

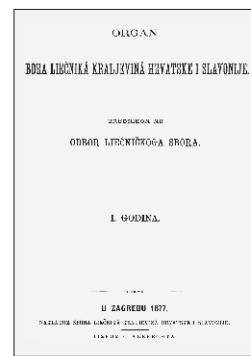
LIJEĆNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEĆNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.



<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/>
<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrcak, DOAJ, CROSSREF

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač

HRVATSKI LIJEĆNIČKI ZBOR

Za izdavača

ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik

BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora

Željko Ferenčić

Tajnica redakcije

Draženka Kontek

Naslovница

KONTRAST

Tehnički urednik

Goran Vlahović

Slog

„Gredice“ – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisk

PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska

Web stranica

Alen Babacanli

Zagreb, 2022.

SAVJET

Predsjednik

Mladen Belicza

Tajnik

Miroslav Hromadko

Članovi

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margitić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanic (Zagreb) – Boris Brklačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

MEDUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Švicarska) – Michael Fuchsberger (Graz, Austrija) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenija) – Andrej Grajin (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austrija) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Litva) – Jamin Kashwa (London, Engleska) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, SAD) – Semir Vranic (Doha, Katar)

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljaju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci salju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlez.hr.

Članarina, pretplata i svi novčane pošiljke salju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR742360001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljsku članarinu iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebitno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj



Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.

Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

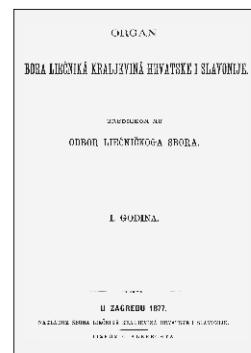
LIJEĆNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877



<https://lijecnicki-vjesnik.hzl.hr/>
<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher

CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher

ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief

BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board

Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office

Draženka Kontek

Front Page

KONTRAST

Technical Board

Goran Vlahović

Typesetting

"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by

PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

Web page

Alen Babacanli

Zagreb 2022

ADVISORY BOARD

President

Mladen Belicza

Secretary

Miroslav Hromadko

Members

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margitić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanic (Zagreb) – Boris Brklijačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process. All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of *Liječnički Vjesnik*, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hzl.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR742360001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of *Liječnički Vjesnik* about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

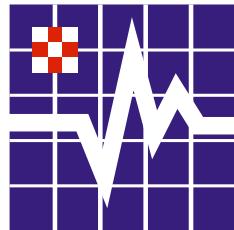
Printed in Croatia



Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

30 GODINA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTENZIVNU MEDICINU



Organizatori kongresa

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KB Dubrava

Urednik suplementa

Prof. dr. sc. Jasmina Peršec

Mjesto održavanja kongresa

Zadar, Hotel Kolovare



SADRŽAJ / CONTENT

UVODNA RIJEČ INTRODUCTORY WORD	VII
IZVORNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES	
Maja Ćurčić, Hani Almahariq, Sonja Hleb, Juraj Havaš, Danijela Kralj Husajna, Marko Pražetina, Hrvoje Lasić, Emil Dolenc, Andrea Kukoč, Antonija Mihelčić, Ivan Miko, Andrea Romić, Danijela Tipura, Željka Drmić, Marcela Čučković, Vanja Blagaj, Jasmina Peršec, Andrej Šribar Bakterijske superinfekcije u kritično oboljelih COVID-19 bolesnika – iskustva PRIC KB Dubrava Bacterial superinfections in critically ill COVID-19 patients – experiences from University Hospital Dubrava tertiary COVID-19 center.	1
Jelena Gulišija, Vesna Čapkun, Sanda Stojanović Stipić Rani i konačni ishod bolesnika oboljelih od mišićne slabosti stečene u COVID jedinici intenzivnog liječenja – koliko precizno možemo procijeniti rani i konačni ishod bolesnika po odvajajući bolesnika od mehaničke ventilacije ? Early and final outcome of patients suffered from muscle weakness acquired in COVID Intensive Care Unit – How precise we can be about early and final outcome of patients at the time of the end of mechanical ventilation?	15
Nikola Lesar, Dyana Odeh, Dimitar Janev, Iva Korečić-Zrinjščak, Ana Žaja, Nada Oršolić, Gordana Brozović Neurodegenerativne promjene uzrokovane inhalacijskim anesteticima Neurodegenerative changes caused by inhalation anesthetics	22
Jadranka Pavičić Šarić, Nataša Paklar, Marijana Rehorić Krkušek, Iva Bačak Kocman, Denis Guštin, Nataša Višković Filipčić, Jelena Zenko, Ileana Lulić Viskoelastični hemostatski testovi tijekom transplantacije jetre – jesmo li promjenili transfuzijsko liječenje? Viscoelastic hemostatic tests during liver transplantation – have we changed blood transfusion therapy?	26
Sanja Sakan, Kristina Kralik, Antonija Mihelčić, Sonja Hleb, Vanja Blagaj, Marcela Čučković, Karolina Dobrović, Verica Mikecin, Darko Kristović, Marina Desnica, Nataša Sojčić, Nikola Bradić, Andrej Šribar, Zrinka Šafarić Oremuš, Jasmina Peršec Correlation between inflammatory parameters and bloodstream infections caused by multidrug resistant Gram-negative bacteria in critically ill COVID-19 patients – retrospective single-center study Povezanost upalnih parametara i infekcija krvi uzrokovanih multirezistentnim Gram negativnim bakterijama kod COVID-19 pozitivnih bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja – retrospektivna studija jednog centra	31
Andrej Šribar, Ivan Gospić, Zrinka Šafarić Oremuš, Verica Mikecin, Ivana Presečki, Sanja Sakan, Jasmina Peršec Ability of PEEP induced lung-heart interaction to assess volume responsiveness in perioperative setting Mogućnost procjene odgovora na nadoknadu tekućine pomoću interakcija pluća-srce uzrokovanim promjenama pozitivnog tlaka na kraju ekspiracija	37
PREGLED REVIEW	
Mirjana Lončarić – Katušin, Dorian Ovčar, Antonio Žilić Nutritivna potpora u Jedinicama intenzivne medicine Vrijeme za personalizaciju? Nutritional support in Intensive Care Units Time for personalization	44
Helena Ostović, Brankica Šimac, Jasmina Peršec Primjena lidokaina i ketamina u abdominalnoj kirurgiji The use of lidocaine and ketamine in the setting of abdominal surgery	48
Jasmina Peršec, Ivan Bandić Hemodinamska optimizacija u sepsi: put prema personalizaciji Hemodynamic optimization in sepsis: a path towards personalization	54

PRIKAZI SLUČAJA | CASE REPORTS

David Dedić, Sonja Hleb, Davorka Židak, Jasmina Peršec Izazovi volumne nadoknade kod politraumatiziranog pacijenta nakon politransfuzije i protrahirane mehaničke ventilacije <i>Challenges of volume resuscitation in polytraumatized patient following massive transfusion protocol and prolonged mechanical ventilation.</i>	59
Ivan Dželalija, Hrvoje Vučemilović Enteralni pripravak primijenjen intravenskim putem: patofiziološki mehanizmi i prevencija <i>Inadvertent intravenous administration of enteral feeding: pathophysiology and prevention</i>	65
Orjana Džepina, Barbara Franov Personalizirana intenzivna medicina – ista bolest, različit pristup <i>Personalized intensive care medicine – same disease, different approach</i>	69
Mileva Frankić, Sanda Stojanović Stipić, Toni Kljaković Gašpić, Mladen Carev Personalizirana medicina – parenteralna ketogena dijeta kod manjka piruvat dehidrogenaze u jedinici intenzivnoga liječenja; što trebamo znati o tome? <i>Personalized medicine – parenteral ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase deficiency in the ICU; what do we need to know about it?</i>	71
Ivan Miko, Sanja Sakan, Jasmina Peršec Akutna tromboza v. portae, v. lienalis, v. mesentericae superior i v. mesentericae inferior kao rijetka komplikacija COVID-19 infekcije <i>Acute thrombosis of portal, lienal, superior mesenteric and inferior mesenteric veins as a rare complication of COVID-19</i>	77
Edina Pajt, Ivan Keser, Ranka Krtinić-Vukčević, Stojan Erić Intravascular Misplacement of Central Venous Catheter – Recommendations for Practical Management <i>Intravaskularna transpozicija centralnog venskog katetera – praktične preporuke</i>	80
Sara Šakota, Tatjana Kereš Akutni Escherichia coli pijelonefritis i septički šok – prikaz slučaja <i>Acute Escherichia coli pyelonephritis and septic shock – case report.</i>	83
Ivan Vuković, Ivan Dželalija, Daria Tokić Politraumatizirani bolesnik – akutno zbrinjavanje <i>Polytrauma patient – damage control and treatment</i>	88

Uvodna riječ | Introductory word

*Poštovane kolegice, poštovani kolege!
Dragi prijatelji!*

Čast mi je i zadovoljstvo pozdraviti Vas u ime Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu.

U ovoj pandemijskoj godini obilježava se 30 godina postojanja Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora (1992.–2022.).

Tijekom tih godina intenzivna medicina u Hrvatskoj se razvijala u potpunosti prateći trendove, znanja i vještine naše struke. U aktualnom vremenu kao nikada dosada postala je jasna iznimna važnost naše struke, znanje i pozrtvovnost svih Vas koji ste bili i jeste na prvoj crti borbe s pandemijom COVID-19, te multidisciplinarni pristup i suradnja između različitih ustanova koji su se pokazali važnijima nego ikad dosada.

U Vašim rukama je knjiga stručnih i znanstvenih radova iz područja intenzivne medicine.

Tekstovi su objavljeni u obliku u kojim su ih autori poslali. Stilska i jezična neujednačenost tekstova posljedica su činjenica da urednik nije ni na koji način intervenirao u autorske tekstove.

Zahvaljujem se svima koji su dali svoj doprinos tiskanju ove knjige radova.

U nadi naše zajedničke uspješne suradnje i ubuduće, srdačno Vas pozdravljam!

Prof. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med.



Bakterijske superinfekcije u kritično oboljelih COVID-19 bolesnika – iskustva PRIC KB Dubrava

Bacterial superinfections in critically ill COVID-19 patients – experiences from University Hospital Dubrava tertiary COVID-19 center

Maja Ćurčić¹, Hani Almahariq¹, Sonja Hleb¹, Juraj Havaš¹, Danijela Kralj Husajna¹, Marko Pražetina¹, Hrvoje Lasic¹,
Emil Dolenc¹, Andrea Kukoč¹, Antonija Mihelčić¹, Ivan Miko¹, Andrea Romić¹, Danijela Tipura¹, Željka Drmić¹,
Marcela Čučković¹, Vanja Blagaj¹, Jasmina Peršec^{1,2}, Andrej Šribar^{1,2}✉

¹Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori

COVID-19; JIM; SUPERINFEKCIJA; VAP;
BAKTERIJEMLJA; UROINFEKCIJA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Utvrditi incidenciju najčešćih bakterijskih superinfekcija, distribuciju uzročnika ovisno o sjelu infekcije, demografske podatke, relevantne laboratorijske i kliničke parametre te ishode liječenja kritično oboljelih bolesnika liječenih u tercijarnom regionalnom centru specijaliziranom za liječenje COVID-19 bolesnika PRIC KB Dubrava. *Ispitanici i metode:* Provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje te su podaci skupljeni pregledom povijesti bolesti u bolničkom informacijskom sustavu (BIS, In2, Zagreb) pacijenata liječenih u jedinicama intenzivne medicine PRIC-IC KB Dubrava tijekom razdoblja od 01. ožujka 2020. do 01. veljače 2021. Skupljeni podaci analizirani su u statističkom programskom paketu jamovi. *Rezultati:* Od ukupno 692 pacijenta, 383 je razvilo bakterijsku ili glijivičnu superinfekciju. Njih 305 je razvilo pneumoniju, 133 bakterijemiju a 120 urinarnu infekciju. 66,3% pacijenata bilo je muškog spola, te su češće primani sa bolničkim odjela i JIM-ova drugih bolnica. Od 305 pacijenata sa pneumonijom 295 je bilo mehanički ventilirano te je razvilo VAP. Kod pacijenata koji nisu razvili bakterijemiju primjećen je porat omjera neutrofili leukociti, te limfopenija i pad vrijednosti CRP-a. Urinarna infekcija češća je kod žena. U sve tri skupine, pacijenti su imali produljen period boravka u JIM-u i u bolnici. *Zaključci:* Incidencija bakterijskih superinfekcija u kritično oboljelih COVID-19 pacijenata vrlo je visoka i iznosi 55,3%. Najčešće bakterijske superinfekcije su VAP, bakterijemija i urinarna infekcija. Najčešći uzročni patogeni su MDR bakterije. Pacijenti sa sekundarnom infekcijom imaju dulji period boravka u JIM. Povećanje omjera neutrofili / limfociti i progresija limfopenije povezane su sa nepovoljnim kliničkim ishodima.

Descriptors

COVID-19; INTENSIVE CARE MEDICINE; ICU; VAP;
BLOODSTREAM INFECTIONS; URINARY INFECTIONS

SUMMARY. *Goal:* To determine incidence of bacterial superinfections, causative pathogens demographic data, relevant laboratory parameters and outcomes in critically ill COVID-19 patients treated in primary respiratory intensivist center (PRIC) UH Dubrava. *Patients and methods:* In this retrospective observational study, clinical and laboratory data of 692 critically ill patients treated in PRIC UH Dubrava between March 1st 2020. and February 1st 2021. was collected using the hospital information system software (BIS) and statistical analysis was performed using the jamovi statistical package. *Results:* Out of 692 patients admitted to the ICU, 383 acquired bacterial or fungal superinfections. 305 acquired pneumonia, 133 bloodstream infections and 120 urinary infections. 66.3% of patients were males, and bacterial superinfections were more common in patients admitted from hospital wards or external ICUs. Out of 305 patients with pneumonia, 295 were receiving mechanical ventilation and satisfied the criteria for ventilator associated pneumonia. Patients with bloodstream infections maintained elevated neutrophil lymphocyte ratio, lymphopenia and elevated CRP levels on day 7 compared to those without BSI. Urinary infections were more common in females, and did not have an effect on outcomes. All patients that developed superinfections had prolonged ICU and hospital stay. *Conclusion:* Incidence of bacterial superinfections in critically ill COVID-19 patients is 55.3%. Most common infections are ventilator associated pneumonia, bloodstream infections and urinary infections. Most common pathogens are multi-drug resistant pathogens. Patients with bacterial superinfections have longer ICU and hospital stay, and in these patients, persistent elevation of NLR ratio and worsening of lymphopenia are characteristic for patients with worse outcomes

U prosincu 2019. godine u gradu Wuhanu u Kini zabilježeni su prvi slučajevi zaraze novim Corona virusom koji je kasnije nazvan SARS-CoV-2, a bolest koju uzrokuje COVID-19^{1,2}. Brzo širenje bolesti COVID-19 uzrokovalo je značajno opterećenje zdravstvenih sustava širom svijeta te je Svjetska zdravstvena

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Andrej Šribar, dr.med., <https://orcid.org/0000-0002-6517-9895>
Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu
Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava;
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: asribar@sfzg.hr

organizacija 11. ožujka 2020. godine proglašila pandemiju³. Dio oboljelih od COVID-19 infekcije ima umjereni simptome slične gripi ili nema simptoma. Procjenjuje se da oko 10% hospitaliziranih pacijenata oboljelih od COVID-a 19 zahtjeva prijem u jedinicu intenzivne medicine (JIM) zbog teškog oblika bolesti uzrokovanih nereguliranim imunosnim odgovorom⁴. U ranoj fazi pandemije u Republici Hrvatskoj, Ministarstvo zdravstva i Stožer civilne zaštite su Kliničku bolnicu Dubrava proglašili Primarnim respiratorno – intenzivističkim centrom (PRIC). U sklopu PRIC-a formiran je Respiratorno intenzivistički centar (IC) namijenjen liječenju bolesnika s teškim simptomima COVID-19, kojima je potrebna mehanička ventilacija, primjena vazoaktivnih lijekova, kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija i drugi postupci intenzivnog liječenja⁵.

Kritično oboljni pacijenti bolesti podložniji su razvoju superinfekcija nozokomijalnim patogenima⁶. Rizični čimbenici za razvoj superinfekcije su starija dob, imunosupresija, sustavne bolesti, mehanička ventilacija te produljena hospitalizacija i dulji boravak u JIM-u⁷. Povezanost COVID-19 i superinfekcija može se prepisati oštećenju pluća koje nastaje kao posljedica citokinske oluje, ali i oštećenom imunosnom sustavu uslijed infekcije virusom što pacijenta može učiniti vulnerabilnim za razvoj bakterijske i gljivične infekcije. Superinfekcije se dijagnosticiraju na osnovu kliničkih znakova uz izolaciju patogena u uzorcima iz donjeg respiratornog trakta, odnosno iz uzorka krvi i urina⁸.

Ciljevi ovog istraživanja su utvrditi incidenciju najčešćih bakterijskih superinfekcija i najčešće uzročne patogene, kao i analizirati demografske podatke, vrijednosti upalnih parametara, SOFA scora i Charlson Comorbidity indeksa (CCI) te ishode liječenja definirane kao stopu smrtnosti i trajanje boravka u jedinici intenzivne medicine u pacijenata oboljelih od COVID-19 koji su razvili bakterijsku superinfekciju tijekom boravka u IC.

Ispitanici i metode

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna studija⁹. Protokol istraživanja odobren je od strane etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava (ID: 2021/2309-01). Ispitanici su svi kritično oboljni pacijenti oboljni od COVID-19 infekcije, liječeni u jedinicama intenzivne medicine PRIC-IC KB Dubrava od 01. ožujka 2020. do 01. veljače 2021. Podaci o bolesnicima bilježeni su iz bolničkog informatičkog sustava (BIS, In2, Zagreb) te su bilježeni osnovni demografski i klinički podaci is kojih su se računali Charlson indeks komorbiditeta (CCI), SOFA zbroj, laboratorijske varijable: leukociti (WBC, $\times 10^9 / L$), postotak neutrofila i limfocita u bijeloj krvnoj slici te njihov omjer (NLR), serumski feritin ($\mu g/L$), prokalcitonin (PCT, ng/ml), C

reaktivni protein (CRP, mg/L), interleukin 6 (IL-6, pg/ml), trajanje boravka u jedinici intenzivne medicine i stopa smrtnosti.

Statistička analiza

Podaci su prikazani kao tablice i grafikoni. Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD) ako je zadovoljen preduvjet normalnosti distribucije, ili medijan i interkvartilni raspon (IQR) ili 95% interval pouzdanosti (CI) ako distribucija nije normalna. Normalnost distribucije testirana je Shapiro Wilkovim testom. Kategorijalne varijable prikazane su kao brojevi i postoci¹⁰.

Razlike između neovisnih kontinuiranih varijabli između 2 skupine testirane su na statističku značajnost Studentovim t testom ili Mann-Whitney U testom, ovisno o normalnosti distribucije. Ako je testirano više od dvije skupine korištene su dvosmjerna analiza varijance (ANOVA) ili Kruskal-Wallisov test, ovisno o distribuciji, uz post hoc usporedbu individualnih skupina Dwass-Steel-Critchlow-Fligner metodom¹¹.

Za usporedbu između ponavljanih mjerjenja, statistička značajnost testirana je dvosmjernom ANOVA (RM-ANOVA) za ponavljana mjerjenja sa post-hoc Holm-Šidak korekcijom za interakcije između skupina i između mjerjenja te su rezultati prikazani kao marginalna aritmetička sredina sa 95% CI.

Razlike između kategorijalnih varijabli testirane su χ^2 testom ili Fisherovim egzaktnim testom ukoliko se radi o 2x2 tablici¹².

Vremena i vjerojatnost preživljivanja prikazana su pomoću Kaplan-Meierovih krivulja, te su razlike u stopama preživljivanja između skupina testirane Mantel-Cox log-rank testom te su izražene kao omjer hazarda (HR) i 95% CI.

P vrijednosti < 0.05 smatraju se statistički značajnima, a za obradu podataka i statističku analizu korišteni je softverski paket jamovi v1.6.16 sa ekstenzijama survminer i finalfit¹³.

Rezultati

Tijekom 11 mjeseci, od 01. ožujka 2020. do 01. veljače 2021., 692 pacijenta je bilo zaprimljeno u PRIC – IC KB Dubrava. Od ukupnog broja pacijenata, njih 383 (55,3%) je razvilo superinfekciju sa pozitivnim bakterijskim ili gljivičnim kulturama.

Među pacijentima sa superinfekcijom, 79,6% je imalo pozitivne kulture aspirata traheje, njih 34,8% je imalo pozitivne hemokulture, a urinokultura je bila pozitivna kod 31,2% ispitanika. 11% pacijenata razvilo je pozitivne kulture u drugim uzorcima (pleuralna tekućina, cerebrospinalna tekućina, brisevi kože i mekih tkiva).

Raspodjela kultura prema podrijetlu infekcije i identificiranim patogenima navedeni su u tablici 1.

TABLICA 1. DISTRIBUCIJA PATOGENA PREMA PODRIJETLU INFKEKCIJE

Mikroorganizam	BAL	BAL-2	Hemokultura	Hemolkult-2	Urinokultura	Ostalo
Streptococcus pneumoniae	2 (0.7 %)	–	–	–	–	–
MSSA	8 (2.7 %)	9 (5.5 %)	5 (4.3 %)	7 (16.3 %)	–	–
MRSA	31 (10.6 %)	49 (30.1 %)	12 (10.3 %)		1 (0.9 %)	5 (13.9 %)
E. Coli	3 (1.0 %)	3 (1.8 %)	3 (2.6 %)	1 (2.3 %)	16 (13.9 %)	
Klebsiella pneumoniae	14 (4.8 %)	25 (15.3 %)	8 (6.9 %)	6 (14 %)	10 (8.7 %)	3 (8.3 %)
Klebsiella pneumoniae ESBL	2 (0.7 %)	1 (0.6 %)	–	1 (2.3 %)	1 (0.9 %)	–
Klebsiella pneumoniae OXA-48	5 (1.7 %)	6 (3.7 %)	–	–	–	1 (2.8 %)
Enterococcus faecalis	–	4 (2.5 %)	6 (5.2 %)	8 (18.6 %)	24 (20.9 %)	4 (11.1 %)
Enterobacter cloacae	1 (0.3 %)	3 (1.8 %)	–	1 (2.3 %)	1 (0.9 %)	1 (2.8 %)
Acinetobacter Baumanii	195 (66.8 %)	27 (16.6 %)	76 (65.5 %)	4 (9.3 %)	23 (20 %)	11 (30.6 %)
VRE	–	–	–	–	2 (1.7 %)	4 (11.1 %)
Citrobacter freundii	1 (0.3 %)	1 (0.6 %)	–	–	–	–
Achromobacter xylosoxidans	1 (0.3 %)	–	–	–	–	–
Pseudomonas aeruginosa	19 (6.5 %)	26 (16.6 %)	1 (0.9 %)	6 (14 %)	3 (2.6 %)	3 (8.3 %)
Proteus mirabilis	2 (0.7 %)	3 (1.8 %)	–	–	4 (3.5 %)	2 (5.6 %)
Candida albicans	7 (2.4 %)	4 (2.5 %)	–	–	17 (4.8 %)	–
Candida non-albicans	–	–	1 (0.9 %)	–	3 (2.6 %)	–
Morganella spp.	1 (0.3 %)	2 (1.2 %)	–	–	–	–
Enterococcus faecium	–	–	4 (3.4 %)	9 (20.9 %)	10 (8.7 %)	2 (5.6 %)

U ispitivanoj kohorti pacijenata sa superinfekcijom, sa medijanom dobi 72 (64–78) godina i CCI 5 (3–6), te $\frac{2}{3}$ bolesnika (66.3%) muškog spola.. SOFA zbroj je bio 4 (2–5), bez razlike u odnosu na bolesnike koji nisu razvili bakterijsku superinfekciju. Najčešći komorbiditeti prisutni kod primitka u IC bili su arterijska hipertenzija (71%), šećerna bolest (34,3%), kongestivno srčano zatajenje (14,9%) te bubrežno zatajenje (14,9% od kojih je 7,5% pacijenta u terminalnoj fazi zatajenja, u programu bubrežne nadomjesne terapije)

Kod pacijenata koji su razvili bakterijsku superinfekciju stopa mortaliteta bila je 81,2%, dok je kod pacijenata bez superinfekcije bila 62,1% ($P < 0.001$). Medijan preživljenja pacijenata sa superinfekcijom bio je 13 dana a za pacijente koji nisu razvili bakterijsku superinfekciju 8 dana.

Pacijenti sa sekundarnim bakterijskim pneumonijama – povezane sa mehaničkom ventilacijom/hospitalno stečene (VAP/HAP)

Od 305 pacijenata sa pozitivnom kulturom aspirata traheje, 295 (96.7%) je bilo mehanički ventilirano. Od ukupnog broja mehanički ventiliranih pacijenata (557), njih 262 (47,1%) nije razvilo hospitalno stečenu pneumoniju ($P < 0.001$). 10 (3,3%) pacijenata imalo je

Gram pozitivne izolate, 18 (5,9%) Gram negativne izolate, 3 (1%) je imalo kombiniranu infekciju, a kod 267 (87,5%) pacijenata u aspiratu traheje su izolirane multirezistentne bakterije (MDR). 7 (2,3%) pacijenata je razvilo gljivičnu pneumoniju.

