

Meningokokcemija

Meningokokni meningitis nastane zaradi okužbe z *N. meningitidis*. Bolezen je nezdravljena smrtna, smrtnost pa je visoka tudi ob ustreznem zdravljenju (približno do 20 %).

Tipična klinična slika obsega klinično prizadetega pacienta, ki je febrilen, ima mrzlico, glavobol oz. motnjo zavesti, bolečine po mišicah, mu je slabo, bruha, lahko je šokiran. V roku 24 ur po okužbi se pojavi kožni izpuščaj, ki je sprva eritematozen, makulopapulozen ter se pojavlja na zapestjih in gležnjih, kasneje pa se izpuščaji razvijejo v tipne petehije. (1, 5, 6)

Zdravljenje je obvezno že ob sumu na bolezen, sicer pa diagnozo postavimo na osnovi hemokultur in pregleda likvorja na kužnine ter barvanja kožne spremembe po Gramu. Zdravilo izbora so cefalosporini, alternativno karbapenemi. Vankomicin lahko dodamo, kadar o povzročitelju nismo povsem prepričani. Antibiotični terapiji lahko dodamo deksametazon, ki bi naj zmanjšal nevrološke posledice okužbe (10 mg/6 ur i.v. za 4 dni, 15 min pred prvim odmerkom antibiotika). Zdraviti moramo tudi izpostavljene osebe oz. tiste v tesnem stiku (6, 7). Bolnika seveda sprejmemo na

infekcijski oz. intenzivni oddelek, odvisno od splošne prizadetosti in potrebe po naprednem zdravljenju.

Diseminirana gonokokna okužba

Je sistemska okužba z *N. gonorrhoeae*, ki običajno povzroča uretritis in cervicitis, lahko tudi faringitis, proktitis in konjunktivitis. Če je okužba nezdravljena, se približno v 3 % primerov razširi – takrat govorimo o sistemski gonokokni okužbi. Sistemska okužba lahko povzroča septični artritis brez kožnih manifestacij, lahko pa vodi v značilno kombinacijo tenosinovitisa, poliartritisa in izpuščaja. Bolniki so običajno prizadeti, imajo vročino, mrzlico in bolečine po mišicah. Kožne spremembe (slika 12) predstavlja pogosto le nekaj lezij, običajno na distalnih delih okončin, ki jih lahko ob nepozornosti z lahkoto spregledamo. Eflorescence so sprva petehijske makule, kasneje pa se z nastankom mikro-abscesov okoli emboliziranih bakterij spremembe razvijejo v papule in pustule. (1, 5, 6)

Slika 12: **Kožne spremembe pri diseminirani gonokokni okužbi** (5)



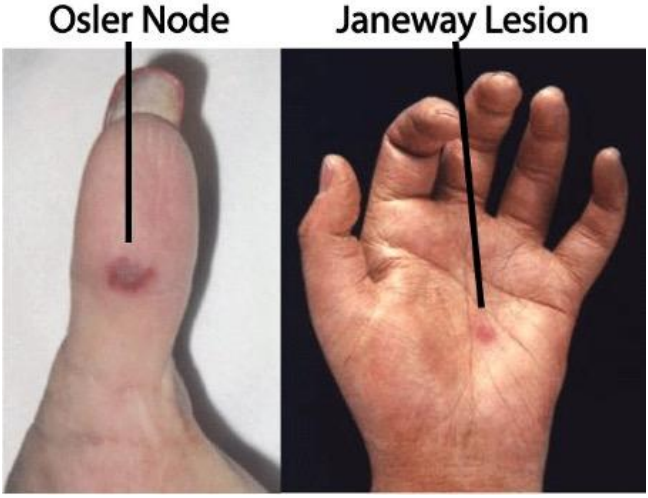
Diagnozo postavimo na osnovi pozitivnih hemokultur ter kužnin za kultivacijo iz cerviksa oz. uretre oz. kožnih sprememb. Priporoča se tudi odvzem vzorcev iz drugih potencialnih mest izvorov (npr. žrelo, rektum), v primeru sklepne prizadetosti pa se priporoča tudi nativni pregled in kultivacija aspirata sklepa. Smiselno je tudi testiranje bolnika na preostale spolno prenosljive bolezni. Bolnika sprejmemo na oddelek in ga pričnemo zdraviti z antibiotiki (cefalosporini, sprva i.v., nato nadaljujemo p.o.). (5–7)

Endokarditis

Okužbo srčnih zaklopk najpogosteje povzročajo streptokoki skupine viridans ali *S. aureus*. Bolniki imajo različne nespecifične simptome, prednjačijo vročina, utrujenost oz. oslabelost, zmanjšan apetit, novonastali srčni šum. Prisotne so lahko številne kožne spremembe (slika 13): tipne petehije,

Janewayeve lezije (neboleče makule po dlaneh in stopalih), Oslerjevi vozliči (boleči vozliči na blazinicah prstov rok in nog), vejičaste krvavitve pod nohti. Diagnoza se postavi na podlagi ultrazvočnega pregleda srca (vegetacije na zaklopkah) in pozitivnih hemokultur. Začetno zdravljenje obsega širokospektralne antibiotike (vankomicin, gentamicin), ki ga nato prilagodimo glede na rezultat antibiograma. Več o endokarditisu je sicer napisano v ločenem poglavju. (5, 6)

Slika 13: **Nekatere kožne spremembe pri endokarditisu** (5)



Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) in purpura fulminans

Pri DIK-u pride do neprimerno aktivirane koagulacijske kaskade, ki vodi v prekomerno nastajanje trombina in fibrina, kar vodi do okluzij žil in posledične odpovedi organov, temu pa sledi aktivacija procesov fibrinolize, kar vodi v krvavitve. Najpogosteje se pojavi po predhodni okužbi z meningokoki oz. drugimi Gram-negativnimi organizmi (Gram-negativna sepsa), v nosečnosti, po večji travmi, napredovalem malignomu. (1, 5, 6)

Bolniki so klinično prizadeti, pogosto febrilni in šokirani, lahko krvavijo iz več mest, hemoragične bule hitro nastajajo, opazne so netipne petehije, pride do večorganske odpovedi. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in laboratorijskih preiskav: trombocitopenija, podaljšana protrombinski in parcialni tromboplastinski čas, povišan D-dimer, zmanjšana konc. fibrinogena. Bolnika je potrebno sprejeti na oddelek intenzivne terapije in konzultirati hematologa, zdravljenje pa temelji na vzroku; uporabljamo folate, vitamin K, svežo zamrznjeno plazmo, transfuzije trombocitov in eritrocitov, ob izraženih trombozah dajemo heparin. (1, 5, 6)

Purpura fulminans predstavlja končno stopnjo v razvoju DIK-a (1, 5, 6).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Je bolezen neustrezne agregacije in aktivacije trombocitov, ki vodi v nastajanje majhnih strdkov, hemolizo in okvaro organov, smrtnost pa presega 90 %, če bolezni ne zdravimo. Klinična slika je

sestavljena iz kombinacije vročine, trombocitopenije, hemolitične anemije, ledvične odpovedi in motnje zavesti. Zaradi prekomerne porabe trombocitov se pojavijo netipne petehije. Za postavitev diagnoze in začetno zdravljenje zadostuje laboratorijski izvid s trombocitopenijo in hemolitično anemijo ter povišanim LDH. Izvidi protrombinskega in parcialnega tromboplastinskega časa ter koncentracije fibrina so normalni. Čim prej je potrebna konzultacija s hematologom. Zdravimo s plazmaferezo, transfuzija trombocitov pa je zaradi pospešenega nastajanja novih strdkov kontraindicirana. (1, 5, 6)

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP)

Bolezen, za katero je značilna izolirana trombocitopenija, ki povečuje tveganje za krvavitve. Nastane kot posledica nastanka IgG protiteles proti trombocitom, pogosto po okužbi. V klinični sliki najdemo modrice, netipne purpure in petehije, krvavitve iz dlesni, hemoragične bule na sluznicah, epistakso. Bolezen je pogostejša pri otrocih, pri katerih poteka tudi bolj akutno, je pa pogosto samoomejujoča. Najresnejši zaplet bolezni je intrakranialna krvavitev, ki se pojavi pri konc. trombocitov pod 10 x 10^3/µl, kar se zgodi pri slabem odstotku primerov. Zdravljenje temelji na kortikosteroidih. (1, 5, 6)

Pustulozni eksantemi

Pustula je z gnojem napolnjen mehurček na koži, ki se najpogosteje pojavlja zaradi bakterijske okužbe lasnega mešička (folikulitis), lahko pa se pojavlja tudi zaradi vnetnih bolezni, kot npr. pustulozna luskavica.

Impetigo

Je gnojna okužba vrhnjega sloja kože, ki ga povzročajo stafilokoki ali streptokoki. Prepoznamo ga po pojavu mehurčkov in krast na koži, ki se lahko razširi na različne dele telesa in tudi ljudi, s katerimi je oboleli v tesnejšem stiku. Spremembe nastanejo na mestih predhodno poškodovane kože (npr. majhne ranice), ki omogoča vstop bakterijam. Bolezen se pojavlja predvsem pri otrocih in je najpogostejša okužba kože pri predšolskih otrocih, je pa redka pri otrocih, mlajših od 2 let. (1, 4, 5)

Na koži se najprej pojavijo papule, iz katerih nastanejo zagnojeni mehurčki, kasneje se razvije debela krasta, ki lahko ostane tudi več tednov. Spremembe redko bolijo ali srbijo, se pa lahko širijo po telesu. Diagnoza je klinična. Zdravljenje je antibiotično, pri nezapleteni obliki s pomočjo antibiotičnih krem, pri razširjeni obliki pa per os. Zdravljenje je pomembno iz epidemiološkega vidika v ozkih skupnostih ter iz vidika preprečevanja akutnega poststreptokoknega glomerulonefritisa. (1, 4, 5)

Posebna oblika impetiga je **bulozni impetigo**, ki je posledica izločanja eksfoliativnega toksina A (*S. aureus*) in se predvsem pojavlja pri dojenčkih (16). Značilen je pojav do 2 cm velikih mehurjev brez eritema.

Folikulitis

Je bakterijska okužba lasnega mešička, praviloma povzročena s *S. aureus*, lahko pa tudi s *P. aeruginosa*. Sprememba se kaže kot 2–3 mm velik mehurček, izpolnjen z rumeno-zelenim gnojem, iz katerega izhaja las oz. dlaka. Spremembe so lahko posamične ali v skupinah. Z

naraščanjem globine okužbe se veča tudi mehurček. Mehurčki se značilno ne večajo ali zlivajo, temveč po nekaj dnevih počijo, koža pa se zaceli. Okužba se pogosto pojavlja na zadnjici in udih, pri otrocih tudi na lasišču. Bolniki navajajo srbež, blago bolečino, draženje in pekoč občutek, pri razširjeni bolezni lahko pride tudi do vročine, povečanih bezgavk. (1, 4, 5)

Zdravimo s topikalnimi antibiotiki, antiseptiki ob razširjeni okužbi pa dajemo antibiotike per os. Potrebna je tudi ustrezna splošna higiena. (1, 4, 5)

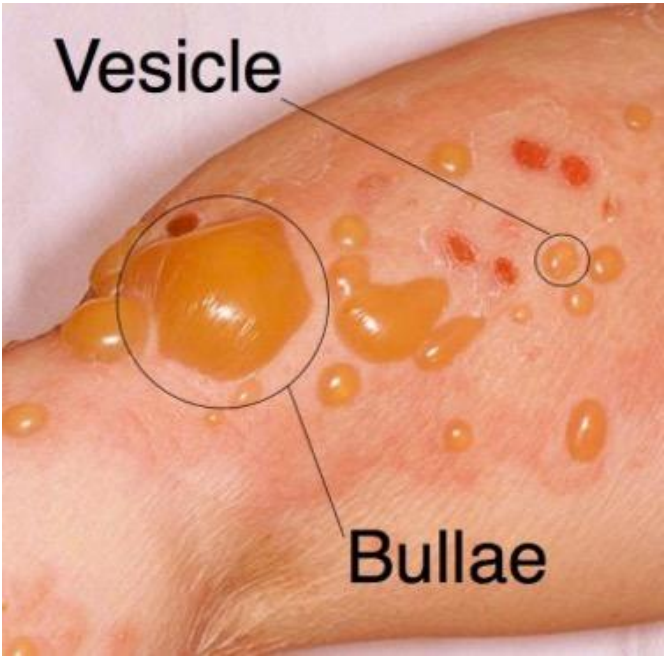
Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)

Gre za redko kožno reakcijo na zdravila (zlasti antibiotike). Nekaj dni po uvedbi zdravila se pojavijo pustule na koži obraza in kožnih gubah, ki se razširijo po celem telesu, razen na dlani in podplate. Spremembe pogosto srbijo, izzvenijo pa v roku 7–14 dni po prenehanju prejemanja vzročne učinkovine.

Vezikulobulozni izpuščaji

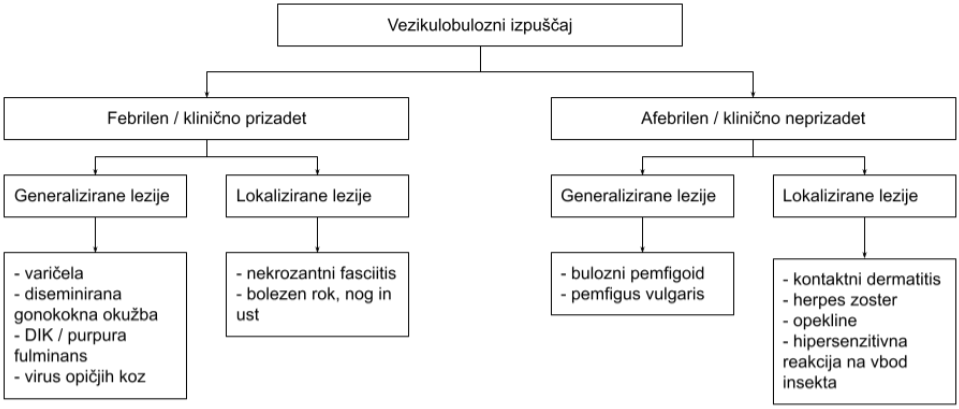
Za vezikulobulozne izpuščaje je značilna prizadetost dermalno-epidermalne meje, kjer pride do razslojevanja, kar klinično vidimo kot mehurje. Morfologija mehurjev je odvisna od mesta razcepišča. O vezikulah govorimo, kadar so lezije < 1 cm, o bulah pa, kadar so lezije > 1 cm (slika 14). Vezikule so najbolj značilne za nezapletene okužbe z varicella zoster, HSV 1 in 2, bule pa lahko najdemo pri buloznih dermatozah ali kontaktnih dermatitisih. (2, 5)

Slika 14: **Vezikulobulozni izpuščaji** (5)



Pristop in diferencialna diagnoza pri takem bolniku, po začetni oceni stanja in stabilizaciji, temelji na prisotnosti vročine oz. klinični oceni prizadetosti ter na pretežni porazdelitvi lezij (generalizirano ali lokalizirano) (slika 15) (1, 5).

Slika 15: **Diferencialna diagnoza vezikulobuloznih izpuščajev** (5)



Legenda: DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

Varičela

Je okužba z virusom varicella zoster (herpesvirus 3), ki se pojavlja zlasti pri otrocih (norice oz. vodene koze). Prenaša se kapljično. Bolezen se začne s prodromi (vročina, neješčnost, faringitis), tem pa v nekaj dneh sledijo kožne spremembe, ki so sprva makularne, nato pa se razvijejo v papularne in nato vezikularne, dokler se sčasoma ne spremenijo v kruste; pri istem bolniku lahko sicer opazujemo kožne spremembe v različnih fazah razvoja. Bolezen pri otrocih običajno poteka benigno, odrasli pa lahko zbolijo, če bolezni še niso preboleli – potek je takrat bolj neugoden. Najpogostejši zapleti so okužbe mehkih tkiv, dehidracija ter tudi nevrološki zapleti (encefalitis, Reyev sindrom). V večini primerov je zdravljenje simptomatsko. Bolezen lahko preprečujemo tudi s cepljenjem. (1, 5)

Nekrozantni fasciitis

Je hitro napredujoča okužba mehkih tkiv z značilnim uničenjem podkožnega maščevja in mišičnih ovojnic ter sistemsko toksičnostjo, ki imajo za posledico visoko smrtnost. Glede na povzročitelja okužbe ločimo tri tipe (tip 1 – polimikrobna okužba, tip 2 – ß-hemolitični streptokoki skupine A, tip 3 – klostridiji), do okužbe lahko pride na kateremkoli delu telesa, v praksi pa so najpogosteje prizadete okončine, perinej in spolovilo, le redko trup. (1, 5)

V zgodnjem poteku okužbe so kožni znaki blagi in nespecifični, zato se stanje pri tretjini bolnikov napačno opredeli kot celulitis; na resnejši potek nas opozarjajo vročina, klinična prizadetost, hipotenzija, neznosna bolečina kože ter bolečina, ki presega robove eritemov. Kasneje se razvijejo bolj značilni kožni znaki (slika 16): bule, krepitacije in nekroze kože. (1, 5)

Zdravljenje mora biti agresivno, s polno simptomatsko podporo in širokospektralnimi antibiotiki i.v., ključna pa je kirurška oskrba okuženih predelov (1, 5).

Slika 16: **Značilne kožne najdbe pri nekrozantnem fasciitisu** (14)



Bolezen rok, nog in ust

Je okužba, ki prizadene zlasti otroke, najpogosteje jo povzroča Coxsackie A virus. Bolniki imajo vročino, kožne najdbe (slika 17) pa obsegajo vezikle v predelu ust, ki so na jeziku in bukalni sluznici, ter majhne mehurčke, ki jih najdemo zlasti na dlaneh in stopalih, redkeje zadnjici, lahko pa tudi na genitalijah. Okužba se širi kapljično preko nosnih izločkov in sline, tudi preko tekočine v mehurčkih in blata. Zdravljenje je simptomatsko (dobra analgezija zlasti ustnega predela, da zagotovimo ustrezno hranjenje in spodbujanje k zadostnemu vnosu tekočin). (1, 5)

Slika 17: **Kožne najdbe pri bolezni rok, nog in ust** (5)



Bulozne dermatoze (bulozni pemfigoid, pemfigus vulgaris)

Bulozni pemfigoid je avtoimuna bolezen, ki se pojavlja predvsem pri starejših (običajno nad 65. letom starosti) in za katero so značilni pojavi kožnih mehurjev. Bolezen se začne s prodromalno fazo, ki traja nekaj tednov do mesecev in za katero so značilne srbeče ekcematozne, papularne ali urtikarijske kožne spremembe. Prodromalni fazi sledi pojav napetih, čvrstih mehurjev in bul (po njih to bolezen ločimo od pemfigus vulgaris, pri katerem so bule ohlapne in površinske), najpogosteje na trupu, fleksornih delih okončin ter aksilarnih in ingvinalnih gubah. Slaba tretjina bolnikov ima lahko spremembe tudi na sluznicah. Diagnozo postavimo s pomočjo histopatološke in imunofluorescenčne preiskave. Zdravljenje temelji na lokalnih, peroralnih kortikosteroidih ter dodatni imunosupresivni terapiji. (1, 5)

Podobno kot bulozni pemfigoid je tudi **pemfigus vulgaris** avtoimuna bolezen, za katero so značilni kožni mehurji, le da se tipično pojavlja pri ljudeh poznih srednjih let (40–60 let), bule pa so lahko bolj ohlapne, bolj površinske in se združujejo v večja področja, na katerih pride do razslojevanja kože (zato je tu fenomen Nikolskega pozitiven, pri buloznem pemfigoidu pa ne). Pri teh bolnikih so lahko prisotne tudi boleče erozije sluznic. V zdravljenju so pomembni oskrba ran (ravnamo podobno kot z opeklinsko rano), analgezija, nadomeščanje tekočin in elektrolitov ter preprečevanje sekundarnih okužb. Vzročno zdravimo s kortikosteroidi in drugimi imunosupresivi. (1, 5)

Herpes zoster (pasovec)

Nastane kot reaktivacija latentne okužbe z virusom varicella zoster (VZV), za katerim smo v otroštvu zboleli za noricami (vodenimi kozami). Značilni so dokaj nenaden izbruh precej bolečih vezikuloznih izpuščajev, ki so omejeni na posamezni dermatom in ki ne prehajajo polovice telesa. Izpuščaji so sprva lahko eritematozne papule, ki se nato razvijejo v skupke vezikul na že obstoječih spremembah. Pogosto se zgodi, da sta huda bolečina in akutni nevritis prisotna še pred pojavom kožnih sprememb. (1, 5)
Pri sicer zdravih posameznikih okužba posebnih posledic ne pušča, približno 8 % jih trpi za postherpetično nevralgijo, sicer pa se lahko v manjšem deležu pojavljajo še sekundarne bakterijske okužbe, uveitis in keratitis, motorična nevropatija, meningitis, herpes zoster oticus idr. Nasprotno, pri imunokompromitiranih posameznikih lahko okužba z VZV povzroča hude zaplete s prizadetostjo organov; za diseminirano kožno obliko so značilne generalizirane vezikularne lezije, ki prizadenejo več dermatomov, pride lahko do nastanka pljučnice, hepatitisa ali virusnega meningoencefalitisa. Pri okuženih nosečnicah lahko pride do prirojenega varičela sindroma otroka (hipoplazija okončin, nevrološke abnormalnosti, strukturne motnje oči). (1, 5)

Akutni iritativni in alergijski kontaktni dermatitis

Pri akutno nastalih lokaliziranih spremembah, zlasti na izpostavljenih predelih kože, pomislimo tudi na kontaktni dermatitis. Iritativni oz. toksični kontaktni dermatitis se pojavi po stiku kože z iritantom oz. toksičnim snovem. Vzrok so lahko kisline, baze, detergenti, pa tudi deli rastlin in živali. Zlasti pogost je t.i. fitofotodermatitis, kjer pride do reakcije na koži zaradi sočasnega delovanja rastlinskih iritantov in UV žarkov. Rastline, ki lahko povzročajo reakcijo, so peteršilj, repa, fige, limete ... Na koži v nekaj urah nastanejo eritematozne vezikule in bule. Zdravljenje je z lokalnimi steroidi. (2)

Pri bolnikih s kontaktno senzibilizacijo lahko po stiku z alergenom pride do nastanka akutnih vnetnih sprememb z vezikulami in bulami. Običajno se spremembe pojavijo v 48–72 urah. (2)

Reference

1. Nguyen T, Freedman J. Dermatologic Emergencies: Diagnosing and Managing Life-Threatening Rashes. EM Practice. 2002; 4(9).
2. Kansky A. Propedevtika. In Kansky A, Miljković J, editors. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 20-8.
3. Naveršnik M. Dermatovenerologija. In Čuješ U, Kostanjevec S, editors. Medicinčnik. Maribor: Društvo študentov medicine Maribor; 2013. p. 371-8.
4. Thomas JJ, Perron AD, Brady WJ. Approach to Skin Disorders in the Emergency Department. In Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1599-611.
5. Santistevan J. emDocs. [Online].; 2016 [cited 2016 November 6. Available from: http://www.emdocs.net/9009-2/
6. Kammer D, Murphy-Lavoie H, Leigh LeGros T. EM Rashes: A visual guide to common skin conditions and rashes [iOS App].: EMRA; 2016.
7. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2nd ed. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
8. Jindal S. Nikolskiy and Bulla spread signs. [Online].; 2015 [cited 2016 November 11. Available from: http://drsaurabhjindal.blogspot.si/2015/03/nikolskiy-and-bulla-spread-signs.html.
9. Gorenšek UK, Kecelj LN. Kožni znaki sistemskih okužb in internih malignih obolenj. Acta Dermatoven. 2010; 19(1): p. 97-103.
10. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Škrlatinka. [Online].; 2015 [cited 2016 November 11. Available from:http://www.nijz.si/sl/skrlatinka-0
11. Center for Disease Control and Prevention. Wikipedia. [Online].; 2007 [cited 2016 November 14. Available from: https://sl.wikipedia.org/wiki/Lymska_borelioza#/media/File:Erythema_migrans_-_erythematous_rash_in_Lyme_disease_-_PHIL_9875.jpg
12. Spectrum11. Wikipedia. [Online].; 2011 [cited 2016 November 13. Available from:https://sl.wikipedia.org/wiki/Lymska_borelioza#/media/File:Borrelial_lymphocytoma.jpg
13. Center for Disease Control and Prevention. Wikipedia. [Online].; 2002 [cited 2016 November 13. Available from:https://sl.wikipedia.org/wiki/Črne_koze#/media/File:Smallpox.jpg
14. Smuszkiewicz P, Trojanowska I, Tomczak H. Wikipedia. [Online].; 2008 [cited 2016 November 13. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Necrotizing_fasciitis#/media/File:Necrotizing_fasciitis_left_leg.JPEG
15. Stupica, Daša et al. (2023). Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial. The Lancet Infectious Diseases, (23)3, 371-379.
16. Tomažič J, Strle F, Weiss D, Poklač A, Seme K, Radšel-Medvešček A et al. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017.

17. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis 5, 39. 2010. Available from: https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39
18. Wetter DA (2023). Erythema multiforme: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpTodate. Pridobljeno: avgust 2024

Nujna stanja v oftalmologiji

Avtor: **Selma Salihović**[1], dr. med.
1) Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Mentor: asist. dr. ***Kristina J. Hartung***[2,3]*, dr. med., spec. oftalmologije*
2) Očesna klinika, UKC Ljubljana, Grabovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana
3) Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Družinski in urgentni zdravniki se v svoji vsakodnevni praksi pogosto srečujejo z bolniki z različnimi oftalmološkimi težavami, pri čemer gre v večini primerov za povsem nenevarna stanja. Ker pa lahko marsikatero spregledano nujno stanje hitro ogrozi vid in posledično močno poslabša kvaliteto življenja, je pomembno, da urgentna stanja dobro poznamo in jih strokovno obravnavamo. Več kot polovico nujnih stanj lahko urgentni zdravnik začne zdraviti samostojno, v ostalih primerih pa je pomembno, da nujno stanje prepozna in pacienta pravočasno napoti k specialistu.

Poškodbe

Zaradi občutljive anatomske lokacije oči je ključnega pomena najprej izključiti morebitna pridružena življenje ogrožujoča stanja, šele nato se lahko posvetimo natančnejši oceni poškodb oči in periokularnih struktur (1).

Poškodbe orbite

Ob udarcu v predel orbite s predmetom, ki je večji od premera orbitalne aperture (okoli 5 cm), pride do nenadnega stisnjenja in premaknitve očesnih struktur. Če pri tem pride še do zloma dna ali katere izmed sten orbite, govorimo o t.i. blow-out frakturi. Najpogosteje se orbita zlomi na dnu (nad maksilarnim sinusom), kjer je kost najtanjša. Omenjenemu zlomu je občasno pridružen še zlom notranje stene, zlomi strehe in lateralne stene pa so precej redkejši. Klinična slika ob zlomu bo odvisna predvsem od velikosti delovanja sile in od časa, ki je minil med nastankom poškodbe in našim pregledom. (2)
Značilne klinične najdbe so periorbitalni edem in krvavitve, omejenost gibanja zrkla v vertikalni smeri (zaradi utesnitve spodnje preme mišice v špranjo zloma ali zaradi obsežnega otekanja mehkih struktur), enoftalmus in izpad senzibilitete v področju infraorbitalnega živca. Če je zlomu dna orbite pridružen še zlom medialne stene, je lahko v poko vtesnjena tudi medialna prema mišica, zaradi česar so lahko dodatno prisotne motnje bulbomotorike tudi v horizontalni smeri. (3)
Ob nejasnem sumu na zlom orbite je prva slikovno preiskovalna metoda v urgentnem centru rentgenogram v Watersovi projekciji. V primeru večjega kliničnega suma se ne glede na izvid rentgena odločimo za CT orbit in obraznih kosti (4, 5), maksilofacialni kirurg pa nato oceni potrebo po profilaktični antibiotični terapiji in morebitnem kirurškem ukrepanju. Če je ob zlomu poškodovano tudi samo oko, mora biti v obravnavo nujno vključen tudi oftalmolog (3).

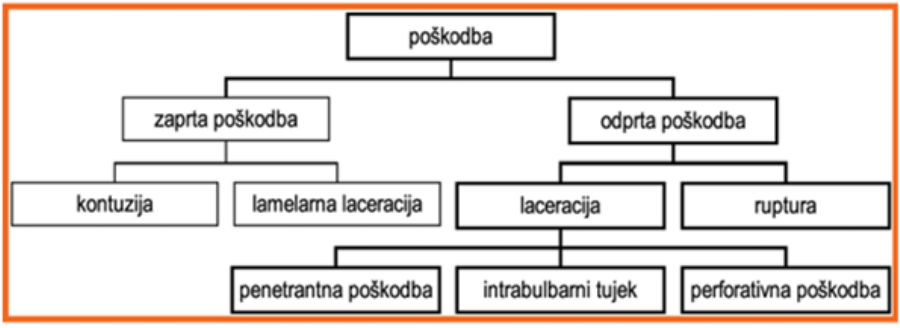
Orbitalni kompartment sindrom

V redkih primerih po udarcih znotrajočesni tlak tako naraste, da povzroči motnje v cirkulaciji krvi in s tem ishemijo in poškodbo optičnega živca. Govorimo o t.i. orbitalnem kompartment sindromu, v prid katerega govorijo boleča proptoza zrkla, zmanjšana vidna ostrina, visok znotrajočesni tlak (nad 35 mmHg), prisotnost relativnega aferentnega pupilarnega defekta (RAPD) in omejena gibljivost zrkla. Ključna je takojšnja lateralna kantotomija v lokalni anesteziji. (3)

Poškodbe zrkla

Približno pol milijona ljudi po svetu je slepih zaradi poškodbe zrkla, še veliko več ima zaradi le-te vsaj delno okvaro vida. Poškodbe so v razvitih državah in tudi državah v razvoju glavni vzrok za enostransko izgubo vida. Tipični poškodovanci so moški nižjega socialno-ekonomskega statusa, ki se poškodujejo na delovnem mestu, v državah v razvoju pa predvsem ob kmetijskih dejavnostih. (6)
Klasifikacija Mednarodnega združenja za očesne poškodbe (International Society of Ocular Trauma) oziroma t.i. BETT klasifikacija poškodbe zrkla deli v dve skupini, na odprte in zaprte. Natančnejšo razdelitev poškodb zrkla prikazuje naslednja slika (slika 1) (7, 8). Poškodba zrkla zahteva nujno napotitev k oftalmologu.

Slika 1: **Delitev poškodb glede na BETT klasifikacijo** (7, 8)



Povzeto po zborniku Poškodbe očesa, Očesne poškodbe: izbrana poglavja iz oftalmologije. Objavljeno z dovoljenjem avtorja.

Odprte poškodbe zrkla – rupture in laceracije

Če udarec v predel oči povzroči popolno prekinitev stene zrkla, govorimo o odprti poškodbi zrkla. Če le-to povzroči top predmet, govorimo o rupturi, če pa je odprta poškodba posledica delovanja ostrega predmeta, govorimo o laceraciji. Obe se sicer kažeta s precej podobno klinično sliko. (7, 8)
Pomembno je, da od poškodovanca najprej izvemo, s katerim predmetom in na kakšen način je prišlo do poškodbe. Avtoanamneza udarjanja kovine ob kovino brez uporabe zaščitnih očal nas mora takoj opomniti na možnost prisotnosti znotrajočesnega tujka, prav tako moramo nanj pomisliti tudi pri drugih mehanizmih, ki omogočajo, da tujek z veliko hitrostjo prileti v oko, četudi bosta na prvi pogled roženica in beločnica videti povsem intaktni. (9)
Pri pregledu zrkla moramo biti zelo nežni. Znaki, ki govorijo v prid odprte poškodbe zrkla, so razobličenost očesa, hipotonija, hifema, hematovitreus, razobličenost zenice in spremenjena globina sprednjega prekata glede na neprizadeto oko (8, 10, 11). Če pri pregledu opazimo tudi hipopion (belkast infiltrat v sprednjem očesnem prekatu), nam ta nakazuje na hudo znotrajočesno okužbo,

zato v prvi vrsti najprej izključimo znotrajočesni tujek (12, 13). V primeru rupture zrkla bo le-ta najpogosteje vidna na mestih predhodnih kirurških posegov ali pa v bližini limbusa, lahko ji bo pridružen prolaps leče, šarenice, ciliarnika in steklovine. Obsežna subkonjunktivalna krvavitev nam lahko močno oteži pregled in prepoznavo anteriornih ruptur. Še bolj okultne pa so posteriorne rupture zrkla, kje je lahko sprednji segment le minimalno spremenjen (2), zato je pomembno, da že ob najmanjšem sumu na odprto poškodbo zrkla opravimo CT orbit. Pomembna je tudi primarna oskrba poškodbe, med katero ocenimo prizadetost očesnih struktur (8, 10, 11). V primeru zelo jasnega suma na odprto poškodbo očesa ima CT slikanje prednost pred pregledom, saj je pomemben pri izključitvi morebitnega znotrajočesnega tujka. Potrjeno odprto poškodbo je potrebno čimprej primarno kirurško oskrbeti v terciarnem oftalmološkem centru (12, 13). Pred transportom oko brez pritiska zaščitimo s transparentnim očesnim ščitkom, na oko pred tem ne nanašamo antibiotika ali drugih učinkovin. Po dogovoru z oftalmologom poškodovanca profilaktično zdravimo s sistemskim antibiotikom in ga po potrebi cepimo proti tetanusu (12, 14, 15). Ker bo bolnik operiran v splošni anesteziji, mu naročimo, da ostane tešč.

Zaprte poškodbe zrkla – kontuzije in lamelarne laceracije

Če pri udarcu s predmetom v predel oči ne pride do popolne prekinitve stene zrkla, govorimo o zaprtih poškodbah zrkla (6).
Pri pregledu poškodovanca smo pozorni na prisotnost vbodne rane, proptoze, podveznične krvavitve, veznične raztrganine ali veznično-roženične laceracije. Pazimo, da vidno ostrino ocenjujemo samo, če bolnik spontano odpira veke, sicer je potrebno najprej izključiti laceracijo in rupturo. S pomočjo ocene bulbomotorike in določitve RAPD preverimo intaktnost očesnih mišic in optičnega živca. Ob srednje široki in slabo odzivni zenici posumimo na travmatsko midriazo, pri izpadih v vidnem polju in odsotnem rdečem refleksu pri pregledu očesnega ozadja pa na travmatski odstop mrežnice. Rdeč refleks ozadja je odsoten tudi v primeru krvavitve v steklovini. Ob prisotni podveznični krvavitvi iščemo rano veznice, ki bi lahko pomenila laceracijo beločnice, pri pregledu sprednjega prekata pa smo pozorni na morebitno prisotnost krvi (hifemo), pri čemer raven hifeme opisujemo, ko bolnik stoji (12). V tabeli 1 so povzete diferencialno-diagnostične možnosti posameznih simptomov in najdb ob fizikalnem pregledu.
Kadar pri pregledu bolnika ugotavljamo pozitiven RAPD, zmanjšano vidno ostrino, okvaro bulbomotorike in proptozo, pacienta takoj napotimo v terciarni oftalmološki center. Prav tako tja napotimo paciente s hifemo, spremembami v sprednjem prekatu in izgubo rdečega odseva iz ozadja (12). Kontuzija sicer le redko zahteva kirurški poseg (16).

Tabela 1: **Diferencialne diagnoze posameznih simptomov in kliničnih najdb** (14)

Simptomi ali znaki	**Potrdi ali izključi**
slab ali brez rdečega refleksa ozadja	krvavitev v steklovino, odstop mrežnice
RAPD	poškodba optičnega živca (zlom vrha orbite ali retrobulbarna krvavitev)
zmanjšana vidna ostrina	keratitis, hifema, dislokacija leče, krvavitev v steklovino, odstop mrežnice, poškodba optičnega živca
hipopion	endoftalmitis
razobličena zenica	penetrantna poškodba (prolaps irisa), ne meri znotrajočesnega tlaka!
subkonjunktivalna krvavitev	laceracija ali prisotnost tujka
diplopia in proptoza	zlom medialne ali spodnje stene orbite
proptoza/povišan znotrajočesni tlak	retrobulbarna krvavitev, pazi na znano anamnezo glavkoma

Poškodbe vek in obočesnih struktur

Najbolj pogosta prezentacija tope poškodbe veke ali čela je t.i. očalni hematom (ang. »black eye«), ki je posledica kombinacije hematoma, periokularne ekhimoze in edema. Ker se na podoben način lahko kažejo tudi poškodbe zrkla in orbite ter zlom lobanjskega dna (2), je potrebno s CT preiskavo glave, orbit in obraza ter po potrebi vratne hrbtenice najprej izključiti poškodbe omenjenih struktur, saj so te v osnovi bolj ogrožujoče kot izolirana poškodba veke (17). Še posebej pozorni moramo biti v primeru obojestranskega periokularnega edema, ki je značilen za zlom lobanjske baze (2).
Pri pregledu nežno evertiramo veke, da določimo globino same poškodbe, in natančno zabeležimo trenutno vidno ostrino. V primeru, da se raztrganina nahaja medialno od solznega izvodila, še posebej v primeru anamneze pasjega ugriza, je potrebno izključiti pridruženo poškodbo solznih izvodil. Prav tako moramo biti pozorni na zveznost medialnega kantalnega ligamenta v primeru topega udarca v predel lateralnega dela ličnice, saj je pri takšnih udarcih to ena najbolj pogosto spregledanih poškodb. To preverimo s potegom na lateralni del veke ter iščemo asimetrijo glede na zdravo stran (17).
V primeru, da gre samo za enostavno rano, ki je vzporedna robu veke, šivanje ni vedno potrebno, dovolj je, da rano zapremo s steri-stripom. Šivanje takšne rane pa je nujno, ko gre za vertikalno potekajočo rano, saj se v teh primerih lahko robovi rane skrčijo. Najprej zašijemo orbikularno mišico, nato pa še kožo s svilo ali monofilamentom (18). Če sumimo na kontaminacijo rane ali na tujek, razmislimo o zdravljenju s peroralnimi antibiotiki (amoksicilin s klavulansko kislino 875/125 mg p.o. 7–10 dni, v primeru pasjega ugriza pa penicilin V) in o tetanusni profilaksi (17). Pacientu damo navodila, da si področje hladi, skrbi za prehodnost nosu z nosnimi dekongestivi in mu odsvetujemo izpihovanje (2).
V kolikor rana zajema rob veke, imamo defekt tkiva, ali ob sumu na poškodbo solznega kanalčka ali žlez, mora biti poškodovanec napoten k oftalmologu (9). Če je potrebna rekonstrukcija vek, se ta lahko izvede tudi 24–48 ur po poškodbi. Včasih je takšen odlog posega celo zaželen, saj je pomembno, da se posega loti najbolj izkušen tim, prav tako pa tudi prisoten obsežen edem ovira natančno rekonstrukcijo (18, 19).

Kemične poškodbe očes

Pri kemičnih poškodbah očes se držimo načela »najprej pacienta zdravimo, šele nato ga sprašujemo«. Najpogosteje so nenamerne, do večine le-teh pa pride na delovnem mestu. Glede na vrsto snovi, ki je kemično poškodbo povzročila, delimo kemične poškodbe na poškodbe s kislinami in poškodbe z bazami. Poškodbe z bazami so praviloma globlje, saj kisline ob prodiranju denaturirajo proteine na površini, produkti, ki pri tem nastanejo, pa omejujejo njeno nadaljnje prodiranje (2).
Vsi pacienti naj najprej prejmejo lokalni anestetik, čemur naj sledi obilno izpiranje s fiziološko raztopino, Ringerjevim laktatom (raztopina z višjo osmolarnostjo) ali v skrajnem primeru, če omenjenega nimamo, s tekočo vodo. Izpiranje naj traja 15–30 minut oziroma do nevtralizacije pH-ja. Pomembno je, da veke dvojno evertiramo in dobro pregledamo fornikse za morebitnimi ostanki kemikalij ali kristaliziranih delcev (npr. delcev apna). Z izpiranjem nadaljujemo, dokler poškodovanca ne pregleda oftalmolog. (20)

Površinski tujki

Pacienti s tujkom nam velikokrat sami opišejo dogodek, ko jim je v oko priletel ali padel tujek, včasih pa na to možnost ne bodo niti pomislili, še posebej takrat, ko se simptomi, vključno z

bolečino, ne bodo razvili takoj. Če obstaja možnost tujka, je pomembno, da natančno raziščemo, kaj je pacient počel v času nastanka poškodbe. V primeru, da so bile vpletene visoke hitrosti, je potrebno misliti tudi na možnost penetrantne poškodbe (1). V urgentnem centru lahko samostojno odstranimo vse veznične tujke in tiste roženične tujke, ki ne prizadenejo centra roženice oziroma niso v vidni osi. Pred pregledom v oko najprej vnesemo anestetične kapljice in evertiramo zgornjo veko (3).
Veznične tujke bomo zaradi vpliva gravitacije našli pretežno v spodnjem forniksu, vendar pa se lahko zagozdijo tudi pod zgornjo veko. Takrat bodo bolniki tipično navajali bolečino ob mežikanju, po barvanju s fluoresceinom pa bomo opazili značilne vertikalne erozije roženice. Tujek enostavno odstranimo z vlažno vatirano palčko. Po posegu je potrebno predpisati še topični antibiotik (21).
Roženične tujke zunaj vidne osi prav tako najprej poskusimo odstraniti z vlažno vatirano palčko. Če smo pri tem neuspešni, si lahko pomagamo s sterilno lanceto (23G), pri čemer proti tujku pristopamo s strani. Pazimo, da je pacientova glava dobro fiksirana, naša roka pa naj leži na pacientovih licih. Če je to mogoče, tujek odstranimo pod nadzorom špranjske svetilke (9). Po odstranitvi tujka je potrebno preveriti, ali je sprednji prekat še intakten, zato opravimo še Siedlov test s fluoresceinskimi kapljicami. V primeru, da je ta pozitiven, je potrebna takojšnja napotitev v terciarni oftalmološki center. Če smo tujek odstranili brez zapletov, potem očesno površino takoj namažemo z antibiotičnim mazilom, ki vsebuje kloramfenikol. Omenjeno mazilo naj pacient nanaša 4-krat dnevno do naslednjega kontrolnega pregleda čez 3 dni, ob tem svetujemo tudi uporabo umetnih solz brez konzervansa (12, 22).
Oftalmološko obravnavo potrebujejo pacienti z večjimi, globoko zasajenimi ali nepopolno odstranjenimi tujki oz. v primerih, ko po odstranitvi tujka ostanejo sledovi rje (9) ter tudi vsi pacienti, pri katerih je tujek v vidni osi in pri katerih opazimo nastanek roženičnega infiltrata (12, 22).

Motnje v vidnem polju

Odstop steklovine

Steklovina je prozorna, želatini podobna snov, ki zavzema približno 80 % očesnega volumna. Njena osnovna in večinska komponenta je voda, preostali del (1 %) pa predstavljajo molekule hialuronske kisline in kolagenska vlakna, preko katerih se steklovina na različnih mestih različno močno pritrja na notranji sloj mrežnice (3). Struktura kolagenskih vlaken se s starostjo spreminja tako, da postajajo vezi med steklovino in mrežnico vedno manj trdne (23).
S staranjem pride do postopnega utekočinjanja, krčenja in posedanja notranjih delov steklovine, kar vodi v nastanek optično praznih, s tekočino napolnjenih prostorčkov (lakun) (3). Ti novonastali skupki znotraj steklovine se lahko povečujejo v svojem številu in velikosti ter nato mečejo senco na mrežnico, kar posamezniki opisujejo kot plavajoče mušice, črtice, pajčevine ter mreže v vidnem polju, ki so bolj izrazite pri močni dnevni svetlobi in na svetlejši podlagi (24). Ko se lakune povečajo do te mere, da pride do pretrganja zunanje skorje steklovine in pride do uhajanja tekočine med steklovino in mrežnico, to povzroči odstopanje steklovine. Če se je trdnost vezi, ki steklovino pričvrščajo na mrežnico, s starostjo prav tako primerljivo zmanjšala, odstopanje steče brez pretiranega vleka mrežnice in ni nevarno. Zapleti nastopijo predvsem takrat, ko so pri odstopanju steklovine vezi, ki steklovino pričvrščajo na mrežnico, še vedno zelo čvrste. V tem primeru ob odstopanju steklovine prihaja do vleka mrežnice, kar lahko vodi do raztrganine mrežnice (pri 10 % bolnikov), še redkeje pa do odstopa mrežnice (23). Bolniki ob vleku mrežnice opisujejo pojav bliskanja ali strel v vidnem polju (9).

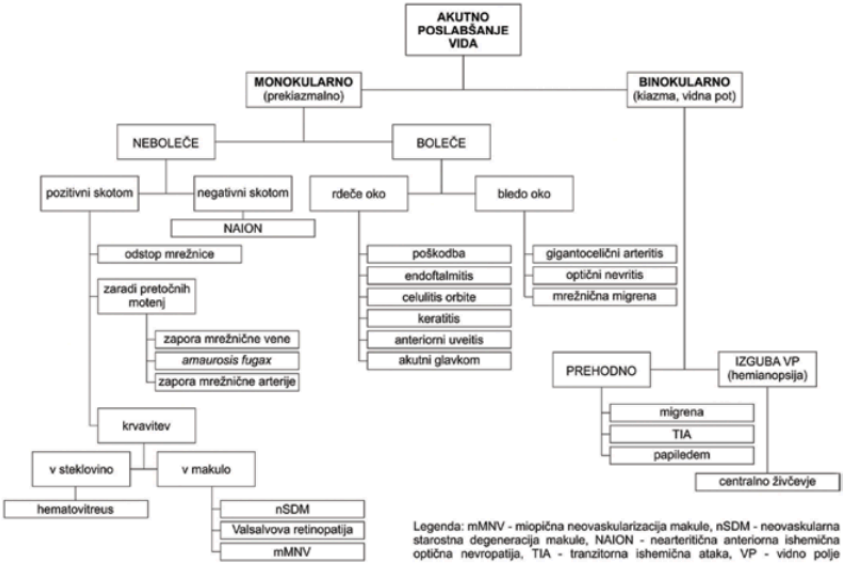
Odstop mrežnice

Odstop mrežnice je vid ogrožujoče stanje, pri katerem pride do ločitve mrežnice od retinalnega pigmentnega epitela in žilnice, zaradi česar je motena preskrba fotoreceptorjev s kisikom. Najpogosteje nastane kot posledica odstopa steklovine in hkratnega potega mrežnice (25). Bolj ogrožene za odstop mrežnice so osebe z visoko kratkovidnostjo, po poškodbi, z nepravilnostmi v zgradbi kolagena ter z določenimi vezivnotkivnimi in vnetnimi boleznimi (3). Pacienti z odstopom mrežnice opisujejo pojav »roja mušic« v vidnem polju, bliskanje v temporalnem delu vidnega polja, ki je bolj izrazito ob zmanjšani svetlobi, ter zastiranje vidnega polja s pojavom temne zavese. V primeru, da odstopi mrežnica v predelu makule, pacienti poročajo tudi o zmanjšanju ostrine vida (9). Pacient s sumom na odstop mrežnice naj bi bil pregledan pri oftalmologu znotraj 24 ur (26).

Nenadna izguba vida

Izguba vida je lahko monookularna ali biokularna, odvisno od mesta okvare v vidni poti. Če se okvara nahaja pred kiazmo vidnega živca, bo poslabšanje vida monookularno, če pride do okvare za kiazmo, pa bo izguba vida biokularna. Nenadna izguba vida je lahko povezana z bolečino in govorimo o boleči nenadni izgubi vida ali pa bolečina ob izgubi vida ni prisotna (neboleča nenadna izguba vida) (slika 2). V primeru nenadne izgube vida je potrebno bolnika takoj napotiti k oftalmologu, saj je lahko vid trajno ogrožen (27).

Slika 2: **Algoritem obravnave akutnega poslabšanja vida** (27)



Povzeto po zborniku Akutno poslabšanje vida, Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Objavljeno z dovoljenjem avtorja.

Amaurosis fugax

Amaurosis fugax predstavlja nekaj sekund do nekaj minut trajajočo monookularno izgubo vida, ki se spontano popravi. Običajno je posledica zapore retinalne, oftalmične ali ciliarne arterije z embolusom, ki izvira iz aterosklerotičnega plaka a. carotis (9). Napadi se lahko pojavijo večkrat v dnevu ali nekajkrat na leto, občasno jih lahko spremlja ipsilateralna tranzitorna ishemična ataka (TIA) s kontralateralnimi nevrološkimi simptomi (2). Amaurosis fugax zahteva takojšnjo oftalmološko obravnavo, saj lahko napoveduje možgansko kap (9).

Zapora centralne mrežnične arterije

Zapora centralne mrežnične arterije je običajno posledica trombembolije, vendar moramo izključiti tudi srčno-žilne dejavnike tveganja, atrijsko fibrilacijo, sistemske vaskulitise, motnje koagulacije, pri starejših pa še gigantocelični arteritis (28). Vodi v izrazito, nenadno in neboleče poslabšanje vida (do štetja prstov ali celo do popolnega nezaznavanja svetlobe). Pacient ima lahko v prehodni anamnezi amaurosis fugax (9). Pri pregledu ugotavljamo prisoten RAPD in centralni ali višinski defekt vidnega polja (17). Potrebna je takojšnja napotitev k oftalmologu za potrditev diagnoze. Do pregleda lahko poskusimo z nekaj minutno masažo zrkla (5–15 sekund zrklo masiramo in nato pritisk popustimo) z namenom, da premaknemo embolus v manjšo žilo), razmislimo o aplikaciji gliceril trinitrata sublingvalno in apliciramo 500 mg acetazolamida za zmanjšanje znotrajočesnega pritiska (9). Študije si glede varnosti omenjenih metod niso povsem enotne (29, 30). Zdravljenje z rekombinantnim tkivnim aktivatorjem plazminogena (rTPA) je ob potrjeni diagnozi indicirano v prvih 90 minutah, a le če je bolnik brez kontraindikacij za omenjeno terapijo. Pri nepopolni okluziji se terapevtsko okno podaljša na 6 ur (28).

Arteritična ishemična optična nevropatija

Arteritična ishemična optična nevropatija (gigantocelični arteritis, GCA) najpogosteje nastane kot posledica vnetja posteriornih ciliarnih arterij in se kaže z nenadno nebolečo izgubo vida, ki bo sprva enostranska, vendar lahko hitro postane obojestranska. Bolniki so običajno starejši od 55 let. Tožijo za novonastalim glavobolom, občutljivostjo skalpa (na primer ob česanju), bolečinami ob žvečenju, v proksimalnih mišicah in sklepih, ob tem imajo lahko vročino in hujšajo (17). Ob sumu na GCA odvzamemo kri za laboratorijske preiskave (sedimentacija in CRP bosta običajno povišana, ni pa nujno) in pacienta napotimo k oftalmologu, lahko pa tudi k revmatologu za UZ temporalni arterij (9).

Akutno boleče pordelo oko

Herpes Zoster oftalmicus

Herpes zoster (pasavec) je posledica reaktivacije latentne okužbe z virusom *varicella zoster* (VZV). Je pogosta bolezen, saj ga razvije skoraj vsaka tretja oseba na svetu, večina obolelih pa je v osnovi brez znanih motenj imunosti (2). Če virus zajame oftalmično vejo n. trigeminusa (v 10–20 % primerov reaktivacij), to imenujemo herpes zoster oftalmicus (HZO) (31). Očesna simptomatika je lahko sicer prisotna tudi v primerih prizadetosti maksilarne veje n. trigeminusa (2).
Tipično se bolezen začne z nekajdnevnimi splošnimi prodromalnimi simptomi, kot so utrujenost, povišana telesna temperatura, slabost in glavobol. Na dermatomu prizadetega živca bo lahko prisotno srbenje, mravljinčenje ter bolečina različnega trajanja, kvalitete in intenzitete. Temu sledi

pojav eritematoznih področij z makulopapularnimi kožnimi izpuščaji, ki bodo spominjala na spremembe pri celulitisu ali kontaktnem dermatitisu. Spremembe bodo običajno enostranske in ne bodo segale preko mediane ravnine, kar je ena pomembnejših razlik v primerjavi z okužbo s *herpes simpleks* virusom (HSV). Približno 24 ur kasneje se pojavijo prve mehurčaste spremembe, ki se v naslednjih dneh hitro širijo. Sčasoma mehurčki preidejo v pustule, ki nato počijo, se zabrazgotinijo in v roku 2–3 tednov posušijo. Od očesne simptomatike bo izstopal edem zgornjih in spodnjih vek, ki se pogosto razširi tudi na drugo stran obraza, mehurčkaste spremembe pa običajno ostanejo omejene zgolj na eno stran in samo na zgornjo veko. Prizadetost vrha nosu, t.i. Hutchinsonov znak, je močan napovedni dejavnik za razvoj očesnega vnetja in denervacijo roženice (2), vendar pa odsotnost kožnih sprememb ne izključuje prizadetosti očesa (32). Drugi zapleti herpes zoster oftalmicus so blefaritis, konjunktivitis, episkleritis, skleritis … (2).
S protivirusnimi zdravili vplivamo predvsem na kužnost bolnikov, omilimo zaplete in zmanjšamo pojavnost postherpetične nevralgije. Pojavnost poznih očesnih zapletov zmanjšajo za kar 50 %. Klasično se pasavec zdravi z aciklovirjem 800 mg 5-krat na dan 7–10 dni, vedno bolj pa so aktualne tudi novejše sheme, v katerih se priporoča valaciklovir 1 g 3-krat dnevno ali famciklovir 250–500 mg 3-krat dnevno. Pomembno je, da z zdravljenjem začnemo najkasneje 72 ur po nastanku kožnih sprememb. Poleg usmerjenega zdravljenja je pomembno še simptomatsko zdravljenje, ki vključuje skrb za ohranjanje suhe kože in preprečevanje okužb kože (2). V primerih prisotnega Hutchinsonovega znaka, obsežnih sprememb na zgornji veki, pordelega očesa ter višje starosti ali imunokompromitiranosti pacienta je potrebno razmisliti o napotitvi pacienta k specialistu (32).

Keratitis

Keratitis je vnetje roženice, ki je najpogosteje posledica bakterijske okužbe, lahko pa so vzroki tudi neinfekcijski. Klinična slika vključuje pordelo oko, zmerno do hudo očesno bolečino, fotofobijo, zmanjšano ostrino vida, izcedek in nenadno slabo prenašanje kontaktnih leč. Pri pregledu bomo opažali belkast infiltrat roženice. Zdravljenje keratitisa je v domeni specialista oftalmologa (17). Posebno smo pozorni pri obravnavi bolnikov, ki uporabljajo kontaktne leče, saj je njihova uporaba dejavnik tveganja za nastanek keratitisa, zato te bolnike ob težavah s »pordelim očesom« prej usmerimo k oftalmologu.

Endoftalmitis

Endoftalmitis predstavlja bakterijsko ali glivično okužbo očesa, vključno s steklovino in prekatno vodko. Najpogosteje se pojavi po operaciji sive mrene ali aplikaciji intravitrealnih injekcij, lahko pa tudi po odprti poškodbi zrkla ali kot zaplet keratitisa. Redkejši je endogeni endoftalmitis, ki se lahko razvije po hematogeni poti, ob tem ima bolnik tudi sistemske znake okužbe. Kaže se z bolečino, pordelostjo zrkel, hipopionom, slabšo ostrino vida, klinična slika pa se praviloma razvije šele nekaj dni po vzročnem dogodku. Potrebna je takojšnja napotitev k oftalmologu, kjer se opravi odvzem vzorcev ter aplikacija terapevtskih substanc intravitrealno, v težjih primerih pa tudi urgentna vitrektomija (33).

Akutni glavkomski napad

Akutni glavkomski napad nastane kot posledica nenadno povišanega očesnega tlaka ob akutni zapori zakotja in s tem motene drenaže očesne vodke v Schlemmov kanal (9). Pacient bo navajal očesno bolečino, barvne haloje okrog izvorov svetlobe, čelni glavobol, slabost in bruhanje (17). Pri pregledu bomo ugotavljali zmanjšanje vidne ostrine, povišan intraokularni tlak (50–80 mmHg),

pordelo oko, edem roženice, plitev sprednji prekat, nereaktivno, srednje dilatirano in ovalno razobličeno zenico (2). Pomembno je čimprejšnje znižanje očesnega tlaka, sicer lahko pride do nepovratne okvare vida. Bolnik potrebuje čimprejšnjo obravnavo pri oftalmologu (9).

Akutni dakriocistitis

Akutni dakriocistitis je okužba solzne vrečke, ki običajno sledi obstrukciji solznih kanalov. Kaže se z bolečo, pordelo in slabo vtisljivo oteklino ob medialnem očesnem kotu. Ob pritisku na solzno vrečko iz solzne luknjice izteka gnojen izloček. Potrebno je čimprejšnje antibiotično zdravljenje, analgezija ter razmislek o inciziji in drenaži (17).

Akutno neboleče pordelo oko

Konjunktivitis

Konjunktivitis pomeni vnetje očesne veznice, za katerega je značilno konjuktivalno draženo zrklo z izcedkom ter v določenih primerih oteklina veznice in vek (34). Glede na trajanje ločimo akutni, hiperakutni in kronični konjunktivitis (35), glede na vzrok pa infekcijske (bakterijske in virusne) ter neinfekcijske (alergijske, toksične in nespecifične) konjunktivitise. Med infekcijskimi vzroki pri otrocih prevladujejo predvsem bakterijski, pri odraslih pa virusni povzročitelji (36). Pomembno je, da znamo ločiti med različnimi vrstami konjunktivitisa, saj se različne oblike različno zdravijo, prav tako pa ne smemo pozabiti tudi na ostale možne diagnoze, ki se kažejo s klinično sliko pordelega očesa (37).

Virusni konjunktivitisi

Najpogostejša oblika infekcijskega konjunktivitisa je virusni konjunktivitis, ki je v 65–90 % posledica okužbe z različnimi serotipi adenovirusa, okužbe z drugimi virusi (virus herpes simpleks, VZV in enterovirusi) so redkejše (37). Običajno se pojavi enostransko ter se nato hitro (v 1–2 dneh) razširi na drugo oko ali pa je že v začetku obojestranski. Spremljajo ga simptomi in znaki virusne okužbe (vročina, boleče žrelo), lahko pa je tudi povsem izolirana najdba. Je visoko nalezljiv, prenaša se preko kontaminiranih izločkov in okuženih predmetov. Pacient bo navajal predvsem pekoč občutek, občutek polnega očesa, tujka ali peska in fotofobijo. Ob pregledu bomo ugotavljali pordele veznice, obilno solzenje, tipno povečano predušesno bezgavko (34, 37), tarzalna veznica (predvsem spodnja) bo lahko folikularno spremenjena (3).
Najtežja oblika adenovirusnega konjunktivitisa je keratokonjunktivitis, ki se lahko pojavlja v epidemijah ali zgolj v posameznih primerih. Že v 24 urah se poleg tipičnih simptomov virusnega konjunktivitisa razvijejo še intraepitelni infiltrati roženice, ki jim sledijo petehialne krvavitve veznice, gnojen izcedek in membrane tarzalnih veznic (38), ki poslabšajo ostrino vida. Razvije se lahko tudi keratitis (3).
Adenovirusni konjunktivitis zdravimo simptomatsko z uporabo umetnih solz, hladnih obkladkov in topičnih antihistaminikov (3). Topični in peroralni virostatiki se niso izkazali za učinkovite (39, 40). Pomembna je skrb za preprečevanje širjenja okužbe (3). Ob sumu na herpetični konjunktivitis je na voljo ganciklovir gel kot zdravilo izbora, nanašamo ga 5-krat na dan 7 dni (34).
Adenovirusni konjunktivitis je visoko nalezljiv, zato svetujemo, da bolnik dobro skrbi za higieno in si z družinskimi člani ne deli brisač ipd.

Bakterijski konjunktivitisi

Najpogostejši povzročitelji bakterijskega konjunktivitisa so pri odraslih stafilokoki, pri otrocih pa pnevmokoki in gram negativni bakteriji *Moraxella catarrhalis* in *Haemophilus influenze*. Pri nosilcih kontaktnih leč je potrebno vedno pomisliti še na *Pseudomonas aeruginosa*. Običajno se bakterijski konjunktivitis začne enostransko (34, 41. Bolniki zjutraj opazijo zlepljeno oko in gnojav izcedek gostejše konsistence (2). Ob pregledu opazimo pordelo oko s petehijami in hemozo. Pomembno je, da smo pozorni na sledi gnojavega in zasušenega izcedka na robovih vek in v očesnih kotičkih, kjer se gnojav izcedek v nekaj minutah obnovi, tudi ko oko obrišemo. To je pomembna razlika glede na virusni in alergijski konjunktivitis, pri katerih ob robovih vek in v očesnih kotičkih po brisanju ne najdemo vztrajajočega in spontanega pojavljanja gnoja. Bakterijski konjunktivitis je visoko nalezljiv in se prenaša preko okuženih izločkov in kontaminiranih površin (42).
Posebna oblika bakterijskega konjunktivitisa je hiperakutni konjunktivitis, ki ga povzročata *Neisseria gonorrhoeae* in *Neisseria meningitidis*. Inkubacijska doba je 3–5 dni pri odraslih in 1–5 dni pri novorojenčkih. Praviloma se pri odraslih bakterija na oči prenese iz genitalij preko kontaminiranih rok. Tipično imajo ti pacienti tudi simptome okužbe sečil (39, 43). Klinična slika se razvije hiperakutno (v manj kot 24 urah). Ob pregledu pri takem bolniku najdemo obilen gnojav izcedek, hitro napredujočo rdečino, palpatorno občutljivost zrkla, hemozo, papile na tarzalnih veznicah, psevdomembrane, oteklino veke in povečane predušesne bezgavke. Ker lahko okužba z omenjeno bakterijo povzroči predrtje roženice in globokih tkiv, zahteva nujno oftalmološko obravnavo in predstavlja nujno stanje (43).
Posebna entiteta bakterijskega konjunktivitisa je še klamidijski konjunktivitis, ki se razvija subakutno (več tednov), in ga povzročajo specifični serotipi *Chlamydia trachomatis*. Večkrat imajo pacienti ob tem še asimptomatsko okužbo sečil. V klinični sliki izstopa enostranski, občasno obojestranski folikularni konjunktivitis, ki se slabo odziva na antibiotično terapijo. (34, 44, 45)
Pri klinični sliki akutnega bakterijskega konjunktivitisa predpišemo topični antibiotik. Zdravila prve izbire so azitromicin susp. 3 dni 2-krat dnevno ali tobramicin v raztopini ali mazilo 5–7 dni 4-krat dnevno (34). V primeru, da ima pacient blag bakterijski konjunktivitis, a simptomi vztrajajo kljub terapiji, ga napotimo k oftalmologu pod stopnjo nujnosti zelo hitro. Klamidijski konjunktivitis zdravimo sistemsko z azitromicinom v odmerku 500 mg na dan 6 dni. Potrebno je zdraviti tudi spolne kontakte. Konjunktivitis, ki ga povzroča *Neisseria,* zdravimo s topičnimi antibiotiki ter sistemsko s ceftriaksonom v odmerku 1 g intramuskularno in azitromicinom v odmerku 1 g peroralno za zdravljenje pogosto pridružene klamidijske okužbe. (34, 3)
Bolnika napotimo k oftalmologu v primerih vztrajanja simptomov, zmanjšanja ostrine vida, znakih ali sumih na keratitis in ob zmerni do hudi očesni bolečini, ki kljub ukrepom ne popusti (34).

Alergijski konjunktivitis

Najpogostejši neinfekcijski konjunktivitis je alergijski konjunktivitis, pri katerem gre za IgE odgovor na alergene iz okolja. Najpogosteje nastane akutno, po stiku z alergenom (3). Prizadene predvsem mlajše odrasle, simptomi pa se z leti blažijo (34). Bolniki z alergijskim konjunktivitisom navajajo predvsem srbečico, ki se s praskanjem še poslabša, solzenje, občutek tujka in peska v očeh, občutljivost na svetlobo, lahko imajo tudi simptome in znake alergijskega rinitisa. Ob pregledu ugotavljamo pordelost zrkel, oteklino in pordelost vek ter hemozo (34, 46). Diagnozo potrdimo ob prisotnosti obojestranske difuzne pordelosti zrkel, vodenega ali mukoznega izločka in potrjeni povezanosti z izpostavljenostjo znanemu alergenu. Posebna oblika alergijskega konjunktivitisa je gigantopapilarni konjunktivitis, kjer je prizadeto zgolj eno oko in nastane kot posledica lokalnega mehanskega draženja, ponavadi s kontaktno lečo (34). Pomembno je, da alergen prepoznamo in ga odstranimo, če je to le mogoče. Pri blagem alergijskem konjunktivitisu zadostuje že izpiranje oči s

fiziološko raztopino ali uporaba umetnih solz, ki razredčijo koncentracijo alergena, ki je v stiku z veznico. Pri izrazitejši obliki lahko dodamo tudi stabilizatorje mastocitov in antihistaminike (olopatadin ali ketotifen 2-krat dnevno). Slednje naj oseba prejema vsaj nekaj tednov. Pri hujših oblikah lahko dodamo blag topični kortikosteroid. Uporaba peroralnih antihistaminikov je smiselna v primeru, da ima oseba tudi sistemske simptome alergije (34, 3).