Nije bilo statistički značajne razlike u dobi između pacijenata koji su razvili VAP/HAP u odnosu na pacijente bez pneumonije (71, IQR 63–79 vs 72, IQR 64–78 godine, $P=0.729$), niti u incidenciji pneumonije s obzirom na spol (39% žene vs 46.6% muškarci, $P=0.061$). Također, nije bilo statistički značajne razlike u CCI između pacijenata sa VAP/HAP u odnosu na pacijente bez upale pluća (4, IQR 3–6 vs 5, IQR 3–7, $P=0.062$).

Pacijenti sa VAP/HAP su imali značajno dulji period između prvog pozitivnog RT-PCR testa i primitka u IC (5,5, IQR 2–10 vs 4, IQR 1–8 days, $P>0.001$), te su češće primani sa bolničkih odjela i iz drugih bolnica (51.6% od ukupnog broja je primljeno sa odjela, 44.8% iz drugih bolnica te 33.6% iz hitne službe, $P<0.001$).

Duljina boravka u IC-u značajno je dulja kod pacijenata sa VAP/HAP u odnosu na pacijente sa sterilnim aspiratom traheje (13, IQR 9–18 vs 6 IQR 3–10 dana, $P<0.001$).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu, prema vrsti uzročnika mikroorganizma

TABLICA 2. UPALNI MARKERI PREMA VRSTI PATOGENA LRT U BOLESNIKA KOJI SU DOBILI BAKTERIJSKI HAP

	Sterilno	Gram +	Gram –	Kombinirano	MDR	Gljivično	P
Leuko ($\times 10^9/l$)							0.496 ¹
Mean (SD)	12.3 (6.8)	12.2 (3.0)	15.9 (7.2)	7.8 (3.1)	12.4 (5.7)	13.2 (6.4)	
Raspon	1.9 – 56.6	7.8 – 16.0	7.0 – 26.4	5.4 – 11.3	2.3 – 39.2	7.8 – 23.1	
Neutrofil (%)							0.495 ¹
Mean (SD)	84.6 (14.9)	91.6 (4.1)	89.9 (6.2)	86.0 (8.4)	87.0 (12.3)	88.4 (8.2)	
Raspon	6.5 – 97.8	85.4 – 95.4	78.8 – 95.7	76.5 – 92.4	8.9 – 96.6	78.8 – 97.2	
Limfociti(%)							0.910 ¹
Mean (SD)	7.5 (7.4)	4.5 (3.6)	5.8 (4.8)	8.4 (3.9)	6.8 (9.1)	7.2 (7.4)	
Raspon	0.4 – 69.4	2.2 – 10.8	1.5 – 13.8	5.7 – 12.9	0.2 – 87.2	1.3 – 15.5	
NLR							0.432 ¹
Mean (SD)	20.8 (24.2)	29.0 (14.1)	29.4 (21.6)	11.9 (5.2)	24.0 (21.6)	35.0 (30.1)	
Raspon	0.4 – 235.7	7.9 – 43.4	5.7 – 62.8	5.9 – 15.6	0.2 – 173.3	5.1 – 74.8	
CRP (mg/l)							0.426 ¹
Mean (SD)	129.2 (88.5)	119.9 (65.3)	120.0 (49.2)	107.2 (53.7)	148.8 (94.5)	122.9 (47.4)	
Raspon	3.0 – 444.0	48.5 – 224.3	34.0 – 181.0	46.9 – 150.0	3.2 – 546.1	58.3 – 163.5	
PCT (ng/ml)							0.950 ¹
Mean (SD)	4.0 (14.3)	4.9 (10.2)	8.1 (13.8)	1.4 (1.7)	3.6 (11.6)	3.6 (5.2)	
Raspon	0.0 – 100.0	0.2 – 23.1	0.2 – 42.5	0.1 – 3.4	0.0 – 100.0	0.1 – 12.3	
IL-6 (pg/ml)							0.006 ¹
Mean (SD)	220.6 (392.3)	199.1 (259.9)	63.4 (103.3)	1011.0 (847.0)	189.0 (340.0)	113.2 (141.1)	
Raspon	0.0 – 1500.0	20.1 – 648.7	12.0 – 337.7	33.0 – 1500.0	0.1 – 1500.0	0.0 – 359.3	
Feritin (mg/l)							0.640 ¹
Mean (SD)	1395 (1202)	629.6 (547.4)	1264.7 (913.1)	817.7 (352.9)	1370 (1033)	1656 (1864)	
Raspon	0.0 – 4500.0	63.0 – 1305.0	33.0 – 2696.0	499.0 – 1197.0	72.0 – 4500.0	0.0 – 3746.0	

¹Kruskal Wallis test, *Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

kod pacijenata s HAP ili VAP prikazane su u tablici 2. Statistički značajne razlike između skupina u pogledu razine IL-6, nakon post hoc DSCF korekcije su izgubljene. 7. dana nije bilo statistički značajnih razlika u razinama upalnih markera između skupina niti u vremenskim točkama.

SOFA score kod prijema je bio 3.5 (3.2–3.9, 95% CI) za pacijente bez bakterijske pneumonije, 2.4 (0.7–4.1, 95% CI) za pacijente sa Gram pozitivnim izolatima, 4.8 (3.5–6.1, 95% CI) za pacijente sa Gram negativnim izolatima, 6.5 (3.3–9.6, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 3.9 (3.7–4.3, 95% CI) kod pacijenata sa izoliranim multirezistentnim uzročnicima u aspiratu traheje te 4 (2.3–5.7, 95% CI) kod pacijenata sa gljivičnom pneumonijom, bez statistički značajne razlike među grupama. Jedina statistički značajna razlika je u sedmom danu u odnosu na dan prijema je kod pacijenata bez pneumonije (4, IQR 2–6) i kod pacijenata sa MDR

pneumonijom (5, IQR 3–7). Bez statistički značajne razlike među grupama u SOFA skoru sedmog dana.

Povezanost između stope mortaliteta u IC-u i izoliranih patogena u aspiratu traheje prikazana je u tablici 3. Pacijenti bez VAP/HAP i pacijenti sa Gram negativnim izolatima imaju značajno niži mortalitet u usporedbi sa drugim patogenim uzročnicima.

Medijan preživljjenja kod pacijenata bez pneumonije bio je 9 (8 – 9, 95% CI) dana, 12 (3 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa Gram pozitivnim izolatima, 9 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 10 (1 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 14 (13 – 15, 95% CI) dana kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima pneumonije, te 15 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa gljivičnom pneumonijom.

Uspoređujući pacijente bez pneumonije, omjer hazzarda (HR) bio je 0.84 (0.40–1.79, p=0.658) kod pacijenata

TABLICA 3. IZOLIRANI LRT PATOGENI I STOPE MORTALITETA

		JIM smrtnost		
BAL		D	N	Ukupno
Sterilno	Zabilježeno	246	141	387
	% unutar retka	63.6 %	36.4 %	100.0 %
Gram+	Zabilježeno	7	3	10
	% unutar retka	70.0 %	30.0 %	100.0 %
Gram –	Zabilježeno	10	8	18
	% unutar retka	55.6 %	44.4 %	100.0 %
Kombinirano	Zabilježeno	3	0	3
	% unutar retka	100.0 %	0.0 %	100.0 %
MDR	Zabilježeno	231	36	267
	% unutar retka	86.5 %	13.5 %	100.0 %
Gljivično	Zabilježeno	6	1	7
	% unutar retka	85.7 %	14.3 %	100.0 %
Ukupno	Zabilježeno	503	189	692
	% unutar retka	72.7 %	27.3 %	100.0 %

χ^2 43.36, P<0.001

jenata sa Gram pozitivnim izolatima, 0.88 (0.47–1.65, p=0.689) kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 1.40 (0.45–4.37, p=0.565) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 0.58 (0.48–0.69, p < 0.001) kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima pneumonije te 0.46 (0.20–1.04, p=0.061) kod pacijenata sa gljivičnom pneumonijom (slika 1).

Pacijenti sa pozitivnim hemokulturama

Od 133 pacijenta sa pozitivnim hemokulturama, 26 je imalo Gram pozitivne izolate, 2 je imalo Gram negativne izolate, njih četvero je imalo kombiniranu infekciju, sa Gram pozitivnim i Gram negativnim patogenima u hemokulturama. Kod 100 pacijenata u hemokulturama su izolirane multirezistentne bakterije, kod jednog pacijenta je izolirana gljivična kultura.

Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na dob između pacijenata sa pozitivnim hemokulturama u odnosu na pacijente čije su hemokulture bile sterilne, (72, IQR 64–79 vs 71, IQR 64–79 godina, P=0.125). Također, nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji pozitivnih hemokultura s obzirom na spol (18% žene vs 19.8% muškarci, P=0.563).

Nije bilo statistički značajne razlike u CCI između pacijenata koji su imali pozitivne hemokulture u odnosu na pacijente sa sterilnim hemokulturama (P=0.090), ali pacijenti sa MDR izolatima su imali značajno viši CCI skor u usporedbi sa pacijentima sa Gram negativnim izolatima (4, IQR 3–6 vs 4 IQR 2–2, P=0.001).

Kod pacijenata sa pozitivnom hemokulturom nije bilo statistički značajne razlike u razdoblju između prvog pozitivnog RT-PCR testa i primitka u IC (5, IQR 2–10 vs 5, IQR 1–9 dana, P=0.07), ali su pacijenti sa pozitivnim hemokulturama značajno češće primani u IC sa bolničkim odjela i iz jedinica intenzivne medicine drugih bolnica (22.2% od ukupnog broja pacijenata primljeno je sa odjela, 24.6% primljeno je iz JIM drugih bolnica i 12.2% je primljeno iz hitne službe, P=0.003).

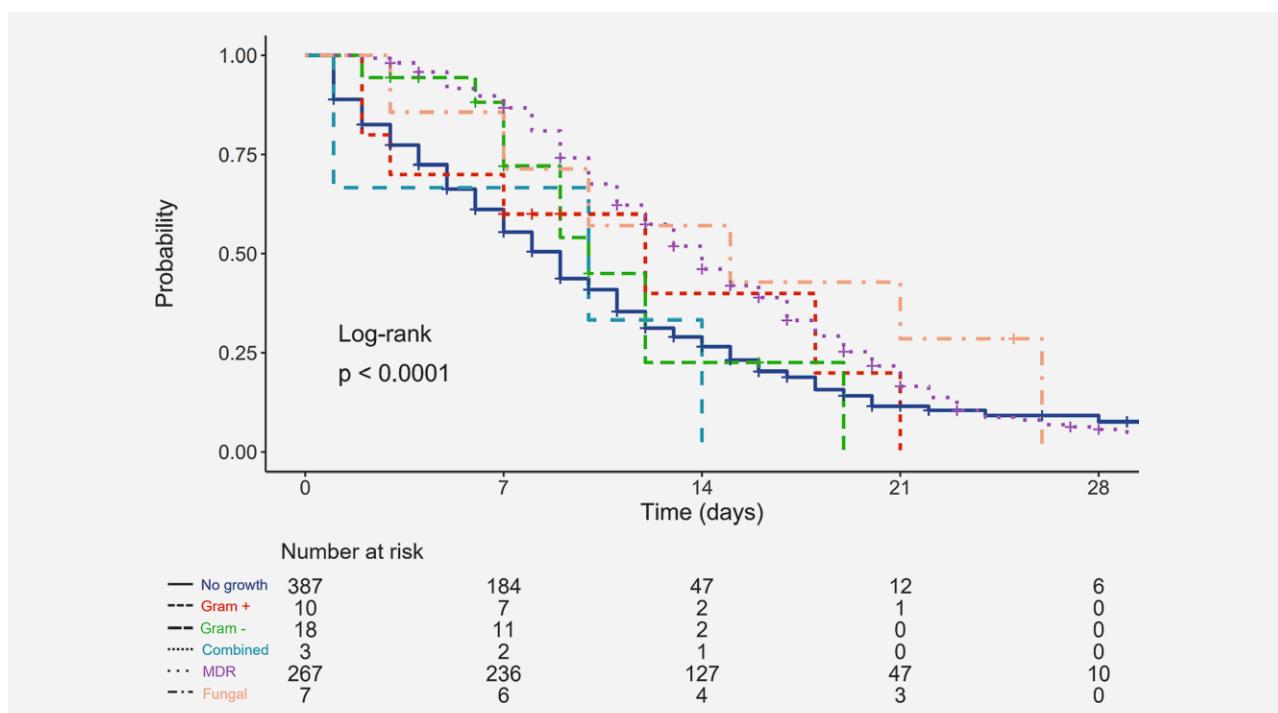
Duljina boravaka u IC-u je značajno dulja kod pacijenata sa pozitivnim hemokulturama u usporedbi sa pacijentima koji su imali sterilne hemokulture (14, IQR 9–20 vs 8 IQR 4–12 dana, P<0.001).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu, prema vrsti uzročnika mikroorganizma kod pacijenata sa pozitivnim hemokulturama prikazane su u tablici 4. Statistički značajne razlike između skupina u pogledu razine prokalcitonina, nakon post hoc DSCF korekcije su izgubljene. Pri usporedbi razina upalnih parametara na dan prijema i 7. dana boravka u IC-u postojao je statistički značajan pad u broju limfocita kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama (P=0.032) i kod pacijenata sa MDR izolatima u hemokulturi (P=0.026), kao i povećanje omjera neutrofili/leukociti kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama (P=0.004). Također, primjećen je značajni pad C – reaktivnog proteina (CRP) kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama (P<0.001), te značajno više razine IL-6 kod pacijenta sa Gram negativnim izolatima u hemokulturama u usporedbi sa drugim grupama (P<0.05 vs druge grupe).

SOFA score kod prijema je bio 3.9 (3.6–4.1, 95% CI) za pacijente sa sterilnim hemokulturama, 3.2 (2.2–4.2, 95% CI) za pacijente sa Gram pozitivnim izolatima u hemokulturi, 6.5 (3.3–9.7, 95% CI) za pacijente sa Gram negativnim izolatima, 2.3 (0–4.9, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 3.6 (3.2–4.1, 95% CI) kod pacijenata sa izoliranim multirezistentnim uzročnicima, te 4 (0–8.5, 95% CI) kod pacijenata sa gljivičnim izolatom, bez statistički značajne razlike među grupama.

U usporedbi SOFA scora na dan prijema i 7. dana postojala je statistički značajna razlika kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama (4.9, 4.6–5.3 95% CI, P<0.001), te kod pacijenata sa MDR uzročnicima (5.3, 4.7–5.9 95% CI, P<0.001). Također, pacijenti sa Gram negativnim izolatima u hemokulturi su imali značajno viši SOFA score 7. dana u usporedbi sa drugim grupama, osim u usporedbi sa pacijentima sa gljivičnim izolatima u hemokulturi.

Povezanost između stope mortaliteta u IC-u i izoliranih patogena u hemokulturama prikazana je u tablici 5, nije nađena statistički značajna razlika među grupama.



SLIKA 1. KAPLAN MEIEROV DIJAGRAM KOJI PRIKAZUJE RAZLIKE U VREMENU PREŽIVLJAVANJA PREMA VRSTI LRT PATOGENA

Medijan preživljjenja kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama bio je 10 (9 – 11, 95% CI) dana, 15 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram pozitivnim izolatima, 9.5 (7 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 15 (5 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom superinfekcijom, 15 (14 – 18, 95% CI) dana kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima, te 12 (N/A – N/A, 95% CI) dana kod pacijenata sa gljivičnim izolatom u hemokulturi.

Uspoređujući pacijente sa sterilnim hemokulturama, HR je bio 0.59 (0.36–0.96, p=0.034) kod pacijenata sa Gram pozitivnim hemokulturama, 1.59 (0.40–6.39, p=0.513) kod pacijenata sa Gram negativnim hemokulturama, 0.66 (0.21–2.05, p=0.470) kod pacijenata sa kombiniranim uzročnicima u hemokulturi, 0.60 (0.47–0.76, p<0.001) kod pacijenata sa multirezistentnim patogenima u hemokulturi te 1.13 (0.16–8.03, p=0.905) kod pacijenata sa gljivičnim izolatom u hemokulturi (slika 2).

Pacijenti sa pozitivnim urinokulturama

Od 120 pacijenata sa pozitivnim urinokulturama, 21 je imalo Gram pozitivne izolate, 22 je imalo Gram negativne izolate, njih četvero je imalo kombiniranu infekciju, sa Gram pozitivnim i Gram negativnim patogenima u urinokulturi. Kod 51 pacijenata u urinokulturi su izolirane multirezistentne bakterije, a kod 22 pacijenta je izolirana gljivična urinokultura.

Žene, u usporedbi sa muškarcima, su statistički značajno češće razvile urinarnu infekciju (25% vs 13.6%,

P<0.001). Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji urinarnih infekcija s obzirom na dob (72, IQR 66–79 vs 72, IQR 63–68, P=0.667).

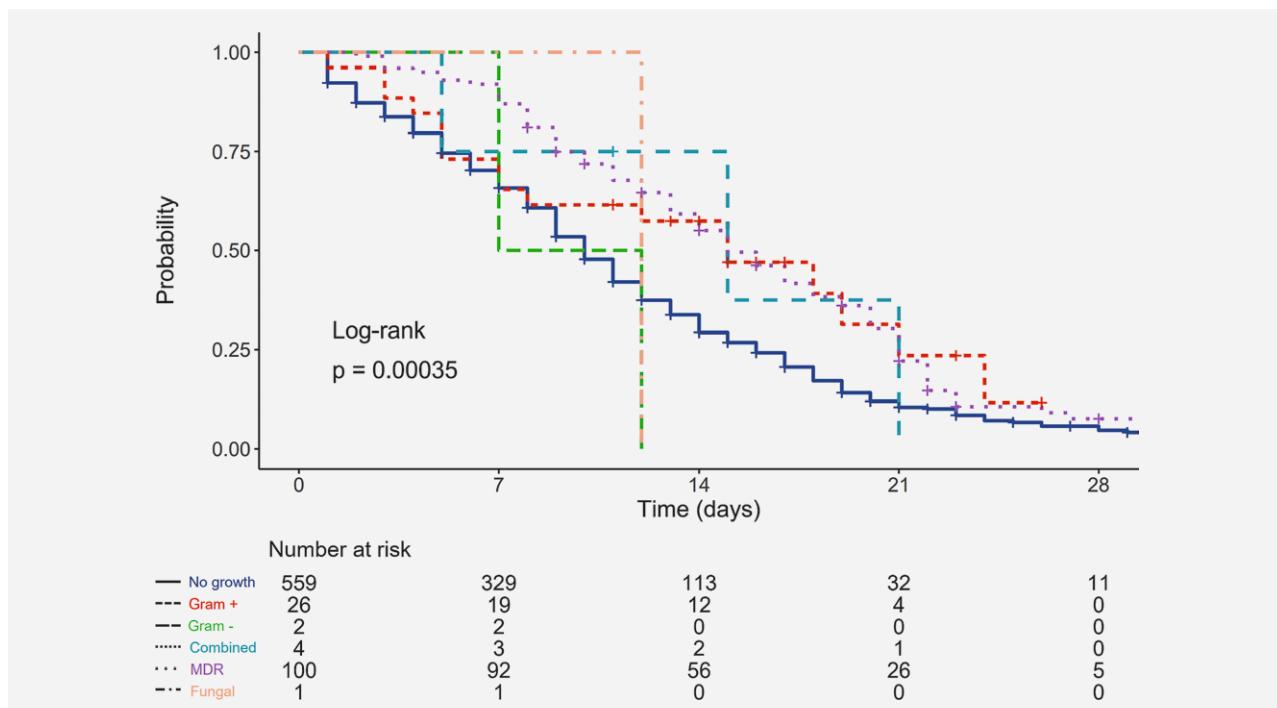
U usporedbi pacijenata sa i bez urinarne infekcije nije bilo statistički značajne razlike u CCI (P=0.847). Također, nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima CCI s obzirom na uzročnika uroinfekcije (P=0.701).

Pacijenti sa pozitivnim urinokulturama su imali značajno dulji period između prvog pozitivnog RT-PCR testa i primitka u IC (5, IQR 2–11 vs 5, IQR 1–9 days, P=0.027), te su češće primani sa bolničkih odjela i iz JIM drugih bolnica (18,4% od ukupnog broja je primljeno sa odjela, 24,6% iz drugih bolnica te 11,8% iz hitne službe, P<0.006).

Duljina boravaka u IC-u je također značajno dulja kod pacijenata sa pozitivnim urinokulturama u usporedbi sa pacijentima bez uroinfekcije (12.5, IQR 9–18 vs 8, IQR 4–13 days, P<0.001).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu, prema vrsti uzročnog mikroorganizma kod pacijenata sa pozitivnim urinokulturama prikazane su u tablici 6, nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

Pacijenti bez uroinfekcije 7. dana su imali značajno povećanje broja leukocita te omjera leukociti/limfociti, kao i pad u broju limfocita (P<0.001). Pacijenti sa MDR patogenima u urinokulturi su imali značajno više vrijednosti neutrofila u usporedbi sa pacijentima bez uroinfekcije (P=0.049).



SLIKA 2. KAPLAN MEIEROV DIJAGRAM KOJI PRIKAZUJE RAZLIKE U VREMENU PREŽIVLJAVANJA PREMA VRSTI PATOGENA IZ HEMOKULTURE

SOFA score kod prijema je bio 3.8 (3.5–4.0, 95% CI) za pacijente bez uroinfekta, 4.1 (3.0–5.3, 95% CI) za pacijente sa Gram pozitivnim izolatima u urinokulturi, 2.9 (1.8–4.1, 95% CI) za pacijente sa Gram negativnim izolatima, 2.0 (0–4.6, 95% CI) kod pacijenata sa kombiniranom infekcijom, 3.8 (3.1–4.4, 95% CI) kod pacijenata sa izoliranim multirezistentnim uzročnicima, te 5.5 (4.5–6.4, 95% CI) kod pacijenata sa gljivičnim izolatima. Statistički značajno veći SOFA score su imali pacijenti sa gljivičnim izolatom urinokulture u odnosu na one sa Gram negativnim i sterilnim izolatima urinokulture.

Povezanost između stope mortaliteta u IC-u i izoliranih patogena u urinokulturama prikazana je u tablici 7, nije nađena statistički značajna razlika među grupama.

Medijan preživljavanja kod pacijenata sa sterilnim urinokulturama bio je 10 (9 – 11, 95% CI) dana, 17 (12 – NA, 95% CI) kod pacijenata sa Gram pozitivnim izolatima, 13 (12 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa Gram negativnim izolatima, 20 (5 – NA, 95% CI) dana kod pacijenata sa kombiniranom infekcijom, 14 (12 – 18, 95% CI) dana kod pacijenata sa multirezistentnim uzročnicima te 13 (10 – 21, 95% CI) dana kod pacijenata sa gljivičnim izolatima u urinokulturi.

Uspoređujući pacijente bez uroinfekcije, HR je bio 0.56 (0.34–0.93, p=0.025) kod pacijenata sa Gram pozitivnim urinokulturama, 0.75 (0.43–1.30, p=0.307) kod pacijenata sa Gram negativnim urinokulturama, 0.54 (0.17–1.68, p=0.285) kod pacijenata sa kombini-

ranim uzročnicima u urinokulturi, 0.71 (0.52–0.98, p=0.036) kod pacijenata sa multirezistentnim patogenima u urinokulturi te 0.78 (0.50–1.23, p=0.284) kod pacijenata sa gljivičnim izolatom u urinokulturi (slika 3).

Raspovrat

U ovom istraživanju analizirana je pojavnost bakterijske i gljivičnih superinfekcija kod kritično oboljelih pacijenata sa COVID-19 infekcijom, u razdoblju od 11 mjeseci, liječenih u PRIC-IC KB Dubrava.

Nozokomijalne infekcije, definirane kao infekcije koje pacijenti razviju tijekom hospitalizacije, nakon 48h od prijema, jedna su od najčešćih komplikacija liječenja u jedinicama intenzivne medicine. nozokomijalne infekcije povezane su sa invazivnim terapijskim postupcima kao što su endotrahealna intubacija, postavljanje centralnog venskog katetera te urinarnog katetera i glavni su uzrok povećanog morbiditeta, mortaliteta i produljenog boravka u jedinicama intenzivne medicine¹⁴. Osim toga, zbog visokih troškova liječenja predstavljaju velik financijski problem. Najčešće nozokomijalne infekcije su pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom, bakterijemija te uroinfekcija.

Od ranije je poznato da su virusne infekcije respiratornog sustava rizični faktori za bakterijsku i/ili gljivičnu superinfekciju¹⁵. Većina smrtnih slučajeva tijekom pandemije Španjolske gripe bile su posljedica bakterijskih superinfekcija a ne virusom uzrokovanih pneumonitisa¹⁶. Oštećenje mukociliarnog aparata do kojeg

TABLICA 4. UPALNI MARKERI PREMA VRSTI PATOGENA U BOLESNIKA S POZITIVNIM HEMOKULTURAMA.