Tabela 2: **Vrste konjunktivitisov in njihove značilnosti** (3)

	Virusni konjunktivitis	**Bakterijski konjunktivitis**	**Alergijski konjunktivitis**
Osrednji simptom	rdečina, solzenje, draženje	rdečina, zlepljeno oko, draženje	rdečina, srbečica, otekanje
Nastanek	akutno	akuten/hiperakuten	akutno/subakutno/ ponavljajoč se
Eno-/obojestranski	eno- /obojestranski	eno- /obojestranski	obojestranski
Vidna ostrina	nespremenjena/blago zmanjšana ob izcedku (fotofobija in zmanjšana VO → keratitis?)		
Hx	znan kontakt	znan kontakt	atopija; izpostavljenost alergenu
Izcedek	voden	gnojen	voden
Hemoza	zmerna	blaga	huda
Tarzalna veznica	folikli	papile	papile
Tipna predušesna bezgavka	pogosto	občasno	ne

Blefaritis

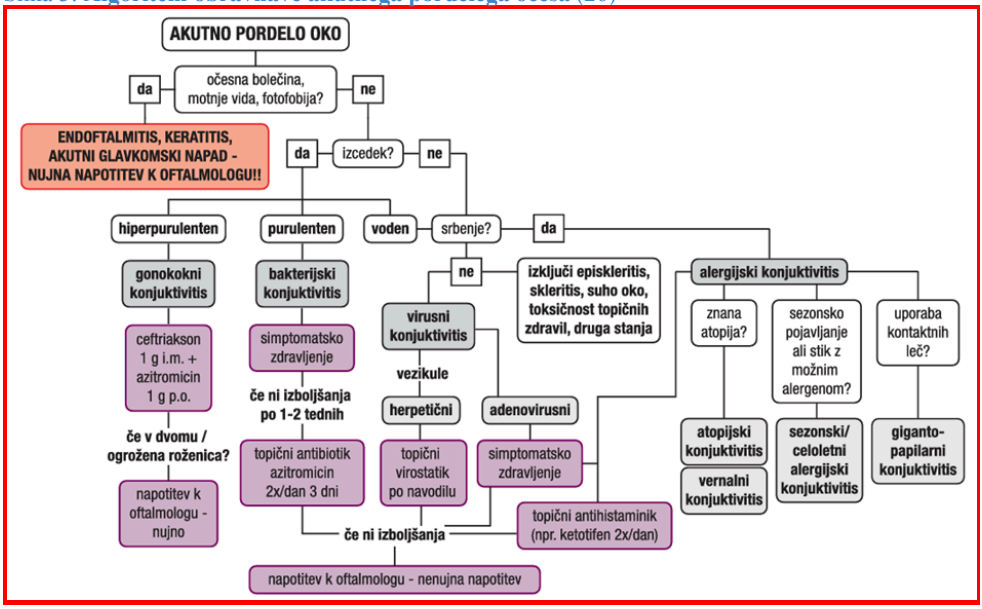
Različne bolezni lahko vodijo v kronično vnetje robov vek, ki ga imenujemo blefaritis (3). Glede na površino, ki je prizadeta, ločimo med anteriornim in posteriornim blefaritisom. Anteriorni vključuje predvsem vnetje površin okrog korenov trepalnic in je največkrat seboroične ali stafilokokne etiologije. Posteriorni pa je običajno posledica disfunkcije Meibomovih žlez in sprememb v njihovih izločkih. Ker je anteriorni pogosteje povezan z infektivnimi vzroki, je bolj odziven na poskuse zdravljenja kot posteriorni blefaritis (2).
V klinični sliki največkrat opazimo simetrično prizadetost obeh očes. Pacienti navajajo srbenje, dražeč in žgoč občutek v očeh ter na robovih vek, pordele oči in veke, zlepljene trepalnice, posušene izločke in kruste na trepalnicah, zamegljen vid in fotofobijo (34, 47). Posebnost blefaritisa je tudi izmenjevanje obdobij remisije in poslabšanja simptomov, pri čemer so simptomi običajno najhujši zjutraj in se čez dan ublažijo, razen pri osebah, ki imajo sindrom suhega očesa in se simptomi slabšajo čez dan. Odvisno od vrste blefaritisa in njegove etiologije so najdbe ob pregledu oči lahko zelo raznolike. Najdemo lahko pordele robove vek, s tršimi luskami in krustami prekrite korene trepalnic, blago konjuktivalno injekcijo zrkla, zamašena izvodila Meibomovih žlez in napolnjenost le-teh (2).
Zdravljenje kroničnega blefaritisa je usmerjeno v lajšanje simptomov. Najučinkovitejši ukrep je redno suho gretje, masaža in toaleta vek. Predpišemo lahko tudi Chloramphenicol mazilo, ki se ga nanaša 2-krat na dan 2 tedna na mesta izraščanja trepalnic. Ker vnetje vek lahko vodi do sprememb v sestavi solz in posledično do simptomov suhega očesa, lahko pacientom dodatno svetujemo tudi

uporabo umetnih solz (22). Če se stanje kljub terapiji ne izboljšuje, osebo pod stopnjo hitro ali redno napotimo na obravnavo k oftalmologu (26).

Halacij

Halacij je lipogranulomatozno vnetje, ki nastane ob zapori izvodil Meibomovih žlez. Kaže se kot neboleča, elastična, vozličasta sprememba globje v veki. Ker je etiologija vnetja neinfektivna, zdravljenje z antibiotiki ni indicirano. Namesto tega se svetuje suho gretje 5–10 min 3–6-krat na dan ter čiščenje in masaža vek (48). V primeru akutnega vnetja lahko predpišemo fiksno kombinacijo topičnega mazila in antibiotika v obliki kapljic, ne pa tudi topičnega mazila, saj lahko slednji žleze le dodatno zamaši. V večini primerov se halacij spontano resorbira, v primeru vztrajanja težav dlje kot en mesec pa je smiselna napotitev k oftalmologu pod stopnjo nujnosti hitro (26).

Slika 3: **Algoritem obravnave akutnega pordelega očesa** (26)



Povzeto po Zloženki Ješetov dan 2023. Objavljeno z dovoljenjem avtorja.

Preseptalni in orbitalni celulitis

Orbitalni septum je fibrozna struktura, ki se razteza od periosta orbite do tarzalne plošče veke in predstavlja anatomsko oviro širjenju okužb s področja kože in podkožnega tkiva v orbito. Kadar vnetje zajema strukture, locirane anteriorno od orbitalnega septuma, govorimo o preseptalnem celulititisu, ki samo po sebi ni nujno stanje. Ker pa preseptalni celulitis lahko napreduje do redkejšega orbitalnega celulitisa, ki pomeni vnetje mehkih struktur za orbitalnim septumom, to pa je življenje ogrožujoče, je pomembno, da poznamo značilnosti obeh (49).

Preseptalni celulitis večinoma prizadene otroke in predstavlja zaplet vnetja obnosnih votlin, zgornjih dihal, hordeola ali dakriocistitsa, ali pa se razvije po poškodbi, piku žuželke oz. po kirurškem posegu. Najpogosteje gre za bakterijsko vnetje s stafilokoki in streptokoki. V klinični sliki izstopajo

enostranska oteklina, rdečina, bolečina v predelu zgornje in/ali spodnje veke, zrklo je bledo ali samo blago konjunktivalno draženo, bolnik ima lahko tudi vročino. Pomembno je, da ob pregledu ne opažamo znakov, ki kažejo na vpletenost znotrajočesnih struktur, kar pomeni, da ne najdemo proptoze zrkla in omejene bulbomotorike, vidna ostrina ter barvni vid pa sta prav tako ohranjena, saj je optični živec neprizadet (3). Odrasle z blagim preseptalnim celulitisom brez sistemskih znakov zdravimo ambulantno pod skrbnim nadzorom (50, 51). Antibiotik izbire je amoksicilin s klavulansko kislino. V primeru, da se po 24 urah stanje ne izboljša, je bolnika potrebno sprejeti v bolnišnico, uvesti intravenozno antibiotično zdravljenje in opraviti CT za izključitev orbitalne okužbe. Intravenozno z antibiotiki zdravimo tudi otroke in odrasle s preseptalnim celulitisom in prisotnimi sistemskimi znaki okužbe (50, 51, 52, 53).
Tudi orbitalni celulitis je lahko povezan z vnetjem obnosnih votlin (največkrat z etmoidalnim sinuzitisom), poškodbami in kirurškimi posegi (3) ter je prav tako pogostejši pri otrocih (54, 55). Bolnik je običajno hudo prizadet, ima vročino, bolečino, slabše vidi. V somatskem statusu poleg otekline vek izstopajo palpatorna občutljivost in pordelost zrkla, lahko sta prisotni hemoza in proptoza, bulbomotorika je boleča in omejena, bolnik lahko navaja dvojne slike. V primerih, ko se vnetje razširi tudi na optični živec, pride do poslabšanja vidne ostrine in barvnega vida ter do pojava RAPD. Pozorni moramo biti predvsem, da ne spregledamo znakov razvijajoče se sepse. Orbitalni celulitis se lahko zaplete s periorbitalnim abscesom, trombozo kavernoznega sinusa in drugimi znotrajlobanjskimi zapleti (3). Potrebno je slikovno diagnosticiranje in zdravljenje z intravenskimi antibiotiki – amoksicilin s klavulansko kislino, v primeru alergije klindamicin (50, 51, 52, 53). Bolnik mora biti sprejet v bolnišnico. V primeru neodzivnosti na antibiotično zdravljenje ali pojav zapletov je včasih potrebno tudi kirurško zdravljenje (50, 54, 55).

Tabela 3: **Razlike med preseptalnim in orbitalnim celulitisom** (3)

	Proptoza	Bulbomotorika	VA	RAPD
Preseptalni celulitis	odsotna	normalna	normalna	odsoten
Orbitalni celulitis	prisotna	boleča in omejena	v hudih primerih zmanjšana	v hudih primerih prisoten

Hornerjev sindrom

Hornerjev sindrom se pojavi ob prizadetosti simpatičnega živčevja očesa. Kaže se z navideznim endoftalmusom, miozo in občasno unilateralno anhidrozo. Endoftalmus je zgolj navidezen, saj je posledica blage ptoze veke (1–2 mm) zaradi oslabelosti Müllerjeve mišice in hkratnega dviga spodnje veke zaradi oslabelosti spodnje tarzalne mišice. Akutno nastal in boleč Hornerjev sindrom je značilen za disekcijo karotidne arterije, potrebna je takojšnja napotitev k nevrologu. (2)

Zaključek

Pojavnost težav na področju oči je v splošni populaciji relativno velika, a gre v večini primerov za povsem nenevarna stanja. Strokovna obravnava bolnikov, ki se začne že na primarni ravni ter po potrebi ustrezna napotitev bolnikov na sekundarno in terciarno raven, so ključnega pomena za to, da prav vsak bolnik dobi zdravstveno oskrbo, ki si jo zasluži in takrat, ko jo potrebuje. V spodnji tabeli so navedene stopnje napotitev posameznih diagnoz, ki predstavljajo dobro strokovno oporo pri odločanju. (26)

Slika 4: **Stopnje napotitev posameznih diagnoz** (26)

URGENTNA NAPOTITEV – TAKOJ	URGENTNA NAPOTITEV – ISTI DAN (V 24 URAH)	NAPOTITEV V ENEM DO DVEH TEDNIH (ZELO HITRO)	NAPOTITEV V NEKAJ MESECIH (HITRO)
• KEMIČNA IN TERMIČNA POŠKODBA OČESA • ODPRTA POŠKODBA OČESA • NENADNA IZGUBA VIDA V ZADNJIH 24 URAH • HUDO OČESNO VNETJE S POSLABŠANJEM VIDA (ENDOFTALMITIS, KERATITIS) • POŠKODBA ORBITE • CELULITIS ORBITE • AKUTNI GLAVKOMSKI NAPAD • PRIZADETOST III. MOŽGANSKEGA ŽIVCA S PRIZADETOSTJO ZENICE • HORNERJEV SINDROM (PTOZA, MIOZA) Z GLAVOBOLOM IN BOLEČINO V VRATU • NEKROTIZIRAJOČI FASCIITIS	• tujek na roženici ali pod veznico, ki ga ni mogoče odstraniti v splošni ambulanti • laceracija vek • akutni dakriocistitis • herpetični keratitis ali keratouveitis • odstop/raztrganina mrežnice • krvavitev v steklovino • izrazito nenadno poslabšanje vida, ki traja več kot 24 ur • pareza VI. možganskega živca • svetlobna poškodba • erozija • očesno vnetje pri uporabnikih kontaktnih leč • hifema • iritis	• entropij/ektropij z defekti na roženici • trihiaza, ki povzroča defekte na roženici • nevtisljiva solzna vrečka • proptoza, ki jo spremlja zmanjšana vidna ostrina ali keratopatija • vnetje orbite (razen celulitisa) • konjunktivitis, ki se kljub zdravljenju ne izboljšuje • virusni keratokonjunktivitis • dvojni vid • episkleritis, skleritis • odstop steklovine • optični nevritis • hud infektivni konjunktivitis • zapora mrežničnih ven • proliferativna diabetična retinopatija	• kronične očesne bolezni s postopnim slabšanjem vida, kontrolni pregled diagnostično že opredeljenih motenj in motnje refrakcije • diabetična retinopatija • glavkom • distrofije • kronična vnetja, suhe oči • presbiopija, keratokonus • katarakta pri odraslem • alergijski konjunktivitis • blag do zmeren konjunktivitis • blefaritis • halacij • suho oko

Povzeto po Zloženki Ješetov dan 2023. Objavljeno z dovoljenjem avtorja.

Reference

1. Gardiner MF. Overview of eye injuries in the emergency department. In: Edited by S.B. Torrey, D.S. Jacobs, editors. UpToDate. [internet]. Waltham Mass.: UpToDate; 2023 [cited 2023 Jul]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-eye-injuries-in-the-emergency-department?sectionName=INJURY+CLASSIFICATION.
2. Salmon JF. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach. 9th ed. Edinburgh: Elsevier; 2020. p. XIII, 941.
3. Denniston AKO, Murray PI. Oxford handbook of ophthalmology. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2018. p. XL, 1204
4. Šurlan Popović K. Radiološka obravnava poškodb orbit. Očesne poškodbe: izbrana poglavja iz oftalmologije. Očesna klinika, Univerzitetni klinični center; 2017. p. 7–15.
5. Winegar BA, Gutierrez JE. Imaging of Orbital Trauma and Emergent Non-traumatic Conditions. Neuroimaging Clin N Am. 2015 Aug;25(3):439-56. doi: 10.1016/j.nic.2015.05.007.
6. Thylefors B. Epidemiological patterns of ocular trauma. Aust N Z J Ophthalmol. 1992 May;20(2):95-8. doi: 10.1111/j.1442-9071.1992.tb00718.x.
7. Kuhn F, Morris R, Witherspoon CD, et. al. A standardized classification of ocular trauma. Ophthalmology. 1996 Feb;103(2):240-3. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30710-0.
8. Globočnik Petrovič M. Poškodbe očesa. Očesne poškodbe: izbrana poglavja iz oftalmologije. Očesna klinika, Univerzitetni klinični center; 2017. p. 59–69.
9. Wyatt JP, Illingworth RN, Graham CA, et al. Oxford Handbook of Emergency Medicine. 4th ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2016.
10. Hoffstetter P, Schreyer AG, Schreyer CI, et. al. Multidetector CT (MD-CT) in the diagnosis of uncertain open globe injuries. Rofo. 2010 Feb;182(2):151-4. doi: 10.1055/s-0028-1109659.

11. Arey ML, Mootha VV, Whittemore AR, et. al. Computed tomography in the diagnosis of occult open-globe injuries. Ophthalmology. 2007 Aug;114(8):1448-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.051.
12. Gornik A, Steblovnik T. Rdeče oko – keratitis, uveitis, skleritis, glavkomski napad in podveznična krvavitev s potencialnimi poškodbami. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2023. p. 112–150.
13. Thompson CG, Griffits RK, Nardi W, et. al. Penetrating eye injuries in rural New South Wales. Aust N Z J Ophthalmol. 1997 Feb;25(1):37-41. doi: 10.1111/j.1442-9071.1997.tb01273.x.
14. Heath Jeffery RC, Dobes J, et. al. Eye injuries: Understanding ocular trauma. Aust J Gen Pract. 2022 Jul;51(7):476-482. doi: 10.31128/AJGP-03-21-5921.
15. Greven CM, Engelbrecht NE, Slusher MM, et. al. Intraocular foreign bodies: management, prognostic factors, and visual outcomes. Ophthalmology. 2000 Mar;107(3):608-12. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00134-7.
16. Urbančič M. Tope poškodbe očesa. Očesne poškodbe: izbrana poglavja iz oftalmologije. Očesna klinika, Univerzitetni klinični center; 2017. p. 71–83.
17. Gervasio KA, Peck TJ. The Wills Eye Manual Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022.
18. Drnovšek-Olup B. Poškodbe vek. Očesne poškodbe: izbrana poglavja iz oftalmologije. Očesna klinika, Univerzitetni klinični center; 2017. p. 25–32.
19. Jones LT, Wobig JL. Surgery of the eyelids and lacrimal system. Birmingham, Ala: Aesculapius Pub; 1976.
20. Drnovšek-Olup B, Novinec E. Zdravljenje kemičnih poškodb očesa = Treatment of chemical burns of the eye. Zdravniški vestnik [Internet]. 2005 [cited 2023 Jul];74(10):583–587. Available from: http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-BBKOTGHZ.
21. Zaletel P. Priporočena obravnava nujnih stanj na primarni ravni. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2023. p. 324–335.
22. Ahmed F, House RJ, Feldman BH. Corneal Abrasions and Corneal Foreign Bodies. Prim Care. 2015 Sep;42(3):363-75. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.004.
23. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004 Aug;242(8):690-8. doi: 10.1007/s00417-004-0980-1.
24. Univerzitetni klinični center Ljubljana [internet]. Ljubljana: Očesna klinika: Odstop steklovine; 2022 Nov 17 [cited 2023 Jul]; Available from: https://www.kclj.si/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/ocesna_klinika/ocesna_stanja_in_bolezni/informativne_brosure.
25. Sultan ZN, Agorogiannis EI, Iannetta D, et. al. Rhegmatogenous retinal detachment: a review of current practice in diagnosis and management. BMJ Open Ophthalmol. 2020 Oct 9;5(1):e000474. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000474. Erratum in: BMJ Open Ophthalmol. 2021 Mar 14;6(1):e000474corr1.
26. Združenje oftalmologov Slovenije [internet]. Ljubljana: Združenje oftalmologov Slovenije: Izbrana poglavja iz oftalmologije - Ješetov dan; 2023 [cited 2023 Jul]; Available from: https://www.zos-szd.si/doc2/zborniki/jesetov_dan_2023_zbornik_zlozenka.pdf
27. Mekjavić JP. Akutno poslabšanje vida. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2023. p. 186–200.

28. Hawlina M. Nenadne in prehodne izgube vida. Nevrooftalmologija in distrofije mrežnice: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2021. p. 90–100.
29. Zupan M. Indikacije in protokol trombolize pri zapori centralne mrežnične arterije. Nevrooftalmologija in distrofije mrežnice: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2021. p. 101–117.
30. Arnold AC. Urgent Evaluation of the Patient With Acute Central Retinal Artery Occlusion. Am J Ophthalmol. 2018 Dec;196:xvi-xvii. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.033.
31. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, et. al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine (Baltimore). 1982 Sep;61(5):310-6. doi: 10.1097/00005792-198209000-00003.
32. Zaal MJ, Völker-Dieben HJ, D'Amaro J. Prognostic value of Hutchinson's sign in acute herpes zoster ophthalmicus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003 Mar;241(3):187-91. doi: 10.1007/s00417-002-0609-1.
33. Durand ML. Endophthalmitis. Clin Microbiol Infect. 2013 Mar;19(3):227-34. doi: 10.1111/1469-0691.12118.
34. Štunf Š. Rdeče oko – očesna površina in konjunktivitis. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2023. p. 92–111.
35. Mannis MJ, Plotnik RD. Bacterial conjunctivitis. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. Duanes Ophthalmology on CD-ROM. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
36. Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, et. al. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea and External Disease Panel. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2019 Jan;126(1):P94-P169. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.020.
37. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. JAMA. 2013 Oct 23;310(16):1721-9. doi: 10.1001/jama.2013.280318. Erratum in: JAMA. 2014 Jan 1;311(1):95. Dosage error in article text.
38. Atanasovska Velkovska M. Adenovirusni keratokonjunktivitis. Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2018. p. 171–183
39. Kovač L. priporočena obravnava pogostih očesnih bolezni na primarni ravni. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2023. p. 305–323.
40. Woodland RM, Darougar S, Thaker U, et. al. Causes of conjunctivitis and keratoconjunctivitis in Karachi, Pakistan. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992 May-Jun;86(3):317-20. doi: 10.1016/0035-9203(92)90328-a.
41. Sridhar MS, Sharma S. Microsporidial keratoconjunctivitis in a HIV-seronegative patient treated with debridement and oral itraconazole. Am J Ophthalmol. 2003 Oct;136(4):745-6. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00391-x.
42. Friedlaender MH. A review of the causes and treatment of bacterial and allergic conjunctivitis. Clin Ther. 1995 Sep-Oct;17(5):800-10; discussion 779. doi: 10.1016/0149-2918(95)80058-1.
43. Wan WL, Farkas GC, May WN, et. al. The clinical characteristics and course of adult gonococcal conjunctivitis. Am J Ophthalmol. 1986 Nov 15;102(5):575-83. doi: 10.1016/0002-9394(86)90527-1.
44. Carta F, Zanetti S, Pinna A, et. al. The treatment and follow up of adult chlamydial ophthalmia. Br J Ophthalmol. 1994;78(3):206-8. doi: 10.1136/bjo.78.3.206.
45. Zar HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. Paediatr Drugs. 2005;7(2):103-10. doi: 10.2165/00148581-200507020-00003.

46. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, et. al. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. Ophthalmology. 2006 Apr;113(4):526-30. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.063.
47. Skuta GL, Cantor LB, Cioffi GA, et al. American Academy of Ophthalmology Basic Clinical Science Course: External Disease and Cornea. San Francisco CA: American Academy of Ophthalmology; 2013;44-50, 58–66.
48. Pompe ™. Očesna stanja pri otroku, ki zahtevajo napotitev k oftalmologu. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2023. p. 251–274.
49. Možina M. Očesna bolečina in bolečina v periokularnem predelu. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2023. p. 156–176.
50. Turel G. Antibiotično zdravljenje orbitalnih okužb. Zbornik Bolezni orbite. Očesna klinika, Univerzitetni klinični center; 2016. p. 81–88.
51. Durand ML. Periocular infections. 8th ed. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Duglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases. Phyladelphia: Elsevier; 2015. p. 1432-8.
52. Gappy C, Archer SM, Barza M. Orbital cellulitis. In: Edited by M.S. Edwards, M.L. Durand, D. S. Jacobs, editors. UpToDate. [internet]. Waltham Mass.: UpToDate; 2023 [cited 2023 Jul]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/orbital-cellulitis?search=orbital%20cellulitis&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1.
53. Harris GJ. Subperiosteal abscess of the orbit: age as a factor in the bacteriology and response to treatment. Ophtalmology. 1994; 101: 585-95.
54. Hawlina G. Orbitalne okužbe in vnetja = Orbital infections and inflammations. Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v oftalmologiji = Nurses and Midwives Association of Slovenia - Association of Professional Societies of Nurses, Midwives and Health Technicians, Slovenia, Professional Group of Nurses and Health Technicians in Ophthalmology; 2019. p. 35–40.
55. American Academy of Ophthalmology. Orbit, Eyelids, and Lacrimal System. Basic and clinical science course. San Francisco: AAO; 2016.

Delirij in agitiranost

Avtor: **Zala Tomaževič Jazbinšek**[1], dr. med.
1) Urgentni center, SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, Jesenice 4270

*Mentor: **Andrej Hohnec**[2], dr. med., spec. urgentne medicine*
2) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor 2000

*Recenzent: **Marko Saje**[3], dr. med., spec. psihiatrije*
3) Enota za intenzivno psihiatrično terapijo, Center za klinično psihiatrijo, UPK Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

Uvod

Delirij je akutna duševna motnja, za katero so značilne kvalitativne motnje zavesti, fluktuirajoč potek ter motnje orientacije, spomina, mišljenja in vedenja. Je posledica drugega zdravstvenega stanja, ki zmoti homeostazo pacienta v fragilnem stanju. Pogostejši je med starejšimi pacienti, kot komplikacija v poteku zdravljenja, ki vpliva na poslabšanje telesnega in duševnega statusa, daljša ležalno dobo ter je pogosto vzrok za slabšo prognozo in izhod zdravljenja. Po podatkih je okrog polovica delirijev pozno ugotovljenih oziroma spregledanih (2, 4). Delirij je urgentno stanje.

Patofiziologija

Natančnega mehanizma delirija še ne poznamo, vendar najverjetneje vključuje:

- popravljivo okvaro oksidativnega metabolizma v možganih;
- motnje nevrotransmiterjev, predvsem pomanjkanje holinergičnih;
- nastajanje vnetnih markerjev (C-reaktivni protein, IL-1 beta in IL-6 ter tumor nekrotizirajoči faktor alfa).

Kakršenkoli stres spodbudi simpatično živčevje in umirja parasimpatično živčevje, posledično upočasni holinergično funkcijo ter prispeva k nastanku delirija. Ne glede na vzrok se okvari aktivacijski sistem predvsem talamusa in možganskega debla ter tudi obeh možganskih hemisfer. (3)

Etiologija

Dejavniki tveganja:

- višja starost, predvsem starost nad 70 let,
- demenca (velikokrat še nediagnosticirana),
- telesne funkcionalne motnje,
- moški spol,
- slab sluh, slab vid,
- kognitivna motnja zaradi drugih vzrokov, npr. psihoorganski sindrom,
- pretirano uživanje alkohola,
- laboratorijske nenormalnosti.

Vzroki:

- neželeni učinki zdravil (do 39 % delirijev – psihotropna zdravila, antiholinergiki), odtegnitev zdravil, polipragmazija,
- operativni poseg,
- splošna anestezija,
- hipoksija,
- huda bolečina,
- infekcije,
- akutna bolezen (zlomi),
- akutno poslabšanje kronične bolezni (maligna bolezen),
- dehidracija, motnje elektrolitov,
- nepokretnost.

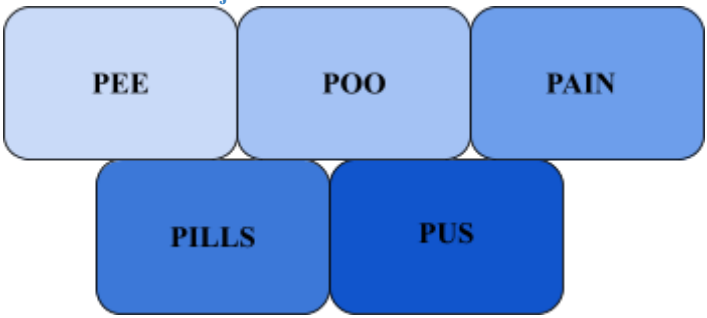
Pri fragilnih pacientih oz. pacientih s povečano krhkostjo lahko delirij povzročijo že manjše motnje, kot so konstipacija, dehidracija, pomanjkanje spanja, retenca urina ali manjši operacijski posegi. (4, 5)
Delirij je prehodna motnja, ki običajno traja nekaj ur do nekaj dni, redkeje dlje, npr. do nekaj tednov. Opisani so tudi redki primeri dolgotrajnega delirija. Delirij kot pomemben dejavnik tveganja za demenco lahko odvisno od narave etioloških dejavnikov in predhodnih lastnosti centralnega živčnega sistema postopoma preide tudi v demenco ali v druge oblike organskega sindroma. Delirij je tudi pogosto pridružen terminalnim stanjem bolezni (slika 1 in 2).

Slika 1: **Vzroki delirija – mnemonik I WATCH DEATH** (6)

Potential causes	Differential diagnosis
Infectious	Sepsis, encephalitis, meningitis, syphilis, central nervous system abscess
Withdrawal	Alcohol, barbiturates, sedative-hypnotics
Acute metabolic	Acidosis, electrolyte disturbance, hepatic/renal failure, other metabolic disturbances (glucose, magnesium, calcium)
Trauma	Head, burns
CNS disease	Hemorrhage, cerebrovascular accident, vasculitis, seizures, tumor
Hypoxia	Acute hypoxia, chronic lung disease, hypotension
Deficiencies	Vitamin B_{12}, hypovitaminosis, niacin, thiamine
Environmental	Hypo/hyperthermia, endocrinopathies, diabetes, adrenal, thyroid
Acute vascular	Hypertensive emergency, subarachnoid hemorrhage, sagittal vein thrombosis
Toxins/drugs	Medications, street drugs, alcohols, pesticides, industrial poisons, carbon monoxide, cyanide, solvents, etc
Heavy metals	Lead, mercury

* The above table was adapted from Table 102–1 of Smith and

Slika 2 : **Vzroki delirija - 5P**



Diferencialna diagnoza delirija:

- demenca,
- psihoza,
- depresija,
- psihoorganski sindrom
- druge motnje zavesti
- katatonija,
- maligni proces v CŽS,
- nekonvulzivni epileptični status. (4)

Klinična slika

Delirij je lahko prvi znak telesne bolezni in se lahko pojavi nekaj dni pred izbruhom fizičnih znakov bolezni.

Prodromalni znaki:

- nemir
- anksioznost
- prestrašenost
- preobčutljivost na svetlobo ali zvok
- zmedenost

Klinični znaki:

- **dezorientacija** – najprej je prizadeta orientacija v času (del dneva do leta), pri hujših oblikah tudi dezorientacija v kraju in osebi. Ne prepoznavajo znanih ljudi;
- žive sanje, motnje zaznav – iluzije in **halucinacije** – optične in slušne, lahko tudi kompleksne scenske (do 75 % delirijev, najpogosteje pri odtegnitvah in zastrupitvah). Doživetja so pogosto neprijetna, bolniki so prestrašeni, napeti, beg-boj odziv;
- **upočasnjen in inkoherenten miselni tok**, razumevanje je oteženo ali onemogočeno;
- **motena pozornost z odkrenljivostjo (jedrni znak delirija)**;
- psihomotorna aktivnost kot odgovor na dražljaj je **oslabljena ali pretirano izražena**;
- **motnje čustvovanja** – razdražljivost, vznemirjenost, agresivnost, tesnoba, depresivno razpoloženje, otopelost, zbeganost, sumničavost;
- **hitre spremembe razpoloženja**;

- **spominske motnje** (delno ali povsem amnestični za obdobje delirantnega stanja);
- **ritem spanja in budnosti** je lahko povsem moten, tudi porušen;
- **zaposlitveni nemir** z glasnim in hitrim govorom;
- motnje delovanja **avtonomnega živčevja** (pri deliriju zaradi odtegnitve od alkohola, sedativov itd., zastrupitve z antiholinergiki) – bledica ali rdečica kože, znojenje, tahikardija, aritmija, hipertenzija, midriaza, navzeja, bruhanje, hipertermija);
- inkontinenca.

Simptomi delirija so pogosto izrazitejši proti večeru oziroma ponoči (*sundowning*) ali v zgodnjih jutranjih urah. Simptomi lahko izrazito nihajo, možna so tudi lucidna okna brez izraženega delirija, predvsem podnevi. (1, 5)

Glede na izraženo psihomotorno aktivnost ločimo tri oblike delirija. Vse tri lahko spremljajo tudi različno izraženi zgoraj opisani simptomi in znaki.

Hiperaktivni delirij

Hiperaktivno obliko delirija, za katero je značilna povečana psihofizična aktivnost, pogosteje spremljajo halucinacije, blodnje, agitiranost in neustrezno vedenje, ki se lahko stopnjuje tudi do resnih vedenjskih zapletov, tudi do agresije do sebe in/ali okolice. Pri alkoholnih delirijih, delirijih zaradi odtegnitve benzodiazepinov in pri delirijih, ki jih sprožijo antiholinergiki, je pogostejša hiperaktivna oblika, kot oblika je pogostejši tudi postoperativno in tudi pridružen drugim boleznim.

Hipoaktivni delirij

Pri hipoaktivni obliki je psihomotorna aktivnost zmanjšana, z zmedenostjo in zmanjšano budnostjo, lahko vse do letargičnosti. Bolniki lahko klinično delujejo apatični, ko klinično sliko lahko zamenjamo tudi z depresijo. Halucinacije in blodnje so redkejše. Je pogostejši od hiperaktivne oblike in hkrati težje prepoznaven. Pogosteje je posledica somatskih obolenj.

Mešana oblika

Klinična slika prehaja iz ene oblike v drugo.

Alkoholni delirij – delirium tremens

Alkoholni delirij je etiološko posebna oblika delirija, ki predstavlja hud zaplet odtegnitvenega sindroma od alkohola. Značilna je hiperaktivna oblika. Alkoholni delirij je lahko tudi pridružen drugim obolenjem, ko zaradi narave samih težav oseba ne more več piti alkohola, s posledičnim pojavom odtegnitve in tudi delirija, zato je vedno potrebno preveriti razloge za prenehanje pitja v izogib spregledanju morebitnega drugega patološkega stanja in potencialno resnim zapletom.

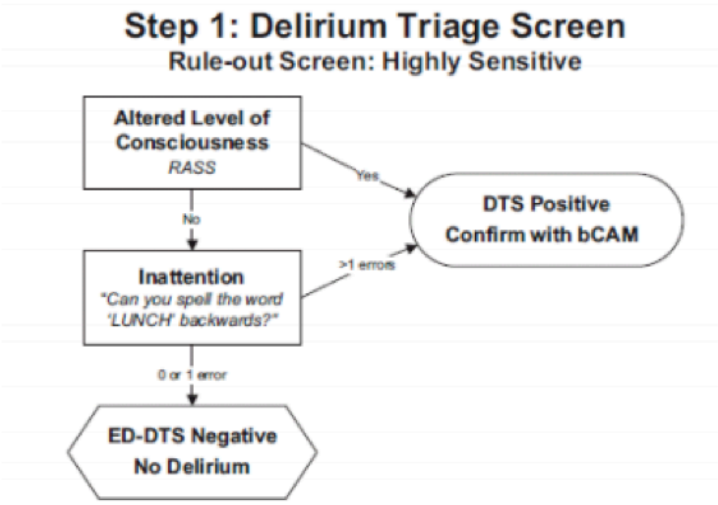
Najpogostejši klinični znaki:
- agitacija,
- zmedenost, disorientacija,
- halucinacije (običajno se pojavijo v prvem dnevu abstinence),
- povišana telesna temperatura, hipertenzija, tahikardija,
- diaforeza,

- motnje ritma (hipokaliemija),
- epileptični napadi (hipomagneziemija) – so lahko tudi neodvisen zaplet odtegnitve,
- srčna odpoved in rabdomioliza (hipofosfatemija). (8, 9)

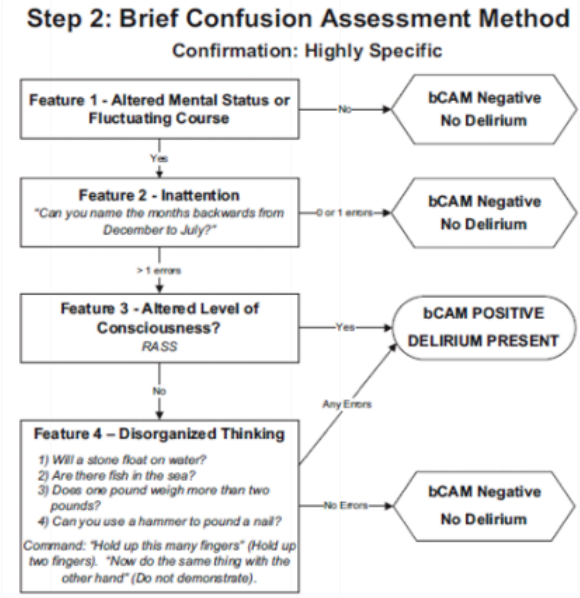
Diagnoza

Diagnoza je v prvi vrsti klinična, na podlagi (hetero)anamneze in statusa. Nemalokrat pa je diagnoza nejasna. Za delirij ni specifičnih diagnostičnih testov. Z laboratorijskimi izvidi včasih potrdimo osnovno bolezen, ki bi lahko povzročila delirij.
Confusion Assessment Method – CAM - ICU (dosegljiv na www. mdcalc.com). Sprva se je CAM algoritem uporabljal predvsem v intenzivnih enotah, kasneje je bil delno prilagojen za uporabo v urgentnih ambulantah (slika 3 in 4). (6)

Slika 3: **Algoritem prepoznave delirija – 1. korak** (6)



Slika 4: **Algoritem prepoznave delirija – 2. korak bCAM** (6)



Zdravljenje

Zdravljenje delirija poteka predvsem etiološko.
Medikamentozna terapija delirija je indicirana ob prevladujoči hiperaktivni obliki s simptomi v smislu agresivnosti, vznemirjenosti in halucinacij ter agitacije, ko pridejo v poštev predvsem antipsihotiki. Benzodiazepini so indicirani pri alkoholnem deliriju ali deliriju zaradi odtegnitve od benzodiazepinov, odsvetovani pa so pri deliriju zaradi telesnega stanja zaradi možnosti poslabšanja stanja.

Antipsihotiki (2, 10):

- **Haloperidol: 0,5–5 mg i.m. ali p.o.** (starejši do 2,5 mg i.m.) (največji dnevni odmerek 30 mg), ponovimo po 15–30 min
- **Kvetiapin:** 12,5–50 mg na 12/24 h (ob višanju max. 200 mg/24 h)
- **Olanzapin:** 1,25–5 mg p.o./24 h ali 2,5–5 mg/dan i.m. (max. 20 mg/24 h)
- **Risperidon:** 0,25–2 mg p.o., lahko ponovimo vsaki 2 uri (max. 6 mg/24 h)

Benzodiazepini (2, 10):

- **Lorazepam –** 2 mg i.v. ali i.m. ali p.o. (max. 10 mg/24 h ob hudi agitaciji)
- **Midazolam** do 2,5–5 mg i.v. ali i.v. ali p.o. (max. 15 mg/24 h)

Zaključek

Delirij je akutna duševna motnja s heterogeno klinično sliko, za katero je značilna kvalitativna motnja zavesti in je običajno posledica drugega bolezenskega stanja. Postavljanje diagnoze delirija je klinično zahtevno, pojavi se lahko pri praktično vseh stanjih, ki motijo homeostazo. Pogostejši je

pri starejših in kronično bolnih pacientih s povečano krhkostjo. Zdravljenje je v prvi vrsti vzročno, simptome samega delirija pa podporno blažimo z benzodiazepini in antipsihotiki, odvisno od samega vzroka. Posebna oblika delirija, ki je v našem prostoru pogost zaplet, je delirij zaradi odtegnitve od alkohola, ki je lahko tudi pridružen drugim telesnim stanjem.

Reference

1. Kogoj A. Delirij. Medicinski Razgledi 1994; 33: 325–338. (Dostopno na: http://medrazgl.si/arhiv/mr94_3_06.pdf)
2. Jurekovič Troha D. Delirij v interni medicini. Na stičiščih psihiatrije in interne medicine II.del (Dostopno no: https://www.pb-begunje.si/gradiva/Troha135143837484.pdf)
3. Huang J. Delirium, MSD Manual; Februar 2022 (Dostopno na: https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/delirium-and-dementia/delirium)
4. Ramírez Echeverría MdL, Schoo C, Paul M. Delirium. [Updated 2022 Nov 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470399/
5. Francis J., Jr, MD, MPHG Young B., MD, FRCPC. Patient education: Delirium (Beyond the Basics) Aug 09, 2023. (Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/delirium-beyond-the-basics)
6. Porras N, Lindquist L. Peer-Reviewed, Web Publication. 2019, March 25. The seriousness of deliriousness: delirium in the ED [NUEM Blog. Expert Commentary by Lindquist L]. Retrieved from http://www.nuemblog.com/blog/delirium
7. Sangil Lee, Michael Gottlieb, Paul Mulhausen, Jason Wilbur, Heather S. Reisinger, Jin H. Han, Ryan Carnahan, Recognition, prevention, and treatment of delirium in emergency department: An evidence-based narrative review, The American Journal of Emergency Medicine, Volume 38, Issue 2, 2020, Pages 349-357, ISSN 0735-6757, https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158454.(Dostopno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675719306035)
8. Toohey S., MD, MAEd. Delirium Tremens (DTs) (Dostopno na: https://emedicine.medscape.com/article/166032-overview)
9. Robert S Hoffman, MDGerald L Weinhouse, MD . Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes .Junij 2023 (Dostopno na:https://www.uptodate.com/contents/management-of-moderate-and-severe-alcohol-withdrawal-syndromes#H7)
10. Centralna baza zdravil Republike Slovenije

Obravnava zapletov kemičnih odvisnosti

Avtor: **Rok Brce**[1,2], dr. med., spec. urgentne medicine
1) Prehospitalna enota Obala, ZD Koper, Ljubljanska cesta 6A, 6000 Koper
2) Urgentni center, SB Izola, Polje 40, 6310 Izola

*Mentor: **Marko Saje**[3], dr. med., spec. psihiatrije*
3) Enota za intenzivno psihiatrično terapijo, Center za klinično psihiatrijo, UPK Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

Namesto uvoda – škodljiva raba prepovedanih drog v Sloveniji

Odvisnost in uživanje psihoaktivnih substanc (PAS) je pomemben del javnozdravstvene problematike. V zadnjem poročilu o rabi prepovedanih drog v Sloveniji ocenjujejo, da je bilo v Sloveniji leta 2021 4125 visoko tveganih uporabnikov opiatov (starostna skupina 15–64 let). V tem letu je bilo v obravnavo centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti (CPZOD) vključenih 3078 oseb. Število uporabnikov CPZOD zadnja leta postopoma upada. (1)
Najpogosteje uporabljena prepovedana droga v Sloveniji je že več let indijska konoplja. V letu 2015 jo je redno uporabljalo vsaj 4 % anketiranih dijakov prvih letnikov srednjih šol. Že več let je tudi najpogostejša substanca, zaradi katere so bili zastrupljenci pregledovani na Internistični prvi pomoči (IPP) UKC Ljubljana. Od leta 2014 beležijo tudi porast zastrupitev s kokainom. Število zastrupitev je bilo leta 2020 nekoliko nižje kot preteklo leto, kar so pripisali omejitvenim ukrepom ob epidemiji COVID-19. Leta 2021 ponovno beležijo porast zastrupitev, število obravnavanih zastrupitev s kokainom se je leta 2021 prvič izenačilo z zastrupitvami s kanabisom (podatki IPP UKC Ljubljana). Narašča tudi uporaba in število zastrupitev s sintetičnimi drogami, od teh najpogosteje s sintetičnimi kanabinoidi. Leta 2021 so na Fakulteti za farmacijo med študenti slovenskih univerz izvedli anketo, v kateri je 7,9 % anketiranih poročalo, da so že uživali sintetične kanabinoide. (1)
V prispevku so opisani predvsem zapleti kronične rabe PAS, akutna intoksikacija z indijsko konopljo in etanolom. Več o akutnih zapletih, oziroma intoksikacijah z ostalimi psihoaktivnimi substancami lahko preberete v Zborniku Šole urgence 2022 – 4. letnik, ki je prosto dostopen na internetu (https://www.szum.si/media/uploads/files/Zbornik-SUM-2022.pdf).

Opioidi

Poznavanje učinkov opioidov in zloraba le-teh segata že v čase starih civilizacij. Že Hipokrat je opij uporabljal kot sedativ. Danes poznamo celo vrsto sintetičnih opiodov, ki jih prvenstveno uporabljamo za zdravljenje bolečine. V Severni Ameriki se zadnjih 15 let srečujejo s t.i. “opioidno epidemijo”. Leta 2011 je tako v ZDA 11 milijonov ljudi uporabljalo opioidne analgetike, beležili so 420.000 obiskov urgentnih centrov zaradi zastrupitev z opioidnimi analgetiki in 17.000 smrti zaradi predoziranja s predpisanimi opioidi. Poleg tega so zdravila – opioidni analgetiki – najpogostejša zlorabljena substanca pri adolescentih v ZDA; to je na sploh tudi prva droga, ki jo poskusijo. V Sloveniji tega trenda zaenkrat še ne beležimo. (2, 3, 7)

Opioidni receptorji in razvoj odvisnosti

Poznamo štiri tipe opioidnih receptorjev (mu, kappa, delta, nociceptin-orphanin), poleg receptorjev pa so za delovanje pomembni tudi številni sistemi celičnih obveščevalcev. Njihovo podrobno delovanje presega obseg tega prispevka. Za razvoj odvisnosti so najpomembnejši občutki evforije in sistem ojačevanja, do katerega pride preko "mu" opioidnih receptorjev v mezolimbični dopaminergični nevronski poti, sprednjem tegmentalnem področju (ventral tegmental area – VTA) in nucleus accumbensu (NAc), s posledično desenzibilizacijo in internalizacijo receptorjev v VTA in NAc. Občutek ugodja (t.i. "high efekt") uživalci občutijo le ob hitri spremembi koncentracije dopamina v VTA. Veliki, hitro aplicirani odmerki opioidov (bolus) tako povzročijo blokado GABA inhibitornih nevronov in posledično "eksplozijo" dopaminergičnih nevronov v VTA. Zaradi tega pri zdravilih, katerih koncentracija narašča počasi oziroma je čim bolj konstantna (peroralni in transdermalni preparati), občutka ugodja nimajo, analgetični in sedativni učinek pa vseeno dosežejo v enaki meri. (2)
Enaka patofiziologija razvoja odvisnosti je tudi pri ostalih drogah, ki povzročijo občutek ugodja. (2)

Razvoj tolerance in odtegnitvenega sindroma

Za analgetični učinek in depresijo dihanja so v veliki meri odgovorni opioidni receptorji v locus ceruleusu (LC), ki preko noradrenergičnih nevronov modulirajo (zmanjšajo) aktivacijo možganske skorje. Po nekaj tednih ali mesecih redne uporabe opiodov pride do sprememb receptorjev, ki vodijo v razvoj tolerance. Toleranca, to je potreba po vse večjih odmerkih za dosego enakega učinka, se običajno razvije po 6–8 tednih rednega jemanja opioida.
Ob akutni odtegnitvi od opioidov pride do prekomerne aktivnosti noradrenergičnih nevronov v LC in prekomerne aktivacije skorje. Poleg tega pride tudi do primanjkljaja v dopaminskem nagrajevalnem sistemu.

Odtegnitveni sindrom

Trajanje učinka opioida je odvisno od farmakokinetike posamezne substance, ki se med različnimi učinkovinami najbolj razlikuje po razpolovnem času učinkovine v plazmi (3). Od tega je odvisno tudi, kako hitro se pojavijo odtegnitveni znaki. Heroin, denimo, učinkuje 3–5 ur, simptomi odtegnitve pa se pričnejo 6–12 ur po zadnjem odmerku. Pri dolgodelujočih opioidih se klinični znaki odtegnitve pokažejo 24–48 ur po zadnjem odmerku (npr. pri metadonu) (3). Klinično sliko odtegnitvenega sindroma od opioidov povzemamo v tabeli 1.
Resnost klinične slike je odvisna od časa, ki je pretekel od zadnjega odmerka opioida in od tolerance. Odtegnitveni sindrom od opioidov lahko vodi v hemodinamsko nestabilnost in smrtno nevarne zaplete zaradi nenadnega porasta kateholaminov v krvi. Posebno to velja za odtegnitev, ki jo sprožimo iatrogeno ob aplikaciji naloksona pri zastrupljencu, ki je odvisen od opioidov. (3)

Tabela 1: **Odtegnitveni sindrom** (2, 3)

	Simptomi in znaki
Prva faza (7–10 dni)	solzenje, rinoreja, zehanje, znojenje, piloerekcija, nemir, midriaza, bolečine v sklepih in mišicah, moreč spanec, slabotnost, mrzlica, navzea, bruhanje, driska, kolike, tremor, nehoteni gibi
Druga faza (26–30 tednov)	hipotenzija, bradikardija, hipotermija, midriaza, zmanjšan odgovor dihalnega centra na CO_2

Klinična slika

Bolniki, ki so sami prenehali jemati drogo, imajo običajno normalne vitalne znake, hipertenzija in tahikardija sta ponavadi znaka iatrogeno povzročene odtegnitve. Klinična slika odtegnitve od opioidov je nekoliko podobna zastrupitvi s simpatikomimetiki, vendar so bolniki običajno normokardni in normotenzivni ter nimajo povišane telesne temperature. Odtegnitev od benzodiazepinov in alkohola lahko povzroči epileptične krče in hipertermijo, kar pri opioidih vidimo izjemoma. Stanje zavesti je pri odtegnitvi od opioidov običajno ohranjeno in bolniki pogosto sami povedo, da "so v krizi". Značilni znaki so hladen pot, solzenje, zehanje in piloerekcija ("cold turkey"). Holinergični sindrom od odtegnitve ločimo po bradikardiji in slinjenju ter motnji zavesti.
Laboratorijske preiskave pri odtegnitvi v večini primerov niso potrebne. Ob izdatnem bruhanju ali driski je potreben osnoven ionogram in ocena hidracije (sečnina, kreatinin). (2, 3)

Obravnava odtegnitvenega sindroma v urgentnem centru

Pomembno je, da vzamemo natančno anamnezo, izvemo, katero substanco bolnik običajno jemlje in kakšne odmerke. Pomembno je, da izključimo odtegnitveni sindrom oziroma zaplete, vezane na druge substance (npr. delirij zaradi odtegnitve od alkohola), saj odvisni pogosto zlorabljajo več drog hkrati, terapija pa je v tem primeru zapletena (2).
Ob dilemi se lahko obrnemo na pristojno ambulanto CPZOPD (Centra za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog), v kolikor je bolnik vključen v substitucijski program, v skrajnem primeru tudi na urgentno psihiatrično ambulanto. Pomembno je še, da od bolnika izvemo, zakaj je drogo prenehal jemati, saj se lahko za tem skriva drugo bolezensko stanje.

Zdravljenje odtegnitvenega sindroma

Terapija zavisi od tega, ali gre za iatrogeno povzročeno odtegnitev ali ne in ali bolnik prejema substitucijsko terapijo. V primeru izraziteje izražene odtegnitve je farmakološko zdravljenje nujno.
Pri bolniku, kjer odtegnitev ni iatrogenega nastanka, je zdravilo izbora benzodiazepin, ki je običajno na voljo, ali metadon. Metadon apliciramo peroralno 20 mg (2 ml!) in po potrebi ponovimo, pri čemer naj bo pacient pod nadzorom. Buprenorfin damo izključno bolnikom, ki so na terapiji z buprenorfinom in so izpustili odmerek zdravila. Ker je buprenorfin parcialni opioidni agonist, lahko pri bolnikih, ki ga ne prejemajo, poslabša simptome odtegnitve, hkrati pa zaradi dolgega delovanja za več dni zasede opioidne receptorje. (3)
V kolikor je bolnik drogo prenehal uživati z namenom vstopa v program detoksikacije, opioidnih agonistov ne uporabljamo, temveč zdravimo simptome izključno z neopioidnimi zdravili. Enako postopamo pri bolniku, ki je prejel odmerek opioidnega antagonista (nalokson, naltrekson). Kateholaminska reakcija po naloksonu običajno hitro in spontano izzveni. V kolikor pa je bolnik prejel dolgodeluoči antagonist (naltrekson), je potreben daljši hemodinamski nadzor. Od benzodiazepinov je zdravilo izbora diazepam v odmerkih 10–20 mg p.o. in tudi i.v., ob hudi odtegnitvi. V slednjem primeru odmerke ponavljamo na 5–10 minut, ob nadzoru, dokler ni bolnik zadovoljivo umirjen oziroma se hemodinamsko stabilizira. Pri hiper- in normotenzivnih bolnikih lahko uporabimo tudi alfa2-agonist klonidin v odmerku 0,1–0,3 mg vsako uro p.o., dokler ne izzvenijo znaki aktivacije simpatičnega živčevja. V klinični praksi klonidin redko uporabljamo, običajno dosežemo zadovoljivo izboljšanje z benzodiazepinom. (2, 3)
Bolečino ob odtegnitvi odpravljamo z neopioidnim analgetikom, npr. NSAR. Ob slabosti in bruhanju apliciramo antiemetik, pri driski lahko predpišemo loperamid. Po potrebi nadomeščamo tekočine.
V primeru težje izražene odtegnitve hemodinamsko stabilnega pacienta napotimo v urgentno

ambulanto pristojne psihiatrične ustanove. V primeru odpusta domov je, razen v izjemnih primerih, odsvetovano predpisovanje celih škatel diazepama ali drugih benzodiazepinov in hipnotikov. Na podlagi individualne presoje lahko pacientu izdamo največ tridnevno zalogo zdravila v roke, npr. diazepama 5 mg na 8 ur, zolpidema 5–10 mg dnevno za 3 dni ter analgetika. Pri diazepamu se izogibamo uporabi tablet jakosti večje od 5 mg zaradi nevarnosti zlorabe.

Zdravljenje odvisnosti

Bolniki, odvisni od opioidov, se lahko vključijo v različne programe, namenjene zdravljenju odvisnosti. Odvisnike, ki iščejo pomoč in se želijo zdraviti, lahko napotimo v pristojno ambulanto CPZOPD.
V letu 2015 se je v obravnavo v devetnajstih CPZOPD v Sloveniji vključilo 3719 oseb. Substitucijsko zdravljenje je prejemalo 3261 oseb, 642 jih je bilo v substitucijsko zdravljenje vključenih v zaporih. Velika večina jih je prejemala metadon – 1873, 514 buprenorfin, 369 SR-morfin. (1)
Pred uvedbo substitucijske farmakoterapije gredo bolniki običajno skozi program detoksikacije, kjer prebrodijo odtegnitveni sindrom pod zdravniškim nadzorom. Glede na motiviranost in resnost odvisnosti se specialist odloči za uvedbo substitucijske terapije z opioidnimi agonisti ali antagonistom. (2)

Metadon

Metadon je popolni opioidni agonist z dolgim razpolovnim časom (24–36 ur in dlje). Z enkratnim odmerkom metadona zasičimo opioidne receptorje, dosežemo veliko toleranco in preprečimo občutek evforije ob dodatni aplikaciji opioidov. Najvišji priporočeni odmerek je 120 mg dnevno, izjemoma 150 mg. Metadon je v Sloveniji najpogosteje predpisana substitucijska terapija. Izkazal se je za učinkovitega pri ohranitvi bolnikov v programih zdravljenja odvisnosti, znižanju i.v. uporabe drog, kriminalne dejavnosti, okužb z nalezljivimi boleznimi in mortalitete.
Slabost metadona je možnost predoziranja, ki je lahko življenjsko nevarno. Pomemben prispevek k smrti zaradi metadona ima sočasno uživanje drugih depresorjev CŽS, posebno benzodiazepinov in alkohola (4). V Sloveniji smo v letu 2015 beležili 7 smrti zaradi predoziranja z metadonom, kar ga postavlja na drugo mesto po mortaliteti zaradi PAS, takoj za heroinom (1). Metadon tudi podaljšuje QT dobo, kar lahko povzroči srčne aritmije. Ima interakcije s številnimi pogosto predpisanimi zdravili, ki se presnavljajo preko CYP450 3A4 (tabela 2). Interakcije lahko vodijo v odtegnitveni sindrom ali predoziranje. (2, 6)

Tabela 2: **Pogosteje predpisovani inhibitorji in induktorji CYP3A4** (2)

Inhibitorji CYP3A4		**Induktorji CYP3A4**
klaritromicin	amiodaron	karbamazepin
itrakonazol	eritromicin	fosfenitoin
ketokonazol	flukonazol	fenobarbiton
vorikonazol	diltiazem	fenitoin
nekatera antiretrovirusna zdravila	verapamil	rifampicin
	sok grenivke	deksametazon

Buprenorfin

Je parcialni agonist "mu" opioidnih receptorjev z zelo močno afiniteto do receptorjev, počasnim delovanjem in dolgim razpolovnim časom. Parcialni agonizem pomeni, da veliki odmerki lahko izpodrinejo popolne opioidne agoniste z receptorjev, kar lahko sproži odtegnitveni sindrom. Zaradi manjše možnosti zlorab so ga pričeli proizvajati v kombiniranih preparatih z naloksonom, kar prepreči predoziranje (ob prevelikem odmerku pride do odtegnitvenega sindroma). V Sloveniji je tak kombinirani preparat Suboxone. Od leta 2021 je v Sloveniji na voljo tudi depo oblika buprenorfina, ki ga odmerjamo 1-krat tedensko ali 1-krat mesečno. Verjetnost predoziranja in smrti zaradi buprenorfina je manjša kot pri metadonu. (2, 6)

Naltrekson

Je dolgodelujoči opioidni antagonist. Pred uvedbo morajo biti bolniki povsem detoksicirani, sicer pride do odtegnitve. Ob naključni aplikaciji opioidov, le-ti ne delujejo. Bolniki terapijo z naltreksonom slabo sprejemajo, adherenca v programih je zelo nizka. Nekoliko bolj uspešni so podkožni preparati. (2, 6)

Zdravljenje akutne bolečine pri odvisnih od opioidov
Pristop k bolniku z akutno bolečino, ki je odvisen od opioidov, je nekoliko lažji, če se zdravnik zaveda, da je odvisnost počasi napredujoča kronična bolezen (4). Bolečina je lahko posledica poškodbe ali druge bolezni. Zaradi tolerance do opioidov bodo analgetični odmerki višji kot pri ostali populaciji, poleg tega so bolniki, ki kronično jemljejo opioide, na bolečino bolj občutljivi. Pri obravnavi si pomagamo s priporočili specialista za obravnavo bolečine ter psihiatra. Če bolečina ni huda, je terapija izbora neopioidni analgetik.
→ **Bolniki na substitucijski terapiji (ST) z metadonom:** Načeloma bolnike obravnavamo, kot da terapije z metadonom ne bi bilo. Nadaljujemo z dnevnim odmerkom metadona, dodamo pa kratkodelujoči opioid (npr. morfij – MO). Začetni odmerek naj bo nekoliko višji (npr. MO 5 mg), nato ga titriramo do želenega učinka. Analgetični učinek metadona običajno traja zgolj 6–8 ur, zato lahko dnevni odmerek metadona razdelimo na 3–4 doze. V kolikor s peroralnega odmerka preidemo na parenteralnega, bo ekvianalgetična doza polovična glede na peroralno. Dnevni odmerek metadona lahko tudi dvignemo za eno četrtino, pred tem se posvetujemo s specialistom za zdravljene bolečine. Glavna vloga metadona ni analgezija, temveč preprečevanje "cravinga[5]" in odtegnitvenega sindroma. Izogibamo se kombiniranim preparatom s paracetamolom, ki bi zaradi potrebe po visokih odmerkih opioidov bolnika lahko izpostavili potencialnim hepatotoksičnim učinkom. Prav tako se izogibamo predpisovanju drugih depresorjev CŽS (benzodiazepini!), ki lahko ob terapiji z metadonom povzročijo zastoj dihanja. Zaradi ugodnega presnovnega profila in odsotnosti interakcij sta možnost adjuvantne analgetične terapije tudi gabapentin ali pregabalin.
→ **Pri bolniku na ST z buprenorfinom** je zdravljenje zaradi parcialnega antagonizma buprenorfina bolj zapleteno. Ob blažji bolečini lahko poskusimo z neopioidnimi analgetiki. Buprenorfinu lahko dodamo kratkodelujoči opioid.
→ **Pri bolniku na terapiji z naltreksonom (opioidni antagonist):** Terapija bolečine je zapletena, saj naltrekson blokira opioidne receptorje za 24–72 ur. Najprej poskusimo z neopioidnimi analgetiki. V kolikor je bolečina zelo huda, lahko z visokimi odmerki opioidov presežemo blokado receptorjev s strani naltreksona. Bolnika moramo v tem primeru monitorizirati. Ukinitev terapije z naltreksonom je tvegana zaradi povečane senzitivnosti opioidnih receptorjev, ko lahko pride do prekomernega odgovora na opioidni analgetik z depresijo dihanja.

[5] craving (ang.): hrepenenje po drogi; obnašanje, s ciljem po uživanju droge

→ **Pri odvisnikih, ki niso na nadomestni terapiji**, sprva poskusimo z neopioidnimi anagetiki, nato pa s kratkodelujočimi opioidi, ki jih titriramo do učinka. V kolikor moramo terapijo predpisati ambulantno, izberemo neopioidni analgetik oziroma opioidni preparat, ki ima najnižji potencial za zlorabo – preparati s podaljšanim sproščanjem. Vedno izberemo najmanjše pakiranje. (2, 4, 6)

Zapleti kronične rabe opioidov

Poleg razvoja odvisnosti ima uživanje opioidov tudi druge neželene zaplete. Zavirajo refleks kašlja, zavrt je tudi žrelni refleks, kar pripomore k pogostim aspiracijam ob akutni intoksikaciji. Bolniki so bolj občutljivi za bolečino. Bruhanje in navzea sta posledici učinka na podaljšano hrbtenjačo. Opioidi tudi zavrejo izločanje hormonov iz hipofize (CRF, LH, tirotropin), kar vodi v zmanjšan stresni odgovor in zmanjšan libido. Do depresije dihanja pride tudi zaradi zmanjšanja odzivnosti nevronov možganskega debla na povečanje parcialnega tlaka CO_2 v krvi. Zaradi zmanjšanja motilitete črevesja vodijo v obstipacijo. Nekateri opioidi, posebno metadon, podalšujejo QT dobo, kar predvsem ob interakcijah z drugimi zdravili ali drogami lahko vodi v aritmije in nenadno srčno smrt.
Intravensko vbrizgavanje opioidov ima za posledico pogoste bakterijske okužbe s septičnimi zapleti (abscesi, meningitis, endokarditis, osteomielitis). Med intravenskimi uživalci opioidov v Sloveniji je 42,7 % okuženih s HCV in 5,9 % s HBV. Ocenjujejo, da je breme bolezni še večje. (1, 2)

Indijska konoplja – kanabinoidi

Marihuana je najpogosteje uživana prepovedana droga na svetu (5). V zadnjih letih v Sloveniji narašča trend ljudi, ki iščejo pomoč zaradi težav, ki jih povzroča redno uživanje marihuane (1). Veliko ljudi, ki uživajo marihuano rekreativno, nima pomembnejših težav, vendar lahko redno uživanje, kljub nasprotnim in pogosto popularnim prepričanjem, vodi v razvoj tolerance in sindroma odvisnosti. Pri kroničnem uživanju se lahko razvije tudi t.i. “amotivacijski sindrom” z upadom funkcioniranja. Marihuano ljudje pogosto zlorabljajo ob uživanju drugih substanc, predvsem alkohola in tudi v tveganih okoliščinah (npr. pred in med vožnjo). Uporabniki so tudi vse pogosteje pomanjkljivo kritični do škodljivih posledic. (8, 9)

Zapleti kronične rabe marihuane

Kronično uživanje marihuane ima številne škodljive posledice. Poveča možnost za pojav shizofrenije, predvsem pri mladostnikih, ki jo redno uživajo. Uporaba tudi poslabša simptome že znane shizofrenije in depresije. Kajenje marihuane lahko pripelje do razvoja raka. Kanabis dokazano zmanjša spermatogenezo in okvari funkcijo spermijev. (8, 9)
Odtegnitveni sindrom od kanabinoidov je običajno blag in nima resnejših posledic. Izzveni spontano v nekaj dneh, ko zdravljenje običajno ni potrebno. (8, 9)

Akutna zastrupitev s kanabinoidi

Med bolniki, ki so bili na IPP UKC Ljubljana pregledovani zaradi intoksikacije s prepovedanimi drogami, je bila zastrupitev s kanabinoidi zadnji dve leti najpogostejša. Trend narašča že nekaj let. V letu 2015 smo v Sloveniji zabeležili dve smrti zaradi zastrupitve z indijsko konopljo (1).

Klinična slika predoziranja in zastrupitve

Glavna učinkovina v indijski konoplji, odgovorna za psihoaktivne učinke, je THC. Klinična slika zastrupitve je odvisna od starosti bolnika, odmerka in načina zaužitja droge. Po kajenju se učinki pojavijo po 15–30 minutah in trajajo do 4 ure. Pogostejše so zastrupitve s kajenjem smole (hašiš) in olja iz marihuane, ki lahko vsebujejo tudi do 99% THC. Ob zaužitju per os se učinek droge pojavi zelo različno, od 30 minut do 3 ure po zaužitju, učinek pa traja do 12 ur. Predoziranje je v tem primeru pogostejše, saj uživalci težje dozirajo učinek. Neredke so tudi nenamerne zastrupitve. Kanabinoidi akutno povzročijo sproščanje kateholaminov in povečajo porabo kisika v srčni mišici. (8, 10)

Zastrupitev pri otrocih

Zastrupitve so redke, običajno gre za nenamerno zaužitje peciva iz konoplje (t.i. “kukiji”) ali drugih (tudi medicinskih) pripravkov iz konoplje. Vitalni znaki lahko kažejo vzdraženje simpatičnega živčevja. Bolj kot pri odraslih so izraženi nevrološki zapleti – zaspanost, ataksija, zatikajoč govor, nistagmus, navzeja in bruhanje, razdražljivost, evforija, hiperkinezija in tudi motnje zavesti s komo, ki se lahko konča s smrtjo zaradi respiratornega zastoja. Zenice so običajno široke, opisovali pa so tudi miozo. Ob epileptičnih krčih moramo pomisliti na zastrupitev s psihostimulansi ali druge vzroke. (10)

Pri motnji zavesti moramo najprej izključiti hipoglikemijo, ob sumu na zastrupitev z opioidi apliciramo nalokson. Pri diagnostiki zastrupitve ima urinski test na psihoaktivne substance pri otrocih večjo vlogo kot pri odraslih zaradi redkosti zaužitja (glej tudi prilogo 2) (10, 22). Zdravljenje je običajno podporno (10).