	Sterilno	Gram +	Gram -	Kombinirano	MDR	P
Leuko ($\times 10^9/l$)						0.304 ¹
Prosjek(SD)	12.2 (6.2)	14.9 (7.5)	18.1 (8.2)	16.4 (3.0)	12.7 (6.6)	
Raspon	1.9 – 56.6	6.4 – 27.6	12.3 – 23.9	14.3 – 18.5	4.9 – 39.2	
Neutrophil (%)						0.980 ¹
Prosjek (SD)	86.2 (12.9)	85.5 (17.6)	89.8 (3.6)	88.2 (7.7)	85.3 (15.5)	
Raspon	6.5 – 97.6	29.9 – 95.4	87.3 – 92.4	82.8 – 93.7	10.6 – 97.8	
Lymphocyte (%)						0.619 ¹
Prosjek (SD)	6.9 (6.3)	10.1 (18.6)	4.0 (0.8)	7.2 (6.7)	7.8 (12.0)	
Raspon	0.2 – 69.4	1.5 – 69.1	3.5 – 4.6	2.5 – 12.0	0.5 – 87.2	
NLR						0.966 ¹
Prosjek (SD)	22.5 (23.9)	27.4 (18.3)	22.7 (5.2)	22.2 (21.6)	22.8 (19.4)	
Raspon	0.4 – 235.7	0.4 – 62.8	19.0 – 26.4	6.9 – 37.5	0.2 – 87.8	
CRP (mg/l)						0.652 ¹
Prosjek (SD)	136.3 (91.4)	115.7 (60.5)	193.2 (140.6)	107.0 (7.1)	147.6 (88.2)	
Raspon	3.0 – 546.1	25.0 – 224.3	93.8 – 292.6	101.9 – 112.0	24.2 – 455.2	
PCT (ng/ml)						0.020 ¹
Prosjek (SD)	3.0 (9.3)	3.4 (7.1)	19.7 (27.6)*	1.0 (1.0)	8.6 (24.2)*	
Raspon	0.0 – 100.0	0.1 – 23.1	0.2 – 39.2	0.3 – 1.7	0.1 – 100.0	
IL-6 (pg/ml)						0.715 ¹
Prosjek (SD)	219.3 (388.2)	133.5 (181.6)	342.0 (405.9)	80.0 (15.1)	160.4 (320.8)	
Raspon	0.0 – 1500.0	6.1 – 648.7	55.0 – 629.1	69.3 – 90.7	7.6 – 1500.0	
Ferritin (mg/l)						0.306 ¹
Prosjek (SD)	1365.7 (1157.4)	1361.1 (1083.2)	3090.5 (1993.3)	1331.5 (468.8)	1319.7 (870.9)	
Raspon	0.0 – 4500.0	146.0 – 3746.0	1681.0 – 4500.0	1000.0 – 1663.0	72.0 – 4207.0	

¹Kruskal Wallis test, *Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

dolazi tijekom virusnih respiratornih infekcija, povećava mogućnost adhezije, te dovodi pojačane kolonizacije bakterijama. Osim toga, zbog akutne upale i dis-regulacije imunosnog sustava dolazi do oštećenja plućnog parenhima što također predisponira superinfekciju¹⁷.

Identificirano je nekoliko čimbenika rizika za razvoj teškog COVID-19, kao što su pretilost, pulmološke i kardiološke bolesti, dijabetes i starija dob. Međutim, i dalje je teško predvidjeti koji će pacijenti razviti bakterijsku ili gljivičnu superinfekciju¹⁸. Više studija je pokazalo da su oboljeli od COVID-19 infekcije skloniji bakterijskim i/ili gljivičnim superinfekcijama, te da pacijenti sa superinfekcijom imaju teži tijek bolesti a samim time i veći mortalitet i lošiji ishod^{19,20,21}.

Tijekom pandemije COVID-19 velik broj pacijenata, zbog pogoršanja kliničkog statusa zahtijevao je prijem u jedinice intenzivne medicine te su stalno pro-

širivani već postojeći kapaciteti. Pacijenti su bili povrgnuti različitim invazivnim postupcima te su imali dulji period boravka u JIM-u. Sve to, uz manjak osoblja, pridonijelo je većoj incidenciji bakterijskih i gljivičnih superinfekcija u usporedbi sa prepandemijskim razdobljem kada je incidencija nozokomijalnih infekcija u jedinicama intenzivne medicine bila oko 20%.

U dosadašnjim studijama incidencija bakterijskih superinfekcija kod oboljelih od COVID-a 19, široko varira, od 3,7% do 47,5%²². U našem istraživanju incidencija bakterijskih i gljivičnih superinfekcija bila je 55,3% i veća je u odnosu na druge studije. Međutim, teško je napraviti usporedbu između različitih studija zbog heterogenosti proučavanih populacija i činjenice da je nekoliko autora analiziralo samo koinfekcije, te je mali broj studija proveden kod isključivo kritično bolesnih zbog čega su razlike u rezultatima velike.

TABLICA 5. PATOGENI U HEMOKULTURAMA I STOPE MORTALITETA

		JIM smrtnost		
Hemokultura		D	N	Ukupno
None	Zabilježeno	395	164	559
	% unutar retka	70.7 %	29.3 %	100.0 %
Gram+	Zabilježeno	17	9	26
	% unutar retka	65.4 %	34.6 %	100.0 %
Gram -	Zabilježeno	2	0	2
	% unutar retka	100.0 %	0.0 %	100.0 %
Kombinirano	Zabilježeno	3	1	4
	% unutar retka	75.0 %	25.0 %	100.0 %
MDR	Zabilježeno	85	15	100
	% unutar retka	85.0 %	15.0 %	100.0 %
Gljivično	Zabilježeno	1	0	1
	% unutar retka	100.0 %	0.0 %	100.0 %
Ukupno	Zabilježeno	503	189	692
	% unutar retka	72.7 %	27.3 %	100.0 %

χ^2 10.62, P=0.059

Najčešće opisivane bakterijske superinfekcije kod COVID-19 kritično oboljelih bile su pneumonija sa incidencijom od 48,9% do 85%^{23,24,25} te bakterijemija, sa incidencijom od 30% do 47%^{26,27}, te uroinfekcija sa incidencijom od 28% do 32%^{28,29}. U našem istraživanju, od pacijenata koji su razvili superinfekciju, 79,6% je imalo pneumoniju, 34,8% je imalo bakterijemiju a 31,2% uroinfekciju. Dobiveni rezultati su u skladu sa većinom studija koje su analizirale pojavnost superinfekcija kod pacijenata oboljelih od COVID-19 liječenih u jedinicama intenzivne medicine.

U ovom istraživanju najčešći uzročnik sekundarne pneumonije bio je *Acinetobacter* u prvom izolatu (66,8%), a *MRSA* u drugom izolatu (30,1%). Najčešći uzročnik bakterijemije u prvom izolatu bio je *Acinetobacter* (65,5%), dok je u drugom izolatu najčešći bio *Enterococcus faecium* (20,9%). Najčešći uzročnik uroinfekcije bio je *Enterococcus faecalis* (20,9%). U nekim studijama prikazan je sličan mikrobiološki obrazac^{30,31}, dok u drugim glavni uzroci superinfekcija bili su *Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* i *Klebsiella spp*³². Razlog vjerojatno leži u tome, što su neke studije proučavale i odjelne i intenzivističke pacijente, te se nije vodilo računa o razlici u vremenu nastanka infekcije.

Kao i u drugim studijama^{33,34}, većina oboljelih bila je muškog spola (66,3%). Manja osjetljivost žena na virus SARS-CoV-2 mogla bi biti posljedica uloge X kromosoma i spolnih hormona u urođenom i stičenom imunitetu³⁵.

Dulji medijan preživljjenja kod pacijenata sa razvijenom superinfekcijom u usporedbi sa pacijentima bez superinfekcije govori u prilog tome da dulji boravak u jedinici intenzivne medicine predisponira razvoj nozokomijalnih infekcija. Također, ovaj nalaz može se povezati sa kortikosteroidnom i antikoagulantnom terapijom koju su pacijenti dobivali prema bolničkim smjernicama. Terapija kortikosteroidima je ublažila učinke citokinske oluje izazvane SARS-CoV-2, dok je antikoagulantna terapija prevenirala tromboemboljske incidente koji su bili jedna od najčešćih uzroka nagle smrti u raznoj fazi bolesti. Mortalitet pacijenata oboljelih od COVID-19 koji su razvili neku od nozokomijalnih infekcija izuzetno je visok, te veći u usporedbi sa mortalitetom u drugim jedinicama intenzivne medicine u Europi^{36,37}.

Veliki broj pacijenata sa teškom kliničkom prezentacijom COVID-19, koji je priman u jedinice intenzivnog liječenja, zahtijevao je mehaničku ventilaciju³⁸. Pored virusne infekcije, mehanička ventilacija uzrokuje dodatna oštećenja respiratornog sustava te uz protrahiranu sedaciju i relaksaciju, kao i pronacijski položaj pacijenta doprinosi povećanom riziku za razvoj nozokomijalne pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom (VAP) što je pokazalo i naše istraživanje sa 47,1% pacijenata koji nisu razvili VAP (P 0.001).

VAP se definira kao pneumonija koja je nastala kod pacijenta koji se mehanički ventilira dulje od 48h, a dijagnosticira se na osnovu radiografskog nalaza novih ili progresije postojećih infiltrata, kliničkih simptoma i pozitivne mikrobiološke kulture aspirata traheje, sputuma ili bronhoalveolarnog lavata³⁹.

Ranije studije su pokazale da su mehanički ventilirani pacijenti skloniji razvoju VAP-a u usporedbi sa pacijentima koji nisu oboljeli od COVID-19, no patogeni uzročnici su slični u obje populacije⁴⁰. Među studijama postoje značajne diskrepance u incidenciji VAP-a kod COVID-19 oboljelih pacijenata, govoreći u prilog nestandardiziranim definicijama. Blonz i suradnici objavili su incidenciju VAP od 48,9%, Moretti i suradnici incidenciju od 54% a Maes i suradnici incidenciju od 79%^{23,25,40}. U našoj studiji incidencija VAP-a kod COVID-19 oboljelih bila je vrlo visoka i iznosi 77%. Uzrok razlike može se objasniti činjenicom da su podaci prikupljeni u različitim vremenskim periodima, a zbog zaštite zdravstvenih djelatnika i straha od transmisije infekcije pacijenti su rjeđe bronhoskopirani u prvom valu pandemije, te se VAP nije mogao ispravno dijagnosticirati.

Nekoliko čimbenika može objasniti visoku incidenciju VAP-a u COVID-19 pacijenata. To su dulje razdoblje ventilacije koje dovodi do većeg mehaničkog oštećenja, veći broj komorbiditet kod pacijenata oboljelih od COVID-19, učestalost ARDS-a te organizacijski čimbenici tijekom pandemije⁴¹.

TABLICA 6. UPALNI BILJEZI PREMA VRSTI PATOGENA U BOLESNIKA S POZITIVNOM URINOKULTUROM

	Sterilno	Gram +	Gram -	Kombinirano	MDR	Gljivično	P
Leuko ($\times 10^9/l$)							0.984 ¹
Prosjek (SD)	12.5 (6.6)	12.3 (5.2)	11.7 (5.0)	8.8 (NA)	12.0 (5.4)	12.6 (4.1)	
Raspon	1.9 – 56.6	6.5 – 21.4	6.6 – 26.4	8.8 – 8.8	5.1 – 26.4	9.2 – 22.8	
Neutrophil (%)							0.565 ¹
Prosjek (SD)	85.4 (14.5)	88.9 (4.6)	88.8 (5.1)	78.7 (NA)	89.2 (7.1)	88.8 (5.0)	
Raspon	6.5 – 97.6	82.1 – 94.7	79.5 – 94.2	78.7 – 78.7	64.0 – 97.8	81.6 – 96.4	
Lymphocyte (%)							0.937 ¹
Prosjek (SD)	7.3 (8.7)	6.9 (4.2)	6.6 (4.5)	10.7 (NA)	5.9 (5.3)	5.8 (3.1)	
Raspon	0.2 – 87.2	2.5 – 14.3	1.5 – 15.3	10.7 – 10.7	1.2 – 20.6	1.5 – 11.9	
NLR							0.928 ¹
Prosjek (SD)	22.6 (24.0)	18.4 (11.9)	22.7 (18.1)	7.4 (NA)	26.2 (17.9)	23.0 (18.5)	
Raspon	0.2 – 235.7	5.7 – 37.5	5.3 – 62.8	7.4 – 7.4	3.1 – 68.5	6.9 – 64.3	
CRP (mg/l)							0.531 ¹
Prosjek (SD)	135.7 (90.5)	134.1 (83.2)	110.7 (68.7)	111.0 (NA)	160.1 (75.0)	164.3 (130.8)	
Raspon	3.0 – 546.1	25.0 – 244.2	4.7 – 266.8	111.0 – 111.0	24.1 – 314.0	44.9 – 455.2	
PCT (ng/ml)							0.325 ¹
Prosjek (SD)	3.9 (12.9)	2.6 (3.2)	1.6 (3.7)	0.1 (NA)	2.2 (3.6)	12.3 (29.4)	
Raspon	0.0 – 100.0	0.1 – 8.7	0.1 – 14.3	0.1 – 0.1	0.1 – 15.7	0.1 – 100.0	
IL-6 (pg/ml)							0.880 ¹
Prosjek (SD)	204.6 (363.6)	171.7 (114.3)	162.7 (363.8)	14.6 (NA)	285.1 (520.7)	185.4 (340.9)	
Raspon	0.0 – 1500.0	68.0 – 331.8	7.3 – 1391.3	14.6 – 14.6	7.4 – 1500.0	13.5 – 1202.0	
Ferritin (mg/l)							0.602 ¹
Prosjek (SD)	1396.1 (1131.4)	1238.0 (1033.4)	877.4 (1183.2)	1192.0 (NA)	1471.0 (1184.6)	1149.2 (517.0)	
Raspon	0.0 – 4500.0	209.0 – 3289.0	9.0 – 4500.0	1192.0 – 1192.0	65.0 – 4500.0	206.0 – 1819.0	

¹Kruskal Wallis test, *Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

Većina studija nije pokazala značajne razlike u demografskim osobinama, niti u broju komorbiditeta kao ni u vrijednostima SOFA scora između pacijenata koji su razvili VAP/HAP i onih koji nisu. Ipak, u nekim studijama rizičan faktor za VAP je predstavljao muški spol^{23,24} što naša studija nije pokazala.

Kao i u ranijim studijama o kasnijem VAP-u, u ovoj studiji najveći broj izolata predstavljale su multirezistentne bakterije (87,5%) – *Acinetobacter* i *MRSA*. Incidencija MDR pneumonija je veća u odnosu na objavljeni studije²⁵, čemu uzrok može biti to što su naši pacijenti češće primani sa bolničkih odjela te iz jedinica intenzivne medicine drugih bolnica, gdje su zbog već produljenog liječenja skloniji superinfekcijama. Također, najčešći uzročnici "kasnog" VAP-a su MDR bakterije⁴², a naši pacijenti su imali znatno dulji period od prvog pozitivnog RT PCR testa do primitka u jedinicu intenzivne medicine.

Pacijenti sa MDR bakterijama imali su značajno viši SOFA score 7. dana, pri čemu SOFA score može ukazivati na teži tijek bolesti i veću stopu smrtnosti. Pacijenti sa sterilnim i Gram negativnim izolatima imali su manji mortalitet, a ukupni mortalitet pacijenata sa sekundarnom pneumonijom iznosio je 84%. Izuzetno visoka razina mortalita može se objasniti visokom incidencijom sekundarne pneumonije u našoj studiji.

U skladu sa dosadašnjim studijama, pacijenti koji su imali VAP/HAP, imali su značajno dulji period boravka u jedinici intenzivne medicine što ih je moglo predisponirati za razvoj VAP/HAP.

Nismo dokazali statistički značajne razlike u vrijednostima upalnih parametara, što govori u prilog tome da se za dobro postavljanje dijagnoze, vrijednosti trebaju interpretirati u skladu sa kliničkom slikom te ih treba kombinirati sa drugim dijagnostičkim pretraga-

TABLICA 7. PATOGENI U URINOKULTURI I STOPE MORTALITETA U JIL-u

		JIM smrtnost		
Urinokultura		N	D	Ukupno
Sterilno	Zabilježeno	163	409	572
	% unutar retka	28.5 %	71.5 %	100.0 %
Gram+	Zabilježeno	5	16	21
	% unutar retka	23.8 %	76.2 %	100.0 %
Gram -	Zabilježeno	9	13	22
	% unutar retka	40.9 %	59.1 %	100.0 %
Kombinirano	Zabilježeno	1	3	4
	% unutar retka	25.0 %	75.0 %	100.0 %
MDR	Zabilježeno	9	42	51
	% unutar retka	17.6 %	82.4 %	100.0 %
Gljivično	Zabilježeno	2	20	22
	% unutar retka	9.1 %	90.9 %	100.0 %
Ukupno	Zabilježeno	189	503	692
	% unutar retka	27.3 %	72.7 %	100.0 %

 $\chi^2 = 8.6722, P=0.123$

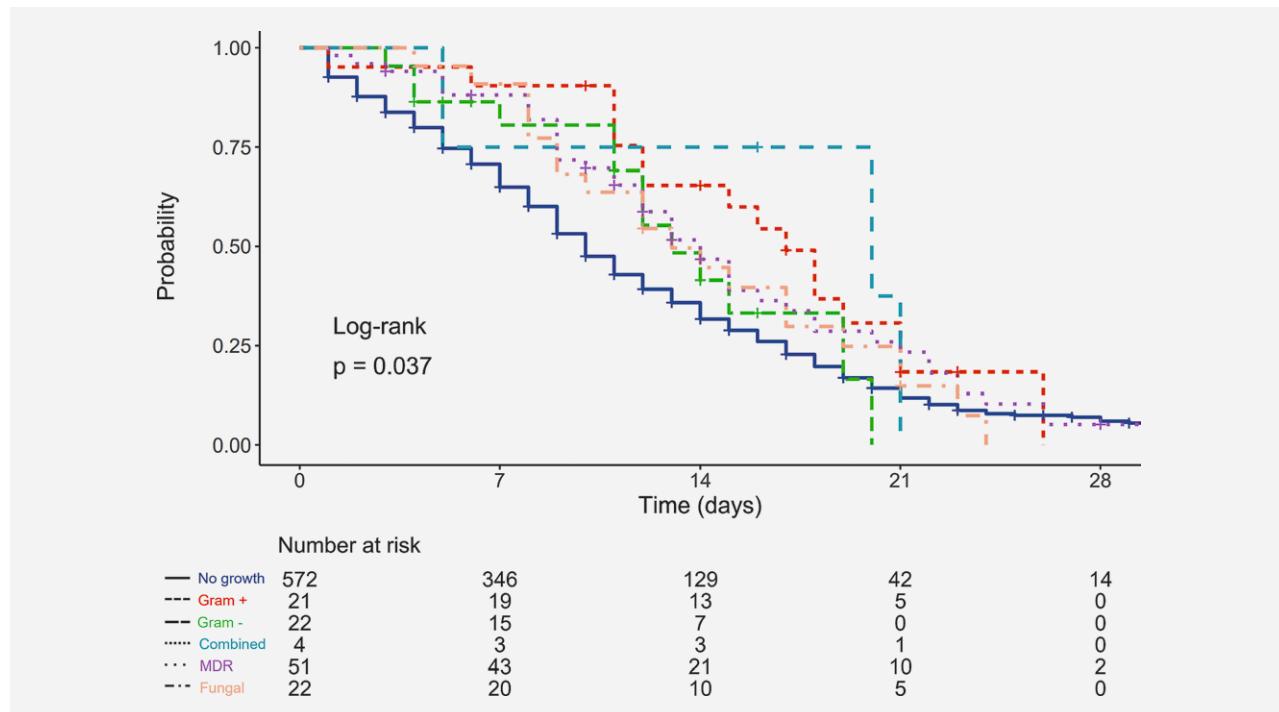
ma kao što su mikrobiološke analize kako bi se pratio tijek bolesti.

Bakterijemija, dokazana pozitivnim hemokultura- ma česta je komplikacija kod COVID-19 kritično obo-

ljelih pacijenata⁴³. Kao i u dosadašnjim studijama^{43,44}, najčešći uzročnik bakterijemije bile su MDR bakterije (75,1%), kao i Enterococcus faecium.

Nismo utvrdili značajne demografske podatke koji bi predstavljali rizik za razvoj sekundarne bakterijemije, kao ni razlike u SOFA skoru i CC indeksu između pacijenata sa bakterijemijom i pacijenata sa sterilnim hemokulturama. Ipak, pacijenti sa MDR bakterijemijom imali su znatno viši CCI u odnosu na pacijente sa Gram negativnom bakterijemijom. Ovaj podatak govori u prilog tome da pacijenti opterećeni sa više komorbiditeta su slabijeg imunosnog odgovora te su skloniji infekcijama uzrokovanih MDR patogenima. Pacijenti kojima je dijagnosticirana bakterijemija značajno češće su primani sa bolničkih odjela iz jedinica intenzivne medicine drugih bolnica, što može biti jedan od uzroka visoke incidencije bakterijemija u našoj studiji, zbog već spomenutog utjecaja produljenog liječenja na razvoj superinfekcija. Također, duljina boravka u jedinici intenzivne medicine COVID-19 pacijenata sa bakterijemijom je značajno dulja u odnosu na pacijente sa sterilnim hemokulturama. To se može objasniti razvojem sepsa koja zahtijeva dugotrajno liječenje, no i sam produljeni boravak u JIM-u pre-disponira bakterijemiju i sepsu⁴⁵.

U nekim studijama COVID-19 pacijenti sa bakterijemijom su imali više razine CRP-a i prokalcitonina⁴⁶ što naša studija nije pokazala. Dijagnozu bakterijemije i empirijsko uvođenje antibiotika ne bi se trebalo zasnivati samo na porastu upalnih parametara, nego i na



SLIKA 3. KAPLAN MEIEROV DIJAGRAM KOJI PRIKAZUJE RAZLIKE U VREMENU PREŽIVLJAVANJA PREMA VRSTI PATOGENA U URINARNOJ KULTURI

osnovu kliničke slike i mikrobiološke analize hemokultura. Također, i deeskalaciju antibiotske terapije treba prilagoditi na osnovu pada upalnih parametara, ali i na osnovu kliničkog poboljšanja pacijenta.

U našoj studiji primjećen je značajan pad u broju limfocita 7. dana boravka u JIM-u, kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama te pacijentima sa MDR uzročnicima bakterijemije. Također, kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama 7. dana primjećen je značajan pad u razini CRP-a i porast omjera neutrofili/limfociti. Limfopenija je čest nalaz kod pacijenata oboljelih od COVID-19. Smatra se da limfopenija predstavlja neregulirani imunosni odgovor na virus te govori o težini kliničke slike oboljelih od COVID-19⁴⁷. CRP, reaktant akutne faze, povišen je u gotovo svim upalnim stanjima pa tako i kod pacijenata oboljelih od COVID-19, ali može biti i pokazatelj bakterijske superinfekcije. Povišene razine CRP-a, kao IL6 koreliraju sa težinom kliničke slike kod COVID-19 oboljelih⁴⁸. Omjer leukocita i limfocita, dobiven iz apsolutnog broja neutrofila i limfocita također ukazuje na intenzitet upalnog odgovora i oštećenje imunosnog sustava, te značajno povećanje omjera je pokazatelj progresije bolesti kod COVID-19 pacijenata. Iz navedenog da se zaključiti da pacijenti iz naše studije, iako nisu razvili bakterijemiju imaju težak oblik COVID-19 bolesti, te da bolest ima progresivan tijek. Također, značajan pad limfocita kod MDR bakterijemije 7. dana boravka u JIM-u govori u prilog progresije bolesti. Uz to, kod pacijenata sa sterilnim hemokulturama i MDR bakterijemijom primjećen je značajan porast SOFA scora 7. dana, što također govori u prilog progresije bolesti. Pacijenti sa Gram negativnom bakterijemijom imali su značajno više vrijednosti SOFA scora 7. dana u odnosu na ostale skupine, kao i značajan porast IL6 sedmog dana od prijema što se može tumačiti kao pogoršanje sa razvojem Gram negativne sepsa.

Mortalitet u literaturi široko varira od 68% do 100%, u našem istraživanju ukupna stopa smrtnosti pacijenata sa bakterijemijom je bila 81,2%, što je u skladu sa dosadašnjim studijama.

Urinarni kateteri predstavljaju glavni rizik za razvoj urinarnih infekcija kod hospitaliziranih pacijenata⁴⁹. U našoj studiji najčešći uzročnik urinarnog infekta su MDR bakterije (42,5%). U drugim studijama glavni uzročnici su *Enterococcus faecium* te *Enterococcus faecalis*⁴⁴ koji i u našoj studiji predstavljaju jedne od češćih uzročnika.

Žene su sklonije urinarnom infektu zbog anatomskih odnosa⁵⁰, što je potvrdila i naša studija. Nismo utvrdili značajne razlike u dobi i CC indeksu.

Pacijentu sa uroinfekcijom su imali znatno dulji period od prvog PCR nalaza do primitka u JIM, znatno češće su primani sa bolničkih odjela i iz JIM-ova drugih bolnica, te su imali značajno dulji boravak u JIMu.