Zastrupitev pri odraslih

Blage zastrupitve se kažejo z motnjo pozornosti, koncentracije in spomina, konjuktivalno injekcijo, suhimi usti, povečanim apetitom. Pri hujših zastrupitvah pa lahko pride do slabosti, bruhanja, tahikardije, povišanega krvnega tlaka, stopnjevane anksioznosti in paničnih napadov pa tudi ortostatske hipotenzije, ataksije, dizartrije, mioklonusa in delirija.

Pri zastrupljenih, ki konopljo uživajo prvič, so pogostejši napadi panike in disforije (t.i. ”bad trip”). Spremenjeno je dojemanje časa in vidno ter slušno zaznavanje. Podaljšajo se reakcijski časi, zmanjšana je zmožnost ocene tveganja, motena je motorična koordinacija. Testi na pilotih so pokazali, da psihomotorična prizadetost traja tudi do 24 ur, kar je dosti dlje, kot traja občutek zadetosti. Večina uporabnikov tega ne opazi. Pri velikih odmerkih so možne tudi halucinacije in akutna psihoza. Kanabis lahko tudi resno poslabša prej obstoječo kronično psihiatrično bolezen. Redek zaplet akutne zastrupitve s THC je miokardni infarkt in tudi pnevmotoraks. Neredko pa pride do akutnega poslabšanja astme. Pri kroničnih uživalcih marihuane je redek zaplet kanabinoidni hiperemetični sindrom, kjer bruhanje značilno preneha po tuširanju z vročo vodo. Zdravimo ga z antiemetiki in benzodiazepini. (10)

Diagnoza predoziranja kanabinoidov je klinična, urinski test na ugotavljanje prisotnosti psihoaktivnih substanc nam ni v veliko pomoč, saj je pri kroničnih uživalcih lahko pozitiven na THC tudi še 25 dni in več po prenehanju uživanja marihuane. (10, 22)

Blažje oblike zastrupitve posebne terapije ne potrebujejo. Svetujemo počitek in predvsem nadaljnjo abstinenco. Disforijo in anksioznost prehodno zdravimo z benzodiazepinom. Ob močno izraženih simpatikomimetičnih znakih, hudi agitaciji, agresiji, epileptičnih krčih pomislimo tudi na zastrupitev s sintetičnimi kanabinoidi. Zdravilo izbora so tudi v tem primeru benzodiazepini. Bolnika z akutno izraženo psihiatrično simptomatiko ali motnjo vedenja napotimo v urgentno psihiatrično ambulanto, predvsem v primeru komorbidne psihoze ali druge psihiatrične motnje. Asimptomatske bolnike lahko varno odpustimo po 4–6 urah opazovanja (10).

Kokain

Je močan stimulans CŽS in vazokonstriktor. Sintetizirajo ga iz listov koke. Uživaje hitro vodi v hudo odvisnost zaradi direktnega učinkovanja kokaina na dopaminergične nevrone v limbičnem sistemu. Poveča sproščanje dopamina in njegove sinaptične koncentracije z blokado privzema. Poveča tudi koncentracijo serotonina in noradrenalina. (11)

Akutna intoksikacija s kokainom

Klinična slika gre po simpatikomimetičnem toksidromu (natančneje je opisan v zborniku Šole urgence 2022).
Najpogostejši simptom akutne intoksikacije je bolečina v prsih. Do miokardnega infarkta po akutnem zaužitju kokaina lahko pride tudi pri mladih in zdravih ljudeh. Zastrupljenci imajo pogosto glavobol, večja je verjetnost nastanka možganske kapi in epileptičnih napadov. Zaradi rabdomiolize lahko pride do akutne ledvične odpovedi.
Zastrupitev se, poleg simpatikomimetičnega toksidorma, najpogosteje kaže s psihiatričnimi simptomi: disforijo, napadi paranoje, panike in tudi motnjo presoje zaradi blodenj in/ali halucinacij. Zdravilo izbora je običajno benzodiazepin, ob agitaciji ali akutni psihozi dodamo tudi antipsihotik, npr. haloperidol peroralno ali intramuskularno. (11–13)

Pozni zapleti uživanja kokaina

Kronična raba kokaina je povezana z razvojem močne odvisnosti. Kokainska psihoza, za katero so značilne prehodne epizode psihoze, se pojavlja pri do 80 % kroničnih uživalcev. Težave lahko potekajo tudi zelo burno, značilne so vidne in predvsem taktilne halucinacije – formikacije ("cocaine bugs[6]"). Kronična raba kokaina je tako kot druge odvisnosti povezana tudi z večjo samomorilno ogroženostjo. Vpliva tudi na spolnost, vodi v upad libida, pri moških lahko pride do impotence. Kronična raba kokaina je pogosta tudi pri nekaterih komorbidnih psihiatričnih motnjah, kot npr. bipolarni motnji ali motnji pozornosti in hiperkinetičnosti ter lahko prikrije njeno prisotnost. Farmakološka terapija kokainske odvisnosti je večinoma neuspešna, zdravljenje izbora je vedenjska terapija. (11, 12)

Odtegnitveni sindrom

Odtegnitveni sindrom od kokaina ima močno psihično komponento. Značilno je depresivno razpoloženje, anksioznost, utrujenost, motnja koncentracija in anhedonija ter povečan apetit. Bolj floridna slika se lahko kaže s t.i. "crashom" – psihomotorično upočasnitvijo, hudo depresijo in suicidalno ideacijo. Somatski znaki odtegnitvenega sindroma so običajno blagi in redko zahtevajo specifično zdravljenje. (11, 12)

Metamfetamin

Je psihostimulans amfetaminskega tipa. Povzroči direktno in indirektno sproščanje kateholaminov. Klinična slika sledi simpatikomimetičnemu toksidromu. Za natančen opis obravnave akutne zastrupitve glejte zbornik 4. ŠUM, letnik 2022.
Ob akutni zastupitvi z metamfetamini se lahko pojavijo glavobol, motnje koncentracije, trebušni

[6] cocaine bugs (ang.): občutek gomazenja žuželk pod kožo

krči, bruhanje, driska. Lahko pride do motenj spanja, paranoje, agresivnega vedenja, psihoze. Možni so smrtno nevarni zapleti zaradi aritmij, hipertenzivne krize, nenadne srčne smrti, miokardnega infarkta, možganske krvavitve, SAH, ishemične kapi, epileptičnih krčev in motnje zavesti. Kronični zapleti se poleg razvoja odvisnosti kažejo tudi z zobnim kariesom in lomljenjem zob. (11)
Psihiatrični zapleti so podobni tistim pri zlorabi kokaina, ko v akutni fazi pogosto ni možno ločiti od akutne psihoze druge etiologije. (11)

LSD

Dietilamid lizergične kisline je močan halucinogen. Klinična slika simpatikomimetičnega toksidroma se razvije v nekaj minutah po peroralnem zaužitju, zastrupljenci imajo povišano telesno temperaturo. Običajno lahko hitro sledijo tudi različni psihiatrični simptomi, kot so napadi panike, motnje razpoloženja in tudi psihoza z vidnimi halucinacijami ali blodnjami. Težave lahko trajajo 12–18 ur. Toleranca se razvija že po nekaj dneh uživanja. Kronično uživanje tudi lahko poveča tveganje za poznejši razvoj shizofrenije. Poročil o smrtno nevarnih zapletih uživanja LSD ni. Odtegnitvenega sindroma po prenehanju jemanja LSD ni. (11)

Ekscitirani delirij

Je nespecifično stanje hude psihomotorne ekscitacije z zelo visoko nevarnostjo hudih zapletov, tako vedenjskih kot tudi zdravstvenih in tudi smrtjo. Običajno se pojavi ob akutni intoksikaciji s simpatikomimetiki, tudi pri kroničnih uživalcih. Bolniki imajo lahko tudi pridruženo duševno motnjo. Značilna je izguba stika z realnostjo, z izrazito, tudi nadčloveško, telesno močjo in zmanjšano občutljivostjo za bolečino ter stopnjujočo se psihomotorno agitacijo in pogosto, lahko hudo, agresijo. Povezan je z visoko smrtnostjo ob pojavu, zato zahteva čim hitrejšo obravnavo z medikamentoznim zdravljenjem in preprečitvijo potencialnih zapletov. Terapija izbora je običajno benzodiazepin in tudi antipsihotik, pogosto je potrebno tudi fizično oviranje z nadzorom vitalnih funkcij. Novejše študije kažejo na hitrejšo in uspešnejšo umiritev bolnikov z disociativnim anestetikom ketaminom. (13, 14)

Benzodiazepini

So pogosto predpisovani sedativni hipnotiki. Delujejo preko modulacije receptorjev za GABA in s tem potencirajo inhibitorne učinke na CŽS. Njihovi učinki so anksioliza, sedacija, uspavanje, mišična relaksacija in protikonvulzivno delovanje. Delimo jih na kratko-, srednje- in dolgodelujoče. Njihov razpolovni čas niha od nekaj ur do 48 ur. Zelo hitro se absorbirajo iz prebavil, zato izpiranje želodca pri zastrupljencu z benzodiazepini (BZP) običajno nima efekta, ob nezaščiteni dihalni poti pa lahko povzroči aspiracijo. (15)

Akutna zastrupitev

Intoksikacija se običajno kaže z motnjo zavesti in normalnimi vitalnimi znaki (sedativno-hipnotični toksidrom). Večino pacientov lahko s stimulacijo prebudimo. Namerni zastrupitvi z BZP so pogosto pridruženi alkohol in druga zdravila. Izključiti moramo hipoglikemijo in pomisliti na zastrupitev z ogljikovim monoksidom.
Specifični antidot je flumazenil, ki je kompetitivni antagonist BZP. Uporabimo ga ob motnji zavesti, ki ogroža dihalno pot. Pri kroničnih uporabnikih BZP lahko sproži epileptične krče, zato moramo njegovo uporabo vedno pretehtati. Apliciramo ga v začetnem odmerku 0,2 mg i.v. v pol minute.

Odmerke ponavljamo na 1–2 minuti do celokupne doze 1 mg. V eni uri lahko apliciramo max. 3 mg. Pri otrocih pričnemo z odmerkom 0,01 mg/kg i.v.
Pri zastrupljencih z dolgodelujočimi BZP lahko damo kontinuirano infuzijo flumazenila s hitrostjo 0,25–1 mg/h.
Bolnike lahko varno odpustimo po 4–6 urah opazovanja, ko izzvenijo znaki depresije CŽS. Ob sumu na poskus samomora jih napotimo v urgentno psihiatrično ambulanto. (15)

Toleranca in odtegnitev

Redno uživanje vodi v strukturne spremembe GABA-ergičnih receptorjev, ki tako postanejo manj občutljivi. Nenadno zmanjšanje odmerka ali prenehanje jemanja BZP vodi pri kroničnih uživalcih v odtegnitveni sindrom, ki se zaradi zmanjšanja inhibitornih učinkov GABA-e kaže kot prekscitatorno stanje (DDx simpatikomimetični toksidrom). Sprva se kaže s tremorjem, anksioznostjo, nato pa z motnjami percepcije, disforijo, psihozo in epileptičnimi krči. Zapleti lahko vodijo v smrt! Simptomi odtegnitve se po prenehanju jemanja BZP pojavijo različno hitro, odvisno od razpolovnega časa posameznega zdravila. Pri kratkodelujočih je to običajno po 24–48 urah, pri dolgodelujočih pa lahko šele po treh tednih, odvisno tudi od običajnega dnevnega odmerka. Odtegnitev zdravimo z dolgodeljuočim BZP, običajno z diazepamom p.o. ali i.v., ki ga titriramo do učinka. Ko simptomi odtegnitve zadovoljivo izzvenijo, načeloma dnevne odmerke BZP postopoma nižamo več tednov do mesecev. Paciente napotimo v program zdravljenja odvisnosti. Dodatno tudi vedno močno pretehtamo koristi in tveganja predpisa oziroma uvedbe benzodiazepina ali hipnotika, predvsem pri ljudeh z znano anamnezo pretekle zlorabe drog ali alkoholizma, ki sta relativni kontraindikaciji za uporabo omenjenih zdravil (15).

Nove psihoaktivne substance

Nove PAS (NPS) so dizajnerske droge novejšega datuma. Zaradi hitrega razvoja in modificiranja kemijske zgradbe se le postopoma uvrščajo na seznam prepovedanih drog. Preko interneta so dostopne širokemu krogu uporabnikov, dostopne pa jih dela tudi nizka cena. Njihovi učinki so slabo poznani, skušajo pa posnemati učinke prepovedanih substanc. NPS razdelimo v sintetične kanabinoide, sintetične opiate, katinone, piperazine, disociativne droge, halucinogene in hipnotike. Klinična slika zastrupitve je odvisna od zaužite substance, običajno pa sledi simpatikomimetičnemu toksidromu, pogosto so pridruženi tudi znaki hude agitacije, psihoze in agresije. *Natančna obravnava bolnika pri sumu na zastrupitev z NPS je opisana v zborniku ŠUM 4. letnik (2016).* (11, 13)

Etilni alkohol

Etilni alkohol ali etanol je najpogosteje zlorabljena (legalna) psihoaktivna substanca na svetu. V Sloveniji je problematika tveganega pitja alkoholnih pijač in odvisnosti od alkohola močno prisotna. Po podatkih NIJZ se je poraba alkohola v letu 2015 povečala in znaša približno 11,5 litrov čistega etanola na prebivalca Slovenije, starejšega od 15 let. Po zadnjih ocenah je približno 10 % prebivalcev Slovenije odvisnih od etanola. V letu 2015 so beležili 3328 hospitalizacij zaradi alkoholu pripisljivih bolezni. Beležili so 808 smrti (v polovici primerov je šlo za alkoholno bolezen jeter). (17)

Toleranca in razvoj odvisnosti

Etanol je depresor CŽS. Receptorski kompleks GABA v možganih ima visoko specifična mesta za vezavo etanola, ki zmanjšajo vzdražnost centralnega živčevja. Kronična raba alkohola vodi v "down-regulacijo" GABA receptorjev (zmanjša se njihovo število in občutljivost). Pri kroničnem pivcu je tako potrebna vse večja količina alkohola za pojav opitosti.
Ob nenadnem prenehanju pitja posledično pride do prekomernega vzdraženja CŽS (sindrom odtegnitve), ki se klinično kaže s simpatikomimetičnimi znaki, pripelje pa tudi do nevropsihiatričnih zapletov. (18, 19)

Akutna intoksikacija z etanolom

Etanol se iz prebavil zelo hitro absorbira, učinki se običajno pojavijo 30–60 minut po zaužitju. Zaradi hitre absorpcije lavaža želodca in aktivno oglje pri zastrupitvi z etanolom nimata terapevtske vloge, razen ob sumu na sočasno zaužitje drugih substanc. (20)

Klinična slika zastrupitve z alkoholom

Blaga zastrupitev z etanolom se kaže z znaki opitosti. Sprva se pojavi dezinhibicija in evforija, lahko se pojavi tudi agitacija in agresivnost. Ob hujši zastrupitvi se pojavi zatikajoč govor, ataksija, nistagmus in motena motorična koordinacija. Huda zastrupitev povzroči motnjo zavesti, komo in depresijo dihanja. Zastrupljenci pogosto aspirirajo želodčno vsebino zaradi bruhanja. Depresija dihanja in smrt se lahko pojavita pri vrednosti 4–5 g etanola/liter krvi. Sicer vrednosti etanola v krvi zaradi razvoja tolerance slabo korelirajo s kliničnim stanjem opitega kroničnega pivca. (20)
Etanol povzroči periferno vazodilatacijo, ki pospešuje ohlajanje jedra in vodi v podhladitev. Zaradi periferne vazodilatacije imajo lahko bolniki težave z ortostatsko hipotenzijo. (20)
Zastrupitev z etanolom lahko povzroči hipoglikemijo. K temu so posebej nagnjeni kronični, podhranjeni pivci in otroci. Kronični pivci imajo običajno izčrpane zaloge glikogena, zato je aplikacija glukagona neučinkovita. Nujna je takojšnja aplikacija raztopine glukoze. Zaradi podobne klinične slike opitosti z Wernickejevo encefalopatijo priporočamo, da zastrupljenci prejmejo 100 mg tiamina i.v. V kolikor nam tiamin ni na voljo (prehospitalno okolje), z aplikacijo glukoze ob hipoglikemiji nikakor ne smemo odlašati, saj so posledice okvare možganov ob hipoglikemiji nepovratne! (20, 21)

Oskrba v urgentnem centru

Pri komatoznem bolniku moramo oskrbeti dihalno pot, izključiti hipoglikemijo in pomisliti na zastrupitev z drugimi substancami (aplikacija naloksona). Ob sočasni poškodbi glave je treba izključiti poškodbo kot vzrok motnji zavesti (CT glave).
Bolnike v urgentnem centru opazujemo do streznitve. Občasno je potrebno opite bolnike tudi fizično in farmakološko ovirati. Bolnike odpustimo domov v spremstvu zanesljive osebe, pred odpustom moramo oceniti samomorilno ogroženost. Vse otroke, ki so se zastrupili z etanolom, hospitaliziramo, v obravnavo je potrebno vključiti socialno službo.

Wernicke-Korsakoff sindrom
Se pojavi pri kroničnih alkoholikih in je pogosto neprepoznan. Vzrok je nedohranjenost s pomanjkanjem tiamina (vitamin B1) in magnezija. Sindrom ima 10–20% smrtnost, 75 % bolnikov ima irreverzibilne okvare možganov.
Diagnoza je klinična, za postavitev morata biti prisotna dva od štirih kriterijev: (1) nedohranjenost, (2) okulomotorične abnormnosti (nistagmus, oftalmoplegija), (3) disfunkcija malih možganov (motnje ravnotežja, ataksija), (4) spremenjeno stanje zavesti ali blaga okvara spomina.
Hujša oblika je Korsakoffova psihoza. Gre za stanje amnezije z okvaro kratkoročnega spomina, apatijo in konfabulacijami.
Vsi kronični alkoholiki z motnjo zavesti morajo zaradi možnosti razvijajoče se Wernickejeve encefalopatije prejeti 100 mg tiamina i.v., določiti moramo nivo glukoze in magnezija. (21)

Odtegnitveni sindrom od alkohola

Se pojavi pri kroničnih pivcih zaradi prenehanja uživanja alkohola ob padcu vrednosti etanola v krvi. Zaradi že opisanih sprememb v GABA in NMDA receptorjih pride do neto vzdraženja centralnega živčevja.

Odtegnitev brez zapletov

Simptomi se običajno pojavijo 6–12 ur po zaužitju zadnje alkoholne pijače, ob tem je pri hudih odvisnikih alkohol lahko še vedno prisoten v krvi. Kažejo se z značilnimi znaki vzdraženja simpatičnega živčevja oziroma vegetativnimi znaki odtegnitve (tahikardija, palpitacije, hipertenzija, znojenje, tremor, nespečnost, razdražljivost, potenje, navzeja, anksioznost). Običajno trajajo 24–48 ur, lahko pa tudi več dni. (19)

Odtegnitev z zapleti

Simpatikomimetičnim znakom se 12–24 ur po prenehanju pitja lahko pridružijo še vidne halucinacije, nekoliko redkeje slušne ali taktilne. Značilno je, da je v tem zgodnjem obdobju bolnik še vsestransko orientiran in presoja realnosti ohranjena. Bolniki s halucinacijami oziroma alkoholno psihozo imajo povečano tveganje za druge zaplete in tudi samomorilnost, zato je običajno potrebna vsaj napotitev k psihiatru pod nujno in pogosto tudi hospitalizacija. (20)
V prvih 12–48 urah po zadnji popiti pijači se pri praviloma dolgotrajno odvisnih od alkohola lahko pojavijo grand-mal epileptični napadi (t.i. rum fits). EEG je patološki le med epileptičnim napadom. Napad se lahko pojavi že tudi dve uri po zadnji popiti pijači. Običajno je napad zgolj eden. V kolikor je napadov več ali pa se pojavi epileptični status, moramo razmišljati o drugem vzroku za napade (poškodba glave, okužba CŽS). V eni tretjini epileptičnim napadom sledi delirium tremens. (18, 19) Večinoma nastane 72 ur po prenehanju pitja, lahko pa tudi že v času uživanja alkohola, kar je sicer redko. Pojav je lahko nenaden, običajno pa sledi prodromalnemu obdobju nemira, tesnobe, razdražljivosti in nespečnosti.
Zgoraj opisanim znakom in simptomom odtegnitve se pridružijo še motnja zavesti, ki običajno niha, od le blago motene, do stuporja oziroma delirantno skaljene zavesti. Glavni znak je izrazita motnja pozornosti. Bolniki so neorientirani v času in prostoru, osebna orientiranost je običajno ohranjena. Prisotne so motnje spomina, formalne motnje mišljenja, poruši se ciklus spanja. Prisotne so motnje zaznave z iluzijami in halucinacijami, ki so praviloma optične in pogosto liliputanske (vidijo veliko majhnih predmetov – majhni ljudje, robotki, pajki, tudi bele miške). Halucinacije so lahko tudi akustične, za osebo v deliriju pogosto grozljive. Bolniki so prestrašeni do grozavi in hudo agitirani.

Simptomi so bolj izraženi ponoči oziroma se značilno poslabšajo v večernem času (t.i. "sundowning"). Motnjam zaznavanja so pridruženi znaki vzburjenja avtonomnega simpatičnega živčevja, prisotna je ataksija.
Polno razvit alkoholni delirij pomembno vpliva na tekočinski in elektrolitski status, zaradi izgube tekočin z znojenjem in bruhanjem ter pospešenim dihanjem. Pogosta je hipokaliemija, hipoglikemija, ob podhranjenosti hipofosfatemija, levkocitoza in jetrna disfunkcija. Elektrolitske motnje in hipoglikemija pomembno doprinesejo k pojavu epileptičnih napadov.
Alkoholni delirij traja en do pet dni, običajno se konča z globokim in dolgotrajnim spancem. Bolniki se iz njega prebudijo brez simptomov odtegnitve, običajno so amnestični za obdobje delirija.
Smrtnost alkoholnega delirija še vedno znaša 5 %, nezdravljenega 20–35 %. Smrt nastopi zaradi motenj srčnega ritma, zapletov (pljučnica), ali pa neprepoznane bolezni, zaradi katere je bolnik prenehal piti (pankreatitis, meningitis, poškodba glave, jetrna odpoved).
Alkoholni delirij se razvije pri vsaj 5 % odvisnikov od alkohola, ki razvijejo sindrom odtegnitve. Dejavniki tveganja za razvoj so dolgotrajno, prekomerno uživanje alkohola, predhodne epizode delirija, starost preko 30 let, komorbidnosti, simptomi odtegnitve, ko je v krvi še prisoten etanol, ter druge pridružene telesne bolezni in polipragmazija. (19–21)

Alkoholni delirij (delirium tremens)

Obravnava alkoholnega delirija v urgentnem centru

Postavitev diagnoze delirium tremens je klinična, vendar moramo najprej izključiti ostale somatske vzroke za motnjo zavesti. Najprej moramo izključiti hipoglikemijo in druge metabolne motnje (hiponatriemija, hipomagneziemija, ketoacidoza, Wernickejeva encefalopatija). Ob vročini in motnji zavesti moramo pomisliti na okužbo CŽS in po potrebi opraviti lumbalno punkcijo. Izključiti moramo poškodbo glave, ICV in po potrebi opraviti CT glave. Pomisliti moramo na hepatično encefalopatijo (določitev amonijaka) in vpliv drugih psihoaktivnih snovi ter sedativov. Potrebno je spremljati tekočinski in elektrolitski status (kalij, natrij, klorid, magnezij, fosfat), funkcijo jeter in ledvic, nivo encimov pankreasa. Določiti je potrebno CRP, hemogram, po potrebi tudi DKS, vitamin B12 in folat. Izključiti moramo gastrointestinalno krvavitev. Pogosti vzroki za prenehanje pitja so akutni pankreatitis, gastritis in peptični ulkus.
Prehitra postavitev diagnoze alkoholnega delirija lahko povzroči zamujeno diagnostiko stanja, ki lahko ogroža življenje. (19, 20)

Zdravljenje alkoholnega delirija

S terapijo pričnemo, ko smo izključili druge diferencialnodiagnostične vzroke motnje zavesti. Bolnik mora biti v mirnem, zatemnjenem prostoru. Zdravilo izbire so benzodiazepini ali klometiazol. Zdravila titriramo do sedacije. Uporabimo lahko diazepam 5 mg na 10–15 minut i.v., v kolikor po dveh odmerkih pacient še ni umirjen, lahko tretji odmerek povečamo na 10 mg. Lahko uporabimo tudi lorazepam v odmerku 2 mg na 15 minut. Peroralno v Sloveniji običajno uporabljamo klometiazol (Distraneurin), pričnemo z 2–4 kapsulami, odmerek lahko čez nekaj ur ponovimo. Ko je bolnik umirjen, odmerek ponovimo trikrat dnevno. Odmerke zdravil tekom nekaj dni postopoma nižamo. Občasno je za zagotovitev varnosti bolnika in osebja potrebno prehodno oviranje s pasovi, ki ga ukinemo takoj, ko to dovoljuje stanje. Ob dehidraciji moramo nadomeščati tekočine (običajno parenteralno), elektrolite, glukozo in vitamine (tiamin 50–100 mg dnevno, ostale vitamine B kompleksa, folat), zagotoviti moramo zadosten vnos kalorij.

- Bolnike s potrjenim alkoholnim delirijem čimprej napotimo v pristojno psihiatrično ustanovo, saj običajno potrebujejo hospitalno obravnavo na intenzivni enoti. Kriteriji za sprejem v bolnišnico so pogosto še napredovala starost, komorbidnosti, slab odgovor na začetno medikamentozno zdravljenje, pretekla anamneza delirij tremensa in epileptičnih

napadov. Bolniki s težkim potekom odtegnitve, ki zahteva nadozorovano zdravljenje, potrebujejo tudi zdravljenje v intenzivni enoti. (20)

- Bolnike z odtegnitvijo brez zapletov, z blagimi ali zmernimi simptomi, ki nimajo pridruženih bolezni, niso imeli epileptičnega napada in niso suicidalno ogroženi, lahko zdravimo ambulantno in odpustimo domov v spremstvu zanesljive osebe. Priporočljivo jih je primerno opozoriti na vzrok težav, svetovati popolno abstinenco od alkohola in drugih morebitnih nedovoljenih substanc ter napotiti v alkoholološko ambulanto, ali jo vsaj svetovati za v bodoče. (19, 20)

Priloga 1: Tabela toksidromov

Tabela 3:**Tabela toksidromov** (13)

	Opioidni	**Simpatiko-mimetični**	**Sedativno-hipnotični**	**Serotoninski**	**Halucino-geni**	**Anti-holinergični**	**Holinergični**
zenice	mioza	midriaza	mioza	midriaza	midriaza	midriaza (blind as a bat)	mioza
dihanje	bradipneja	tahipneja	normalno, upočasnjeno	tahipneja	tahipneja	tahipneja	hipersekrec. bronhov, paraliza dih. mišic
krvni tlak, pulz	nizek RR, bradikardija	hipertenzija, tahikardija, motnje ritma, adrenergična kriza	normalen, lahko hipoteznija	hipertenzija, tahikardija	hipertenzija, tahikardija	hipertenzija, tahikardija	bradikardija (muskarinski) tahikardija, hipertenzija (nikotinski)
zavest	zožena	agitacija, tremor, psihoze, maničnost, motnje zavesti	zaspanost, ataksija, upočasnje-nost, nezavest	zmedenost /agitacija, hiper-refleksija, tremor, rigidnost	halucinacije, nistagmust	agitiranost (mad as a hatter), halucinacije	zmedenost, koma
koža	hladna	potna	hladna	potenje	različno	dry as bone, red as a beet	SLUDGE (salivation, lacrimation, urin. retenca, diaphoresis, GI upset, emesis)
telesna tempe-ratura	podhladitev	povišana	lahko znižana	hipertermija	hipertermija	hipertermija (hot as hades)	

Priloga 2 – presejalni urinski test na droge

Uporabnost presejalnega testa na droge je zaradi semikvantitativne narave testa zelo omejena. Ob akutni zastrupitvi nima prave vloge, kljub temu se testa v urgentnih ambulantah prepogosto poslužujemo. Pozitiven rezultat nima nujne vzročne povezave s stanjem bolnika. Ne da nam informacije, kdaj je bolnik zaužil drogo (lahko nekaj dni ali tednov nazaj, ko učinek droge ni več klinično pomemben), niti nam ne pove, ali je količina droge v telesu takšna, da povzroči klinično pomemben učinek. Rezultat testa nas zaradi tega lahko zavede in povzroči zamudo pri diagnostiki. Poleg tega sintetičnih drog test ne pokaže.
Test je običajno indiciran zgolj pri spremljanju bolnikov v programu zdravljenja odvisnosti od drog. Uporaben je lahko pri sumu na zlorabo ali zanemarjanje otroka in v forenzične namene. Uporaba testa je lahko tudi etično sporna. (22)

Tabela 4: **Presejalni urinski test na droge** (22)

Droga	**Časovni okvir pozitivnega test po akutnem zaužitju**	**Lažno pozitivni test**	**Opombe**
Opioidi (morfini, kodein)	1-3 dni	makova semena (ne pri novejših testih)	**Sintetičnih opioidov ne zaznajo** (metadon, fentanil, tramadol, buprenorfin, loperamid)**.**
Metadon	1-5 dni	doksilamin (v Sloveniji ga ni na tržišču).	
Kokain	2 dni (7 dni kronični uporabniki)	kokin čaj	Običajno so visoko specifični in **zanesljivi**.
Amfetamini	1-2 dni (do 4 dni pri kronični rabi)	nosni dekongestivi, fenilefrin, efedrin, propranolol, atenolol, določeni rastlinski izvlečki	→ **Zelo nespecifičen test!** → Sintetičnih amfetaminov običajno test ne pokaže!
Marihuana	1-3 dni (kronični uporabniki: **>1 mesec**)	proizvodi iz konoplje (zelo redko).	→ Lažno pozitivni testi so redki. → **Neuporaben test za dokaz akutne zastrupitve.** → Sintetičnih kanabinoidov ne pokaže.
Benzodiazepini	1 -5 dni, diazepam do 1 mesec		→ nizka senzitivnost testa → alprazolam in lorazepam redko pokaže → zolpidem ne pokaže → **ni za dokaz zastrupitve**
MDMA (Ectasy)	1-3 dni		

Reference

1. Jandl M, Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji 2022. Ljubljana (Slovenija): NIJZ; 2023
2. Kosten TR, Haile CN. Opioid-Related Disorders. V: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J,
   Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
   http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&sectionid=79757372. Obiskano Avgust, 2017.
3. Stolach A, Hoffman S. Opioid withrawal in the emergency setting. UpToDate, September 2017; Dostopno na:

https://www.uptodate.com/contents/opioid-withdrawal-in-the-emergency-setting?source=search_result&search=opioid+withdrawal&selectedTitle=1~71
4. Arnold R, Childers J. Management of acute pain in the patient chronically using opioids. UpToDate, September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pain-in-the-patient-chronically-using-opioids?source=search_result&search=management+of+acute+pain+in&selectedTitle=3~150
5. A brief history of Opioids. The atlantic; September 2017; Dostopno na: http://www.theatlantic.com/sponsored/purdue-health/a-brief-history-of-opioids/184/
6. Strain E. Pharmacotherapy for opioid use disorder. UpToDate; September 2017, Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-opioid-use-disorder?source=search_result&search=pharmacotherapy+for+opioid+use+disorder&selectedTitle=1~100
7. Stolbach A, Hoffman S. Acute opioid intoxication in adults. UpToDate. September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/acute-opioid-intoxication-in-adults?source=search_result&search=acute+opioid+in&selectedTitle=3~150
8. Gorelick D. Cannabis use and disorder: Epidemiology, comorbidity, health consequences, and medico-legal status. UpToDate. September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/cannabis-use-and-disorder-epidemiology-comorbidity-health-consequences-and-medico-legal-status?source=search_result&search=cannabis&selectedTitle=2~150
9. Gorelick A. Cannabis use and disorder: Clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. UpToDate. September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/cannabis-use-and-disorder-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?source=search_result&search=cannabis&selectedTitle=3~150
10. Wang GS. Cannabis (marijuana): Acute intoxication. UpToDate. September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/cannabis-marijuana-acute-intoxication?source=search_result&search=cannabis&selectedTitle=1~150
11. Mello (deceased) NK, Mendelson (deceased) JH. Cocaine and Other Commonly Abused Drugs. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds.Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
12. Gorelick D. Cocaine use disorder in adults: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, medical consequences, and diagnosis. UpToDate. September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/cocaine-use-disorder-in-adults-epidemiology-pharmacology-clinical- manifestations-medical-consequences-and-diagnosis?source=search_result&search=cocaine&selectedTitle=1~150
13. Gorenjak N, Prosen G. Stimulansi in dizajnerske droge. V: Prosen G., Zbornik 4. Šole urgence, Bled, Slovensko združenje za urgentno medicino; 2016.
14. Moore G, Pfaff J. Assessment and emergency management of the acutely agitated or violent adult. UpToDate. September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-emergency-management-of-the-acutely-agitated-or-violent-adult?source=search_result&search=aggressive+adult&selectedTitle=1~150

15. Greller H, Gupta A. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. UpToDate. September 2017; Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-poisoning-and-withdrawal?source=search_result&search=benzodiazepines&selectedTitle=1~150
16. Brvar M. Sistem odkrivanja novih psihoaktivnih snovi v Sloveniji (SONDA) = National system for continuous monitoring of NPS poisonings in Slovenia (SONDA). V: FRAS, Zlatko (ur.), POREDOŠ, Pavel (ur.). Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino. 2016, str. 293-299. [COBISS.SI- ID 32984537
17. Lovrečič B, Lovrečič M, PORABA ALKOHOLA IN ZDRAVSTVENI KAZALNIKI TVEGANE IN ŠKODLJIVE RABE ALKOHOLA: SLOVENIJA, 2015. Ljubljana (Slovenija): NIJZ; 2017
18. Logar A, Alkoholni bledež, Delirij - prepoznavanje in obravnava, Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika., 2017
19. RS Hoffman, GL Weinhose. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. UpToDate, 21.10.2017; dostopno na: http://www.uptodate.com/contents/management-of- moderate-and- severe-alcohol-withdrawal-syndromes
20. Cohen, Jennifer P., and Dan Quan.. "Alcohols." Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8e Eds. Judith E. Tintinalli, et al. New York, NY: McGraw-Hill, 2016, dostopno na:http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1658&sectionid=109437660.
21. Finell J, McMicken D. Alcohol-Related Disease. V: Marx, Hockberger, Walls et al. Rosen's emergency medicine 7th ed., Philadelphia; Mosby-Elsevier: 2010
22. Hoffman RJ. Testing for drugs of abuse (DOA). UpToDate, 27.10.2017; dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/testing-for-drugs-of-abuse-doa

Napotitev na pregled k psihiatru proti bolnikovi volji

Avtor: **Jerica Založnik Djordjević**[1], dr. med.
1) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

*Mentor: **Andrej Hohnec**[2], dr. med., spec. urgentne medicine*
2) Urgentni center, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

*Recenzent: **Marko Saje**[3], dr. med., spec. psihiatrije*
3) Enota za intenzivno psihiatrično terapijo, Center za klinično psihiatrijo, UPK Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

Uvod

Napotitev na pregled k psihiatru proti bolnikovi volji in sprejem na oddelek pod posebnim nadzorom predstavljata resen poseg v človekove pravice, zato je neobhodno potrebno poznavanje zakonodaje na tem področju. Izgovor, da za pravni zapis nismo vedeli, nas ne odveže odgovornosti za posledice, ki jih prinaša kršitev zakonov. (1)

Kdaj se urgentni zdravnik odloči za napotitev na pregled k psihiatru proti bolnikovi volji?

Vsi postopki in posegi pri obravnavi bolnika, ki so proti njegovi volji, predstavljajo poseganje v njegove pravice. Ukrep napotitve bolnika na pregled proti njeni oz. njegovi volji k psihiatru, ki nato presodi o potrebi po zdravljenju na oddelku pod posebnim nadzorom, je odvzemanje človekove svobode in s tem poseganje v človekove in pacientove pravice, zaradi česar je potrebna tudi ustrezna pravna podlaga, ki je določena z Zakonom o duševnem zdravju (ZDZdr).

Zakon o duševnem zdravju, 39. člen

Z 39. členom je točno določeno, da je urgentni sprejem na oddelek pod posebnim nadzorom proti bolnikovi volji dopusten, če so izpolnjeni vsi trije navedeni pogoji:

1. če oseba ogroža svoje življenje ali življenje drugih ali če huje ogroža svoje zdravje ali zdravje drugih ali povzroča hudo premoženjsko škodo sebi ali drugim,
2. če je ogrožanje iz prejšnje alineje posledica duševne motnje, zaradi katere ima oseba hudo moteno presojo realnosti in sposobnost obvladovati svoja ravnanja **in**
3. če navedenih vzrokov in ogrožanja iz prve in druge alineje tega odstavka ni mogoče odvrniti z drugimi oblikami pomoči (z zdravljenjem v psihiatrični bolnišnici izven oddelka pod posebnim nadzorom, z ambulantnim zdravljenjem ali z nadzorovano obravnavo).

V primeru sprejema brez privolitve nato osebo najkasneje v 48 urah pregleda komisija pristojnega Okrajnega sodišča, ki jo sestavljajo sodnik, sodni izvedenec iz področja psihiatrije ter odvetnik, ki je

določen po uradni dolžnosti. Komisija nato poda sklep o nadaljnjih ukrepih – zadržanju z določitvijo roka možnega zadržanja (najdlje do) oziroma izpusta iz Oddelka pod posebnim nadzorom. (2)

Duševna motnja

Duševno zdravje je stanje posameznika/ce, ki se kaže v njegovem mišljenju, čustvovanju, zaznavaju, vedenju ter dojemanju sebe in okolja. Duševna motnja pa je začasna ali trajna motnja v delovanju možganov, ki se kaže kot spremenjeno mišljenje, čustvovanje, zaznavanje, vedenje ter dojemanje sebe in okolja.

Neprilagojenost moralnim, socialnim, političnim ali drugim vrednotam družbe se sama po sebi ne šteje za duševno motnjo in ni opravičljiv razlog za napotitev k psihiatru proti bolnikovi volji (3). Raziskave so pokazale, da je najpogostejša diagnoza hospitalizacije proti bolnikovi volji shizofrenija, najpogosteje zaradi akutnih zapletov ter pogosto resno motenega uvida v samo bolezen ter potrebo po zdravljenju. Do poslabšanja bolezni najpogosteje privede nekompliantnost z jemanjem zdravil. Študije so tudi pokazale, da sta bili kar dve tretjini bolnikov avto- ali heteroagresivni ob hospitalizaciji proti njihovi volji. Večina sprejetih pa ni bila pod vplivom psihoaktivnih substanc. (4)

Primeri še drugih duševnih motenj in stanj, kjer je motena razsodnost:

- psihotične motnje (shizofrenija, shizoafektivna motnja, blodnjava motnja),
- bipolarna motnja (predvsem manična faza),
- huda depresivna motnja s psihotičnimi simptomi ali samomorilnimo ogroženostjo,
- osebnostne motnje s psihotično dekompenzacijo,
- akutni zapleti uporabe psihoaktivnih snovi (npr. s psihotičnimi simptomi …)
- odvisnost in odtegnitvena stanja od psihoaktivnih snovi,
- demenca z vedenjsko ali psihotično simptomatiko. (4–6)

Katere človekove in pacientove pravice so kršene?

Sprejem na zdravljenje brez privolitve predstavlja prisilni ukrep, ki močno posega v pravico do osebne svobode (19. člen Ustave RS), pravico do varstva duševne integritete (35. člen Ustave RS) in tudi pravico do prostovoljnega zdravljenja (51. člen Ustave RS). Tudi te pravice niso absolutne, saj so omejene z enako močnimi pravicami drugih ljudi. Kadar bolnik zaradi duševne motnje ogroža zdravje drugih ljudi ali jim povzroča hudo škodo, je prisilno zdravljenje možno. V primeru, ko pa bolnik ogroža svoje zdravje ali povzroča škodo sebi, je potrebno ugotoviti, ali je zaradi bolezni sposoben sam sprejeti voljne in zavestne odločitve o zdravljenju oziroma nasploh odločati v svojo najboljšo korist. Če jih ni, je potrebno zaščititi druge njegove pravice z nadomestitvijo njegove odločitve z ukrepom države o zdravljenju. (1, 7)

Na kakšen način so lahko bolniki sprejeti na zdravljenje pod posebnim nadzorom brez privolitve?

Sprejem brez privolitve je možen v dveh primerih, ki sta opredeljena v ZDZdr. Prvi način je sprejem na zdravljenje brez privolitve na podlagi sklepa sodišča, kar je podrobneje opredeljeno od vključno 40. čl. ZDZdr naprej. Hospitalizacijo v tem primeru lahko predlaga izvajalec psihiatričnega zdravljenja, center za socialno delo, koordinator nadzorovane obravnave, najbližje osebe ali državno

tožilstvo. S tem načinom se urgentni zdravniki pri vsakdanjem delu ne srečujemo. Drugi način predstavlja sprejem na zdravljenje brez privolitve v nujnih primerih (še pred izdajo sklepa sodišča), kar je v ZDZdr podrobneje opredeljeno od vključno 53. čl. naprej. Ta se opravi na podlagi izdane napotnice osebnega zdravnika, urgentnega zdravnika, psihiatra ali drugega zdravnika specialista, ki je osebo pregledal. Napotnica je veljavna 3 dni, predložiti pa je potrebno poročilo o zdravstvenem stanju osebe. Tu so posebej navedene okoliščine, ki utemeljujejo nujnost sprejema (54. člen ZDZdr). Če policija ob posredovanju na javnem mestu, v zasebnih prostorih ali pri izsleditvi tujega državljana, za katerim je razpisana tiralica ali iskanje, domneva, da so pri osebi podani razlogi iz 53. člena tega zakona, o tem nemudoma obvesti službo nujne medicinske pomoči, ki nato presodi o indikaciji za nujno napotitev k psihiatru (57. čl ZDZdr). (2)

Kako poteka izvedba napotitve k psihiatru proti bolnikovi volji?

Urgentni zdravnik ali zdravnik, član nujne medicinske pomoči, presodi, da bolnik izpolnjuje vse tri pogoje 39. člena ZDZdr, izda napotnico in priloži zdravniški dokument (ambulantni karton, poročilo ipd.), iz katerega so razvidni razlogi za takšno odločitev. Transport bolnika se opravi z reševalnim vozilom. Prisoten je zdravnik, ki je bolnika napotil v psihiatrično bolnišnico ali drugi zdravstveni delavec, ki ga pisno določi napotni zdravnik (55. člen ZDZdr). Zdravnik lahko osebo, ki jo je napotil v psihiatrično bolnišnico in za katero je odredil prevoz z reševalnim vozilom, tudi zadrži proti njeni volji do prihoda reševalnega vozila, ob tem lahko za pomoč zaprosi tudi policijo (55. in 56. čl. ZDZdr). (2)

Kdaj in kako aktivirati pomoč policije?

V primeru neobvladovanja bolnika je potrebno za pomoč zaprositi asistenco policije (56. člen ZDZdr), ki je določena v Pravilniku o načinu sodelovanja med zdravstvenim osebjem in reševalno službo ter policijo. Policija lahko sodeluje pri izvedbi zadržanja bolnika ali pri prevozu bolnika v bolnišnico, v skrajnem primeru lahko policist vstopi v reševalno vozilo in spremlja bolnika z nudenjem asistence med prevozom. V primeru neobvladovanja bolnika z zdravstvenimi ukrepi lahko policisti uporabijo vsa razpoložljiva sredstva, ki so v skladu s pooblastili (5. člen) (8).

V nujnih primerih zadostuje ustni zahtevek za pomoč asistence policije, kateremu mora slediti pisni zahtevek (obrazec) znotraj 24 ur. V ostalih primerih mora biti zahtevek poslan 3 dni pred predvideno hospitalizacijo proti bolnikovi volji. Zahtevek mora vsebovati znano ali pričakovano stopnjo ogrožanja, vsebino grožnje in morebitna predhodna ogrožanja. Diagnoz in drugih podatkov v zahtevek ni dovoljeno vpisovati zaradi varovanja poklicne skrivnosti (3. člen). (8)

Pasti in dileme

Z Zakonom o pacientovih pravicah je določeno, da je v primeru pacientove nezmožnosti odločanja o sebi ali nezmožnosti izraziti svoje volje primerno nudenje nujne medicinske pomoči proti njegovi volji (28. člen).
Pacienti, ki so sposobni odločanja, imajo pravico zdravljenje ali medicinski poseg zavrniti, razen v primeru, ko je s tem ogroženo življenje ali hudo ogroženo zdravje drugih. V takšnih primerih mora zdravnik poskusiti pacienta prepričati in po potrebi za pomoč zaprositi zakonskega zastopnika oz. pacientove ožje družinske člane, v kolikor zakonski zastopnik ni določen. Zdravnik lahko predlaga tudi pridobitev drugega mnenja (30. člen).

Pacientovi ožji družinski člani, ki imajo pravico odločanja, morajo biti stari nad 18 let in so po izključujočem vrstnem redu: zakonec, zunajzakonski partner ali partner iz istospolne skupnosti, pacientovi otroci ali posvojenci, pacientovi starši oziroma posvojitelji, pacientovi bratje ali sestre, pacientovi stari starši, pacientovi vnuki. Če so ožji družinski člani nesoglasni o zdravstveni oskrbi oz. izvedbi posega, o tem odloči zdravnik, ki pacienta zdravi, po potrebi se lahko posvetuje s kolegom specialistom. Pri tem mora upoštevati podana mnenja in pacientovo največjo zdravstveno korist (37. člen). (7)

Reference

1. Balažic J, Hohnec A, Petrovčič R. Zakonodaja, etična in pravna vprašanja. V: STRNAD, Petra (ur.), BAZNIK, Špela (ur.), PROSEN, Gregor (ur.). Zbornik : 5. letnik. 1. izd. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino, 2017. Str. 98-107.
2. Zakon o duševnem zdravju (Ur. l. RS št. 77/08 in 46/15)
3. Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, Zalar B, Ziherl S, Gregorič Kumperščak H et al. Psihiatrija. Ljubljana: Psihiatrična klinika; 2013.
4. Korošec Jagodič H, Korošec B, Lajlar D, et al. Hospitalizacija brez bolnikove privolitve. Zdrav Vestn. 2008; 77: IV-45–9.
5. Wheat S, Dschida D, Talen MR. Psychiatric Emergencies. Prim Care. 2016; 43(2): 341-54.
6. Privšek M, Koprivšek J. Sprejem brez privolitve na oddelek pod posebnim nadzorom psihiatrične ustanove. V: STRNAD, Petra (ur.), BAZNIK, Špela (ur.), PROSEN, Gregor (ur.). Zbornik : 5. letnik. 1. izd. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino, 2017. Str. 64-66.
7. Zakon o pacientovih pravicah (Ur. l. RS št. 15/08)
8. Pravilnik o načinu sodelovanja med zdravstvenim osebjem in reševalno službo ter policijo (Ur. l. RS št. 44/09)

Psihoze

Avtor: **Nina Kurinčič Androjna**[1], dr. med.
1) Urgentni kirurški blok, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

*Mentor: **Marko Saje**[2], dr. med., spec. psihiatrije*
2) Enota za intenzivno psihiatrično terapijo, Center za klinično psihiatrijo, UPK Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana

Uvod

Psihoza je definirana kot izguba ali delna izguba stika z realnostjo. V klasifikacijah (najnovejši DSM-5 in MKB-11) je psihoza v grobem definirana kot prisotnost enega ali več simptomov: halucinacije, blodnje, dezorganizirano mišljenje, dezorganizirano ali abnormalno motorično vedenje in negativni simptomi. Psihoza se lahko izraža akutno, subakutno in tudi kronično. (1)

Psihoza je lahko primarno pogojena kot posledica različnih psihiatričnih bolezni, kot so shizofrenija, bipolarna motnja, depresivna motnja s psihozo itd. Vedno pa moramo pomisliti, da je psihoza lahko tudi sekundarna – manifestacija somatske bolezni in/ali zlorabe psihoaktivnih substanc. Vzroki so lahko med seboj tudi prepleteni, kar lahko vpliva tudi na klinično sliko. (2)

Urgentni zdravniki se pri svojem delu pogosto srečujejo z bolniki z različnimi psihiatričnimi simptomi, tudi s psihozo. Pri tem je potrebna prepoznava tistih, ki ogrožajo sebe in/ali druge, diferencialna opredelitev verjetnega vzroka psihoze (predvsem pri novonastali psihozi), izključitev somatskega vzroka, ukrepanje v primeru potrditve organskega vzroka ter po potrebi napotitev na pregled v psihiatrično ustanovo. Akutna psihoza vedno zahteva nujno obravnavo. Psihoza je tudi en pogostejših vzrokov za agitacijo bolnika, ki je tudi urgentno stanje samo po sebi. (3)

Prepoznava bolnika s psihozo

Simptomi (in znaki) psihoze so halucinacije, blodnje, dezorganizirano ali abnormalno motorično vedenje, dezorganizirano mišljenje in negativni simptomi.

Halucinacije so motnje zaznavanja, ki jih bolnik zaznava kot zanj resnične, čeprav za njih ni resnične podlage. Ponavadi so neprijetne in lahko tudi intenzivne. Psevdohalucinacije so različne motnje zaznavanja, kjer se bolnik zaveda, da te niso resnične, in imajo manjšo klinično vrednost, saj psihoze same ne potrjujejo niti je ne izključujejo. Poznamo več vrst halucinacij:

- vidne halucinacije,
- slušne halucinacije,
- halucinacije telesnih občutkov na površini telesa in v telesu,
- olfaktorne halucinacije (halucinacije vonja),
- gustatorne halucinacije (halucinacije okusa).

Blodnje so vzdrževana prepričanja, za katera je značilna izkrivljena realnost. Bolniki so vanje prepričani in jih tudi z dokazovanjem ne moremo prepričati v nasprotno. Po vsebini so lahko preganjalne, nanašalne, veličinske, ljubosumnostne, depresivne, religiozno-mistične, erotične.

Lahko so vsebinsko tudi povsem bizarne. Včasih težko ločimo močna prepričanja (t.i. prevalentne misli) od blodenj, predvsem če te vsebinsko ne odstopajo bistveno od še sprejemljivih vsebin.

Dezorganizirano ali abnormalno motorično vedenje je lahko tudi del širše klinične slike katatonije, za katero so v grobem značilni zmanjšana odzivnost ali popolna neodzivnost na dražljaje, ponavljajoči se nenavadni gibi, napetost, iritabilnost, neobičajna obrazna mimika in geste ter motorični nemir, ki se lahko stopnjuje vse do akutne agitacije. Katatonijo dandanes sicer izredno redko opažamo. Dezorganizirano vedenje je pogosteje posledica same psihoze – primarne ali sekundarne – in je eden vodilnih vzrokov za nujno psihiatrično obravnavo ter večinoma sprejem v bolnišnico.

Dezorganizirano mišljenje najpogosteje prepoznamo preko bolnikovega govora. Lahko se kaže kot pospešeno mišljenje, kjer ena misel prehiteva drugo, govor je pri tem lahko pospešen ali upočasnjen, prisotni so preskakovanje med temami pogovora ali stalno vračanje na eno temo, inkonherentnost, dolgoveznost ter miselna disociiranost, ki se pojavlja predvsem pri shizofreniji. Za miselno disociiranost so značilni razrahljanost miselnih povezav, nenavadne asociacije, miselni preskoki, pri najhujši obliki se povedanega skoraj ne razume več, t.i. besedna solata.

Negativni simptomi opisujejo zmanjšanje ali odsotnost normalnega obnašanja v povezavi z motivacijo, zanimanjem in splošnim izražanjem. Lahko se kažejo kot zmanjšanje količine izrečenih besed, zmanjšana motivacija, socialni umik, zmanjšan čustveni odziv na dražljaj, oteženo sprejemanje odločitev (t.i. ambivalenca) ter opustitev skrbi za vsakodnevne dejavnosti, tudi najosnovnejše, v njeni napredovali obliki. (4, 5)

Diferencialne diagnoze akutne psihoze

Akutno psihozo lahko povzročajo številna bolezenska stanja in uživanje ter odtegnitev od psihoaktivnih substanc in nekatera zdravila. Ta so zbrana v tabeli 1.

Tabela 1: **Diferencialne diagnoze akutne psihoze** (1, 5, 6)

Somatske bolezni		**Psihiatrične bolezni**	**Psihoaktivne substance in zdravila**
Infekcijske bolezni	• encefalitis • možganski absces in empiem • nevroborelioza • Creutzfeldt-Jakobova bolezen • nevrosifilis • sepsa	shizofrenija in shizoafektivna motnja, blodnjava motnja	stimulansi (kokain, amfetamini), sintetične droge, fenciklidin
Nevrološke bolezni	• tumorji CŽS • epilepsija • možganska kap • multipla skleroza • Parkinsonova bolezen	delirij	kanabis
Revmatološke bolezni	• sistemski lupus eritematozus • temporalni arteritis • vaskulitis	kratka (in prehodna) psihotična motnja	halucinogeni (LSD, MDMA, PCP)

Endokrine motnje	• huda hipo-/hipertiroza • Addisonova in Cushingova bolezen • panhipopituitarizem • hipo-/hiperparatiroidizem • hipoglikemija	demenca (v sklopu vedenjskih in psihiatričnih simptomov)	antikonvulzivi (levetiracetam, valproat, brivaracetam, lakozamid, lamotrigin), ketamin
Metabolne motnje	• Wilsonova bolezen • hepatična encefalopatija • uremična encefalopatija • akutna intermitentna porfirija	bipolarna motnja s psihotičnimi simptomi (akutna manija)	kortikosteroidi
Elektrolitske motnje	• hipo-/hipernatriemija • hipo-/hiperkaliemija • hipo-/hiperkalciemija	depresivna motnja s psihotičnimi simptomi	fluorokinoloni
Poškodba	• poškodba glave		antiholinergiki (atropin)
Zastrupitve s težkimi kovinami	• svinec • živo srebro • baker		antiparkinsoniki (levodopa, biperiden, pramipeksol)
Ostalo	• anemija • pomanjkanje vitamina B12 • pomanjkanje folne kisline • hipo-/hipertermija		benzodiazepini

Obravnava bolnika z akutno psihozo

Cilj urgentne obravnave bolnikov, ki kažejo simptome in znake akutne psihoze, je stabilizacija stanja ter ločevanje med somatskim in psihiatričnim obolenjem. Somatska obolenja povzročijo ali poslabšajo psihiatrične simptome pri 34–50 % bolnikov, ki jih obravnavamo zaradi prezentacije psihiatrične urgence, zato je pomembna usmeritev v ugotavljanje in izključevanje teh. (1)

Pristop in varnost

Z bolniki, ki kažejo simptome in znake akutne psihoze, se lahko srečamo na terenu ali v ambulanti. Najprej **ocenimo stopnjo tveganja za vedenjske zaplete**, ki so lahko pogostejši pri akutni psihozi in če je potrebno glede na klinično sliko, najprej zagotovimo varnost vseh udeleženih. Nasilno in drugače nevarno vedenje je pogostejše pri akutni psihozi, predvsem preganjalne narave, ni pa pravilo.

Bolniku dovolimo zadostni osebni prostor – pristopamo z ustrezne varne razdalje, da nas bolnik ne more poškodovati, praviloma je to razdalja dveh dolžin bolnikov rok. V prostoru se postavimo tako, da imamo vedno možnost hitrega izstopa. Če smo z njim v ambulanti, poskrbimo predhodno, da opreme in predmetov v sobi ne more uporabiti kot orožje. Predvsem pa **uporabimo tehnike deeskalacije**, ki so ključni del stabilizacije vsakega bolnika z izraženo akutno psihozo in/ali agitacijo.

K bolniku **pristopamo umirjeno**, pazimo na ton glasu in telesno komunikacijo. Z bolnikom naj govori ena oseba naenkrat, praviloma oseba, ki vodi obravnavo, sicer lahko bolnika zmedemo. Najprej se predstavimo in večkrat pojasnimo, da ne želimo škodovati, ampak pomagati. Začnemo z vprašanji odprtega tipa, nato poslušamo in **dovolimo, da bolnik izrazi svoje občutke**, ki jih poskušamo validirati – prepoznati vpričo bolnika. Z bolnikom se ne prepiramo, blodnjave osebe ne poskušamo prepričati v nasprotno niti ne vstopamo v same blodnje. Postavimo jasne meje sprejemljivega vedenja. Agitirani bolniki zaradi narave težav včasih potrebujejo dlje časa in več ponovitev sporočila preden ga slišijo, zato moramo biti potrpežljivi.

Poskušamo ugotoviti, **kakšna so pričakovanja bolnika**, kaj potrebuje, kaj bi mu lahko v situaciji pomagalo. Včasih že pacienti sami predlagajo zdravljenje z zdravili. V primeru, da tega sami ne predlagajo in bodo zdravila potrebovali, jim te priporočimo. Bolniku damo izbiro med oralnimi in parenteralnimi zdravili, tako ima občutek izbire.

Prisotnost večjega števila osebja v prostoru (reševalci, medicinske sestre in tehniki, varnostniki, policija) ima lahko prednosti, saj deluje varovalno pred morebitnim napadom. Hkrati pa ima lahko tudi slabosti zaradi povečane stimulacije bolnika in drugih morebitnih neugodnih vplivov same situacije, zato moramo vedno ustrezno presoditi in pretehtati koristi ter tveganja, s ciljem preprečitve uporabe prekomerne sile za bolnika.

Občasno potrebujejo bolniki zaradi zagotavljanja varnosti prisilno zdravljenje z zdravili ali v skrajnem primeru, ko izčrpamo vse ostale možnost, tudi fizično oviranje. (1, 7)

Ocena agitacije

Za pomoč pri ugotavljanju stopnje agitacije so nam v pomoč točkovniki za oceno agitacije. SATS (Sedation Assessment Tool and Treatment Suggestion) točkovnik ocenjuje bolnikovo vedenje in govorico ter že predlaga zdravljenje, prikazan je v tabeli 2. (1, 8)

Tabela 2: **SATS točkovnik (Sedation Assessment Tool and Treatment Suggestion)** (1, 8)

Točke	**Opis bolnikovega vedenje in govorice**	**Zdravljenje**
3+	bojevit, nasilen, se ne nadzoruje, glasni izbruhi	lorazepam 1–2 mg i.m. in haloperidol 5–10 mg i.m. ali olanzapin 5–10 mg i.m. ali droperidol 2 mg i.m. fizično oviranje v skrajnem primeru, ko izčrpamo vse ostale možnosti
2+	zelo anksiozen in agitiran z glasnimi izbruhi	kot pri 3+ (če obstaja možnost, da vzame per os) lorazepam 1–2 mg p.o. in haloperidol 5–10 mg p.o. ali olanzapin 5 mg p.o.
1+	anksiozen in nemiren, normalna govorica ali zelo zgovoren	lorazepam 1–2 mg p.o. in haloperidol 5–10 mg p.o. ali olanzapin 5 mg p.o.
0	buden in miren, sodeluje, normalna govorica	/

Anamneza in klinični pregled

Po zagotovitvi varnosti bolnika ocenimo po ABCDE in pomerimo vitalne parametre ter izmerimo krvni sladkor, saj je npr. hipoglikemija tudi lahko vzrok za agitacijo. Bolnika povprašamo po vodilni težavi, jemanju psihoaktivnih substanc, komplianci z redno terapijo, o znanih pridruženih boleznih, o morebitnih poškodbah. Običajno potrebujemo tudi heteroanamnezo svojcev ali očividcev in to primerjamo z anamnezo. Zanima nas, kakšne so težave, kdaj so se pojavile, kakšen je njihov potek, ali so opažali agresivno ali avtoagresivno vedenje.
Nato bolnika pregledamo, iščemo odstopanja v telesnem in nevrološkem pregledu, ki nas lahko napeljujejo na vzrok znakov psihoze (glej tabelo 1).
Pri mentalnem statusu nas zanima bolnikovo vedenje, razpoloženjska lega, afekt, njegov govor, spomin, pozornost, ali ima halucinacije, ali ima blodnje. Vedno moramo povprašati po samomorilnih mislih in oceniti morebitno akutno samomorilno ogroženost ter po namerah škodovanja drugim. (1, 9)

V pomoč pri **ločevanju med psihiatričnimi in somatskimi vzroki** psihoze so nam:

- hitrost nastanka simptomov in znakov – akutni nastanek pri osebi brez predhodnih epizod psihoze je bolj verjeten pri somatskem vzroku ali uživanju psihoaktivnih substanc;
- starost ob nastanku simptomov ali znakov – starost nad 40 let ob nastanku je bolj verjetna pri somatskem vzroku;
- tip halucinacij – slušne in tudi taktilne halucinacije so načeloma bolj pogoste pri primarnih psihiatričnih vzrokih; vidne, olfaktorne ter gustatorne pa pri somatskih vzrokih;
- družinska anamneza – psihiatrične bolezni v družini povečajo verjetnost za psihiatrični vzrok (vendar podatek ne sme biti vodilni dejavnik pri diferencialni oceni). (2)

Laboratorijske preiskave in slikovna diagnostika

Obseg in nujnost izvedbe laboratorijskih in slikovnih preiskav sta odvisna od ugotovitev v anamnezi in statusu. Pri bolnikih s prvo epizodo psihoze je priporočljivo čimprej opraviti obsežnejšo laboratorijsko diagnostiko, ki je tudi odvisna od ugotovitev v anamnezi in pri pregledu. Opravimo hemogram, diferencialno krvno sliko, elektrolite, krvni sladkor, dušične retente, hepatogram, vnetne parametre, toksikologijo, analizo urino, EKG ter CT glave, dodatno lahko kontroliramo še troponin, vitamin B12 in folat, ščitnične hormone, amonijev ion, specifična protitelesa (ANA, ANCA), revmatoidni faktor, mikrobiološke preiskave (sifilis, HIV, herpes simplex). Pri bolnikih z znano psihiatrično boleznijo opravimo osnovne laboratorijske preiskave, izključujemo okužbo, elektrolitske motnje, uživanje psihoaktivnih snovi, poškodbe. (2, 10)

Psihoza kot manifestacija delirija

Delirij je etiološko nespecifični organski možganski sindrom, za katerega je značilna motnja zavesti in pozornosti, zaznavanja, mišljenja, spominjanja, psihomotorične dejavnosti, čustvovanja in spanja ter budnosti. **Delirij kot primarna psihiatrična motnja ne obstaja, vedno je posledica določenega telesnega (somatskega) vzroka.** Pri nekaterih bolnikih se lahko pri akutnem nastanku ali poslabšanju kronične bolezni delirij kaže tudi kot psihoza. Razvije se v urah do dneh in ima nihajoč potek, predvsem se poslabša pozno popoldan in zvečer (angl. sundowning). (4)
Delirij je v 7–17 % prisoten pri starejših bolnikih, ki so obravnavani na urgenci, in je povezan z visoko smrtnostjo, zato predstavlja urgentno stanje. Povezan je tudi s podaljšano hospitalizacijo ter kasnejšim funkcionalnim upadom. (11)

Zaradi variabilne prezentacije ga je potrebno aktivno iskati. Po ocenah se delirij spregleda v 57–82 % primerov.
Delirij se kaže kot hipoaktivna, hiperaktivna ali mešana oblika. Hipoaktivna in mešana oblika sta pogostejši, zato delirij tudi pogosto spregledamo. Pri hipoaktivni obliki delirija, imenovani tudi tihi delirij, so bolniki lahko somnolentni, letargični, apatični, stanje se lahko zamenja za depresijo. Hiperaktivni delirij se kaže s povečano psihomotorično aktivnostjo, takšni bolniki so agitirani, anksiozni, lahko tudi agresivni, prisotna je povečana simpatična aktivnost. Mešana oblika delirija se kaže kot izmenjajoča kombinacija hipoaktivnega in hiperaktivnega delirija. (1)

Diagnoza delirija je vedno klinična. Pri prepoznavi delirija nam je lahko v pomoč točkovnik CAM (Confusion Assessment Method), ki ima 94–100 % občutljivost ter 90–95 % specifičnost. Za potrditev delirija potrebujemo prisotnost 1. in 2. točke ter 3. ali 4. točko:

1. akuten začetek z nihajočim potekom,
2. motnje pozornosti,
3. dezorganizirano mišljenje (težave s spominom, orientiranostjo in govorom),
4. spremenjena zavest (agitiranost, letargija, somnolenca, stupor). (12)

Vzroki delirija so podobni somatskim vzrokom psihoz (tabela 1), povzroči ga tudi odtegnitev od alkohola (delirium tremens). (1)

Zdravljenje delirija

Delirij zdravimo tako, da odkrijemo in zdravimo vzrok. Predvsem pri mešanem in hiperaktivnem deliriju lahko kot dodatek pri zdravljenju uporabimo tipične in atipične antipsihotike. Benzodiazepini, razen pri deliriju zaradi odtegnitve od alkohola ali benzodiazepinov, pri zdravljenju delirija niso priporočljivi, saj lahko dodatno poslabšajo zmedenost. Navedena zdravila uporabljamo čim krajši čas, odmerke postopoma nižamo do ukinitve (glej tabelo 3). (2, 4, 11)

Tabela 3: **Zdravljenje delirija** (13, 14)

Antipsihotik	**Odmerek**	**Posebnosti in opozorila**
Haloperidol	0,5–2 mg p.o. ali i.m., lahko ponovimo čez 15–30 minut do učinka (max. 5 mg/dan)	podaljšanje QT intervala, ekstrapiramidni znaki
Kvetiapin	12,5–50 mg/12–24 h p.o., lahko postopoma višamo do max. 200 mg/dan	podaljšanje QT intervala, antiholinergični učinki
Olanzapin	1,25–5 mg p.o./dan, postopoma višamo do max. 20 mg/dan ali 2,5–5 mg/dan i.m. (max. 20 mg/dan)	podaljšanje QT intervala, ekstrapiramidni znaki, skupaj z benzodiazepini lahko povzročijo depresijo dihanja
Risperidon	0,25–2 mg p.o., lahko ponovimo vsaki 2 uri (max. 6 mg/dan)	podaljšanje QT intervala, angioedem, sedacija

Urgentno farmakološko zdravljenje psihoze

Pri akutno agitiranem bolniku, ki postaja agresiven ali avtoagresiven in kjer deeskalacija ni bila uspešna, bomo za njegovo pomiritev potrebovali zdravila (glej tabelo 4).