Kao i kod sekundarne pneumonije i bakterijemije, naši rezultati govore u prilog tome da je produljeno liječenje jedan od glavnih rizičnih faktora za razvoj superinfekcije.

Kao i kod ostalih COVID-19 oboljelih, neovisno o superinfekciji, kod pacijenata bez uroinfekcije primjećeno je značajno povećanje broja leukocita i omjera leukociti/limfociti te pad broja limfocita 7. dana boravka u JIM-u. U našoj studiji pacijenti sa MDR uroinfekcijom imali su značajno više vrijednosti neutrofila u usporedbi sa pacijentima bez uroinfekcije što je u skladu sa literaturom, jer osim što su neutrofili pokazatelji težine COVID-19 bolesti, također su i markeri bakterijske infekcije.

Značajno veći SOFA score imali su pacijenti sa glivičnim uzročnikom uroinfekcije što se može objasniti većom primjenom antibiotika širokog spektra kod pacijenata sa pogoršanjem kliničke slike. Mortalitet pacijenata sa uroinfekcijom bio je 19,54%.

Visoka incidencija nozokomialnih superinfekcija doprinosi većem mortalitetu što se očitovalo u pandemijskom razdoblju. Zbog organizacijskih problema, manjka osoblja, prenapučenosti soba i vremenskog ograničenja nošenja zaštitne opreme povećala se transmisija patogena među pacijentima. Iako su nozokomialne superinfekcije sveprisutne, ključ je prevencija kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet pacijenata u JIM, u pandemijskom i nepandemijskom dobu.

Najznačajnije ograničenje ovog istraživanja je činjenica da su terapijske liste u IC bile u papirnatom obliku te zbog navedenog nije bilo moguće dokumentirati terapijski režim i povezanost ciljane i konkomitantne terapije sa pojavnostu bakterijskih superinfekcija.

Zaključci

Incidencija bakterijskih superinfekcija u kritično oboljelih COVID-19 pacijenata vrlo je visoka i iznosi 55,3%. Najčešće bakterijske superinfekcije su VAP, bakterijemija i urinarne infekcije. Najčešći uzročni patogeni su MDR bakterije. Pacijenti sa sekundarnom infekcijom imaju dulji period boravka u JIM, uz povećanu smrtnost no kasniji nastup smrtnog ishoda. Povećanje omjera neutrofili/leukociti i razvoj limfopenije imaju prediktivnu vrijednost u procjenjivanju progresije bolesti.

LITERATURA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, i sur. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine, 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
2. Zhou P, Yang X lou, Wang X G, Hu B, Zhang L, i sur. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 2020;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. Who.int. 2022 [pristupljeno 12 April 2022]. Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021;16(2): 309–312.
5. Peršec J, Šribar A, Kereš T. Organizational aspects of intensive care unit resource allocation in a primary respiratory intensive care center specialized for the treatment of SARS-CoV-2 patients. *Croat Med J.* 2020;61:304–5. <https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.304>
6. Nag V L, Kaur N. Superinfections in COVID-19 Patients: Role of Antimicrobials. *Dubai Medical Journal,* 2021;4(2): 117–126. <https://doi.org/10.1159/000515067>
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26;368: m1091.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
9. Kolčić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
10. *The jamovi project.* jamovi, www.jamovi.org [Internet]. 2019. Available from: www.jamovi.org
11. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. survminer: Drawing Survival Curves using "ggplot2". [R package] [Internet]. 2019. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>.
12. Harrison E, Drake T, Ots R. finalfit: Quickly Create Elegant Regression Results Tables and Plots when Modelling. [R package] [Internet]. 2019. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=finalfit>
13. JASP [Internet]. JASP Team; 2020. Available from: <https://jasp-stats.org>
14. Edwardson, S., & Cairns, C. (2019). Nosocomial infections in the ICU. In *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* (Vol. 20, Issue 1, pp. 14–18). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpac.2018.11.004>
15. Martin-Lloeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011; 139(3): 555–62.
16. Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918–19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1193–9. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071313>.
17. Wilson R, Dowling R, Jackson A. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1523–30.; Paget C, Trottein F. Mechanisms of bacterial superinfection post-influenza: a role for unconventional T cells. *Front Immunol.* 2019;10:336.
18. Atallah NJ, Warren H M, Roberts M B, Elshaboury R H, Bidell M R, i sur. (2022). Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PLoS ONE,* 17(1 January 2022). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262342>
19. Langford B J et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and metaanalysis. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.002> (2020).
20. Zhu X et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 285, 198005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005> (2020).
21. Zhang G et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Clin. Virol.* 127, 104364. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364> (2020).
22. Westblade L F, Simon M S, Satlin M J. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. In *Trends in Microbiology* 2021;29:930–941. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>
23. Blon G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A i sur. (2021). Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Critical Care,* 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03493-w>
24. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care Lond Engl.* 2020;24:699.
25. Moretti M, van Laethem J, Minini A, Pierard D, Malbrain M L N G. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. *Journal of Infection and Chemotherapy,* 2021;27(6):826–833. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.01.011>
26. de Bruyn A, Verellen S, Bruckers L, Geelen L i sur. (2022). Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation. *BMC Infectious Diseases,* 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07192-x>
27. Giacobbe D R, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B i sur. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation,* 2020;50(10). <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
28. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A i sur. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: A prospective observational study. In *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020;76:1078–1084. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa530>,
29. Cheng K, He M, Shu Q, Wu M, Chen C, Xue Y. Analysis of the risk factors for nosocomial bacterial infection in patients with COVID-19 in a tertiary hospital. *Risk Management and Healthcare Policy,* 2020;13:2593–2599. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S277963>
30. Musuza J S, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE,* 2021;16(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>,
31. Perez S, Innes G K, Maroya, Walters S, Mehr J, Arias J, Greeley R, Chew D. (n.d.). MMWR, Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/basics/transmission-based-precautions>.
32. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 0(0). <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.05.046>
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Zhib Z, i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-

- 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
34. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, i sur. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>
35. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:308–21.24.
36. Doherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, i sur. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>, m1985.17
37. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez M A, March-Roselló G A, Puente-Fuertes i sur. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2021 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>
38. Goyal P et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2372–2374, Argenziano MG i sur. (2020) Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 369, m1996
39. Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med.* 2016; 42(7): 1159–63., François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):289.
40. Maes M i sur. (2021) Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit. Care* 25, 25; Razazi K et al. (2020) Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to coronavirus 19 disease. *Crit. Care* 24, 699
41. Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46:888–906.; Forel J-M, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lungprotective strategy. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16:R65.
42. Rhodes NJ, Cruce CE, O'Donnell JN, Wunderink RG, Hauser AR, et al. Resistance trends and treatment options in Gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2019;20(2):3. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0609-x>.
43. Pasquini Z, Barocci I, Brescini L, Candelaresi B, Castelletti S i sur. Bloodstream infections in the COVID-19 era: results from an Italian multi-centre study. *International Journal of Infectious Diseases,* 2021;111:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.065>
44. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, Castro N M, Ruiz-Garbajosa P, Pestana D. (n.d.) Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. [https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w/ Published](https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w),
45. Bhatt P J, Shiao S, Brunetti L, Xie Y i sur. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients with Severe COVID-19 and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter, Case-Control Study.
46. Palanisamy N, Vihari N, Meena D S, Kumar D i sur. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases,* 2021; 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06647-x>
47. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 19. pii: /j/cclm. ahead-of-print/cclm-2020- 0240/cclm-2020-0240.xml. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020- 0240>.
48. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, Cao G. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Medicine* 2020;7: 1–14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00301>
49. Nicastri E, Leone S. Guide to infection control in the healthcare setting hospital-acquired urinary tract infection. *Int Soc Infect Dis.* 2018 Feb.
50. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643–54.)



Rani i konačni ishod bolesnika oboljelih od mišićne slabosti stečene u COVID jedinici intenzivnog liječenja – koliko precizno možemo procijeniti rani i konačni ishod bolesnika po odvajanju bolesnika od mehaničke ventilacije ?

Early and final outcome of patients suffered from muscle weakness aquired in COVID Intensive Care Unit – How precise we can be about early and final outcome of patients at the time of the end of mechanical ventilation?

Jelena Gulišija¹✉, Vesna Čapkun², Sanda Stojanović Stipić³

¹Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split

²Klinički zavod za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split

³Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split

Deskriptori

SLABOST STEČENA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEĆENJA;

KRITIČNA BOLEST;

MIOPATIJA I POLINEUROPATIJA KRITIČNE BOLESTI;

COVID PANDEMIA

SAŽETAK. Pojam kritične bolesti odnosi se na širok spektar medicinskih stanja opasnih po život koja obično zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Prema dostupnoj literaturi, u prosjeku 50–80% bolesnika liječenih u JIL-u zbog kritične bolesti razvije mišićnu slabost stečenu u jedinici intenzivnog liječenja (eng. Intensive care unit – aquired weakness, ICUAW) koja se definira kao difuzna, generalizirana slabost koja se može objasniti isključivo kritičnom bolesti. Neuspjeh odvajanja od respiratora često je povezan s ovim stanjem te dovodi do duljeg liječenja i boravka u bolnici, što stvara dodatnu patnju za bolesnika, opterećuje medicinsko osoblje i stvara troškove za sustav koji bi se mogli izbjegći ili barem umanjiti i zato je ova stanja važno prepoznati, prevenirati i liječiti. *Cilj studije / istraživanja:* Utvrđiti učestalost razvoja ICUAW-a u bolesnika liječenih u COVID JIL-u te promatrati ishode bolesnika u skupini bolesnika koji su imali zadovoljavajuću mišićnu snagu i skupine bolesnika sa ICUAW-om. Rani ishod označava ponovnu potrebu bolesnika za mehaničkom ventilacijom, a konačan ishod bolesnika označava prezrvljenje ili smrtni ishod. *Metode:* Istraživanje je provedeno u COVID JIL-u Klinike za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Uključeni su svi bolesnici koji su liječeni mehaničkom ventilacijom najmanje 48 h te odvojeni od mehaničke ventilacije tijekom veljače 2022. godine, a isključni kriterij za bolesnike je bio od ranije postojanje neurološke i mišićne bolesti. Bolesnici su pregledani nakon isključena analgosedacije i nakon odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije. Dijagnoza je postavljena klinički po testu Vijeća za medicinska istraživanja (eng. Medical Research Council test, MRC). *Rezultati:* Tijekom veljače 2022. u COVID JIL-u liječeno je 77 bolesnika. Od navedenih 77 bolesnika, 36 je uspješno odvojeno od mehaničke ventilacije na period duži od 24 h, u 12 (33%) bolesnika je klinički postavljena dijagnoza ICUAW-a, jednog bolesnika zbog poremećaja svijesti nije bilo moguće procijeniti. Dokazali smo da između bolesnika koji su zadovoljavajuće mišićne snage postoji značajna razlika u duljini mehaničke ventilacije, potrebi za reintubacijom, traheotomijom, smrtnom ishodu za vrijeme hospitalizacije, vremenu hospitalizacije i duljini liječenja bolesnika u JIL-u. *Zaključak:* ICUAW je česta komplikacija liječenja bolesnika u JIL-u. Budući da navedeno komplificira tijek i produljuje liječenje bolesnika navedeno bitno je što ranije prepoznati i liječiti. Daljnja istraživanja će biti potrebna kako bi se utvrdila točna etiopatogeneza i na taj način navedeno uspješnije liječilo, a po mogućnosti i preveniralo.

Descriptors

INTENSIVE CARE UNIT – AQUIRED WEAKNESS;

Critical illness;

MYOPATHY AND POLYNEUROPATHY OF CRITICAL ILLNESS;

COVID PANDEMIC

SUMMARY. Critical illness refers to all medical life-threatening condition that should be treated in Intesive care unit (ICU). According to literature, about 50–80 % patients treated in ICU because of critical illness develop Intensive care unit – aquired weakness, ICUAW. It is defined as diffused, generalised muscle weakness that could only be explained by critical illness. Unsuccessful weaning from ventilator is very often associated with this condition and it causes more complications, prolongs hospitalization and increases health-care related costs. Considering all of this, ICUAW is very important to notice, prevent and treat. *Aim of the study:* Define the ICUAW incidence of ICU patients and compare the early and final outcome of patients who had sufficient muscle strenght to those who developed ICUAW. Early outcome refers to need to reintubation of patient and final outcome refers to survival or death outcome. *Material and methods:* The research was done in COVID ICU Clinic of anesthesia, reumatology and intensive care during the February 2022. All pateint that were mechanically ventilated more than 48 h, and

✉ Adresa za dopisivanje:

Jelena Gulišija, dr. med., Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split;
e-pošta: jelena.gulisia.neura@gmail.com

Rad je napravljen u Klinici za anestezijologiju,
reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički
bolnički centar Split.

weaned from ventilator successfully were included. All patient that had a muscle or neurologic disorder were excluded. The patients were examined after abolition of analgesication and after weaning from ventilator. The diagnosis was made clinically by Medical Research Council test (MRC test). *Results:* During the February 2022 in COVID ICU, 77 patients were treated. In this group 36 patients were successfully weaned from ventilator in a period longer than 24 hours and 12 patients developed ICUAW, one patient because of impaired consciousness was not able to be examined. We determined that group that develop ICUAW needed prolonged mechanical ventilation, there was more need for reintubation and there was a higher probability of mortal outcome. *Conclusion:* ICUAW is very often complication of patient treated in ICU. Considering the fact that it prolongs mechanical ventilation, hospitalization and increases healthcare cost it is very important to prevent and treat this condition. Further investigation will be needed to define the exact etiopathogenesis in order to prevent ICUAW and treat properly.

Slabost stečena u jedinici intenzivnog liječenja (eng. Intensive care unit-acquired weakness, ICUAW) može se definirati kao klinički utvrđena slabost mišića u kritično oboljelih bolesnika gdje je jedina očita etiologija kritična bolest¹. Tipično je simetrična, generalizirana i zahvaća udove (više proksimalne dijelove nego distalne) i respiratorne mišiće, dok su očni mišići i mišići lica pošteđeni². Ovisno o uzroku nastanka dijeli se na miopatiju kritične bolesti (eng. critical illness myopathy, CIM), polineuropatiju kritične bolesti (eng. critical illness polyneuropathy, CIP) ili kombinaciju polineuromiopatija kritične bolesti (eng. Critical illness neuromyopathy, CINM) koja je najčešća^{1,3}. Prevalecija ICUAW-a se znatno razlikuje ovisno o populaciji koja je promatrana, rizičnim faktorima, početku izvođenja studije, metodama koje su se koristile za dijagnozu i ovisno o prehospitalnom mišićnom i funkcionalnom statusu bolesnika²⁻⁵. Prema meta-analizi koja je u obzir uzela 31 studiju 43 % bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u) razvilo je ICUAW (interkavrtlinski raspon je od 25 % do 75 %) i navedeno je udruženo sa produljenim liječenjem u JIL-u i bolničkim liječenjem⁶⁻⁸. Ishodi bolesnika koji razviju ICUAW su različiti; neki bolesnici se oporave potpuno, a neki ma zaostane trajna mišićna slabost. Zaostala mišićna slabost stvara ograničenja u svakodnevnom životu, produljuje vrijeme nesposobnosti za rad i smanjuje kvalitetu života⁹.

Patofiziologija

Postoji više različitih etiopatogenetskih mehanizama koji sudjeluju u nastanku ICUAW-a, ali još uvijek se ne zna koji ga točno incijalno pokreće¹⁰. Katabolizam u kritičnoj bolesti sa smanjenim anabolizmom i inaktivitet uzrokuje povećanu razgradnju mišića i gubitak mišićne mase¹¹. Osim navedenog, biopsijom mišića je utvrđeno da se javlja upala i nekroza mišića¹², promjene u mikrocirkulaciji, uključujući vazodilataciju i povećanu permeabilnost, koje dopuštaju ekstravazaciju leukocita, infiltraciju tkiva i produkciju citokina i formiranje edema. Navedene promjene ugrožavaju perfuziju tkiva i opskrbu kisikom te navedeno može dovesti do „bioenergetskog zatajenja“^{3,13}. U novije vrijeme ustanovljeno je da neadekvatna aktivacija

autofaga dopušta nakupljanje oštećenih staničnih dijelova koji dovode do degeneracije stanica mišića i time djelom uzrokuju nastanak ICUAW-a^{14,15}.

Rizični čimbenici

Nezavisni čimbenici rizika za nastanak ICUAW-a su: težina kritične bolesti¹⁰, sepsa, septički šok, multi-organsko zatajenje, metaboličke promjene kao hiper-glikemija, liječenje kortikosteroidima, prolongirana sedacija, mehanička ventilacija dulja od 5 dana¹⁶⁻¹⁹. Odnos nastanka ICUAW-a i kritične bolesti može biti recipročan u smislu da produljena mehanička ventilacija koja je uvjetovana težinom kritične bolesti dovodi do slabljenja dišnih mišića, od kojih je glavna diafragma što pogoduje nastanku ICUAW-a i da razvoj ICUAW zbog slabosti mišića zahtijeva nastavak mehaničke ventilacije bez obzira na oporavak same plućne funkcije⁸. Rizični čimbenik je i također ženski spol i starija životna dob²⁰⁻²².

Dijagnoza

Zlatni standard za dijagnozu ICUAW-a još uvijek ne postoji. Dijagnoza se postavlja klinički po testu Vijeća za medicinska istraživanja (eng. Medical Research Council, MRC). Ispituje se snaga 6 skupina mišića obostrano (na gornjim udovima – fleksija u ručnom zglobu, fleksija u laktu, abdukcija u ramenu, na donjim udovima – dorzifleksija stopala, ekstenzija u koljenu i fleksija u kuku). Svaka radnja se boduje od 0–5 ovisno o mišićnoj snazi (0 – nemogućnost izvođenja kretnje, kljenut ili plegija, 1 – vidljiva kontrakcija, ali bez kretanje, 2 – kontrakcija, ali bez savladavanja sile teže 3 – pokret koji savladava silu teže, ali uz nešto smanjen opseg kretnji 4 – pun opseg kretnji i održavanje ekstremiteta uz savladavanje manjeg opterećenja i 5 – normalna mišićna snaga). Maksimalni broj bodova je 60. Broj ukupnih bodova od 48 – 60 znači normalnu mišićnu snagu, broj bodova manji od 48 znači ICUAW (broj bodova od 0 – 36 označava tetraplegiju ili tešku tetraparezu, od 36 – 48 označava blagu tetraparezu). Preduvjet postavljanja dijagnoze putem MRC testa je da je bolesnik budan, razumije naloge i surađuje. Ukoliko navedeno nije moguće, dijagnoza se može posta-

viti i putem elektromioneurografije (EMNG)¹. Definitivnu dijagnozu je moguće postaviti jedino biopsijom mišića i živaca što se u praksi izuzetno rijetko koristi¹¹.

Rani i kasni ishodi bolesnika koji razviju ICUAW

Prema dosadašnjim istraživanjima dokazano je da bolesnici koji razviju ICUAW imaju povećan rizik za smrtni ishod u jedinici intenzivnog liječenja i za vrijeme hospitalizacije^{24,25}. Slabost udova i respiratornih mišića je nezavisni čimbenik rizika za produljenu potrebu za mehaničkom ventilacijom²⁶. Slabost udova u trenutku ekstubacije je nezavisno povezana s neuspjehom i ponovnom potrebom za intubacijom. U bolesnika koji razviju ICUAW, 50% bolesnika ne uspije se uspješno ekstubirati i ima potrebu za ponovnom intubacijom unutar 72 h, te iz navedene skupine 50 % bolesnika umre u JIL-u²⁷. Bolesnici koji prežive kritičnu bolest i razviju ICUAW imaju povećan rizik za smrtni ishod nakon otpusta iz bolnice u odnosu na skupinu bolesnika koji su također bili kritično oboljeli, a nisu razvili ICUAW. Rizik se povećava ako u trenutku otpusta je ICUAW još prisutan u bolesnika^{10,28,29}. Čak i mišićna slabost koja ne znači dijagnozu ICUAW-a (MRC score 48–55) je značila veću ukupnu smrtnost u petogodišnjem preživljaju u odnosu na skupinu bolesnika koja je bila potpuno uredne mišićne snage³⁰. U istraživanju koje je pratilo bolesnike koje su razvili ICUAW čak i nakon 5 godina dio bolesnika je i dalje imao poteškoća u svakodnevnom životu zbog smanjenje mišićne snage³¹. Evaluacija bolesnika godinu dana nakon otpusta iz bolnice pokazala je da bolesnici koji su razvili CIM najčešće se potpuno oporave, a kod bolesnika koji razvili CIP i CINM u 50–75% mišićna slabost i dalje je bila prisutna^{32,33}.

Prevencija ICUAW-a i liječenje

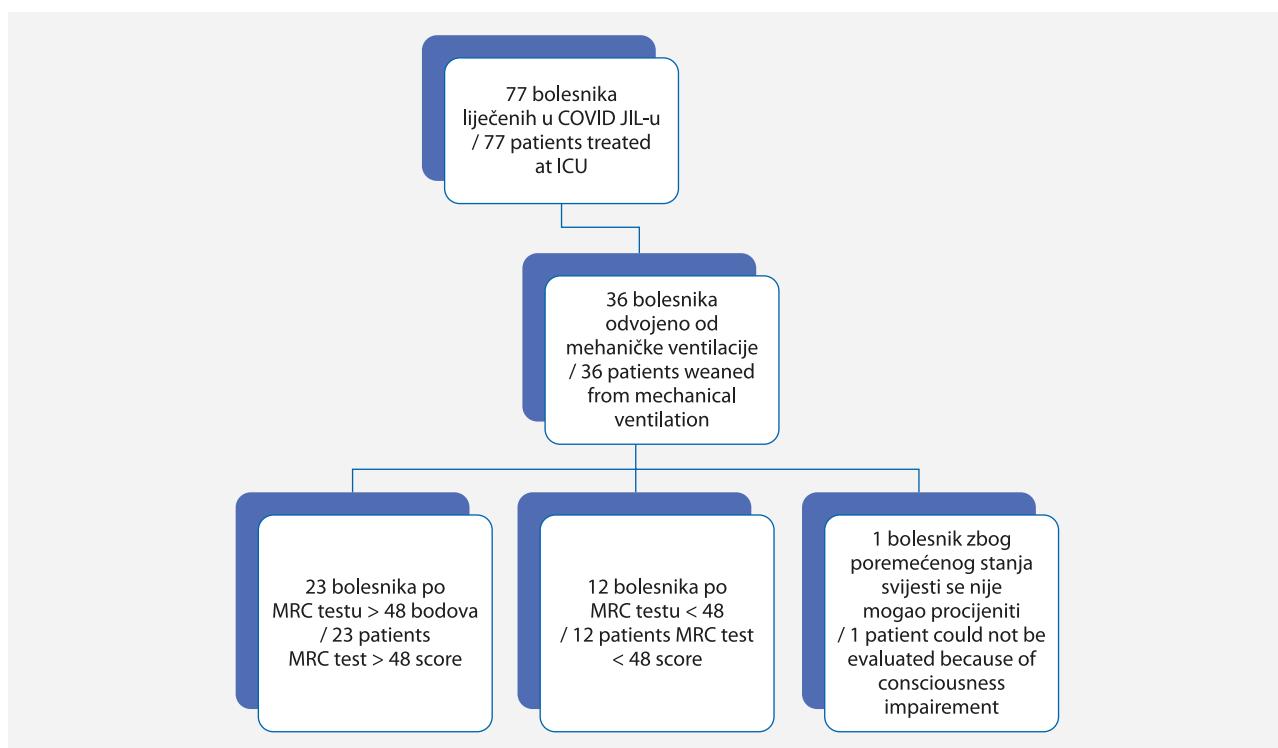
Nažalost, još uvijek ne postoji učinkovito liječenje bolesnika koji razviju ICUAW, tako da je jako bitno prevenirati navedeno stanje modifikacijom rizičnih faktora¹⁰.

Prevencija hiperglikemije je važna, budući da striktno održavana normoglikemija u bolesnika u JIL-u smanjila je rizik razvoja elektrofizioloških znakova polineuropatije kritične bolesti³⁴. Velike RCT studije pokazale su da nema benefita ili čak da postoji štetno djelovanje u bolesnika u kojih je odmah započeto sa potpunom parenteralnom prehranom bogatom proteinima. Obogaćivanje nedostatne enteralne prehrane sa ranom parenteralnom prehranom je povećalo broj komplikacija i odgodilo oporavak kritičnih bolesnika u usporedbi sa skupinom bolesnika kojima je prehrana bila nedostatna makronutrijentima budući da nije odmah započeta potpuna parenteralna prehrana u

prvih tjedan dana boravka u JIL-u³⁵. Više istraživanja provedenih na miševima pokazalo je da ketonska tjeļa, bilo da se potiče endogena sinteza ili da se daju egzogeno, smanjuju nastanak ICUAW-a, iako su potrebne daljnje studije da se utvrdi koliko je navedeno učinkovito i u ljudi³⁶. Rana mobilizacija i fizikalna terapija, kao i dnevno povremeno ukidanje sedacije smanjuju vjerljivost za nastanak ICUAW-a³⁷. Tipping i sur. su pokazali da aktivna mobilizacija i rehabilitacija je poboljšala mišićnu snagu u trenutku otpusta iz JIL-a, povećala vjerljivost pokretnosti bez pomoći i povećala veću vjerljivost preživljivanja nakon 180 dana otpusta iz bolnice³⁸.