Tabela 4: **Zdravljenje akutne agitiranosti** (9)

Zdravilo	Odmerek
Lorazepam	2 mg i.v. ali i.m. ali 2,5 mg p.o., lahko ponovimo čez 2 uri (max. 7,5–10 mg/dan)
Midazolam	2,5–5 mg i.v. ali i.m. ali p.o., pri močno agitiranem lahko ponavljamo na 5 minut (max. 15 mg/dan)
Haloperidol	2,5–10 mg p.o. ali i.m. ali i.v., pri starejših začnemo s polovičnim odmerkom, lahko ponovimo čez 30 minut (max. 30 mg/dan)
Olanzapin	10 mg p.o. ali i.m. (max. 20 mg/dan)
Risperidon	1–2 mg p.o. ali i.m. (max. 16 mg/dan)

Posebno previdnost moramo nameniti zdravljenju z benzodiazepini, posebej če odmerke ponavljamo, zaradi možnosti depresije dihanja. Benzodiazepinov ne uporabljamo pri agitiranih alokoholiziranih bolnikih.

Pogosto se uporablja tudi kombinacija benzodiazepina in antipsihotika, recimo lorazepam 2 mg i.v. ali i.m. in haloperidola 5 mg i.v. ali i.m. Če potrebujemo dodatni odmerek, ponovimo odmerek benzodiazepina.

Pri i.v. uporabi haloperidola je potreben EKG monitoring zaradi povečanega tveganja za podaljšanje dobe QT, sicer monitoring ni potreben. Pri uporabi antipsihotikov, predvsem haloperidola parenteralno, upoštevamo možnost pojava akutnih distonij oziroma drugih ekstrapiramidnih stranskih učinkov. (1, 9)

Nadaljna psihiatrična obravnava

Bolnike z akutno psihozo, kjer smo predvsem izključili somatski vzrok psihoze, ustrezno napotimo na nadaljnjo obravnavo k psihiatru. Večinoma je indicirano hospitalno zdravljenje. Pri psihoaktivnih substancah kot vzroku psihoze, ki še ni izzvenela, pri napotitvi presodimo glede na morebitne pridružene telesne zaplete. Če nismo prepričani glede nadaljnje obravnave, lahko vedno konzultiramo psihiatra. (1, 15)
Urgentni zdravniki se velikokrat srečujejo z napotitvijo na prisilno hospitalizacijo oziroma sprejem brez privolitve na oddelek pod posebnim nadzorom psihiatrične ustanove, ki ga opredeljuje 39. člen Zakona o duševnem zdravju (ZDZdr):
“Zdravljenje osebe na oddelku pod posebnim nadzorom brez njene privolitve je dopustno, če so izpolnjeni **vsi** naslednji pogoji:

- če ogroža svoje življenje ali življenje drugih ali če huje ogroža svoje zdravje ali zdravje drugih ali povzroča hudo premoženjsko škodo sebi ali drugim,
- če je ogrožanje iz prejšnje alineje posledica duševne motnje, zaradi katere ima oseba hudo moteno presojo realnosti in sposobnost obvladovati svoje ravnanje in
- če navedenih vzrokov in ogrožanja iz prve in druge alineje tega odstavka ni mogoče odvrniti z drugimi oblikami pomoči (z zdravljenjem v psihiatrični bolnišnici izven oddelka pod posebnim nadzorom, z ambulantnim zdravljenjem ali z nadzorovano obravnavo).” (16)

Več o pristopu k obravnavi urgentnih stanj v psihiatriji, sprejemu brez privolitve na oddelek pod posebnim nadzorom psihiatrične ustanove ter o urgentnih psihiatričnih stanjih bolj podrobno, si lahko preberete v zbirniku ŠUM 5. letnik 2017 in 5. letnik 2023.

Zaključek

Urgentni zdravniki se pri svojem delu pogosto srečujejo z bolniki, ki kažejo simptome in znake psihoze, pogosto tudi akutne. Velikokrat so tudi njihov prvi stik z medicinsko pomočjo, ki lahko med drugim pomembno vpliva tudi na nadaljnje sodelovanje bolnika pri zdravljenju in potek zdravljenja. Pri obravnavi je potrebna prepoznava bolnika s psihozo, zagotovitev varnosti bolnika in osebja, aktivno izključevanje somatskega vzroka psihoze, po potrebi pa tudi zdravljenje z zdravili ter napotitev v psihiatrično ustanovo.

Reference

1. Tintinalli JE, & Ma O, & Yealy DM, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9. izd. United States of America: McGraw Hill; 2020.
2. Marder S. (2022) Psychosis in adults: Epidemiology, clinical manifestation, and diagnostic evaluation. In TW Post, Stein MB, Friedman M (Eds), UpToDate. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/psychosis-in-adults-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnostic-evaluation
3. Kennedy SK, Purpura A, Doos D, et al. Evidence-Based Approach to Psychosis in the Emergency Department. Emergency Medicine Reports [Internet]; Dec 1 2019. [Citirano 2023 Jun 28]; Dostopno na: https://www.reliasmedia.com/articles/145419-evidence-based-approach-to-psychosis-in-the-emergency-department
4. Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M, Zalar B, Ziherl S. Psihiatrija. 1. izd. Ljubljana: Psihiatrična klinika, 2013.
5. Chanmugam A, Triplett P, Kellen G, Emergency Psychiatry. 1.izd. United States of America: Cambridge University Press; 2013.
6. Lukens TW, Wolf SJ, Edlow JA, at al. Critical issues in the diagnosis and management of the psychiatric patient in the emergency department. Ann Emerg Med. 2006 Jan; 47(1): 79-99.
7. Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, et al. Verbal De-escalation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. West J Emerg Med. 2012 Feb;13(1):17-25.
8. Calver LA, Stokes B, Isbister GK. Sedation assessment tool to score acute behavioural disturbance in the emergency department. Emerg Med Australas. 2011 Dec; 23(6): 732-40.
9. Moore GP, Moore MJ. (2023). Assessment and emergency management of the acutely agitated or violent adult. In TW Post, Zachrison KS, Ganetsky M (eds), UpToDate. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-emergency-management-of-the-acutely-agitated-or-violent-adult
10. Roppolo LP, Morris DW, Khan F, et al. Improving the management of acutely agitated patients in the emergency department through implementation of Project BETA (Best Practices in the Evaluation and Treatment of Agitation). J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020 Jul 3;1(5):898-907.
11. Rosen T, Connors S, Clark S, et al. Assessment and Management of Delirium in Older Adults in the Emergency Department: Literature Review to Inform Development of a Novel Clinical Protocol. Adv Emerg Nurs J. 2015 Jul-Sep;37(3):183-96.
12. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. J Am Geriatr Soc. 2008 May;56(5):823-30.

13. Francis J. (2019). Delirium and acute confusional states: Prevention, treatment and prognosis. In TW Post, Aminoff MJ, Schmader K, Wilterdink JL (Eds), UpToDate. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/delirium-and-acute-confusional-states-prevention-treatment-and-prognosis
14. CCSMH National guidelines for senior's mental health. The assessment and treatment of delirium - 2014 guideline update.
15. Sood TR, Mcstay CM. Evaluation of the Psychiatric Patient. Emerg Med Clin N Am 27 (2009) 669-683.
16. Zakon o duševnem zdravju (Uradni list RS, št. 77/08, 46/15 - odl. US in 44/19 - odl. US). Dostopno na: http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO2157#

Splošna oslabelost

Avtor: **Veronika Slemenšek**[1], dr. med.
1) Urgentni center, SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

*Mentor: **Anita Ridič**[2,3], dr. med., spec. urgentne medicine*
2) SNMP, ZD Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana
3) Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Oslabelost je pogost vodilni problem, ki ga navajajo bolniki ob obisku urgentnega centra. Gre za širok pojem, s katerim bolniki opisujejo različne simptome in znake. Dnevno se urgentni zdravnik tako običajno sreča vsaj z enim bolnikom, ki prihaja zaradi oslabelosti, in pomembno je, da že na začetku s podrobno anamnezo, usmerjenimi vprašanji in kliničnim pregledom odkrije pravo smer nadaljnje diagnostike in zdravljenja. Splošna oslabelost se namreč lahko pojavi pri številnih akutnih in kroničnih stanjih.

Definicija in epidemiologija oslabelosti

- Beseda »oslabelost« je v Slovarju slovenskega knjižnega jezika definirana kot stanje oslabelega človeka (1).
- V Sinonimnem slovarju slovenskega jezika najdemo naslednjo definicijo: oslabélost – stanje človeka, ki ni več v polni meri sposoben opravljati fizičnega dela ali prenašati telesne napore. Sinonimni pojmi, ki jih bolniki lahko uporabljajo, so še utrujenost, izčrpanost, onemoglost, šibkost, opešanost, brezmočnost, izmozganost, slabost in drugi (2).

Pogosto bolniki, ki navajajo oslabelost, opisujejo nespecifični občutek nizke energije in občutek, da so izmučeni že ob majhnih naporih (3). Paleta pomenov oslabelosti je široka, saj bolniki izraz uporabljajo med drugim za pretirano zaspanost, zmanjšano mišično moč, zmanjšano motivacijo za aktivnosti, nižjo razpoloženjsko lego (4). Pomembno je, da ugotovimo, kaj točno nam opisujejo. Ob tem imajo lahko le eno od teh težav ali kombinacijo več njih, pogosto so pridruženi še drugi lokalni znaki in simptomi.
Časovno oslabelost definiramo kot akutno, kadar traja en mesec ali manj, subakutna je prisotna od enega do šest mesecev in kronična, kadar traja več kot šest mesecev (5).
Po različnih podatkih naj bi kar 21–33 % bolnikov ob obisku zdravnika na primarnem nivoju navajalo oslabelost (6–8). Ženske o oslabelosti poročajo pogosteje kot moški (8–10).

Obravnava bolnika s splošno oslabelostjo

Anamneza naj bo podrobna. Bolnika spodbudimo, da nam s svojimi besedami opiše, kako se počuti. Razmisli naj, ali se oslabelost pojavlja vsak dan, je povezana z aktivnostmi, ali se s časom slabša. Časovno naj opredeli trajanje splošne oslabelosti. Podrobno ga izprašamo o vsakodnevnih aktivnostih, gibanju, spalnih navadah in apetitu (3). Vprašamo o razpoloženju, splošnem duševnem

stanju, aktivno iščemo simptome depresije in demence. Pri bolniku s splošno oslabelostjo ne smemo pozabiti vprašati o potovanjih v zadnjem času, izpostavljenosti infekcijam vključno s spolno prenosljivimi okužbami ter pregledati seznam zdravil in dodatkov, ki jih redno jemljejo. Bolniki naj opišejo tudi dosedanje bolezni, operacije in zdravljenja, saj tako lahko odkrijemo pomembna stanja v preteklosti, ki bi lahko privedla do sedanjega stanja oslabelosti – kronična srčno-žilna obolenja, prejšnje maligne bolezni (3).
Klinični pregled naj vsebuje oceno prehranjenosti in indeks telesne mase, splošni videz bolnika, bledico, svež izpuščaj na koži. Osredotočimo se na odkrivanje povečanih ali drugače spremenjenih bezgavk, pregledamo ščitnico in iščemo znake, ki bi lahko kazali na njeno disfunkcijo, pozorni smo na organomegalijo (hepato- in splenomegalijo), palpacijo patoloških rezistenc ob pregledu abdomna, novo nastale šume ob avskultaciji srčnih tonov ter znake srčnega popuščanja. Pregledamo tudi sklepe in iščemo znake revmatološke etiologije oslabelosti. Pri bolniku s splošno oslabelostjo opravimo okvirni nevrološki pregled, ki naj vsebuje oceno mišične moči. Če odkrijemo mišično oslabelost ali paralizo, nas to usmeri v nadaljnjo diagnostiko nevrološkega obolenja (3).

Širok nabor diferencialnih diagnoz

Kot je širok pojem splošne oslabelosti, tako je širok nabor potencialnih diferencialnih diagnoz. Skupine diferencialnih diagnoz, na katere moramo pomisliti, so infekcijske bolezni, maligna obolenja, srčno-žilne, endokrine, nevrološke bolezni, psihiatrična obolenja ter neželeni učinki številnih zdravil (3). Diferencialne diagnoze po skupinah so zbrane v tabeli 1.
Podrobna anamneza in natančen klinični pregled sta ključna, saj z njima dobimo namige, ki nas usmerijo v določeno skupino diagnoz. Akutna splošna oslabelost se namreč pogosto pojavi pri infekcijskih in onkoloških obolenjih, dalj časa razvijajoča se oslabelost nas usmeri v odkrivanje odpovedi organov in endokrinološka obolenja. Povišana telesna temperatura in izguba telesne teže sta značilni za infekcijske bolezni. Progresivna dispneja se pojavlja pri kardioloških, pljučnih in ledvičnih boleznih. Boleči, otečeni in toplejši sklepi nas usmerijo v revmatološko skupino bolezni. Anamneza malignega obolenja v preteklosti je pomembna, ker lahko pride do ponovitve ali razsoja osnovne bolezni. Anamneza patologije srčnih zaklop in kardiomiopatije nas usmeri v raziskovanje dekompenzacije kroničnega obolenja.
Pomembno je, da natančno pregledamo listo zdravil in dodatkov, ki jih bolnik prejema, sploh na novo uvedena zdravila. Številna zdravila namreč lahko povzročajo splošno oslabelost. Predvsem pri starejših bolnikih je pregled zdravil in doz izredno pomemben, ker pogosto prihaja do nepravilnega jemanja zdravil, neupoštevanja predpisanih odmerkov in polifarmacije.

Tabela 1: **Diferencialne diagnoze splošne oslabelosti** (3, 5, 11, 12)

Skupina	**Diferencialne diagnoze**
Elektrolitske motnje	hiperkalcemija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagneziemija, dehidracija
Endokrine bolezni	hipotiroidizem, hipertiroidizem, tirotoksikoza, sladkorna bolezen – hipoglikemija in diabetična ketoacidoza, Addisonova bolezen, hiperparatiroidizem, hipogonadizem, panhipopituitarizem
Gastroenterološke bolezni	celiakija, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, kronični hepatitis, ciroza jezer
Hematološke bolezni	anemija
Infekcijske bolezni	pljučnica in druge okužbe dihal, okužbe sečil, endokarditis, lymska borelioza, hepatitis, okužba s HIV, tuberkuloza, glivične okužbe, mononukleoza, malarija

Ledvične bolezni	ledvična odpoved
Maligne bolezni	rak pljuč, prebavil, dojke, prostate, levkemija, limfom, metastaze
Motnje spanja	spalna apneja, nespečnost, sindrom nemirnih nog
Nevrološke bolezni	demenca, multipla skleroza, miastenija gravis
Pljučne bolezni	KOPB, pljučna hipertenzija, kronični pljučni embolizmi, sarkoidoza
Prehranske motnje in pomanjkanje vitaminov	debelost, stradanje, pomanjkanje železa, vitamina B12, folne kisline, vitamina C (skorbut), pomanjkanje tiamina (beriberi)
Psihiatrične bolezni	depresija, alkoholizem, anksioznost
Srčno-žilne bolezni	akutni koronarni sindrom (AKS), srčno popuščanje, bolezni koronarnih arterij, bolezen srčnih zaklopk, kardiomiopatije
Vnetne revmatične bolezni	revmatoidni artritis, sarkoidoza, revmatična polimialgija, sindrom kronične utrujenosti, fibromialgija, SLE
Zastrupitve	ogljikov monoksid, karbamati, vitamin E, strupene rastline, ki rastejo v Sloveniji: bela čmerika, tisa
Zdravila	benzodiazepini, antidepresivi, sedativi, antihistaminiki, narkotiki, beta blokatorji, mišični relaksanti in drugi
Zloraba substanc	alkohol, marihuana, opioidi, kokain in drugi stimulansi

V urgentni medicini je pomembno hitro odkriti in zdraviti akutne, življenje ogrožajoče vzroke splošne oslabelosti. Med te sodijo okužbe, ki lahko vodijo v sepso in septični šok, elektrolitske motnje, AKS, zastrupitve in adrenalna kriza (12). Pomembno je tudi, da prepoznamo druge vzroke splošne oslabelosti in bolnika napotimo v pravilno nadaljnjo obravnavo.

Laboratorijske in druge preiskave

Na podlagi anamneze in kliničnega pregleda se odločimo za usmerjene laboratorijske in radiološke preiskave.
Pri vsakem bolniku s splošno oslabelostjo je z laboratorijskim pregledom krvi smiselno preveriti hemogram z diferencialno krvno sliko, določiti koncentracije elektrolitov vključno s kalcijem, sečnine, kreatinina, glukoze ter encime jetrne funkcije. Rezultati so nam v pomoč pri izključevanju številnih vzrokov in usmerjanju k pravilni diagnozi (3). Osnovna radiološka preiskava pri bolnikih s splošno oslabelostjo je rentgenogram pljučnih organov, ki lahko pokaže bolezni srca, pljuč ter maligno obolenje pljuč ali skeleta. Elektrokardiogram je smiselno opraviti pri odraslih, starejših bolnikih s splošno oslabelostjo, predvsem če z laboratorijsko preiskavo krvi ugotovimo patološke vrednosti kalija ali kalcija (12). Obposteljna ultrazvočna preiskava nam poda dodatne informacije, hitro ocenimo stanje hidriranosti bolnika, srčno funkcijo, prosto tekočino v plevralnem ali peritonealnem prostoru ter druge znake dekompenzacije delovanja organov.
Rezultati osnovnih testov so podlaga za nadaljnje diagnostične postopke. Pri bolnikih brez dodatnih opozorilnih znakov v anamnezi in kliničnem pregledu ter brez odstopov od normale v osnovnih laboratorijskih pregledih krvi nadaljnji diagnostični postopki niso smiselni (5).

Zdravljenje splošne oslabelosti

Zdravljenje naj temelji na postavljeni diagnozi. Za številna stanja, ki se lahko kažejo kot splošna oslabelost, na primer infekcijske bolezni, endokrine motnje in motnje elektrolitov, poznamo specifična zdravila. Bolnike s simptomi in znaki psihiatrične bolezni usmerimo v ustrezno

obravnavo. Pri bolnikih, kjer splošno oslabelost povzročajo zdravila, pravilno prilagodimo odmerke ali zdravila zamenjamo z bolj ustreznimi (3).

Sindrom kronične utrujenosti

Izraz sindrom kronične utrujenosti (SKU) zajema skupino simptomov in znakov, med drugim skrajno hudo oslabelost in izčrpanost ter spremljajoče fizične in nevrofiziološke probleme. Simptomi ovirajo bolnikovo zmožnost za delo in normalno funkcioniranje daljši čas oziroma najmanj šest mesecev (13).

SKU se pogosteje pojavlja pri ženskah (75 %), največkrat v starosti 30–45 let (3). Gre za izključitveno diagnozo, ki jo postavimo na podlagi kliničnega pregleda, z laboratorijskimi testi ne moremo postaviti diagnoze ali določiti jakosti težav. Že leta 1987 so bili oblikovani kriteriji za postavitev diagnoze, ki so se skozi leta spreminjali in dopolnjevali (14). Zadnji kriteriji za postavitev diagnoze so predstavljeni v tabeli 2 (15).

SKU je kompleksna heterogena bolezen in predstavlja spremembe v kompleksnih mehanizmih homeostaze, najverjetneje kot posledica delovanja različnih dejavnikov okolja, genetskih mutacij in načinov vedenja (14). Vzrok kronične utrujenosti ni znan, pogosto se razvije po prebolevanju infekcijske bolezni, na primer lymske borelioze, mononukleoze in drugih virusnih obolenj. Številne študije so brez uspeha preučevale povezavo med SKU in okužbo z Epstein-Barr virusom, retrovirusi in enterovirusi (3). Druga teorija predvideva, da je kronična utrujenost avtoimuna bolezen, kar prav tako še ni bilo potrjeno (14). Kaže pa, da k nastanku SKU prispevajo tudi duševni in čustveni dejavniki. Nekateri bolniki s SKU so pred nastankom sindroma doživeli hud stresni dogodek, SKU pogosto spremlja depresija.

Pri kliničnem pregledu lahko opazimo subfebrilno telesno temperaturo, neeksudativni faringitis in povečane ter občutljive bezgavke. Z laboratorijskim pregledom krvi lahko odkrijemo različne imunske disfunkcije, na primer aktivacijo imunskega sistema, povišano sintezo imunoglobulinov in druge (14). Specifičnega zdravljenja ne poznamo, smiselno je simptomatsko zdravljenje bolečine, zmerna telesna aktivnost, vedenjsko-kognitivna terapija in zdravljenje spremljajočih bolezni.

Zavedati se moramo, da je pri bolniku lahko prisotna kronična utrujenost in oslabelost, čeprav ne izpolnjuje kriterijev za SKU. Za urgentnega zdravnika je pomembno, da na SKU pomisli in bolnika spodbudi k nadaljnji obravnavi, ki naj jo vodi izbrani osebni zdravnik.

Tabela 2: **Diagnostični kriteriji za SKU** (15)

Prvi trije simptomi morajo za diagnozo biti prisotni vsaj šest mesecev, jakost simptomov mora biti polovico časa vsaj zmerna ali huda:
1. Oslabelost: opazna zmanjšana sposobnost ali nesposobnost bolnika sodelovati pri aktivnostih, ki jih je pred boleznijo počel. Utrujenost ne mine s počitkom in ni povezana z naporom.
2. Podaljšana huda utrujenost in poslabšanje simptomov po izpostavljenosti fizičnim in kognitivnim stresorjem, ki so bili pred boleznijo povsem tolerabilni.
3. Motnje spanja: počutijo se utrujene, kljub spancu.
Dodatno mora biti prisoten še 1 od spodnjih kriterijev:
1. Slabše kognitivne sposobnosti: težave pri razmišljanju in izvršilnih funkcijah, ki se poslabšajo ob naporu, stresu in v časovni stiski.
2. Slabša toleranca stoječega položaja: simptomi se poslabšajo ob menjavi položaja in dolgotrajnem stoječem položaju.

Poudarki

1. Splošna oslabelost je pogost vodilni simptom bolnikov, ki jih obravnavamo v urgentnem centru – poglobljena anamneza in natančen klinični pregled sta ključna za usmeritev nadaljnjih diagnostičnih postopkov.
2. Pojem splošne oslabelosti je širok, še širši je nabor potencialnih diferencialnih diagnoz – pomembno je, da prepoznamo življenje ogrožajoče vzroke splošne oslabelosti: okužbe, ki lahko vodijo v sepso in septični šok, elektrolitske motnje, AKS, zastrupitve in adrenalno krizo.
3. Nabor osnovnih preiskav so laboratorijski pregled krvi (hemogram z DKS, koncentracija elektrolitov, sečnine, kreatinina, glukoze ter encime jetrne funkcije), RTG prsnih organov, EKG in obposteljna UZ preiskava. Pri bolnikih brez opozorilnih znakov v anamnezi in z normalnimi izvidi osnovnih preiskav, nadaljnji diagnostični postopki v urgentni obravnavi niso smiselni.
4. Zdravljenje naj temelji na stabilizaciji bolnika in postavljeni diagnozi.
5. Pri bolnikih s kronično oslabelostjo moramo pomisliti na SKU in jih spodbuditi k obisku izbranega osebnega zdravnika oziroma jih ob akutnih težavah napotimo v nadaljnjo obravnavo k ustreznemu specialistu.

Reference

1. Slovar slovenskega knjižnega jezika, druga, dopolnjena in deloma prenovljena izdaja [Internet]. Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU. 2014. [Citirano 5. 8. 2024]. Dosegljiv na: https://fran.si/iskanje?View=1&Query=oslabelost
2. Snoj J, Ahlin M, Lazar B, Praznik Z. Sinonimni slovar slovenskega jezika. [Internet]. Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU. 2018. [Citirano 6. 8. 2024]. Dosegljiv na: https://fran.si/iskanje?View=1&Query=oslabelost
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrisons Manual of Medicine. 18. izdraja. Združene države Amerike: McGraw-Hill Professional; 2012. Str. 214-218.
4. Yennurajalingam S, Bruera E. Palliative management of fatigue at the close of life: "it feels like my body is just worn out". JAMA. 2007;297(3):295-304.
5. Fosnocht KM, Ende J. Approach to the adult patient with fatigue. [Internet]. UpToDate, MA. 2024. [Citirano 6. 8. 2024]. Dosegljiv na: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-fatigue?search=malaise&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
6. Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, Ware NC, Lee J, Thoyer E, et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. Arch Intern Med 1993; 153:2759.
7. Kroenke K, Arrington ME, Mangelsdorff AD. The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. Arch Intern Med 1990; 150:1685.
8. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. Psychol Med 1995; 25:895.
9. Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. Prev Med 1986; 15:74.
10. Cullen W, Kearney Y, Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. Ir J Med Sci 2002; 171:10.
11. Različna poglavja v: Košnik M, Štajer D. Interna medicina. 5. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana; 2018.

12. Asimos AW. Evaluation of the adult with acute weakness in the emergency department. [Internet]. UpToDate, MA. 2024. [Citirano 5. 8. 2024]. Dosegljiv na: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-acute-weakness-in-the-emergency-department?search=asthenia&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
13. Kladnik Jenuš B. Sindrom kronične utrujenosti. [Internet]. Lekarne Maribor. 2016. [Citirano 6. 8. 2024]. Dosegljivo na: https://www.mb-lekarne.si/nasveti/ostalo/sindrom-kronicne-utrujenosti
14. Lisjak M. Sindrom kronične utrujenosti – vedno večji problem naše družbe? ISIS. 2008; 141.
15. Sapra A, Bhandari P. Chronic Fatigue Syndrome. [Internet]. StatPearls, FL. Treasure 2024. [Citirano 6. 8. 2024]. Dosegljivo na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/

Dogodki z večjim številom poškodovanih ali nenadno obolelih

Avtor: **Janez Šivic**[1], dr. med.
1) Urgentni kirurški blok, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

*Mentor: **Igor Goričan**[2,3], dr. med., spec. urgentne medicine*
2) Logistična brigada, Slovenska vojska, Bleiweisova 32, 4000 Kranj
3) Katedra za urgentno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

*Mentor: **Aleš Fischinger**[4], dr. med., spec. travmatologije*
4) KO za travmatologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Vsakodnevno delo v urgentnih službah je stresno, zahtevno in polno nepričakovanega. Ob veliki gneči in zasedenih ambulantah zdravstveni delavci pogosto mislimo, da situacija ne more biti slabša. Si predstavljate, da bi bilo bolnikov v vaši ambulanti desetkrat ali celo stokrat več?
Vsi zdravstveni delavci upamo, da se dogodek z velikim številom poškodovanih ali obolelih ne bo zgodil. Kljub temu pa moramo priznati, da je množičnih dogodkov vedno več. V zadnjih nekaj letih smo zdravili številne bolnike iz verižnih trčenj, požarov, žledolomov, poplav in pandemije. V naši relativni bližini so se zgodili potresi, teroristični napadi in vojna. Zdravstveni delavci ne smemo živeti v prepričanju, da se množični dogodek pri nas ne more zgoditi, saj je to statistično nemogoče. Dogodek z velikim številom obolelih ali poškodovanih bomo skupaj obvladali, le če bomo nanj pripravljeni z ustreznimi načrti, znanjem, opremo in veliko vaje.

Masovne nesreče in veliki dogodki

Dogodek z večjim številom poškodovanih ali nenadno obolelih je dogodek, ki preseže utečene zmogljivosti in način dela zunajbolnišničnih reševalnih služb in najbližje bolnišnice (1). V tem primeru je potrebna pomoč sosednjih zunajbolnišničnih enot in bolnišnic, drugih služb Zaščite in reševanja ali celo mednarodna pomoč.
V Sloveniji je raba izrazov, ki opisujejo izredne dogodke z večjim številom bolnikov, pogosto nekoliko zavajajoča. Še vedno se najpogosteje pojavlja besedna zveza *množična nesreča*. Termin je močno usidran tudi v zakonodaji, priporočilih, navodilih in splošni rabi. Sam izraz prihaja iz prevoda angleškega izraza *mass casualty incident*, ki ga mnogi zmotno prevedejo v masovno nesrečo. Žal dobesedni prevodi niso ravno posrečeni. Že uporaba besede incident namesto nesreča pa da slutiti, da gre za mnogo obširnejši pojem. Obstaja namreč več vrst dogodkov, ki za razrešitev zahtevajo podoben pristop in principe dela kot pri množičnih nesrečah, a po definiciji ne spadajo mednje. Nekateri takšni dogodki ne zadoščajo kriterijem za razglasitev množičnega dogodka, zahtevajo pa podobno reorganizacijo dela. Po drugi strani pa so nekatere situacije "množične" narave po kriterijih, a po vzroku ne spadajo med nesreče. Zato v moderni medicini raje govorimo o dogodkih z večjim številom nenadno obolelih ali poškodovanih ali na kratko o velikih dogodkih.

Glede na vrsto dogodka že obstajajo določeni specifilni protokoli in smernice za delovanje, na primer Smernice za delovanje služb nujne medicinske pomoči ob kemijskih, bioloških, radioloških in jedrskih nesrečah in Priporočila za ukrepanje ekipe nujne medicinske pomoči pri aktivnih življenju nevarnih dogodkih – AMOK intervencije (2, 3, 4). Nekatera navodila predvidevajo tudi stopnjevanje tajnosti (na primer delovanje v primeru vojne).
Organizacija dela se v zunajbolnišničnem in bolnišničnem delu sistema urgence nekoliko razlikuje, zato ju tudi obravnavamo ločeno, se pa med seboj prepletata in dopolnjujeta. Ukrepi se razlikujejo tudi med ustanovami, saj so neposredno odvisni od kadrovskih, materialnih, transportnih in prostorskih zmožnosti. Vsak zavod pa je dolžan pripraviti lasten načrt ukrepanja, ki je v skladu s splošno sprejetimi pravnimi akti in strokovnimi smernicami, vendar ga prilagodi svoji organizaciji.

Zunajbolnišnični del

Aktivacija sistema

Že ob klicu očividca v ReCO ali Dispečerski center zdravstva (DCZ) lahko dispečer sklepa, da gre za morebitni dogodek z večjim številom poškodovanih ali nenadno obolelih. Najpogosteje pa ta podatek prvi sporoči član urgentne ekipe ali enote zaščite in reševanja na terenu. V primeru, da prejme obvestilo o dogodku neposredno urgentna ekipa, ambulanta ali bolnišnica, slednja takoj preveri, če je obveščen tudi DCZ oziroma ga o dogodku informira.

Ob prihodu na kraj dogodka

Prva ekipa NMP na kraju dogodka si med seboj takoj razdeli ključne funkcije. Vodja intervencije NMP ob prihodu na mesto nesreče zbere čim več podatkov o dogodku. Tako imenovani “pogled skozi okno” (angleško “window report”) sporoči zdravstvenemu dispečerju takoj ob prihodu na kraj in vsebuje le vtis o dogajanju. Ob pridobitvi konkretnejših podatkov pa poroča strukturirano v skladu z angleško kratico METHANE, kot je prikazano v tabeli 1. Poročilo je namenjeno razglasitvi velikega dogodka (prva točka poročila). Vsebuje ključne informacije, namenjene dispečerskemu sistemu. Sprva je lahko tudi nepopolno, manjkajoče podatke vodja intervencije NMP javi naknadno, ko jih uspe pridobiti.

Tabela 1: **Struktura poročila METHANE** (5)

M	Major incident (veliki dogodek)	Potrditev, da gre za veliki dogodek.
E	Exact location (točen kraj)	Natančen kraj dogodka (po možnosti koordinate).
T	Type of incident (vrsta nesreče)	Prometna nesreča, nesreča z nevarno snovjo, AMOK, naravna nesreča …
H	Hazards (nevarnosti)	Prisotne in potencialne nevarnosti.
A	Access (dostop)	Varne smeri pristopa do kraja dogodka.
N	Number of casualties (število poškodovanih ali obolelih)	Začetna ocena števila poškodovanih.
E	Emergency services (reševalne službe)	Prisotne in potrebne reševalne službe.

Vodja intervencije NMP, vodja gasilske intervencije in vodja policijske intervencije čim prej vzpostavijo poveljniško točko intervencije, kjer se usklajujejo glede poteka intervencije. Glede na vrsto nesreče se jim po potrebi pridružijo tudi vodje drugih reševalnih služb. Vodja intervencije NMP si lahko določi pomočnike in jim jasno opredeli naloge in pooblastila.
Ekipe NMP ne vstopajo v t.i. rdečo cono (žarišče dogajanja), dokler ne dobijo zagotovila vodje celotne intervencije, da je vstop varen. Do takrat iz rdeče cone poškodovance oz. obolele rešujejo gasilci oziroma usposobljeni pripadniki drugih reševalnih služb. Evakuirane poškodovance oz. obolele predajo ekipi NMP na dogovorjenem zbirnem mestu.

Ključne funkcije

Ob prihodu prve ekipe na kraj dogodka je potrebno čim prej vzpostaviti ključne funkcije. To so vodja intervencije NMP, vodja primarne triaže in koordinator prevozov. Te funkcije prevzamejo člani ekipe, ki so prvi na kraju dogodka, ob prihodu izkušenejših kolegov pa lahko funkcijo tudi ustrezno predajo. Delitev dela se prilagodi glede na obseg nesreče in število razpoložljivega osebja. Tako po potrebi vodja intervencije NMP imenuje tudi vodjo transportne triaže, vodjo oskrbe z materialom in opremo, vodjo zvez in komuniciranja, vodjo zdravstvene oskrbe itd. Vodja zdravstvene oskrbe pa po potrebi zadolži še vodjo rdečega, rumenega in zelenega sektorja zdravstvene oskrbe. Izjemnega pomena na vseh velikih dogodkih je komunikacija, ki mora biti jasna in kratka. Ta poteka po horizontali (reševalci na istem delovišču) in po vertikali (na primer med vodjo intervencije NMP ter koordinatorjem prevozov).

Vodja intervencije NMP

To funkcijo načeloma prevzame urgentni zdravnik, ki prvi prispe na mesto dogodka. Sporazumno lahko to funkcijo preda kasneje prispelemu izkušenejšemu zdravstvenemu delavcu. Odgovoren je ne le za strokovno delo in organizacijo delovanja zdravstva na mestu dogodka, ampak tudi za varnost vseh ekip, glede česar se usklajuje z vodji gasilcev, policistov in predstavnikov drugih služb na mestu vodenja nesreče. Ob prihodu na kraj nesreče po začetni oceni dogodka razglasi veliki dogodek in sporoči prve podatke o nesreči (METHANE), ki jih na določen razumen časovni interval posodablja. Po potrebi sektorizira celotno območje delovanja (glede na dostop in značilnosti dogodka) in posamezna delovišča (primarna triaža, sekundarna triaža, mesto zdravstvene oskrbe z zelenim, rumenim in rdečim sektorjem, transportna triaža, transport) in jim dodeli vodje. Če oziroma dokler teh nalog ne dodeli, jih opravlja sam. Ob prihodu novih ekip NMP osebje in opremo razdeli na delovišča glede na potrebe, ob spremenjenih razmerah pa jih prerazporeja med delovišči. Ves čas ima pregled nad stanjem na mestu nesreče in o tem poroča po vertikali v DCZ oziroma kasneje RKSZ.

Vodja primarne triaže

Za vodjo primarne triaže običajno vodja intervencije NMP dodeli reševalca (diplomirano medicinsko sestro ali zdravstvenika) prvoprispele ekipe NMP. Njegova primarna naloga je orientacijski pregled (< 30 sekund) območja, izvajanje primarne triaže (po fiziološkem algoritmu SIEVE) in ustrezna triažna označitev poškodovanih oz. obolelih. Ko prispejo dodatne ekipe, koordinira njihovo delo. Beleži številčno stanje triažiranih poškodovancev po triažnih kategorijah in o tem v določenih časovnih presledkih poroča vodji intervencije NMP, da lahko ta glede na stanje prilagodi svoje ukrepanje.

Koordinator prevozov

Vodja intervencije NMP to funkcijo običajno dodeli vozniku prvoprispele ekipe NMP. Njegova temeljna skrb je, da je pravi poškodovani oz. obolelí ob pravem času s pravim prevoznim sredstvom prepeljan v ustrezno bolnišnico. Zadolžen je tudi za ureditev koridorja za prihod, parkiranje in odhod reševalnih vozil ter razvrstitev opreme. Pri vzpostavljanju prometnega režima se usklajuje z vodjo intervencije NMP in policisti. Preko DCZ pridobi distribucijski ključ, ga intervalno posodablja in ustrezno usmerja transporte v ustanove. Vodi evidenco prepeljanih poškodovancev s podatki o transportnem sredstvu, končni lokaciji in času odhoda ter predvidenega prihoda na končno lokacijo. Koordinator prevozov poleg vodje intervencije NMP po vertikali komunicira tudi s svojim zdravstvenim dispečerjem in vozniki reševalnih vozil.

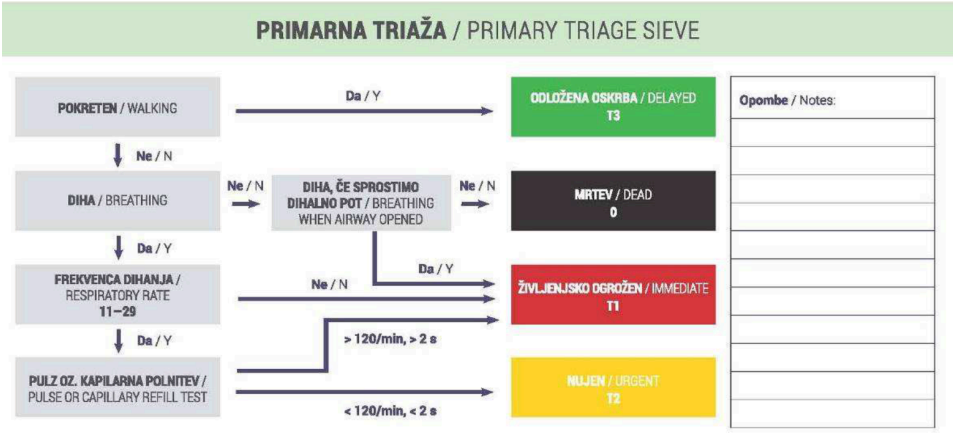
Vodja zdravstvene oskrbe

To funkcijo vodja intervencije NMP običajno dodeli zdravniku drugoprispele ekipe NMP. Več o zdravstveni oskrbi v poglavju Začetna zdravstvena oskrba.

Triaža

Triaža je proces, v katerem večjemu številu poškodovanih ali obolelih, ki jih ne moremo obravnavati vseh hkrati, določimo vrstni red obravnave glede na njihove potrebe po prvi pomoči, postopkih oživljanja, urgentnem prevozu in končni medicinski oskrbi. Je nepretrgan proces, ki mora potekati ves čas, ko obstaja nesorazmerje med potrebami poškodovanih ali obolelih in razpoložljivostjo medicinskih virov. Razvrstitev pa ni dokončna, ob spremembi stanja je potrebna sprememba v ustrezno triažno kategorijo, zato so potrebne nenehne ponovne ocene poškodovanih oz. obolelih na vseh nivojih obravnave. Tako so poškodovanci ob prvem stiku z zdravstvenim osebjem primarno triažirani, pred oskrbo sekundarno triažirani in pred prevozom sledi še vsaj transportna triaža. Ponovno se jih triažira, ko prispejo na naslednje delovišče, večinoma je to v bolnišnici.
Obstaja več triažnih algoritmov. Na splošno ločimo fiziološke (osredotočeni na merljive parametre življenjskih funkcij) in anatomske (osredotočeni na prepoznane poškodbe in znanje o njihovem pričakovanem kliničnem poteku) triažne algoritme. Prednost prvih sta preprostost in hitrost izvedbe, drugih pa večja natančnost na račun večje porabe časa.
Cilj pri **primarni triaži** je zagotoviti čim hitrejšo prepoznavo trenutno najbolj življenjsko ogroženih poškodovancev oz. obolelih in jih ločiti od preostalih. Zato za zgodnjo triažo uporabljamo fiziološke algoritme. Njihova uporaba je preprosta, hitra in jih lahko uporabljajo tudi poučeni nezdravstveni reševalci. Triažni kartoni v Sloveniji predvidevajo primarno triažo po algoritmu SIEVE (slika 1).

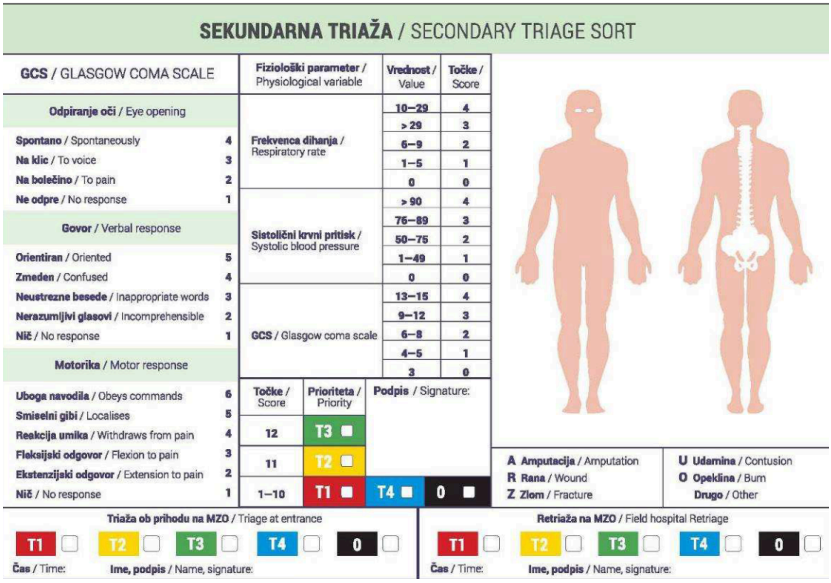
Slika 1: **Shema triaže po algoritmu SIEVE na triažnem kartonu** (6)



Zaradi reševanja življenja sta med izvajanjem primarne triaže dovoljena dva posega – zagotovitev dihalne poti (bočni položaj ali orofaringealni tubus) in zaustavljanje velike krvavitve.

Sekundarna triaža na mestu zdravstvene oskrbe je ponovna in natančnejša ocena resnosti poškodb. Izvajali naj bi jo izkušeni zdravniki, v zelenem sektorju lahko sekundarno triažo izvaja tudi izkušen reševalec, ki se mu po potrebi pridruži zdravnik. Triažni kartoni v Sloveniji predvidevajo sekundarno triažo po algoritmu SORT (slika 2), ki predvideva poleg fiziološke še anatomsko komponento. Slednje zahteva veliko kliničnih izkušenj z obravnavo urgentnih stanj, kar je glavni vzrok, da jo skoraj vedno izvaja izkušen zdravnik. Znotraj posamezne triažne kategorije je prav tako potrebno določiti zaporednost glede prednostne obravnave na terenu, zgodnejšega prevoza in izbire ustrezne bolnišnice.

Slika 2: **Shema triaže po algoritmu SORT na triažnem kartonu** (6)



Na sliki 2 lahko vidimo, da je, za razliko od primarne triaže, poleg rdeče, rumene, zelene in črne triažne kategorije tudi možnost dodelitve modre kategorije. Modro kategorijo se uvede izjemoma, kadar je poškodovanih oz. obolelih zelo veliko in sicer za tiste bolnike, katerih stanje je tako resno, da bi imeli že v normalnih razmerah malo možnosti za preživetje. Modro triažiranim poškodovancem se odtegne oskrba, ki rešuje življenje, a to le za tako dolgo, dokler ni prostih kapacitet. Take bolnike pa se še vedno oskrbuje z analgetično in paliativno terapijo. Odločitev za uvedbo modre kategorije je strokovno in moralno zelo zahtevna. Uporabo modre triažne kategorije v zunajbolnišničnem okolju lahko razglasi samo vodja intervencije NMP po dogovoru z RKSZ. Če je le možno, se pri sprejemanju odločitve vključi tudi odgovorni zdravnik iz glavne sprejemne bolnišnice.
Za označevanje poškodovanih oz. obolelih, njihovega stanja in triažne kategorije v Sloveniji uporabljamo predpisani triažni karton (6).

Začetna zdravstvena oskrba

Pri manjših nesrečah ni potrebna organizacija samostojnega delovišča zdravstvene oskrbe. Ko pridejo naslednje ekipe NMP, jih razporedimo k rdeče triažiranim poškodovanim oz. obolelim. Transport se lahko začne takoj, ko je na kraju nesreče dovolj osebja za oskrbo najhuje poškodovanih (rdeče triažiranih) in je na voljo prosto reševalno vozilo z usposobljeno osebo za spremstvo bolnika. Kadar je poškodovancev oz. obolelih zelo veliko, se ob sekundarni triaži začne tudi začetna oskrba poškodovanih oziroma obolelih. Običajno je sektorizirana glede na triažno kategorijo, obseg oskrbe pa prilagodimo glede na razpoložljivo osebje, opremo in možnosti transporta. Cilj je čim več poškodovanim oz. obolelim omogočiti čim kakovostnejše preživetje. Zdravstvena oskrba se nadaljuje po celotni zdravstveni verigi, tudi med čakanjem na transport in med samim transportom, do končne oskrbe v bolnišnici.

Dispečerska služba zdravstva in regijska koordinacijska skupina zdravstva

V primeru dogodka z veliko poškodovanimi ali nenadno obolelimi Dispečerska služba zdravstva (DSZ) v pristojnem DCZ vzpostavi Regijsko koordinacijsko skupino zdravstva (RKSZ). Sestavljajo jo najmanj tri osebe, od tega vsaj dva zdravstvena dispečerja in zdravnik-konzultant (7). RKSZ je zadolžen, da zbira in analizira trenutno stanje zunajbolnišničnega in bolnišničnega zdravstvenega sistema. Glede na dostopne podatke koordinira prevoze poškodovancev oziroma obolelih. Po potrebi za zagotavljanje prevozov aktivira tudi ponudnike izvajalce nenujnih prevozov ali druge službe. V komunikaciji z drugimi službami sistema za zaščito in reševanje koordinira podporo za reševanje dogodka in oskrbo poškodovanih oz. obolelih. DSZ ima trenutno v uporabi opomnike za aktivacijo v 6 stopenj njihovega načrta za množične nesreče (MN): sum na MN oz. grozeča MN, 1. stopnja (5–9 oseb), 2. stopnja (10–20 oseb), 3. stopnja (21–30 oseb), 4. stopnja (31–50 oseb) in 5. stopnja (51–100 oseb) (8).

Bolnišnični del

Nenaden prihod večjega števila obolelih ali poškodovanih predstavlja velik organizacijski izziv za vsako zdravstveno ustanovo. Po sprejemu in potrditvi obvestila o množični nesreči se mora bolnišnica hitro reorganizirati in pripraviti na nenaden priliv večjega števila bolnikov (9). Reorganizacijo dela olajša načrt delovanja zavoda za delovanje ob množični nesreči, ki bi ga morala imeti vsaka bolnišnica.

Načrt za delovanje zavoda ob dogodku z velikim številom poškodovanih oz. obolelih

Bolnišnični načrt za delovanje ob množičnem dogodku je ključni dokument, ki natančno določa organizacijske ukrepe za učinkovito obvladovanje dogodkov z velikim številom poškodovanih oz. obolelih (10). Namen načrta je zagotoviti, da bolnišnica z omejenimi sredstvi čim bolje oskrbi čim več poškodovanih oz. obolelih v čim krajšem času. Načrt definira vzpostavitev hierarhične strukture ter vertikalno in horizontalno komunikacijo. V načrtu so opredeljene različne stopnje alarma, ki bolnišnici omogočajo učinkovito delovanje v primeru množične nesreče. Stopnje alarmov so običajno razdeljene glede na resnost in obseg nesreče ter glede na pričakovano število bolnikov. Kriteriji za razglasitev različnih stopenj alarma se med posameznimi zdravstvenimi ustanovami razlikujejo in so odvisni od velikosti zdravstvenih ustanov in njihovih rezerv.

Sprejem klica in aktivacija alarma

O sprejemu in evidentiranju klica morata biti takoj obveščena nadzorna medicinska sestra in pristojni nadzorni zdravnik. V skladu z načrtom za delovanje ustanove ob množičnem dogodku pristojni zdravnik oz. zdravniki razglasijo ustrezno stopnjo alarma glede na pričakovano število poškodovancev oziroma obolelih.

Zeleni alarm

Predstavlja najnižjo stopnjo alarma in pomeni stanje povečane pripravljenosti zdravstvene ustanove. Zeleni alarm lahko bolnišnica razglasi po prejemu obvestila, da se je zgodil velik dogodek kljub temu, da še ni jasno, v kolikšni meri bo bolnišnica vključena v obravnavo poškodovanih oz. obolelih. Ob aktivaciji zelenega alarma se vzpostavi bolnišnična poveljniška skupina (BPS). Na tej stopnji o množičnem dogodku in stopnji alarma seznanimo vse zdravstvene delavce v ustanovi. S ključnih delovnih mest zberemo podatke o zmogljivostih. Po navodilih BPS se oblikujejo timi za oskrbo poškodovancev oz. obolelih.

Rumeni alarm

Drugo stopnjo alarma predstavlja rumeni alarm, ki pomeni stanje delne mobilizacije. Bolnišnica to stopnjo alarma razglasi, ko oceni, da bo število poškodovanih oz. obolelih pomembno preseglo bolnišnične standardne zmogljivosti, vendar ne do take mere, da bi bila potrebna popolna mobilizacija.
Ob razglasitvi rumenega alarma se sprejmejo vsi ukrepi, ki bi jih sprejeli ob razglasitvi zelenega alarma, dodatno pa odloži nenujne operativne posege ter vpokliče dodatno zdravstveno osebje. Obseg vpoklica mora biti sorazmeren s številom pričakovanih bolnikov in predviden v načrtu za množične nesreče. Podatke o prostih zmogljivostih sporočimo glavni sprejemni bolnišnici oziroma DSZ.

Rdeči alarm

Predstavlja najvišjo stopnjo alarma in pomeni popolno mobilizacijo zdravstvene ustanove. To stopnjo alarma bolnišnica razglasi, ko oceni, da bo število poškodovanih oz. obolelih tako veliko, da bo za njihovo oskrbo potrebno aktivirati vse bolnišnične zmogljivosti.

Poleg ukrepov, ki jih vključujeta zeleni in rumeni alarm, bolnišnica vpokliče vse dosegljivo zdravstveno in podporno osebje, aktivira podporne skupine za BPS ter sprejeme nadaljnje ukrepe glede na načrt zavoda za delovanje ob množičnem dogodku (npr. spremenimo namembnost prostorov).

Bolnišnična poveljniška skupina

Po razglasitvi ustrezne stopnje alarma pristojni nadzorni specialist oz. specialisti ustanovijo bolnišnično poveljniško skupino (BPS). Glede na načrt ustanove jo običajno sestavljajo nadzorni travmatolog, anesteziolog in internist ter nadzorna medicinska sestra urgentnega centra oz. urgentnega oddelka. Glede na vrsto dogodka lahko vključuje tudi zdravnike drugih specialnosti, kot je npr. pediater ali toksikolog. Zdravnik, ki ustanovi BPS, mora o tem takoj obvestiti ReCO.
Po svoji ustanovitvi BPS prevzame vso organizacijo dela in komunikacijo po vertikali. Poveljniška skupina iz razpoložljivega osebja oblikuje reanimacijske in ambulantne ekipe in jih ob spremenjenih potrebah preoblikuje in prerazporedi. Ob preseženih kapacitetah se dogovarja za premestitve v druge ustanove in določi time za spremstvo premeščenih bolnikov. BPS mora imeti stalni pregled nad vsemi prostimi in zasedenimi zdravstvenimi timi, bolniškimi posteljami, ventilatorji, operacijskimi dvoranami in tudi nad zasedenostjo diagnostičnih naprav (CT, UZ, MRI ...). Premike bolnikov med urgentnim oddelkom, diagnostičnimi postopki, operacijskimi dvoranami, intenzivnimi enotami različnih stopenj in oddelki koordinira BPS, ki ima edini pregled nad celotnim dogajanjem v bolnišnici. Iz istega razloga so vse oblike reorganizacije bolnišnice domena BPS. Poveljniška skupina v sodelovanju s PR službo (če ta v posamezni ustanovi obstaja), prevzame komunikacijo z javnostjo. Tudi odločitve o drugih prilagoditvah dela, ki so opisane v poglavjih Primarna oskrba in Nadaljnja oskrba, sprejme BPS, ki ob množičnem dogodku predstavlja živčno vozlišče bolnišnice.

Sprejem poškodovancev oz. obolelih in triaža

Sprejem poškodovancev oz. obolelih v bolnišnico v primeru množične nesreče zahteva dobro organizacijo in hitro ukrepanje. Če je le mogoče, poškodovance oz. obolele sprejmemo na predhodno določenem mestu izven urgentnega centra. Poškodovance oz. obolele sprejme izkušen zdravnik in izvede retriažo, s katero identificira najbolj ogrožene. Temeljna načela triaže so enaka, kot je opisano v delu prispevka, ki obravnava zunajbolnišnično triažo. Življenjsko ogrožene poškodovance oz. obolele triažiramo v rdečo kategorijo, hudo poškodovane v rumeno, bolnike z lahkimi poškodbami pa v zeleno triažno kategorijo.
Prostore, kjer bomo obravnavali poškodovance oz. obolele posameznih triažnih kategorij, določi BPS glede na bolnišnični načrt za množične nesreče. Obravnavo življenjsko ogroženih poškodovancev oz. obolelih prevzamejo reanimacijski timi. Glede na opremo, ki jo ti potrebujejo (monitor, ventilator, pripomočki za intubacijo, reanimacijska zdravila ...) lahko bolnišnica kot dodatne prostore za rdeči sektor uporabi prostore za pripravo na operacije, prebujevalnico ali tudi operacijske dvorane. Če je mogoče, bolnišnica zeleni sektor organizira na tak način, da je umaknjen od prostora, kjer se zdravi rdeče in rumene bolnike. Zeleni sektor se tako lahko organizira v drugi ustanovi, npr. zdravstvenem domu (11). Poleg prostorov za sprejem in zdravljenje bolnikov mora bolnišnica zagotoviti tudi ustrezne prostore za umrle, svojce in novinarje. Tudi te prostore je potrebno vzpostaviti na lokacijah, ki so odmaknjene od rdeče in rumene cone.
V primeru množične nesreče z nevarnimi snovmi bolnišnica v sodelovanju s pristojnimi službami pripravi prostor za dekontaminacijo. Varnost poškodovancev oz. obolelih in zaposlenih zagotavlja varnostna služba v sodelovanju s policijo.

Primarna oskrba

Primarna oskrba v bolnišnici je ključna za stabilizacijo, nadaljnje zdravljenje in preživetje poškodovancev oz. obolelih. Poteka po ATLS protokolu, v sklopu katerega zdravstvene ekipe oskrbijo in stabilizirajo ponesrečence oz. obolele in izvedejo nujno potrebno diagnostiko. Mesto dokončne oskrbe predstavljajo operacijske dvorane, intenzivne enote in bolniški oddelki. Vsi fizični premiki poškodovancev oz. obolelih iz prostora, kjer se izvaja primarna oskrba, morajo biti usklajeni z BPS, ki ima vpogled v zasedenost vseh prostorov v bolnišnici ter o stopnjah nujnosti obravnave ostalih bolnikov. Primer potencialnega ozkega grla je slikovna diagnostika, ki jo potrebujejo vsi poškodovanci, zato je potrebna dobra komunikacija in koordinacija BPS, da ne pride do sočasnega prihoda večih reanimacijskih ekip v prostor, ki lahko sprejme eno samo ekipo.

Nadaljnja oskrba

Po končani primarni oskrbi in stabilizaciji mnogi poškodovanci potrebujejo operativno zdravljenje. Zagotovitev operacijskih dvoran in ekipe predstavlja izziv, saj so operacijske dvorane in ekipe v rednem delovnem času običajno polno zasedene. V nočnem času je na voljo več operacijskih dvoran, vendar bistveno manj operacijskih ekip, saj je na voljo le osebje, ki opravlja dežurno službo. Kapacitete v času dežurstva lahko pridobimo tako, da vpokličemo dodatne ekipe. Med rednim delovnikom pa je ključni ukrep, da odložimo predvidene nenujne operativne posege.
Po zaključeni primarni oskrbi oz. operativnem zdravljenju bolnike sprejmemo v intenzivne enote ali bolnišnične oddelke, če so za zdravljenje na oddelku dovolj stabilni. Do pandemije COVID-19 je veljalo, da je omejujoči dejavnik za sprejem življenjsko ogroženih bolnikov število prostih ventilatorjev. Od pandemije je to tehnično sredstvo bolj dostopno, vse večji problem pa je pomanjkanje usposobljenega zdravstvenega osebja in prezasedenost enot intenzivne terapije. Kapacitete intenzivnih terapij lahko bolnišnica poveča s premestitvami bolnikov in vzpostavitvijo začasnih intenzivnih enot. Bolnike, ki so dovolj stabilni, lahko premestimo na intenzivne enote nižjega nivoja oziroma, če njihovo stanje dopušča, celo na navadne oddelke. Stabilne bolnike se lahko premesti tudi v druge bolnišnice, če imajo proste kapacitete. Poškodovane oz. obolele, ki akutno ne potrebujejo nadaljnjega zdravljenja ali opazovanja, odpustimo v domačo oskrbo z ustreznimi navodili. Za vzpostavitev začasnih intenzivnih enot bolnišnica potrebuje ustrezno število usposobljenega osebja in tehničnih sredstev. Vsi udeleženi v množičnem dogodku, tako poškodovani oz. oboleli in njihovi svojci kot tudi zdravstveni delavci, morajo imeti na voljo psihološko podporo (12).

Umrli

Poškodovani oz. oboleli, ki so na kraju nesreče v primarni triaži razvrščeni v črno kategorijo, ostanejo na kraju, kjer smo jih našli, in jih ne premikamo. Od trupla ne odnašamo nobenih osebnih predmetov in dokumentov. Njihovo smrt mora potrditi zdravnik, ko to omogoči organizacija reševanja ob množični nesreči. Premikanje umrlih s kraja nesreče se začne šele s soglasjem preiskovalnih organov in sodno-izvedenske službe.
Umrle med oskrbo, tako zunaj bolnišnice kot v bolnišnici, premestimo na temu namenjen prostor. Prostor za mrtve naj bo primerno oddaljen od mesta zdravstvene oskrbe. Biti mora zavarovan pred posegi nepooblaščenih oseb in urejen po standardu za ravnanje z umrlimi. Bolnišnice že v načrtih določijo prostor, ki ga bodo po potrebi uporabljale kot začasno mrtvašnico.

Zaključek

Dogodek z velikim številom obolelih oz. poškodovanih se zgodi izjemoma. Poleg dobrega zdravstvenega znanja potrebujemo za varno in delovanje v takih pogojih tudi zelo specifične veščine, ki jih tekom študija in nadaljnjega strokovnega izobraževanja pridobimo le v omejenem obsegu. V tem prispevku je podan splošen pregled ukrepov ob množičnem dogodku, v domači zdravstveni ustanovi pa je potrebno poznati tudi tamkajšnji konkretni načrt za množične dogodke.

Reference

1. Lenquist, S.: Medical response to major incidents and disasters. Stuttgart: Springer 2012
2. Šarc, L., urednica. Smernice za ravnanje služb nujne medicinske pomoči ob kemijskih, bioloških, radioloških in jedrskih nesrečah [Internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS; 2019 [Citirano: 4. 7. 2024]. Dostopno na naslovu: https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/razno/Organizacija-zdravstvenega-varstva/Katastrofna/Smernice-za-delovanje-sluzb-NMP-ob-kemijskih-bioloskih-radioloskih-in-jedrskih-nesrecah-v2.pdf
3. Fink A., Mažič M., urednika. Priporočila za ukrepanje ekipe nujne medicinske pomoči pri aktivnih življenju nevarnih dogodkih – AMOK intervencije [Internet]. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija reševalcev v zdravstvu; 2017 [Citirano: 13. 7. 2024]. Dostopno na naslovu: https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2022/02/Priporocila-za-ukrepanje-ekipe-nujne-medicinske-pomocipri-aktivnih-zivljenju-nevarnih-dogodkih-%E2%80%93-Amok-intervencije.pdf
4. Narobe D., Polc D., Toplak I., Fink A., Herman S.Priporočila za dostop interventnih vozil v skrajni sili na kraj obsežnejših prometnih nesreč na avtocesti ali hitri cesti. Ljubljana, 23. junij 2016. [Citirano: 10. 7. 2024]. Dostopno na naslovu: https://www.szd.si/wp-content/uploads/2018/11/szd-uzvn-mrmi-priporocila-za-delovanje-intervencijskih-sluzb-ob-avtocestni-zapori.pdf
5. Dujić D., Simčič B.: Smernice za delovanje sistema nujne medicinske pomoči ob množičnih nesrečah [Internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS [Citirano: 2. 7. 2024]. Dostopno na naslovu: https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/razno/Organizacija-zdravstvenega-varstva/Smernice-NMP-za-delovanje-sistema-nujne-medicinske-pomoci-ob-mnozicnih-nesrecah.pdf
6. Opis in navodila za uporabo triažnega kartona [Internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS [Citirano: 15. 7. 2024]. Dostopno na naslovu: https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Organizacija-zdravstvenega-varstva/Mnozicne-nesrece/2d9fcd5db4/Navodila-za-uporabo-triaznega-kartona.pdf
7. Pravilnik o dispečerski službi zdravstva, 2017. Uradni list Republike Slovenije št. 58.
8. Fink A. Delovanje dispečerske službe zdravstva ob množični nesreči. Urgentna medicina = Emergency medicine : izbrana poglavja 2023 = selected topics : 29. mednarodni simpozij o urgentni medicini = 29th International Symposium on Emergency Medicine : zbornik = proceedings : Portorož, Slovenija, 15.–17. junij 202. 2023 [citirano 31. 8. 2024]; 70-74. Dostopno na naslovu: https://www.szum.si/wp-content/uploads/2024/06/um-zbornik-2023-lowres.pdf

9. Načrt odzivanja zdravstva ob naravnih in drugih nesrečah v Republiki Sloveniji. [Internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS; 18. 1. 2022 [Citirano: 8. 7. 2024]. Dostopno na naslovu: https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/razno/1-PODROCJA-ZDRAVJE/2-Organiziranost-zdravstvenega-varstva/4-Katastrofna-medicina/Nacrt-odzivanja-zdravstva-ob-naravnih-in-drugih-nesrecah-v-Republiki-Sloveniji.PDF
10. Uredba o vsebini in izdelavi načrtov zaščite in reševanja, 2012. Uradni list Republike Slovenije št. 24.
11. Alauf M., Arbajter S., Babnik Peskar D. et al. Načrt za delovanje zavoda UKC ljubljana ob množični nesreči ali nenadnem prihodu večjega števila poškodovancev. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana, maj 2015.
12. Hospital Medical Surge Planning for Mass Casualty Incidents [Internet]. Florida Department of Health. [Citirano: 31. 8. 2024]. Dostopno na naslovu: https://www.urmc.rochester.edu/medialibraries/urmcmedia/flrtc/documents/wny-hospital-medical-surge-planning-for-mass-casualty-incidents.pdf