Postupci (metoda, sudionici): Istraživanje je provedeno u COVID JIL-u Klinike za anestezioligu, reanimatologiju i intenzivno liječenje tijekom veljače 2022. godine kao prospективna operacijska studija. U istraživanju su uključeni svi bolesnici koji su odvojeni od mehaničke ventilacije. Uključni kriterij je bio da je bolesnik stariji od 18 godina, mehanički ventiliran najmanje 48 h zbog respiratorne insuficijencije uslijed COVID pneumonije, a isključni kriterij za bolesnike je bilo postojanje mišićne ili neurološke bolesti od ranije. Pristanak za sudjelovanje su bolesnici davali usmeno ispred svjedoka (netko od medicinskog osoblja) koji je poslije u neinfektivnom dijelu potpisalo informirani pristanak. Bolesnici su pregledani 24 h nakon isključenja analgosedacije i odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije, preduvjet sudjelovanja u istraživanju je bio da je bolesnik u trenutku odvajanja od mehaničke ventilacije budan, orijentiran i surađuje, odnosno da ima 15 bodova na Glasgow coma score ljestvici. Dijagnoza ICUAW-a se postavljala klinički po Testu Vijeća za medicinska istraživanja (MRC test). Bilježio se broj dana do prvog pokušaja odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije, duljina liječenja bolesnika u JIL-u, duljina trajanja hospitalizacije. Pratio se rani ishod bolesnika (reintubacija, potreba za traheotomijom, duljina mehaničke ventilacije) i kasni ishod bolesnika (preživljivanje ili smrtni ishod tijekom hospitalizacije). Ishodna varijabla je bila mišićna snaga objektivizirana MRC testom (vrijednost od 48 – 60 označavala je zadovoljavajuću mišićnu snagu, vrijednost manja od 48 označavala je razvoj ICUAW-a).

Statistička obrada: Podaci su uneseni u Excel tablicu, obrađeni uz pomoć statističkog paketa IBM SPSS 20. Kvalitativne varijable su prikazane apsolutnim i relativnim brojevima. Varijable koje su slijedile normalnu razdiobu prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, ostale uz pomoć medijana i raspona. Razdiobe kvalitativnih varijabli između ispitivanih skupina, usporedile su se Fisherovim exact testom. Za usporedbu kvantitativnih podataka između dviju skupina koristio se Mann-Whitneyev test. Rezultati su se interpretirali na razini značajnosti do 95%.



TABLICA 1. – TABLE 1. HODOGRAM ISTRAŽIVANJA / RESEARCH DIAGRAM

Rezultati

Tijekom veljače 2022. u COVID JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje liječeno je 77 bolesnika, a 36 je odvojeno od mehaničke ventilacije. Od navedenih 36 bolesnika koji su zadovoljili uvjete za sudjelovanje i pristali na sudjelovanje bilo je 24 (67%) muškarca i 12 (33%) žena. Medijan životne dobi bolesnika iznosio je 68 god. (min – maks vrijednost 47–77 god.)

Od ukupnog broja odvojenih bolesnika od mehaničke ventilacije njih 12 (33%) razvilo je ICUAW, a mišićnu snagu kod jednoga bolesnika zbog poremećaja stanja svijesti nije bilo moguće adekvatno procijeniti (**tablica 1.**).

U sljedećoj tablici (**tablica 2.**) prikazana je povezanost istraživanih varijabli s ICUAW-om.

Raspisivanje

U našem istraživanju 12 (33 %) bolesnika je razvilo ICUAW, ali pretpostavljamo da je ukupni broj bolesnika koji je razvio ICUAW veći jer smo mi samo promatrati bolesnike u prvom pokušaju odvajanja od mehaničke ventilacije, a 5 bolesnika (22%) u skupini koja je ponovno vraćena na mehaničku ventilaciju nije prateća po pokušajima odvajanja od mehaničke ventilacije.

Neke ranije studije su dokazale da je ženski spol čimbenik rizika za razvoj ICUAW-a^{20–22}, međutim u našem istraživanju razlika u spolu bolesnika se nije

pokazala statistički značajnom za razvoj ICUAW-a kao niti i u istraživanju provedenom od strane Baby i sur.³⁹

Što se tiče životne dobi ispitanika, uspjeli smo dokazati ($p=0,038$) da je veća životna dob čimbenik rizika za razvoj ICUAW-a. Medijan životne dobi u skupini naših bolesnika koja je razvila ICUAW je iznosio 71 godinu (58–77), u odnosu na skupinu bolesnika koja nije razvila ICUAW koji je iznosio 66 godina (47–75). Navedeno znači da je medijan životne dobi za 5 godina veći u skupini bolesnika koja je razvila ICUAW u odnosu na skupinu koja nije razvila ICUAW, što odgovara zaključcima dosad provedenih istraživanja^{20,39,40,41}.

U našem istraživanju u skupini bolesnika s ICUAW-om potreba za reintubacijom bila je u 75% bolesnika, što je za 3,4 puta više nego u skupini bez ICUAW (22%) i to je statistički značajna razlika ($p=0,004$) koja označava veću potrebu za reintubacijom u odnosu na dosad provedena istraživanja²⁷. U skupini ispitanika s ICUAW njih 75% je traheotomirano, što je za 2,9 puta više nego u skupini bez ICUAW-a (25%) ($p=0,011$), što je i očekivano budući da u navedenoj skupini bolesnika je bila potreba za dužom mehaničkom ventilacijom.

U skupini bolesnika koja je bila zadovoljavajuće mišićne snage do prvog pokušaja odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije je prošlo 6 dana (3–54), u odnosu na skupinu bolesnika koja je razvila ICUAW 13,5 (8–84). Uspjeli smo dokazati da je medijan vremena koji je bolesnik proveo na mehaničkoj ventilaciji do

TABLICA 2. PRIKAZ BROJA (%) ISPITANIKA PREMA KVALITATIVnim VARIJABLAMA I MEDIJANA (MIN-MAKS) KVANTITATIVnih VARIJABLIMA U ODNOŠU NA ICUAW

TABLE 2. STATISTICAL COMPARATION OF ICUAW PATIENT GROUP TO GROUP OF PATIENT WITH SUFFICIENT MUSCLE STRENGTH

		ICUAW		P vrijednost / P - value
		ne / no	da / yes	
Spol / Sex	muškarci / Male	18 (78)	5 (42)	0,059*
	žene / Female	5 (22)	7 (58)	
Dob (godina) / Age (years)		66 (47–75)	71 (58–77)	0,038†
Traheotomija / Tracheotomy	Ne / No	17 (74)	3 (25)	0,011*
	Da / Yes	6 (26)	9 (75)	
Odvajanje od mehaničke ventilacije (broj pokušaja) / Weaning from ventilator (number of tries)	1	18 (78)	3 (25)	0,004*
	>=2	5 (22)	9 (75)	
Konačni ishod / Final outcome	Otpušten kući / Discharged home	17 (74)	4 (33)	0,012**
	Otpušten s oksigenatorom / Discharged home with oxygenator	5 (22)	3 (25)	
	umro / Mortal outcome during hospitalization	1 (4)	5 (42)	
Broj dana: / Number of days:				
U bolnici / At hospital		12 (6–81)	45 (10–103)	0,001†
U JIL-u / At ICU		20 (8–80)	54 (14–98)	0,008†
Na mehaničkoj ventilaciji do odvajanja / Mechanical ventilation time before trying to wean patient from ventilator		6 (3–54)	13,5 (8–84)	<0,001†

* Fishers exact test; † Mann-Whitney U test; **Analiza je napravljena smrtnoga ishoda prema otpuštenima (bez i sa oksigentorom) u odnosu ICUAW p = 0,012 / Analysis compared mortal outcome to home discharged (with and without oxygenator) in comparison to ICUAW, p=0,012

trenutka odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije u skupini koja je razvila ICUAW za 7,5 dana veći nego u ispitanika bez ICUAW ($Z = 3,9$; $p < 0,001$). Navedeno govori u prilog da težina kritične bolesti utječe na duljinu mehaničke ventilacije, ali i također da će dulje vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji dovesti do slabljenja dišnih mišića⁸. U istraživanju provedenom od strane Kocha i sur. prosječno vrijeme bolesnika koji su razvili ICUAW je bilo 13 dana, a prosječno vrijeme duljine mehaničke ventilacije kod bolesnika koji su bili zadovoljavajuće mišićne snage je bilo 3 dana⁴². Uspjeli smo također i dokazati da medijan dužine boravka u JIL-u ispitanika s ICUAW je za 34 dana veći (54, 14–98) nego u ispitanika bez ICUAW (20, 8–80) ($Z = 2,7$; $p = 0,008$). Također, medijan dužine boravka u bolnici ispitanika s ICUAW (45, 10.103) je za 33 dana veći nego u bolesnika bez ICUAW (12, 6.81) ($Z = 3,4$; $p = 0,001$). Navedeno jasno pokazuje koliko ICUAW dodatno opterećuje bolesnika, medicinsko osoblje i zdravstveni sustav.

U skupini bolesnika s ICUAW-om gotovo njih pola ($n = 5$) je umrlo, a u skupini bez ICUAW-a samo jedan bolesnik (4%) ($p = 0,012$), što otprilike odgovara smrt-

nosti za vrijeme hospitalizacije u drugim istraživanjima^{27,43,44} dok istraživanje provedeno od strane Ali i sur. pokazuje manji mortalitet za vrijeme hospitalizacije kod bolesnika koji su razvili ICUAW (31,4%)⁴⁵.

Naše istraživanje je provedeno na COVID bolesnicima. Navedene rezultate treba s dozom opreza uspoređivati sa ICUAW-om u čijoj podlozi je kritična bolest druge etiopatogeneze. Moonen i sur. su uspoređivali MRC rezultat i tijek oporavka kod bolesnika koji su razvili ICUAW sa COVID pneumosepsom i ne-COVID bolesnika sa pneumosepsom i došli do zaključka da je ICUAW u COVID bolesnika po otpustu iz bolnice sa manjim MRC rezultatom, ali da se tim bolesnicima mišićna slabost brže oporavlja⁴⁶.

Ograničenja studije: Smatramo da je istraživanje provedeno na malom broju bolesnika i da bi istraživanje trebalo provesti na većem broju bolesnika kako bi se mogla napraviti multivarijatna analiza podataka sa zavisnom varijablom ICUAW, a u nezavisne bi stavile sve one za koje smo vidjeli da utječu na ICUAW te bi se tako povećala snaga istraživanja. Također, nismo u obzir uzeli komorbiditete bolesnika za koje mislimo da bi mogli utjecati na ishod bolesnika tako da je naša

skupina bolesnika po pitanju komorbiditeta dosta heterogena te u budućnosti bi bilo dobro napraviti istraživanje na zdravim bolesnicima koji su liječeni od COVID pneumonije mehaničkom ventilacijom da bi se točno utvrdio utjecaj same upalne reakcije na mišićnu slabost. Budući da je upotreba kortikosteroida nezavisan rizični čimbenik za razvoj ICUAW-a trebalo je bilježiti i podatak o prethodnoj upotrebi kortikosteroida, što nije učinjeno.

Zaključci

S obzirom na sve navedeno, možemo zaključiti da je razvoj ICUAW-a čest i da kod bolesnika koji ga razviju možemo očekivati ponovnu potrebu za mehaničkom ventilacijom i veću vjerojatnost smrtnog ishoda. Također zanimljivo bi bilo usporediti učestalost razvoja ICUAW-a i težinu mišićne slabosti u COVID bolesnika u odnosu na skupine bolesnika koje su bile na mehaničkoj ventilaciji zbog pneumonije drugih uzročnika budući da rezultati iz dosada dostupne literature se međusobno razilaze, a naša subjektivna iskustva govoraju u prilog povećane incidencije i težine ICUAW-a u COVID bolesnika. Zaključno, bolesnici koji razviju ICUAW imaju manju vjerojatnost uspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije, manju vjerojatnost oporavka i manju vjerojatnost funkcionalnosti i kvalitete života koju su imali prije razvoja kritične bolesti^{10,28}. ICUAW je bitno prevenirati i na vrijeme liječiti.

Eтика i etički standardi:

Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje (500-03/22-01/37).

LITERATURA

1. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS i sur. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit-acquired Weakness in Adults. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1437–1446. doi: 10.1164/rccm.201411-2011ST.
2. Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. F1000Res 2019;8:508.
3. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. N Engl J Med. 2014;370:1626–35.
4. Hanna JS. Sarcopenia and critical illness: a deadly combination in the elderly. J Parenter Enteral Nutr. 2015;39:273–81.
5. Thabet Mahmoud A, Tawfk MAM, Abd El Naby SA, Abo El Fotoh WMM, Saleh NY, Abd El Hady NMS. Neurophysiological study of critical illness polyneuropathy and myopathy in mechanically ventilated children; additional aspects in paediatric critical illness comorbidities. Eur J Neurol 2018;25: 991–e76.
6. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW i sur. Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:261–268. doi: 10.1164/rccm.200712-1829OC.
7. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand M-C, Maliszin I, Rodriguez P i sur. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality*. Crit Care Med. 2009;37:3047–3053. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.
8. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS i sur.; ATS Committee on ICU-acquired Weakness in Adults; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1437–46.
9. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A i sur. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2011; 364:1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802.
10. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe. ICU – acquired weakness – narrative review Intensive Care Med. 2020;46:637–653 https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4.
11. Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P i sur. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA 2013;310:1591–600.
12. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ i sur. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. Crit Care Med. 2012;40:79–89.
13. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM i sur. The sick and the weak: neuropathies/myopathies in the critically ill. Physiol Rev. 2015;95:1025–1109.
14. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemere M, Güiza F i sur. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E633–E645.
15. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S i sur. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. Lancet Respir Med. 2013;1: 621–9.
16. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2018;138:104–14. doi: 10.1111/ane.12964.
17. Crisafulli S, Isgrò V, La Corte L, Atzeni F, Trifirò G. Potential Role of Anti-interleukin (IL)-6 Drugs in the Treatment of COVID-19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. BioDrugs. 2020;34:415–22. doi: 10.1007/s40259-020-00430-1.
18. Van Aerde N. COVID-19 Consortium. Berghe G.V.D., Wilmers A., Gosselink R., Hermans G. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. Intensive Care Med. 2020;1–3. doi: 10.1007/s00134-020-06244-7.
19. Diaz Ballve LP, Dargains N, Urrutia Inchaustegui JG. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. Revista Brasileira de terapia intensiva. 2017 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236843.
20. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M i sur.; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. JAMA. 2002;288:2859–67.
21. Chlan LL, Tracy MF, Guttermson J, Savik K. Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation. Am J Crit Care. 2015;24:e91–98.

22. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM. Impact of vasoactive medications on ICU-acquired weakness in mechanically ventilated patients. *Chest*. 2018;154:781–787.
23. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regener Res*. 2014.
24. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hofmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC i sur. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:261–8.
25. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P i sur. Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation. 2009.
26. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C i sur.; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35:2007–15.
27. Jeong BH, Nam J, Ko MG, Chung CR, Suh GY, Jeon K. Impact of limb weakness on extubation failure after planned extubation in medical patients. 2019.
28. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A i sur. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2014;190:410–20.
29. Hermans G, Van Aerde N, Meersseman P, Van Mechelen H, Debaveye Y, Wilmer A i sur. Five-year mortality and morbidity impact of prolonged versus brief ICU stay: a propensity score matched cohort study. *Thorax*. 2019;74:1037–45.
30. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaeer MP i sur. Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05927-5>
31. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A i sur.; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1293–304.
32. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:838–41.
33. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgeli R, Deja M i sur. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014; 50:431–6.
34. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H i sur. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:480–9.
35. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I i sur. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med*. 2016;374:1111–22.
36. Goossens C, Weckx R, Derde S, Dufour T, Vander Perre S, Pauwels L i sur. Adipose tissue protects against sepsis-induced muscle weakness in mice: from lipolysis to ketones. *Crit Care*. 2019;23:236.
37. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471–7.
38. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43:171–83.
39. Baby S, George C, Osahan NM. Intensive Care Unit-acquired Neuromuscular Weakness: A Prospective Study on Incidence, Clinical Course, and Outcomes. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(9):1006–12.
40. Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2014;146(3):583–9. DOI: 10.1378/chest.13-2046.
41. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F i sur. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33(4):711–715. DOI: 10.1097/01.ccm.0000157969.46388.a2.
42. Koch S, Spuler S, Deja M. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011.
43. Appleton R, Kinsella J. Intensive care unit-acquired weakness. Continuing education in anaesthesia. *Crit Care Pain*. 2012; 12(2):62–6. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkr057.
44. Sharshar T, Bastuji GS, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P i sur. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 2009;37(12):3047–3053. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.
45. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261–8. DOI: 10.1164/rccm.200712-1829OC.
46. Moonen HPFX, Strookappe B, van Zanten ARH. Physical recovery of COVID-19 pneumosepsis intensive care unit survivors compared with non-COVID pneumosepsis intensive care unit survivors during post-intensive care unit hospitalization: the RECOVID retrospective cohort study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021;1–7. <https://doi.org/10.1002/jpen.2242>



Neurodegenerativne promjene uzrokovane inhalacijskim anesteticima

Neurodegenerative changes caused by inhalation anesthetics

Nikola Lesar^{1,2} Dyana Odeh², Dimitar Janev¹, Iva Korečić-Zrinjščak¹, Ana Žaja¹, Nada Oršolić², Gordana Brozović^{1,3}

¹Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za tumore, Zagreb

²Zavod za životinjsku fiziologiju, Prirodoslovno matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera, Osijek

Deskriptori

SEVOFLURAN; IZOFURAN;
NEURODEGENERATIVNE PROMJENE;
OKSIDATIVNI STRES

SAŽETAK. Mozak je ciljni organ djelovanja inhalacijskih anestetika. Osjetljivost mozga na oksidacijski stres povezana je sa njegovom izraženom metaboličkom aktivnošću, proizvodnjom ROSa (engl. reactive oxygen species, ROS), velikim brojem mitohondrija i smanjenom enzymskom antioksidativnom aktivnošću. Inhalacijski anestetici, poput Isoflurana i Sevoflurana, utječu na jačanje osjetljivosti mozga na oštećenja oksidativnim stresom te na povećanje aktivnosti beta-sekretaze (BACE), enzima koji formira beta-amiloидne plakove i izaziva beta-amiloидnu ovisnu apoptozu živčanih stanica. Nadalje, beta-amiloидni plakovi, kao patološki produkt amiloидnog prekursorskog proteina (APP), predstavljaju važnu značajku za razvoj neurodegenerativnih promjena povezanih sa nastankom Alzheimerove bolesti. Istraživanje prooxidativnih, upalnih i neurotoksičnih učinaka inhalacijskih anestetika, te praćenje razine oksidativnog stresa u moždanom tkivu i nastalih patohistoloških promjena na mozgu štakora vezanih za neurodegenerativna oštećenja i upalu možemo povezati sa dugotrajnim izlaganjem inhalacijskim anesteticima, narušavanjem oksidacijsko/antioksidacijske homeostaze i stvaranje beta-amiloидnih plakova. Razumijevanjem povezanosti izloženosti inhalacijskim anesteticima i nastanku irreverzibilnih neurodegenerativnih promjena sugeriralo bi se poštendnjim korištenjem inhalacijskih anestetika utjecati na ograničavanje neurodegenerativnih promjena vezanih za nastanak Alzheimerove bolesti.

Descriptors

SEVOFLURANE; ISOFLURANE;
NEURODEGENERATIVE CHANGES;
OXIDATIVE STRES

SUMMARY. Main target of inhalation anesthetics is the brain. The sensitivity of the brain to oxidative stress is associated with its pronounced metabolic activity, production of ROS (reactive oxygen species), large number of mitochondria and reduced enzymatic antioxidant activity. Inhaled anesthetics, such as Isoflurane and Sevoflurane, increase the sensitivity of the brain to oxidative stress damage and increase the activity of beta-secretase (BACE), an enzyme that forms beta-amyloid plaques and causes beta-amyloid-dependent apoptosis of nerve cells. Furthermore, beta-amyloid plaques, pathological product of amyloid precursor protein (APP), represent an important feature for the development of neurodegenerative changes associated with the development of Alzheimer's disease. By investigation of prooxidative, inflammatory and neurotoxic effects of inhaled anesthetics and analyzing the parameters of oxidative stress levels in brain tissue and pathohistological changes in rat brain related to neurodegenerative damage and inflammation, connection with long-term exposure to inhaled anesthetics disruption of oxidative/antioxidant homeostasis and formation of beta-amyloid plaques can be made. By understanding the relationship between exposure to inhaled anesthetics and the occurrence of irreversible neurodegenerative changes it could be suggested to reduce using inhaled anesthetics to limit the neurodegenerative changes associated with the development of Alzheimer's disease.

Inhalacijski anestetici se svakodnevno koriste u operacijskim salama za indukciju i održavanje anestezije. U današnje vrijeme sve složenijih operativnih zahvata, izlaganje inhalacijskim anesteticima zbog izvođenja pojedinih operacija u općoj anesteziji, može biti izrazito dugotrajno¹. Najčešće korišteni inhalacijski anestetici su sevofluran i izofluran koji uz besvjesno stanje imaju i analgetski učinak. Oni su pare hlapljivih tekućina, neionizirani, male molekulske mase i liposolubilni pri čemu brzo difundiraju u tkiva i uzrokuju brz uvod u anesteziju i brzo buđenje^{2,3}. Alzheimerova bolest je najčešći oblik moždane demencije koji je karakteriziran progresivnom akumulacijom amiloидnog peptida β i Tau proteina koji većinom nastaju cijepa-

njem iz amiloïdnog prekursorskog proteina (engl. amyloid precursor protein, APP). Uz karakterističnu akumulaciju amiloïdnog peptida β i Tau proteina, ostale značajke bolesti su: nekontrolirani oksidativni stres (engl. oxidative stress, OS), pojačana proupatna signalizacija, promjene u urođenom imunosnom signaliziranju, smanjenje sinaptičke signalizacije, atrofija moždanih stanica, progresivna promjena genske

✉ Adresa za dopisivanje:

Nikola Lesar, dr. med.

Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,

Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb, Hrvatska;

e-pošta: lesar.nikola@gmail.com

ekspresije koja je drugačija od uobičajenog mozga osobe koja stari, progresivna demencija i gubitak kognitivnih funkcija^{4,5}. Nadalje, neki podaci ukazuju da dugotrajno izlaganje anesteticima može biti uzrok nastanka Alzheimerove bolesti⁶. Postoje in vitro dokazi da Isoflurane djeluje na povećano stvaranje Aβ amiloida u stanicama izvan moždanog tkiva. Isoflurane povećava aktivnost beta-sekretaze (BACE), enzima koji formira Aβ amiloid, i izaziva Aβ ovisnu apoptozu živčanih stanica prekomjernom ekspresijom APPa⁷. Razlog izrade ovog preglednog rada jest približiti kolegama neurodegeneracijsku ulogu inhalacijskih anestetika u mozgu te pokušati spoznati da li njihovo dugotrajno korištenje dovodi do promjena vezanih uz razvoj Alzheimerove bolesti.

Oksidativni stres i neurodegenerativne promjene

Moždano tkivo je posebno osjetljivo na oksidativni stres zbog smanjene razine antioksidansa, viših razina polinezasičenih masnih kiselina (PUFA) u staničnoj membrani neurona i visoke metaboličke aktivnosti. Neuroupalni procesi uzrokovani su povećanom razinom ROS-a, koji stimulira transkripciju proupralnih gena i oslobađanje citokina poput interleukina-1 i interleukina-6, faktora tumorske nekroze-α (TNF-α) i kemokina⁸. Konična neuroupala dovodi do gubitka neurona i autoimune osjetljivosti. Upalna reakcija aktivira stanice mikroglije i astrocite, što dovodi do stvaranja dodatnog ROS-a i glavni je uzrok koničnog oksidativnog stresa. Upala i oksidativni stres dovode do stvaranja Aβ amiloida⁹. Studije na životinjama pokazuju da su upalni odgovor unutar mozga i oksidativni stres od značajne važnosti u patogenezi kognitivnih oštećenja kao što je POCD (postoperativna kognitivna disfunkcija)¹⁰.

Uloga inhalacijskih anestetika u nastanku neurodegenerativnih promjena

Odabir načina anestezije i anestetika može utjecati na razvoj oksidativnog stresa i upale. Donedavno se pretpostavljalio da su učinci inhalacijskih anestetika reverzibilni i netoksični. U posljednje vrijeme sve veći broj laboratorijskih dokaza sugerira da inhalacijski anestetici mogu biti neurotoksični kako za mladi mozak u razvoju, tako i za stariju populaciju¹¹. Inhalacijski anestetici izazivaju neurotoksičnost i trajna kognitivna oštećenja kod mlađih i starijih životinja, ali još uvijek nisu adekvatno proučavani kod ljudi¹². Sve je veći interes za potencijalni odnos između izlaganja inhalacijskom anestetiku i početka i progresije Alzheimerove bolesti (AD). Kratkotrajno oštećenje kognitivnih i psihomotoričkih sposobnosti uobičajeno je nakon opće anestezije i obično se pripisuje nepotpunu

nom uklanjanju lijeka¹³. Narušavanje sposobnosti pamćenja i proces starenja, kao jedan od izravnih čimbenika razvoja AD, posredovan je reaktivnim kisikovim vrstama (ROS)^{14,15}. Stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta normalan je nusprodukt metabolizma. Jedna od posljedica njihove proizvodnje je povećana razina oksidacije proteina u AD i starenje organizma¹⁶. Nadalje, prisutnost upale u našem organizmu ima ulogu zaštite od nepovoljnih podražaja kao što su infekcija patogenom i mehanički stres. Međutim, trajna upala zbog poremećaja urođene imunosti ili produljene disfunkcije uzrokovane staničnim stresom može dovesti do povećanja rizika od kroničnih bolesti poput postoperativne kognitivne disfunkcije (POCD) ili AD¹⁷. Kada upala započne, na mjestu oštećenja nakupljaju se mastociti i leukociti, koji uzrokuju izraziti oksidacijski stres zbog povećanog unosa kisika, a time i pojačano oslobođanja i nakupljanja ROS-a na mjestu oštećenja^{18,19}. Nekoliko studija pokazalo je da patogenezu kognitivnog oštećenja ima jasnu povezanost s upalnim odgovorom unutar mozga i oksidativnim stresom²⁰. Neka istraživanja potvrđuju da upala oštećuje integritet vaskularne funkcije i pridonosi patogenezi kognitivnih oštećenja poput POCD-a²¹. Izofluran može utjecati na učenje i funkciju pamćenja djelujući preko receptora N-metil-D asparaginske kiseline²². Izofluran i sevofluran imaju antioksidativne i protuupalne učinke u većini stanica²³, s izuzetkom stanica središnjeg živčanog sustava²⁴. Nadalje, klinički relevantna koncentracija izoflurana inducira apoptozu, djeluje na stavaranje APP i povećava proizvodnju Aβ amiloida što je ključni događaj u patogenezi Alzheimerove bolesti²⁵. Schallner i sur. otkrili su da nakon izlaganja izofluranu, ali ne i sevofluranu ili desfluranu dolazi do jačanja neurotoksičnosti u prethodno ozlijedjenim neuronima putem aktivacije p75 neurotropinskog receptora i NF-κB²⁶. Wilder i sur. proveli su istraživanje na više od 5000 djece i otkrili da su djeca koja su bila izložena anesteziji u ranijoj dobi pod povećanim rizikom od razvoja teškoća u učenju. Nadalje, rizik za razvoj smanjene sposobnosti učenja povećava se s dužim izlaganjem inhalacijskim anesteticima²⁷. Istraživanje Wei i sur. sugerira da izofluran aktivira membranu endoplazmatskog retikuluma (ER), uzrokujući prekomjerno oslobođanje kalcija i pokrećući apoptozu. Neuroni s pojčanom aktivnošću receptora za inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3), u određenim slučajevima Alzheimerove bolesti, mogu biti posebno osjetljivi na citotoksičnost izoflurana²⁸. Istraživanje Satomoto i sur. pokazuje da je izloženost neonatalnih miševa sevofluranu značajno povećala broj apoptotičkih stanica u mozgu neposredno nakon anestezije uzrokujući trajne deficits učenja kasnije u odrasloj dobi²⁹. Jednokratna izloženost 2,5% sevofluranu (4 sata) i ponovno izlaganje 1,5% ili 2,5% sevofluranu (2 h dnevno tijekom 5 uzastopnih dana)

značajno su utjecali na smanjenje sposobnosti učenja i pamćenja starijih štakora, što je zaključeno u istraživanju Guoa i sur.³⁰ Postoje i drugi zaključci, iz istraživanja na štakorskem modelu, koji tvrde da predtretman sevofluranom ili njegova rana primjena pri reperfuziji osigurava neuroprotekciju putem mitoKATP-a fokalne cerebralne ishemije³¹. Druga studija uspoređuje učinke ponovljene izloženosti izofluranu mlađih i zrelih štakora i miševa na kogniciju i neurogenezu, zaključujući da su prepoznavanje predmeta i učenje značajno narušeni kod mlađih štakora i miševa liječenih izofluranom, dok starije životinje nisu bile pogodene tim promjenama. Nedostatak pamćenja povezuje se smanjenim brojem hipokampalnih neurona i smanjenom neurogenezom, te smanjenim brojem neurona dentalnog girusa štakora liječenih izofluranom. Ovi rezultati pokazuju mehanizam neurotoksičnosti sa kognitivnim deficitima koji su jasno ovisni o dobi treirane životinje³². Jedna od rijetkih studija neljudskih primata pokazuje da je mozak novorođenčadi rezus makakija osjetljiv na apoptogeno djelovanje izoflurana i pokazuje izrazito povećanje neuroapoptoze nakon 5 h izlaganja kirurškoj razini anestezije izofluranom³³. Uspoređujući neurodegenerativnu učinak sevoflurana i izoflurana, istraživanja su pokazala da pri ekvipotentnoj izloženosti izofluran, ali ne i sevofluran, značajno povećava neurodegenerativni biomarker S100beta u krvi miševa³⁴. Osim sevoflurana i izoflurana kao najčešće korištenih inhalacijskih anestetika, desfluran kao moćni inhalacijski anestetik također se koristi tijekom opće anestezije. Prema istraživanju Kodama i sur. izloženost dezfluranu kod miševa izazvala je više neuroapoptoze nego sevofluran ili izofluran i oslabila sposobnost pamćenja, što sugerira da je desfluran neurotoksičniji od sevoflurana ili izoflurana³⁵. Studija Isthapanousa i sur. pokazuje da su kod neonatalnih miševa ekvipotentne doze triju najčešće korištenih inhalacijskih anestetika pokazale slične neurotoksične profile, što sugerira da je razvojna neurotoksičnost zajednička značajka sva tri lijeka³⁵. Izofluran, ali ne i desfluran, inducira je oštećenje dugotrajnog učenja i pamćenja, smanjujući razine fosforilacije protein kinaze B i glikogen sintaze 3β u hipokampusu povezane s oštećenjem učenja i pamćenja^{37,38}. Posljednje tri citirane studije upućuju na još uvijek nejasnu usporedbu učinkovitosti inhalacijskih anestetika s razvojem neurodegenerativnih promjena. Na kraju, zanimljivo je primijetiti da sevofluran ne pokazuje sposobnost oštećenja DNK kod osoblja u operacijskoj sali, što Szyfter i sur. pokazali su u svojoj studiji³⁹. S druge strane, jedna studija dokazuje da su liječnici koji su bili izloženi inhalacijskim anesteticima poput izoflurana i sevoflurana, radeći u operacijskoj sali kroz 22 tjedna ispitivanja, imali povećanu razinu parametara oksidativnog stresa što ukazuje na potrebu odgovarajućeg sustava za zaštitu

tu liječnika od ovog štetnog učinka inhalacijskih anestetika⁴⁰.

Zaključak

Konačno, mogli bismo zaključiti da je odnos inhalacijskih anestetika i nastanka neurodegenerativnih promjena jedna od najzanimljivijih tema današnje anestezije. Koncept odabira vrste anestezije u operacijskoj sali može utjecati na nastanak neurodegenerativnih promjena povezanih s Alzheimerovom bolešću, kako kod pacijenata tako i kod medicinskog osoblja, što sugerira racionalnije korištenje inhalacijskih anestetika. Za jasnije zaključke još uvijek trebamo pričekati rezultata više istraživanja.

LITERATURA

1. Deile M, Damm M, Heller A. Inhalative Anästhetika. Anaesthetist. 2013;62(6):493–504.
2. Franks NP, Zecharia AY. Sleep and general anesthesia. Can J Anaesth. 2011;58(2):139–48
3. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. Nature. 1994;367:607–14
4. Šimić G, Leko Babić M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milošević N i sur. Monoaminergic Neuropathology in Alzheimer's disease. Prog Neurobiol. 2017;151:101–38.
5. Hill JM, Clement C, Pogue AI, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw JW. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). Front Aging Neurosci. 2014;6:127.
6. Xie Z, Culley DJ, Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD i sur. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. Ann Neurol. 2008;64(6):618–27
7. Zhang B, Tian M, Zhen Y, Yue Y, Sherman J, Zheng H i sur. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans. Anesth Analg. 2012;114(2):410–15.
8. Yuan CY, Lee YJ, Wang Hsu GS. Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats. Journal of Biomedical Science. 2012;19:51.
9. Cheignona C, Tomasa M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collina. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. Redox Biology. 2018;14:450–64.
10. An LN, Yue Y, Guo WZ. et al. Surgical Trauma Induces Iron Accumulation and Oxidative Stress in a Rodent Model of Postoperative Cognitive Dysfunction. Biol Trace Elem Res 2013;151:277–283.
11. Tang J, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Anesthesia and the old brain. Anesth Analg 2010;110: 421–6.
12. Culley DJ, Xie Z, Crosby G. General anesthetic-induced neurotoxicity: an emerging problem for the young and old? Curr Opin Anesthesiol. 2007;20(5):408–13.
13. Moller JT, Svennild I, Johannessen NW, Jensen PF, Espersen K, Gravenstein JS i sur. Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. Br J Anesth. 1993;71(3):340–7.
14. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. Free Radic Biol Med. 2013;60:1–4
15. Gallagher M, Rapp PR.. Annual Review of Psychology. 1997; 48(1997):339–370.

16. Smith CD, Carney JM, Starke Reed PE, Oliver CN, Stadtman ER, Floyd RA i sur. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10540–3.
17. Wu Y, Antony S, Meitzler J, Doroshow J. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer Letters*, 2014;345(2):164–173.
18. Hussain S, Hofseth L, Harris C. Radical causes of cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2003;3:276–285.
19. Coussens L, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002; 420:860–7.
20. Liu C, Han JG. Advances in the mechanisms and early warning indicators of the postoperative cognitive dysfunction after the extracorporeal circulation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2015;37:101–107.
21. Ogasawara K, Yamada K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K i sur. Effects of the free radical scavenger, edaravone, on the development of postoperative cognitive impairment in patients undergoing carotid endarterectomy. *Surg Neurol*. 2005;64:309–313; discussion 313–314.
22. Stratmann G, Sall JW, May LD, Loepke AW and Lee MT. Beyond anesthetic properties: The effects of isoflurane on brain cell death, neurogenesis and long-term neurocognitive function. *Anesth Analg*. 2010;110:431–7.
23. Bienengraeber M. *Anesthesiology*, 2005;103(5):1006–14.
24. Lee YM, Song BC, Kyung-Jin Y. BioMed Research International; New York 2015;2015.
25. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfilie P, Culley DJ, Crosby G i sur. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology*. 2006;104(5):988–94.
26. Schallner N, Ulbrich F, Engelstaedter H, Biermann J, Auwaertter V, Loop T i sur. *Anesthesia & Analgesia*: December 2014 – Volume 119 – Issue 6 – p 1429–1441
27. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C i sur. *Anesthesiology* 2009;110:796–804.
28. Wei H, Liang G, Yang H, Wang Q, Hawkins B, Madesh M i sur. The Common Inhalational Anesthetic Isoflurane Induces Apoptosis via Activation of Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptors. *Anesthesiology* 2008;108:251–60.
29. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, Ito M i sur. *Anesthesiology* 2009;110: 628–37.
30. Guo S, Liu L, Wang C, Jiang Q, Dong Y, Tian Y. *Life Sciences* 2018;192:75–83.
31. Adamczyk S, Robin E, Simerabet M. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;104(2):191–200.
32. Zhu C, Gao J, Karlsson N, Li Q, Zhang Y, Huang Z i sur. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010;30(5):1017–30.
33. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, Farber NB, Smith DJ, Zhang X i sur. *Anesthesiology* 2010;112:834–41.
34. Liang G, Ward C, Peng J, Zhao Y, Huang B, Wei H. *Anesthesiology* 2010;112(6):1325–34.
35. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, Araki Y, Yonamine R, Masui K i sur. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology*. 2011;115(5):979–91.
36. Istaphanous GK, Howard J, Nan X, Hughes EA, McCann JC, McAuliffe JJ i sur. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology*. 2011;114(3):578–87.
37. Takashima A. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2012;5 (47):2012.
38. Tao G, Xue Q, Luo Y, Li G, Xia Y, Yu B. BioMed Research International, vol. 2016, Article ID 7919640, 2016;10.
39. Szyfter K, Szulc R, Mikstacki A, Stachecki I, Rydzanicz M, Jasłosyński P. *J Appl Genet*. 2004;45(3):369–74.
40. Regina da Costa Paes E, Braz MG, Teixeira de Lima J, Gomes da Silva MR, Bentes de Sousa L, Lima ES i sur. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2014;29(4):280–6.



Viskoelastični hemostatski testovi tijekom transplantacije jetre – jesmo li promijenili transfuzijsko liječenje?

Viscoelastic hemostatic tests during liver transplantation – have we changed blood transfusion therapy?

Jadranka Pavičić Šarić¹ , Nataša Paklar¹, Marijana Rehorić Krkušek¹, Iva Bačak Kocman¹, Denis Guštin¹, Nataša Višković Filipčić¹, Jelena Zenko¹, Ileana Lulić¹

¹ Odjel za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Merkur

Deskriptori

TRANSPLANTACIJA JETRE;
KRVARENJE;
KRVNI DERIVATI;
TROMBELASTOMETRIJA

SAŽETAK. *Uvod:* Transplantacija ili presadivanje jetre jest priznata metoda liječenja kojom se terminalno bolesna jetra zamjenjuje sa zdravom jetrom darivatelja. Standardni laboratorijski testovi (protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen, antitrombin), premda koreliraju s težinom jetrene bolesti, pokazali su inferiornost u odnosu na viskoelastične testove (trombelastogram – TEG i rotacijska trombelastometrija – ROTEM) u procjeni funkcije koagulacijskog sustava u terminalnoj fazi jetrene bolesti. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi na koji je način intraoperacijska upotreba viskoelastičnih testova u procjeni hemostaze tijekom transplantacije jetre utjecala na transfuzijsko liječenje u Kliničkoj bolnici Merkur. *Metode:* Ovom retrospektivnom, opservacijskom studijom analizirane su slijedeće varijable za 76 pacijenta iz 2010. (bez ROTEM-a) te 82 pacijenta iz 2021. (s ROTEM-om) kojima je u KB Merkuru transplantirana jetra : intraoperacijska nadoknada tekućinama (kristaloidne, koloidne otopine); transfuzijsko liječenje krvnim derivatima (deplazmatizirani koncentrati eritrocita, svježe smrznuta plazma, trombociti, krioprecipitat); ukupni intraoperacijski gubitci (krv, diureza, međustanični prostor); ukupna nadoknada tekućinama i krvnim derivatima. *Rezultati:* Tijekom 2010. prosječna ukupna nadoknada tekućinama i krvnim derivatima bila je 18 433 ml dok je za 2021. bila 9838 ml ($p < 0,0001$). Prosječni volumen kristaloidnih otopina ordiniranih 2010. tijekom transplantacije jetre bio je 5674 ml dok je 2021. bio 4734 ml ($p = 0,0015$); koloidnih 2010. godine 2244 ml, a koloidnih 2021. godine 1949 ml ($p = 0,07$). Prosječna količina deplazmatiziranih eritrocita ordinirana 2010. bila je 2927 ml dok je 2021. bila 1266 ml ($p < 0,0001$). Prosječna količina svježe smrznute plazme, trombocita i krioprecipitata ordiniranih 2010. bila je 5428, 426, 266 ml dok je 2021. bila 823 ($p < 0,0001$), 137 ($p < 0,0001$), 366 ml ($p < 0,03$). *Zaključak:* Uporabom viskoelastičnih testova za praćenje hemostaze tijekom transplantacije jetre značajno je smanjeno davanje svih krvnih derivata, osim krioprecipitata čija potrošnja je povećana, a nije utjecala na količinu ordiniranih koloidnih otopina. Smanjenje količine krvnih derivata je od iznimnog značaja s obzirom na rizike koje nosi transfuzijsko liječenje.

Descriptors

LIVER TRANSPLANTATION;
BLOOD LOSS;
BLOOD PRODUCT TRANSFUSION;
THROMBOELASTOMETRY

SUMMARY. *Introduction:* Liver transplantation is a viable treatment for end stage liver disease in which a terminally ill liver is replaced with a healthy donor liver. Standard laboratory tests (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin), although correlates with the severity of liver disease, showed inferiority to viscoelastic tests (thrombelastogram – TEG, rotational thrombelastometry – ROTEM) in the assessment of coagulation in the end stage liver disease. The aim of this study was to determine if the intraoperative use of viscoelastic tests during liver transplantation have influenced amount of administered blood products. *Methods:* This retrospective, observational study analyzed the following variables for 76 patients in 2010. (without ROTEM) and 82 patients in 2021. (with ROTEM) who underwent liver transplantation at University Hospital Merkur: intraoperative fluid replacement (crystalloid, colloid); blood products (deplasmatized erythrocytes, fresh frozen plasma, platelets, cryoprecipitate); total intraoperative fluid losses (blood, diuresis, intercellular space); total compensation of fluids and blood products. *Results:* In 2010. the average total compensation of fluids and blood products was 18,433 ml, while in 2021. it was 9,838 ml ($p < 0.0001$). Volume of crystalloids administered in 2010. was 5674 ml, in 2021. 4734 ml ($p = 0.0015$); colloids in 2010. 2244 ml, in 2021. 1949 ml ($p = 0.07$). Deplasmatized erythrocytes administered in 2010. were 2927 ml while in 2021. 1266 ml ($p < 0.0001$). Fresh frozen plasma, platelets and cryoprecipitates administered in 2010. were 5428, 426, 266 ml, in 2021. it was 823 ($p < 0.0001$), 137 ($p < 0.0001$), 366 ml ($p < 0.03$). *Conclusion:* The use of viscoelastic tests to monitor hemostasis during liver transplantation significantly reduced the administration of all blood products, except cryoprecipitates whose consumption was increased and did not affect the amount of administered colloids. Reducing the amount of blood products is important given the risks related to transfusion of blood products.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Jadranka Pavičić Šarić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4124-8056>

Odjel za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb,
e-pošta: jpavicic58@gmail.com

Transplantacija jetre (TJ) predstavlja priznatu metodu liječenja kojom se terminalno bolesna jetra zamjenjuje zdravom jetrom podudarnog darivatelja. Jetra ima središnju ulogu u hemostatskom sustavu jer sintetizira većinu faktora koagulacije, antikoagulacije i proteina uključenih u fibrinolizu i antifibrinolizu. Kao posljedica smanjene sintetske funkcije jetre smanjena je sinteza prokoagulanlnih faktora (FI – fibrinogen; FII – protrombin; FIII – tkivni tromboplastin; FV – proakcelerin; FVI – akcelerin; FVII – prokonvertin; FIX – Christmasov faktor; FX – Stuartov faktor; FXI – antihemofilijski faktor C; FXII – Hagemanov faktor), prirodnih antikoagulansa (protein C, protein S, anti-trombin), proteina koji sudjeluju u fibrinolizi i antifibrinolizi (plazminogen, TAFI, engl. thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, alfa-2-antiplazmin) te razine ADAMTS13 (engl. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), enzima koji cijepa Von Willebrandov faktor. S druge strane, postoji relativan porast koncentracije faktora i drugih enzima i proteina koji sudjeluju u održavanju hemostaze, a koji se sintetiziraju izvan jetre, dominantno u vaskularnom endotelu: FVIII, TFPI (engl. Tissue factor pathway inhibitor), Von Willebrandov faktor (VWF), tkivni aktivator plazminogena (t-PA), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1)^{1–6}. U jetri se sintetizira i trombopoetin, protein odgovoran za stvaranje trombocita iz megakariocita. Trombocitopenija, koja je posljedica smanjenog stvaranja, ali i povećanog sekvestriranja trombocita u uvećanoj slezeni, i smanjena sinteza većine proteina suprostavljenih puteva koagulacije, antikoagulacije, fibrinolize i antifibrinolize, doprinose narušavanju koagulacijskog sustava u jetrenih bolesnika na vrlo kompleksan način. Etiologija jetrene bolesti ima značajan utjecaj na hemostazu budući da kod određenih bolesti jetre prevladava sklonost pojačanom krvarenju dok kod drugih etioloških čimbenika prevladava trombogeni utjecaj. Naime, koagulopatija akutnog zatajenja jetre donekle se razlikuje od one kod kroničnog zatajenja jetre, a unutar skupine bolesnika s kroničnim zatajenjem jetre posebne su razlike između bolesnika s kolestatskom i nekolestatskom bolešću jetre. Dodatno, u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre trombocitopenija je rijedu nego u bolesnika sa kroničnom jetrenom bolešću odnosno cirozom jetre, smanjenje plazmatskih razina faktora koagulacije je izraženije kod akutnog zatajenja jetre, a fibrinoliza je posebno inhibirana kod akutnog zatajenja jetre, dok je normalna ili hiperfibrinoliza prisutna u jetrenoj cirozi^{7–11}. Zapravo, u bolesnika sa terminalnom fazom jetrene bolesti nastaje takozvani "rebalans koagulacije" gdje su koagulacijski, antikoagulacijski te fibrinolitički sustav u novoj ravnoteži koja je izuzetno labilna pa je vanjski utjecaji mogu vrlo lako poremetiti u smjeru pojačanog krvarenja ili tromboze, prvenstveno u venskom sustavu^{4,12}.

Standardne laboratorijske pretrage procjene hemostaze koje su u rutinskoj uporabi su protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), trombinsko vrijeme (TV), antitrombin III, D-dimeri, određivanje koncentracije fibrinogena, brojčane koncentracije trombocita i ispitivanje agregacije trombocita. Premda njihove vrijednosti koreliraju s težinom jetrene bolesti, imaju svoja ograničenja budući da s njima ne možemo detektirati sve poremećaje hemostaze niti nužno koreliraju s kliničkim stanjem bolesnika¹⁴. Naime, navedene standardne laboratorijske pretrage u jetrenog bolesnika bolje odražavaju stanje prokoagulacijske strane sustava hemostaze dok antikoagulacijsku stranu ne detektiraju, a i same brojčane vrijednosti ne procjenjuju u dovoljnoj mjeri novonastalu hemostatsku ravnotežu. Tako je moguće da unatoč izmjenjenim niskim vrijednostima PV-a, produženog APTV-a kod bolesnika zapravo postoji povećana sklonost nastanku tromboza^{13,14}.

Viskoelastični testovi (Trombelastografija – TEG; Rotacijska trombelastometrija – ROTEM) omogućili su dobivanje podataka o kinetici stvaranja ugruška i njegovoj postojanosti, utjecaju fibrinogena, trombocita i sustava fibrinolize na hemostazu čime je omogućena bolja procjena sustava zgrušavanja krvi. U viskoelastičnim testovima koriste se uzorci pune krvi čime se sveobuhvatnije procjenjuju procesi hemostaze što ih čini klinički relevantnijima. Mogu se provesti u nekoliko minuta, a zbog brzine dobivanja rezultata (unutar 20-ak minuta) pogodni su za korištenje uz krevet bolesnika. Za razliku od standardnih laboratorijskih pretraga, oni daju akutne informacije o cjelokupnom sustavu hemostaze te omogućavaju ciljanu terapiju s onim derivatima krvi te faktorima zgrušavanja koji zaista bolesniku nedostaju. Vrlo je značajna njihova uloga u procjeni opsega fibrinolize čime omogućuju ciljanu primjenu antifibrinolitika. Slijedom navedenog, uporabom viskoelastičnih testova značajno se može reducirati nepotrebna primjena krvnih derivata što u velikoj mjeri smanjuje poslijeoperacijski morbiditet i mortalitet. Sve navedeno čini viskoelastične testove procjene hemostaze superiornijim u odnosu na standardne laboratorijske testove.

U Kliničkoj bolnici Merkur od 2016. godine od viskoelastičnih testova ROTEM je u rutinskoj uporabi tijekom TJ. Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je utvrditi je li se promijenila strategija transfuzijskog liječenja nakon rutinske uporabe ROTEM-a tijekom TJ.

Postupci (metode)

U retrospektivnoj studiji analizirani su podatci tijekom postupaka TJ u 2010. bez korištenja ROTEM-a te 2021. godini uz korištenje ROTEM-a. Broj ispitanika iz 2010. godine je 76, a broj ispitanika u grupi iz 2021. godine je 82. Analizirane su sljedeće varijable: demo-

TABLICA 1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA, MELD BODOVNI SUSTAV

TABLE 1. DEMOGRAPHIC DATA, MELD SCORE

	Dob pacijenata (godine)	Tjelesna masa (kilogrami)	Tjelesna visina (centimetri)	MELD sustav
2010.	55±11	79±16	173±8	21±3
2021.	57±13	85±22	173±17	24±5

TABLICA 2. KRVNI DERIVATI, INFUZIJSKE OTOPINE I PROMET TEKUĆINA TIJEKOM TRANSPLANTACIJE JETRE

TABLE 1. BLOOD PRODUCTS, INTRAVENOUS FLUIDS AND FLUID SHIFTS DURING LIVER TRANSPLANTATION

	DKE, ml	SSP, ml	TRC, ml	KRIOPREC, ml	KRISTAL, l	KOLOID, l	UNOS, ml	GUBITAK, ml
2010.	2927	5428	426	266	5674	2244	18 433	20762
2021.	1266	823	137	366	4734	1949	9383	9047
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	=0,03	=0,0015	=0,07 (NS)	<0,0001	<0,0001

Kratice: DKE – deplazmatizirani koncentrati eritrocita; SSP – svježe smrznuta plazma; TRC – trombociti, KRIOPREC – krioprecipitat; KRISTAL – kristaloidna otopina; KOLOID – koloidna otopina; UNOS – ukupni intraoperacijski volumen tekućina; GUBITAK – ukupni intraoperacijski gubitak tekućina; NS – non significant.

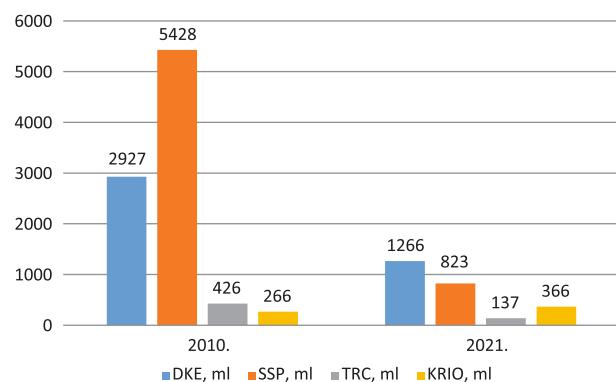
grafske karakteristike bolesnika; MELD bodovni sustav (procjena 3-mjesečne smrtnosti); intraoperacijska nadoknada tekućinama (kristaloidne, koloidne otopine); transfuzijsko liječenje krvnim derivatima (deplazmatizirani koncentrati eritrocita, svježe smrznuta plazma, trombociti, krioprecipitat); ukupni intraoperacijski gubitci (krv, diureza, međustanični prostor); ukupna nadoknada tekućinama i krvnim derivatima.

Prilikom obrade podataka u ovom radu korišten je program Microsoft Office Excel 2007. Varijable koje su analizirane prikazane su uz pomoć deskriptivne statistike, a međusobna usporedba po pojedinim varijablama T – testom kojim su testirane značajnosti razlike između aritmetičkih sredina (Statistical Analysis Software).

Rezultati

Bolesnici su bili usporedivi s obzirom na demografske karakteristike (dob, spol, tjelesna visina, tjelesna masa), MELD bodovni sustav (tablica 1). Varijable koje su analizirane su prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je 2927 ± 2074 ml koncentrata deplazmatiziranih eritrocita (95% CI 2453 – 3400) dok je bolesnicima iz 2021. godine ordinirano 1266 ± 1337 ml koncentrata deplazmatiziranih eritrocita (95% CI 972-1560), $p < 0,0001$ što znači da postoji statistički značajna razlika između količine koncentrata eritrocita ordiniranih 2010. i 2021. godine.

Pronađena je statistički značajna razlika između količine svježe smrznute plazme, trombocita i krioprecipitata između dvije analizirane godine. Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je 5428 ± 1954 ml (95% CI 4982 – 5870), a bolesnicima iz 2021. godine 823 ± 887 ml svježe smrznute plazme (95% CI 628-1018), $p < 0,0001$. Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je



Kratice: DKE – deplazmatizirani koncentrati eritrocita; SSP – svježe smrznuta plazma; TRC – trombociti, KRIOPREC – krioprecipitat

GRAFIKON 1. KRVNI DERIVATI TIJEKOM TRANSPLANTACIJE JETRE
GRAPH 1. BLOOD PRODUCTS DURING LIVER TRANSPLANTATION

426 ± 313 ml trombocita (95% CI 354-497), 266 ± 285 ml krioprecipitata (95% CI 203-329) dok je bolesnicima iz 2021. godine ordinirano 137 ± 272 ml trombocita (95% CI 77-196), $p < 0,0001$ i 366 ± 300 ml krioprecipitata (95% CI 297-434), $p = 0,03$.

Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je 5674 ± 2325 ml kristaloidnih otopina (95% CI 5142-6205) dok je bolesnicima iz 2021. godine ordinirano 4737 ± 1196 ml (95% CI 4471-4998), $p = 0,0015$, navedena razlika je statistički značajna. Nije nađena statistički značajna razlika između količine koloidnih otopina u promatranim godinama, naime 2010. godine bolesnici su dobili 2244 ± 1188 ml koloidnih otopina (95% CI 1972-2515) dok je 2021. ordinirano prosječno 1948 ± 853 ml (95% CI 1762-21379, $p = 0,07$). Ukupni intraoperacijski volumen tekućina ordiniran bolesnicima 2010. godine je bio $18\ 433 \pm 7282$ ml (95% CI 9158-10518), a 2021. godine 9838 ± 3093 (95% CI 9158-10518), $p < 0,0001$. Ukupni intraoperacijski gubitak tekućina 2010. godine

je bio $20\ 762 \pm 11\ 124$ ml, a 2021. godine 9074 ± 4632 (95%CI 8057-10092), $p < 0,0001$. Svi navedeni podatci sadržani su u tablici 2 i grafikonu 1.

Rasprrava

U perioperacijskom razdoblju nakon TJ česta su masivna krvarenja i poremećaji hemostaze. Poznata je činjenica da standardni koagulacijski testovi nisu pokazatelj stvarne hemostaze. Dosad je u više studija utvrđeno da su algoritmi transfuzijskog liječenja temeljeni na viskoelastičnim testovima smanjili potrebe transfuzije krvnih derivata za 30–53% u peritransplantacijskom razdoblju. Görlinger je pokazao da je uvođenje ROTEM-a u perioperacijskom razdoblju rezultiralo smanjenem transfuzijskog liječenja koncentratima eritrocita, svježe smrznutom plazom i trombocitima, a povećalo je primjenu fibrinogena i protrombinskog kompleksa^{15,16}.

Ovim istraživanjem utvrdili smo kako je strategija transfuzijskog liječenja krvnim derivatima u Kliničkoj bolnici Merkur značajno promijenjena tijekom posljednjih desetak godina kliničkog iskustva u TJ odnosno u razdoblju od 2010. do 2021. godine. Naime, 2010. godine za TJ je bio potreban značajno veći volumen gotovo svih tekućina koje se uobičajeno koriste za terapiju volumenom i transfuzijsko liječenje. Potonje se osobito odnosi na svježe smrznutu plazmu za koju se uočava dramatičan pad ordiniranja tijekom 2021. godine u odnosu na 2010. godinu (823 ml naspram 5428 ml!). Korištenje ROTEM-a tijekom TJ u 2021. godini zacijelo je doprinijelo smanjenju davanja svježe smrznute plazme budući da se ROTEM-om može napraviti jasna distinkcija u potrebi za transfuzijskim liječenjem s obzirom da daje kvalitativne podatke što je potrebno nadoknaditi bolesniku-faktore koagulacije putem svježe smrznute plazme ili protrombinskog kompleksa, fibrinogen putem koncentrata fibrinogena ili krioprecipitata, trombocite ili je potrebno ordinirati antifibrinolitike. No, svakako je i unaprjeđenje kirurške i anesteziološke tehnike tijekom proteklog desetljeća razlog ovakvog značajnog smanjenja ne samo svježe smrznute plazme nego i ostalih krvnih pripravaka (koncentrata eritrocita, trombocita) kao i kristaloidnih otopina ordiniranih tijekom TJ. Naime, restriktivna volumna nadoknada (4–6 ml/kg/h kristaloidnih otopina) je preferirani oblik vođenja terapije volumenom u KB Merkuru budući da se na taj način značajno umanjuje učinak hemodilucije, a time i smanjenja koncentracije koagulacijskih faktora, što posljedično smanjuje sklonost perioperacijskom krvarenju¹⁷.

Ovim istraživanjem utvrdili smo kako je značajno povećana količina krioprecipitata ordinirana tijekom TJ u 2021. godini u odnosu na 2010. godinu. Vjerujemo kako je upravo uporaba ROTEM-a razlog navede-

noga, naime ROTEM-om se jasno može utvrditi kvalitativni nedostatak fibrinogena testom FIBTEM čiji rezultati (čvrstoća ugruška u 5 ili 10 min i maksimalna čvrstoća ugruška) dokazano snažno koreliraju s koncentracijom fibrinogena u krvi¹⁸.

Jedina varijabla koju smo analizirali, a koja nije pokazala statističku značajnost u promatranim godinama jest volumen koloidnih otopina ordiniranih tijekom TJ što se može protumačiti time da se strategija terapije koloidnim otopinama nije značajno mijenjala tijekom posljednjeg desetljeća.

Zaključci

Viskoelastični testovi postali su zlatni standard praćenja hemostaze nakon transplantacije jetre budući da rezultiraju ciljanim transfuzijskim liječenjem odnosno nadoknadom onih krvnih derivata za koje je utvrđen funkcionalni, kvalitativni nedostatak. U usporedbi sa standardnim koagulacijskim testovima, viskoelastični testovi ukazuju na uzrok krvarenja, bilo da se radi o kirurškom uzroku krvarenja ili poremećenoj hemostazi (hipokoagulabilnosti). Naša studija potvrdila je rezultate nekoliko većih studija no potrebna su daljnja istraživanja na većem broju bolesnika kako bi se pokazao utjecaj viskoelastičnih testova na preživljjenje i ishod transplantacije jetre. Svakako je potrebno uvesti točan protokol transfuzijskog liječenja, temeljen na analizi i rezultatima viskoelastičnih testova.

LITERATURA

1. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Harry LA Janssen, Moniek PM de Maat, Philip G de Groot i sur. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology 2006;44:53–61.
2. Leebeek FWG, Kluft C, Knot EAR, de Maat MPM, Wilson JHP. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. Gastroenterology 1991;1015:1382–1390.
3. Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. Can J Gastroenterol 2012; 26:905–8.
4. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood 2010; 116:878–85.
5. Yang ZJ, Costa KA, Novelli EM, Smith RE. Venous thromboembolism in cirrhosis. Clin Appl Thromb Hemost 2014;20: 169–78.
6. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. Hematology Am Soc Hematol Educ Progr 2015;2015:243–9.
7. Lisman T, Leebeek FWG, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease., J Hepatol 2002;37: 280–287.
8. Witters P, Freson K, Verslype C, K Peerlinck, M Hoylaerts, F Nevens i sur. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis., Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1017–1029.

9. Bakker CM, Knot EA, Stibbe J, Wilson JH. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15: 330–335.
10. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95–107.
11. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL i sur. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*, 2001;121:131–139.
12. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021;19:1116–1122.
13. Mpaili E, Tsilimigas DI, Moris D, Sigala F, Frank SM, Hartmann J i sur. Utility of viscoelastic coagulation testing in liver surgery: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2021;23:331–343.
14. Northup P, Reutemann B. Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. *Liver Transplant*. 2018;24):1119–32.
15. Görlinger K, Dirkmann D, Muller-Beisenhirtz H, Paul A, Hartmann M, Saner F. Thromboelastometry-based perioperative coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: experience of 10 years and 1105 LTX. *Liver Transpl* 2010; 16:S86.
16. Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, Mellado P, Gomez-Bravo MA, Álamo JM i sur. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta* 2015;446:277–283.
17. Pavičić Šarić J, Kocman B, Guštin D, Zenko J, Vončina V, Ožegović P. Volumna nadoknada tijekom transplantacije jetre – opservacijska, retrospektivna studija. *Medicina Fluminensis* 2018;54:59–63.
18. de Vries JJ, Veen CSB, Snoek CJM, Kruip MJHA, de Maat MPM. FIBTEM clot firmness parameters correlate well with the fibrinogen concentration measured by the Clauss assay in patients and healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80:600–605.



Correlation between inflammatory parameters and bloodstream infections caused by multidrug resistant Gram-negative bacteria in critically ill COVID-19 patients – retrospective single-center study

Povezanost upalnih parametara i infekcija krvi uzrokovanih multirezistentnim Gram negativnim bakterijama kod COVID-19 pozitivnih bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja – retrospektivna studija jednog centra

Sanja Sakan^{1✉}, Kristina Kralik², Antonija Mihelčić¹, Sonja Hleb¹, Vanja Blagaj¹, Marcela Čučković¹, Karolina Dobrović³, Verica Mikecin¹, Darko Kristović¹, Marina Desnica¹, Nataša Sojčić¹, Nikola Bradić¹, Andrej Šribař^{1,4}, Zrinka Šafaric Oremuš¹, Jasmina Peršec^{1,4}

¹Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Medicine, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²Department of Medical Statistics and Medical Informatics, Medical Faculty Osijek, University Josip Juraj Strossmayer of Osijek, Osijek, Croatia

³Department of Clinical Microbiology and Hospital Infection, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

⁴School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Descriptors

COVID-19 PANDEMICS;
GRAM-NEGATIVE BACTERIA;
ACINETOBACTER BAUMANNII;
KLEBSIELLA

SUMMARY. *Objectives:* During the COVID-19 pandemics we have seen in critically ill COVID-19 patients treated in the intensive care unit the parallel outbreak of multidrug resistant Gram-negative bacteria bloodstream infections, mainly *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Methods:* We conducted a retrospective cohort single-center study. The aim was to investigate the incidence, etiology and impact of intensive care unit bloodstream infections in COVID-19 patients admitted to the COVID-19 intensive care unit with a known burden of multidrug resistance and to evaluate the possibility that inflammatory parameters levels measured at two different time points of treatment can early predict multidrug resistant Gram-negative bacteria bloodstream infections and enable timely beginning of bacterial targeted antimicrobial therapy. *Results:* Our study confirmed that procalcitonin values of 2,46 mcg/L and neutrophil/lymphocyte ratio of 28,9 could be a reliable indicators for high risk stratification of multidrug resistant Gram-negative bacterial infection origin in critically ill COVID-19 patients (Mann Whitney U test, P=0,02). *Conclusion:* Monitoring dynamic shift of inflammatory parameters in critically ill COVID-19 patients could reliably help clinician to recognize the multidrug resistant Gram-negative bacteria bloodstream infections and start with the antimicrobial therapy in a timely manner.

Deskriptori

COVID-19;
GRAM NEGATIVNE BAKTERIJE;
ACINETOBACTER BAUMANNII;
KLEBSIELLA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Tijekom COVID-19 pandemije uočili smo kod kritično bolesnih COVID-19 pozitivnih bolesnika liječenih na odjelu intenzivne njegе paralelno izbijanje infekcija krvi uzrokovanih multirezistentnim Gram negativnim bakterijama, uglavnom *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*. U praksi rezultati mikrobiološke potvrde infekcija krvi završeni su s određenom vremenskom odgodom. Stoga primarni cilj istraživanja bio je odrediti povezanost upalnih parametara (leukociti, limfociti, neutrofili, omjer neutrofila i limfocita, C-reaktivni protein, prokalcitonin) mjerjenih u dvije različite vremenske točke (dan prijema u jedinicu intenzivnog liječenja i dan nastanka infekcija krvi potvrđenih pozitivnim hemokulturama) i nastanka infekcija krvi uzrokovanih multirezistentnim Gram negativnim. Sekundarni ciljevi istraživanja bili su istražiti učestalost, etiologiju i utjecaj infekcija krvi uzrokovanih multirezistentnim Gram negativnim bakterijama na ishod liječenja COVID-19 pozitivnih bolesnika. *Materijali i metode:* Proveli smo retrospektivno cohortno istraživanje u Kliničkoj bolnici Dubrava na intenzivističkom odjelu COVID-19 pozitivnih bolesnika u vremenskom period od 31. listopada 2020. godine do 31. ožujka 2021. godine. U istraživanju je sudjelovalo 166 COVID-19 pozitivnih bolesnika koji su zadovoljili kriterije uključenja u istraživanje. 122 COVID-19 bolesnika imali su mikrobiološki potvrđenu infekciju krvi uzrokovana multirezistentnim Gram negativnim bakterijama. Kontrolna grupa imala je 44 COVID-19 bolesnika koji nisu razvili infekciju krvi. Svi podaci bolesnika skupljali su se iz povijesti bolesti i elektroničke baze podataka. *Rezultati:* Naša studija potvrdila je cut-off vrijednosti upalnih parametara prokalcitonina od 2,46 mcg/L i omjer neutrofila/limfocita od 28,9 kao pouzdane pokazatelje stratifikacije visoko rizičnih COVID-19 bolesnika za nastanak infekcije krvi uzrokovane multirezistentnim Gram negativnim bakterijama, *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae* (Mann Whitney U test, P=0,02). *Zaključak:* Dinamički monitoring upalnih parametara sa cut-off vrijednostima prokalcitonina i omjera neutrofila i limfocita u različitim vremenskim intervalima u kritično bolesnih COVID-19

✉ Adresa za dopisivanje:

Sanja Sakan, MD, PhD, Clinical Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Medicine, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia, Avenija Gojka Suska 6, 10000 Zagreb, e-pošta: sanja.sakan@hotmail.com

pozitivnih bolesnika pouzdani je pokazatelj visokog rizika nastanka infekcija krv u uzrokovanih multirezistentnim Gram negativnim bakterijama koji u kliničkoj praksi omogućuje pravovremeno uvođenje ciljane antimikrobnе terapije prije dospijeća mikrobiološke potvrde.

Bloodstream infections (BSIs) have high morbidity and mortality¹. As we have witnessed during the COVID-19 pandemics the outbreak of BSIs caused by multidrug resistant Gram-negative bacteria (MDRGN bacteria) mainly *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in the critically ill COVID-19 patients made the treatment more difficult and unsuccessful with bad outcomes for many of these COVID-19 patients¹. Patel et al. demonstrated a rapid outbreak of MDRGN bacteria in COVID-19 patients due to many important and modifiable risk factors such as prolonged critical illness, high antibiotic and corticosteroid use, modified infection prevention control and high occupancy of intensive care unit (ICU)². Also, Garcia et al. revealed that prolonged ICU hospitalization, antibiotic exposure and invasive device implementation such as vascular catheters and endotracheal tubes are associated with a higher risk of MDRGN bacteria colonization and finally bloodstream infections origin in COVID-19 patients³. Since the MDRGN bacteria BSIs are dynamic illness, the timely and correct diagnosis followed by antimicrobial therapy administration is crucial for higher chance of patients survival^{4,5}. Another problem is systemic inflammatory syndrome in critically ill COVID-19 patients which usually manifests with symptoms as fever, tachycardia, hyperventilation, leukocytosis, and increased inflammatory parameters such as procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), and sometimes can conceal the signs of BSIs. Although the blood culture is the golden standard for BSIs diagnosis, many times due to deteriorated patients clinical status and delayed blood culture results it is necessary to start with the adequate antimicrobial therapy as early as possible^{4,6}. Thereby, we conducted a retrospective study to investigate if the inflammatory parameters such as leukocytes, neutrophils, lymphocytes, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), CRP and PCT measured in two different time points (on the day of admission in the COVID-19 ICU and on the day of BSIs diagnosis confirmed by positive blood cultures) correlate with the appearance of MDRGN bacteria BSIs in critically ill COVID-19 patients and whether they could be an early and helpful biomarkers for the early MDRGN bacteria BSIs diagnosis.

Materials and methods

We conducted a retrospective cohort single-center study at the Clinical Hospital Dubrava at the Department of COVID-19 ICU. All patients data required to analyse the inflammatory parameters in the COVID-19 patients were collected from the medical records

and the University Hospital Dubrava electronic medical database. The study included all patients with COVID-19 infection, confirmed by reverse transcription polymerase chain reaction on nasopharyngeal swabs, consequitively admitted to the COVID-19 ICU at the University Hospital Dubrava between the October 31, 2020, and March, 31, 2021. Other inclusion criteria were male and female gender aged more than 18 years, BSIs caused by MDRGN bacteria *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* 48 hours after the admission in the COVID-19 ICU. ICU BSIs were defined as a pathogen isolation from ≥ 1 blood specimen obtained at more than 48 hours after ICU admission. In the patients with ≥ 2 BSIs, only the first one was included. Exclusion criteria were inadequate medical database and not accomplished inclusion criteria, patients with malignant disease, immune system disorders such as systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis, and BSIs caused by Gram-positive bacteria. Baseline clinical and epidemiological data together with illness severity assessed by APACHE II, SOFA and SAPS II score were recorded (table 1). We investigated the incidence, etiology and impact of ICU BSIs in COVID-19 patients admitted to the COVID-19 ICU with a known burden of multidrug resistance (table 1)⁵. We focused on BSIs because these represent definite infection events, while distinction between colonization and infection is more difficult with other specimen types⁷. Blood samples were collected for simultaneous detection of blood culture and inflammatory parameters. Study goal was to evaluate the possibility that inflammatory parameters levels can early predict MDRGN bacteria BSIs and enable timely beginning of bacterial targeted antimicrobial therapy. Limitation of the study was that it was conducted retrospectively. Also it is difficult to compare it with other studies due wide variations in the local epidemiological picture and definitions of resistance.

Statistical analysis

Categorical data are presented by absolute and relative frequencies. Differences of categorical variables were tested by Chi-square test. Normality of distribution for continuous variables was tested by using Shapiro-Wilk test. Since the distribution was not normal, nonparametric tests were used and continuous data were presented with median and limits of interquartile range. Differences in continuous variables between the independent groups were tested by Mann Whitney U test, with 95% confidence interval (CI). Differences

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT GRAM-NEGATIVE BLOODSTREAM INFECTIONS CAUSED BY ACINETOBACTER BAUMANNII AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE. P VALUE <0,05 WAS CONSIDERED SIGNIFICANT. OSNOVNE KARAKTERISTIKE COVID-19 POZITIVNIH BOLESNIKA.

	The treatment outcome of MDRGN BSIs patients			Difference [‡] 95% CI	P value
	Positive (n=16)	Negative (n=106)	Total (n=122)		
Patient's characteristics					
Age (years) [Median (IQR)]	59 (54 – 73)	72 (64 – 79)		9 (4 to 16)	0,003[†]
Gender [n (%)]					
Female	5 (31)	21 (20)	26 (21,3)		0,33 [*]
Male	11 (69)	85 (80)	96 (78,7)		
Comorbidity [n (%)]					
Coronary artery disease	1 (6)	21 (20)	22 (18)		0,30 [*]
Cardiomyopathy	4 (25)	9 (8)	13 (10,7)		0,07 [*]
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (6)	8 (8)	9 (7,4)		> 0,99 [*]
Chronic renal insufficiency	0	10 (9)	10 (8,2)		0,36 [*]
Diabetes mellitus	5 (31)	39 (37)	44 (36,1)		0,67 [*]
Neurologic disease	2 (13)	15 (14)	17 (13,9)		> 0,99 [*]
ICU admission					
APACHE II score [Median (IQR)]	13 (8 – 16)	13 (10 – 16)	13 (10 – 16)	1 (-2 to 4)	0,50 [†]
SOFA score [Median (IQR)]	3 (2 – 4)	4 (2 – 5)	4 (2 – 5)	0 (0 to 1)	0,19 [†]
SAPS II score [Median (IQR)]	25 (21 – 31)	32 (24 – 38)	30 (23 – 37)	6 (1 to 11)	0,02
COVID19 characteristics at ICU admission					
Day of disease [Median (IQR)]	9 (8 – 10)	8 (6 – 14)	9 (6 – 13)	0 (-2 to 3)	0,93 [†]
Aysmptomatic [n (%)]	0	0	0		–
Unilateral pneumonia [n (%)]	1 (6)	2 (2)	3 (2,5)		0,35 [*]
Bilateral pneumonia [n (%)]	14 (88)	104 (98)	118 (96,7)		0,08 [*]
PaO ₂ /FiO ₂ [Median (IQR)]	62 (50,6 – 171,8)	70 (52,1 – 92,9)	70 (52 – 94)	-5 (-51 to 11,1)	0,49 [†]
High flow oxygen therapy(days) [Median (IQR)]	6 (2 – 13)	2 (1 – 5)	2 (1 – 9)	-3 (-6 to 1)	0,005[†]
Invasive ventilation (days) [Median (IQR)]	12 (5 – 27)	10 (7 – 14)	10 (7 – 14)	-2 (-9 to 3)	0,44 [†]
Total length of treatment [Median (IQR)]	28 (17 – 39)	14 (10 – 20)	15 (10 – 21)	-11 (-20 to -6)	<0,001 [†]
Immunomodulatory therapy					
Corticosteroids [n (%)]	10 (63)	68 (64)	78 (63,9)		0,89 [*]
Dosage, [n (%)]					
Low (1–8 mg)	5 (56)	31 (46)	36 (47)		> 0,99 [*]
Medium (9–16 mg)	2 (22)	18 (26)	20 (26)		
High (>16 mg)	2 (22)	19 (28)	21 (27)		
MDRGN bacteria bloodstream infections (BSIs)					
Time between ICU admission and BSIs (days) [Median (IQR)]	13 (10 – 15)	8 (5 – 10)	8 (6 – 12)	-5 (-7 to -2)	<0,001 [†]
Day of the COVID19 disease when BSIs was diagnosed[Median (IQR)]	21 (17 – 25)	17 (11 – 22)	20 (12 – 23)	-4 (-8 to 0)	0,06 [†]
Antimicrobial treatment before BSIs [n (%)]	16 (100)	97 (92)	113 (93)		0,60 [*]
Length of ICU stay (days) [Median (IQR)]	22 (16 – 33)	12 (8 – 17)	13 (9 – 19)	-10 (-15 to -5)	<0,001 [†]
Length of hospital stay (days) [Median (IQR)]	34 (26 – 42)	15 (11 – 21)	17 (11 – 22)	-19 (-23 to -12)	<0,001 [†]

*Chi-square Test; [†]Mann Whitney U test; [‡]Hodges-Lehmann Median Difference. Bold denotes statistical significance.

in values of continuous dependent variables were tested by Wilcoxon test. Level of significance was set to Alpha = 0,05. Statistical analysis was performed with

MedCalc[®] Statistical Software version 19.6 and SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS, Ver. 21.0. Armonk, NY).

TABLE 2. DIFFERENCE IN INFLAMMATORY PARAMETERS IN COVID-19 PATIENTS ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT WHO DEVELOPED MULTIDRUG RESISTANT GRAM-NEGATIVE BLOODSTREAM INFECTIONS MEASURED AT TWO DIFFERENT TIME POINTS: ON THE DAY OF ADMISSION TO THE INTENSIVE CARE UNIT AND ON THE DAY WHEN BLOODSTREAM INFECTIONS WERE CONFIRMED WITH POSITIVE BLOOD CULTURES. P VALUE <0,05 WAS CONSIDERED SIGNIFICANT.

TABLICA 2. RAZLICA U VRIJEDNOSTIMA UPALNIH PARAMETARA U COVID-19 POZITIVNIH BOLESNIKA PRIMLJENIH U JEDINICU INTENZIVNOG LIJEĆENJA IZMJERENIH U DVIE VREMENSKE TOČKE: DAN PRIJEMA U JEDINICU INTENZIVNOG LIJEĆENJA I DAN KADA JE MIKROBIOLOŠKI POTVRĐENA INFKECIJA MULTIREZISTENTNIM GRAM NEGATIVNIM BAKTERIJAMA.

	Median (Interquartile range)		Difference ^a	95% CI	P* value
	Admission day ICU (n = 122)	MDRGN bacteria BSIs Group (n = 122)			
Leukocytes (10 ⁹ /L)	10,9 (8,63 – 16,08)	14 (9,3 – 18)	2,1	0,95 to 3,2	<0,001
Lymphocytes (%)	5,8 (2,73 – 7,73)	3,2 (2,1 – 5,7)	-1,6	-2,4 to -0,8	<0,001
Neutrophils (%)	88,9 (85,2 – 92,6)	92,5 (88,8 – 94,6)	2,7	1,4 to 3,9	<0,001
Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)	15,4 (10,7 – 34,2)	28,9 (16,0 – 44,0)	8,22	2,9 to 12,6	<0,001
Thrombocytes (10 ⁹ /L)	242 (168,5 – 314,5)	211 (144,3 – 295)	-29	-50 to -7	0,01
Procalcitonin (mcg/L)	0,99 (0,29 – 3,83)	2,46 (1,05 – 8,69)	0,97	0,17 to 3,02	0,01
C-reactive protein (mg/L)	164,2 (117,1 – 234,2)	167,9 (96,6 – 240,8)	0,6	-20,1 to 20,9	0,95

*Wilcoxon Test; ^aHodges-Lehmann Median Difference. Abbreviations: CI – confidence interval. Bold denotes statistical significance

TABLE 3. DIFFERENCE IN INFLAMMATORY PARAMETERS IN COVID-19 PATIENTS ON THE DAY OF ADMISSION TO THE INTENSIVE CARE UNIT BETWEEN THE CONTROL COVID-19 PATIENTS WHO DID NOT DEVELOP BACTERIAL INFECTIONS AND THE COVID-19 PATIENTS WHO DEVELOPED THE MULTIDRUG RESISTANT GRAM-NEGATIVE BLOODSTREAM INFECTIONS. P VALUE <0,05 WAS CONSIDERED SIGNIFICANT.

TABLICA 3. RAZLICA U VRIJEDNOSTIMA UPALNIH PARAMETARA NA DAN PRIJEMA U JEDINICU INTENZIVNOG LIJEĆENJA IZMEĐU COVID-19 POZITIVNIH BOLESNIKA KOJI SU RAZVILI INFKECIJU KRVI MULTIREZISTENTNIM GRAM NEGATIVNIM BAKTERIJAMA I KONTROLNE GRUPE.

	Median (Interquartile range)		Difference ^a	95% CI	P* value
	Control Group (n = 48)	MDRGN bacteria BSIs Group (n = 122)			
Leukocytes (10 ⁹ /L)	10,5 (8,3 – 16,3)	10,9 (8,63 – 16,08)	0	-1,6 to 1,6	0,99
Lymphocytes (%)	5,4 (3,7 – 9,2)	5,8 (2,73 – 7,73)	-0,3	-1,6 to 0,9	0,61
Neutrophils (%)	90,1 (85,9 – 92,9)	88,9 (85,2 – 92,6)	-0,4	-2,1 to 1,3	0,67
Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)	16,7 (9,9 – 24,3)	15,4 (10,7 – 34,2)	0,75	-3,04 to 4,72	0,69
Procalcitonin (mcg/L)	0,29 (0,13 – 2,59)	0,99 (0,29 – 3,83)	0,29	0,04 to 0,72	0,02

* Mann Whitney U test; ^aHodges-Lehmann Median Difference. Abbreviations: CI – confidence interval. Bold denotes statistical significance

Results

The study included 166 COVID-19 cases admitted to the COVID-19 ICU (table 1). The MDRGN bacteria BSIs group consisted of 122 (73,5%) COVID-19 cases with confirmed BSIs caused by MDRGN bacteria, and the control group consisted of 44 (26,5%) COVID-19 cases who had sterile bacterial specimen during COVID-19 ICU stay (table 1). Bloodstream infections caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* was isolated in 102 (84%) MDRGN bacteria BSIs cases, and BSIs caused by multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 20 (16%) MDRGN bacteria BSIs cases (table 1). The MDRGN bacteria BSIs cases median age with interquartile range (IQR) was 71 (62–78) years (table 1). In total 106 (87%) of MDRGN bacteria BSIs cases died in the COVID-19 ICU or hospital. The MDRGN bacteria BSIs cases who died were significantly older, age median 72 years versus 59 years in the MDRGN bacteria BSIs cases who survived (Mann Whitney U test, p=0,003) (table 1).

Considering the gender, MDRGN BSIs were prevalent in the male gender 96 (78,7%) versus female gender 26 (21,3%) (table 1). MDRGN bacteria BSIs were more common in those cases with history of diabetes mellitus, 44 (36,1%) cases (table 1). There was no significant difference in the APACHE II and SOFA score according to outcome, while SAPS II score was significantly higher in MDRGN bacteria BSIs cases with negative outcome (median 32, IQR 24–48, Mann-Whitney U test, P=0,02) (table 1). Median length of the COVID-19 ICU stay was 9 days (IQR 6–13) days (table 1). 118 (96,7%) of MDRGN bacteria BSIs cases had bilateral COVID-19 pneumonia (table 1). Length of treatment with high flow oxygen therapy in MDRGN bacteria BSIs cases with negative outcome was statistically significant shorter (Mann Whitney U test, P=0,005) versus cases with positive outcome (table 1). The length of the COVID-19 ICU stay and the length of hospital stay in MDRGN bacteria BSIs cases with negative outcome was also significantly shorter in comparison to cases

TABLE 4. CORRELATION OF INFLAMMATORY PARAMETERS AND DEVELOPMENT OF MULTIDRUG RESISTANT GRAM-NEGATIVE BLOODSTREAM INFECTIONS IN CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS. WE USED BIVARIATE LOGISTIC REGRESSION.

P VALUE <0,05 WAS CONSIDERED SIGNIFICANT.

TABLICA 4. KORELACIJA IZMEĐU UPALNIH PARAMETARA I NASTANKA INFKEKCIJE KRVI UZROKOVANE MULTIREZISTENTNIM GRAM NEGATIVNIM BAKTERIJAMA U COVID-19 KRITIČNIH BOLESNIKA.

	β	Wald	P value	OR	95% CI
Leukocytes ($10^9/L$)	-0,01	0,10	0,75	0,99	0,95 to 1,04
Lymphocytes (%)	-0,02	0,23	0,63	0,98	0,91 to 1,06
Neutrophils (%)	-0,01	0,09	0,77	0,99	0,95 to 1,04
Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)	0,01	1,57	0,21	1,01	0,99 to 1,03
Procalcitonin (mcg/L)	0,004	0,56	0,46	1,00	0,99 to 1,02

β – Regression coefficient. Abbreviations: OR – odds ratio; CI – confidence interval.

with positive outcome (Mann Whitney U test, $P<0,001$) (table 1). The study revealed that application of immunomodulatory corticosteroid therapy in low (1–8 mg), medium (9–16 mg), and high (>16 mg) doses did not correlate with the outcome (table 1). MDRGN bacteria BSIs cases with negative outcome were diagnosed with MDRGN bacteria BSIs earlier during COVID-19 disease in comparison to cases with positive outcome (medijan 17 vs 21 days, $p=0,06$) (table 1). Also, MDRGN bacteria BSIs cases with negative outcome developed MDRGN bacteria BSIs earlier during their stay in the COVID-19 ICU in comparison to those with positive outcome (8 vs 13 days, Mann Whitney U test, $P<0,001$) (table 1). As well length of stay in the COVID-19 ICU and hospital was statistically shorter for the MDRGN bacteria BSIs cases with negative outcome in comparison to cases with positive outcome (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (table 1). Inflammatory parameters leukocytes, neutrophils, NLR, PCT and CRP were significantly elevated at the day of MDRGN bacteria BSIs confirmation with positive blood culture in comparison to inflammatory parameters measured on the day of admission to the COVID-19 ICU (table 2). Moreover, inflammatory parameters lymphocytes and thrombocytes were significantly lower at the day of MDRGN bacteria BSIs versus the value of these parameters measured on the day of admission to the COVID-19 ICU (table 2). There was no statistical difference in values of inflammatory parameters between MDRGN bacteria BSIs cases and control cases on the day of admission to the COVID-19 ICU except in the PCT value (table 3). Hence, PCT values in the MDRGN bacteria BSIs cases on the day of admission were significantly higher in comparison to control cases (median 0,99 mcg/L vs 0,29 mcg/L, Mann Whitney U test, $P=0,02$) (table 3). However, using bivariate logistic regression we did not find that any of the studied in-

flamatory parameters could be predictive for MDRGN bacteria BSIs development in the COVID-19 critically ill patients (table 4).

Discussion

According to the studies, main risk factors connected with MDRGN bacteria BSIs are male gender, patients older than 60 years, and previous use of antimicrobial therapy especially cephalosporins, carbapenems and fluoroquinolons¹. During the COVID-19 pandemics we witnessed the outbreak of ICU BSIs caused by MDRGN bacteria Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae. In our hospital the incidence of MDRGN bacteria BSIs was notably higher in comparison to earlier non-COVID-19 period (25/1000 ICU days versus 4/1000 ICU days). Similary, our study results also showed the prevalence of MDRGN bacteria BSIs in male gender, older patients and those with history of diabetes mellitus. Also patients with these risk factors had greater chance for the negative outcome, especially if they were older. As well, many of the patients admitted to the COVID-19 ICU before MDRGN bacteria BSIs event had previous antimicrobial therapy exposure. The most common prescribed antimicrobial therapy was ceftriaxone, followed by meropenem and piperacillin/tazobactam. Previous empiric unnecessary antimicrobial therapy could also be a risk factor for development of MDRGN bacteria BSIs. In our study we did not confirm correlation of immunomodulatory corticosteroid therapy applied in different dosages (low, medium, high) with the outcome of the MDRGN bacteria BSIs cases. Most patients admitted to the COVID-19 ICU had severe COVID-19 infection manifested as bilateral pneumonia. Interestingly, there was no significant difference in APACHE II and SOFA scores between MDRGN bacteria BSIs cases with negative and positive outcome. However, SAPS II score was significantly higher in patients with short-term negative outcome. Our study once again confirmed that SAPS II score is a powerful tool for risk stratification of patients with negative outcome⁸. The dominant MDRGN bacteria in our COVID-19 unit was Acinetobacter baumannii, what is the opposite of the present studies¹. The explanation is that local epidemiological parameters, pathogens and their resistance mechanism different from different regions. Also, designed study parameters and their definition could also vary from different studies. Due to these reasons microbiological studies are difficult to compare. In our study we investigated inflammatory parameters at two time points: the day of the COVID-19 ICU admission and the day when MDRGN bacteria BSIs was confirmed by positive blood culture. The goal was to demonstrate if the early measured inflammatory parameters and their dynamic change in COVID-19 critically ill patients with exaggerated sys-

temic inflammatory response could help us difference the bacterial and viral disease and recognize patients prone to MDRGN secondary bacterial infection and start with the appropriate antimicrobial therapy on time. As we already know systemic inflammatory syndrome in severe COVID-19 infection is insensitive indicator of bacterial superinfection and also many non-infectious parameters affect it. However our study did not reveal the significant difference in inflammatory parameters on the day of admission to the COVID-19 ICU between control COVID-19 cases without secondary bacterial infection and COVID-19 cases who developed MDRGN bacteria BSIs during their stay in the COVID19 ICU, except in the PCT values. Those COVID-19 critically ill patients with the critical PCT value of 0,99 mcg/L on the day of admission to the ICU had greater odds for MDRGN bacterial secondary infection. Similar result that PCT values of 1 mcg/L can indicate secondary bacterial infection in COVID-19 patients was confirmed in study⁹. Also our study revealed that MDRGN bacteria BSIs cases had significantly higher leukocytes, neutrophils, NLR and PCT values, but lower lymphocytes and thrombocytes on the day of MDRGN bacteria BSIs confirmation with positive blood culture in comparison to the values on the day of the admission to the COVID-19 ICU. However, we confirmed similar as in another studies that PCT values of 2,46 mcg/L and NLR of 28,9 during intensive care treatment are reliable indicators for high risk of MDRGN bacterial infection origin and time to start with antimicrobial therapy if MDRGN bacteria are dominant microbial pathogens in the ICU^{10,11} (table 2,3). To conclude, inflammatory parameters and their dynamics during the COVID-19 ICU stay could help every clinician to improve therapeutic decision on time especially in the hard era of pandemics and hopefully in a timely manner direct the course of critically ill patients on the positive outcome. Also, PCT values have been shown to be a good parameter for risk stratification and careful monitoring of critically ill COVID 19 patients with high chance for MDRGN bacteria BSIs development.

Conclusion

Bloodstream infections caused by MDRGN bacteria are associated with high ICU mortality, as we have seen in the COVID-19 pandemia. Unfortunately, patients with severe COVID-19 infection are prone to MDRGN bacteria BSIs more than non COVID-19 patients. They also represent a great challenge in the treatment for the clinicians. Although, inflammatory parameters measured in our study did not show significant value for the prediction of MDRGN bacteria BSIs on the day of admission to the ICU, PCT values were the only reliable marker for stratification of the critically ill COVID-19

patients with the risk of MDRGN bacteria BSIs growth. Likewise our study showed that monitoring dynamic shift of inflammatory parameters during the ICU stay could reliably help clinician to recognize the MDRGN bacteria BSIs and start with the antimicrobial therapy in a timely manner.

Abbreviations

Bloodstream infections – BSIs; C-reactive protein – CRP; intensive care unit – ICU; multidrug resistant Gram-negative bacteria – MDRGN bacteria; neutrophil/lymphocyte ratio (NLR); procalcitonin – PCT

Conflict of interest:

The authors declare they have no competing interest.

Acknowledgements

The authors certify that there is no known financial or non-financial interest associated with this publication.

REFERENCES

- Leal HF, Azevedo J, Silva, GEO i sur. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. BMC Infect Dis 2019;19:609.
- Patel A, Emerick M, Cabunoc MK i sur. Rapid spread and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in COVID19 patient care units. Emerg Infect Dis 2021;27:1234–7.
- Garcia Allende N, Alvarez V, Quiroga MP i sur. Multidrug resistant Gram-negative bacilli infection in critically ill patients with Coronavirus disease 2019. International Journal of Infectious Diseases 2022;116:S54.
- Liu V, Escobar GJ, Greene JD i sur. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA 2014;312: 90–2.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304–77.
- Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27:647–64.
- Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC i sur. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. J Clin Microbiol. 2011;49:1866–71.
- Sun D, Ding H, Zhao C i sur. Value of SOFA, APACHE IV and SAPS II scoring systems in predicting short-term mortality in patients with acute myocarditis. Oncotarget. 2017;8:63073–83.
- van Berkel M, Kox M, Frenzel T i sur. RCI-COVID-19 study group. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times ? Crit Care 2020;24:600.
- Lin JC, Chen ZH, Chen XD. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. Burns 2020;46:182–189.
- Kusnadi D, Liwang MNI, Katu S, Mubin AH, Halim R. Correlation between the neutrophil-lymphocyte count ratio and bacterial infection in patient with human immunodeficiency virus 2018 IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 125: 012029.



Ability of PEEP induced lung-heart interaction to assess volume responsiveness in perioperative setting

Mogućnost procjene odgovora na nadoknadu tekućine pomoću interakcija pluća-srce uzrokovanim promjenama pozitivnog tlaka na kraju ekspirija

Andrej Šribar^{1,2}✉, Ivan Gospic¹, Zrinka Šafaric Oremus¹, Verica Mikecin¹, Ivana Presecki¹, Sanja Sakan¹, Jasminka Peršec^{1,2}

¹Clinical department of anesthesiology, resuscitation and intensive care medicine, University hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²School of dental medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Descriptors

HEMODYNAMIC MONITORING; PPV;
VOLUME RESPONSIVENESS; PEEP;
PASSIVE LEG RAISING

SUMMARY. *Goal:* Various monitoring methods have been used throughout history to discriminate between volume responsive and volume non-responsive patients: static parameters, dynamic parameters, and maneuver provoked parameters (positive end expiratory pressure (PEEP) induced central venous pressure (CVP) change and passive leg raise (PLR) induced stroke volume index (SVI) change). Goal of this study is to assess whether PEEP induced lung-heart interactions may be used to reliably assess volume responsiveness in mechanically ventilated patients after major abdominal surgery. *Methods:* 50 sedated and relaxed mechanically ventilated patients with 5 mbar of PEEP admitted to a mixed surgical ICU were measured mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), CVP, cardiac index (CI), stroke volume index (SVI) and pulse pressure variation (PPV) at 5 timepoints – baseline, 3 minutes at PEEP of 15 mbar, after return of PEEP to 5 mbar, while performing PLR maneuver of 3-minute duration and after return to supine position. Receiver operator characteristic (ROC) curves were used to assess predictive ability of measured parameters to assess volume responsiveness defined as PLR induced SVI increase $\geq 7\%$. *Results:* Volume responsive patients had lower baseline CVP and SVI, and higher PPV. Both responders and non-responders had a statistically significant PEEP induced drop in SVI and MAP, with an increase of PPV and CVP. During PLR, both groups demonstrated a significant increase in MAP and CVP and decrease in PPV, but only volume responders had a significant increase of CI and SVI and heart rate decrease. ROC curves were used to assess predictive ability of parameters to assess volume responsiveness, and only PPV at 5 mbar PEEP (AUC=0.88), PPV at 15 mbar PEEP (AUC=0.83) and PLR induced HR drop (AUC=0.83) may be considered reliable in clinical practice. *Conclusions:* PEEP induced hemodynamic changes do not predict volume responsiveness reliably in comparison to PPV or PLR induced HR drop. Further studies are needed in hemodynamically unstable or patients with ARDS.

Deskriptori

HEMODINAMSKI NADZOR; PPV; PEEP;
PASIVNO ODIZANJE NOGU;
PROCJENA VOLUMNOG STATUSA

SAŽETAK. *Cilj:* Kroz povijest su korišteni različite metode procjena odgovora na ekspanziju intravaskularnog volumena: statički parametri, dinamički parametri te parametri provođeni manevrima kao što su porast porast središnjeg venskog tlaka (CVP) uzrokovani povećanjem pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP) ili porast indeksa udarnog volumena srca (SVI) uzrokovani pasivnim odizanjem nogu (PLR). *Cilj* ovog istraživanja je procijeniti da li je porast CVP uzrokovani povećanjem PEEP pouzdan prediktor odgovora na nadoknadu volumena nakon velikih abdominalno kirurških zahvata. *Metode:* 50 sediranih i miorelaksiranih mehanički ventiliranih bolesnika primljениh u jedinicu intenzivne medicine nakon elektivnog abdominalno kirurškog zahvata izmjerjen je srednji arterijski tlak (MAP), frekvencija srca (HR), CVP, SVI i varijacija pulsнog tlaka (PPV) u 5 vremenskih intervala: početni, nakon 3 minute povećanja PEEP sa 5 na 15 mbar, nakon spuštanja PEEP na 5 mbar, nakon 3 minute PLR i nakon povratka nogu u vodoravan položaj. Porast SVI $\geq 7\%$ smatra se pozitivnim odgovorom na volumnu ekspanziju, a osjetljivost i specifičnost parametara procijenjena je ROC krivuljama. *Rezultati:* Volumno rezponsivni bolesnici imali su niži početni CVP i SVI i viši PPV. Obje skupine imale su statistički značajan pad SVI i MAP nakon povećanja PEEP, sa porastom PPV i CVP. Tijekom PLR obje skupine imale su značajan porast MAP i CVP i pad PPV, ali samo rezponsivni pacijenti imali su značajan porast SVI i indeksa srca (CI). Nakon provedene analize ROC krivulja Samo PPV pri 5 mbar PEEP (AUC=0.88), PPV na 15 mbar PEEP (AUC=0.83) i PLR uzrokovani pad HR (AUC=0.83) mogu se smatrati pouzdanim u kliničkoj praksi. *Zaključci:* Hemodinamske promjene uzrokovane porastom PEEP ne mogu se smatrati pouzdanima u procjeni volumnog statusa bolesnika u odnosu na PPV ili PLR inducirani pad frekvencije srca. Daljnja istraživanja potrebna su na nestabilnim bolesnicima ili bolesnicima sa ARDS.

✉ Adresa za dopisivanje:

Andrej Šribar, MD, PhD, <https://orcid.org/0000-0002-6517-9895>

Clinical department of anesthesiology, resuscitation and intensive care medicine, University hospital Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Croatia; e-mail: asribar@sfzg.hr

Introduction

Judicious intravenous fluid administration is one of the cornerstones of successful patient management in the perioperative period. Goal that anesthesiologists and critical care physicians strive to achieve is to optimize stroke volume (and subsequently cardiac output) by targeting the inflection point of the Frank-Starling curve, i.e. administer just enough fluid to sufficiently increase stroke volume while keeping the ventricular filling pressure within acceptable limits¹. Of course, stroke volume may also be increased by using inotropic drugs to increase ventricular contractility, but their use has been linked to an increase in 90-day mortality² and their use is justified only when adequate cardiac output cannot be achieved via volume expansion alone.

Excessive fluid administration is linked to tissue edema, anastomotic leakage, increase of extravascular lung water and intra-abdominal pressures and an increase in in-hospital mortality^{3,4}.

Because of all the afore mentioned reasons, various hemodynamic monitoring methods have been devised over the years to help clinicians hemodynamically stabilize the patient and assess volume responsiveness. Dynamic variables such as pulse pressure variation (PPV, measured as difference between end-inspiratory and end-expiratory pulse pressures), stroke volume variation (SVV, difference between end-inspiratory and end-expiratory stroke volume calculated by arterial waveform analysis) and respiratory cycle variation of inferior vena cava (IVC) diameter (measured with ultrasound) are more sensitive and specific than passive variables^{5–8} (such as central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure) but require specialized monitoring equipment (PPV and SVV) and may be operator dependent which might affect its reliability⁹ (ultrasound). Also, PPV and SVV are applicable only in mechanically ventilated patients with tidal volumes larger than 6–8 ml/kg and are dependent on equal duration of diastole during each heartbeat (i.e., making patients with atrial fibrillation and, depending on the used algorithm, presence of premature beats, unsuitable for such monitoring).

Fluid challenge tests performed by measurement of stroke volume change after intravenous administration of crystalloid or colloids is the most reliable method of fluid responsiveness assessment but may provoke adverse effects in non-responsive patients (with most extreme case being cardiac decompensation and pulmonary edema in patients with left heart failure). Passive leg raising maneuver (PLR) mimics exogenous fluid challenge by increasing preload for approximately 250 ml, which results with stroke volume increase in volume responsive patients of more than 10–15% if the patient was in semi-recumbent position before PLR¹⁰, or more than 7% if the patient was supine¹¹. It

must be noted that changes induced by PLR are rapid and reversible, and therefore systems that do not measure changes in stroke volume rapidly (such as thermodilution) are not as reliable as those which record instantaneous changes¹² (such as arterial waveform analysis, esophageal doppler or stroke volume calculated via echocardiography).

Positive end expiratory pressure (PEEP) is used in mechanically ventilated patients to reduce incidence of atelectotrauma, decrease shunting (especially in dependent areas of the lung) and improve oxygenation¹³. However, it also increases intrathoracic pressure and may decrease preload and subsequently stroke volume^{14,15}, especially in volume depleted patients. Because of that, PEEP induced lung-heart interactions have been suggested as an alternative, readily available and cost effective method of volume responsiveness assessment which do not need specialized monitoring equipment^{11,16}.

Goal of this study is to test the hypothesis that PEEP induced hemodynamic changes are as reliable as pulse pressure variation in discriminating between volume responsive and volume non-responsive patients.

Patients, materials, and methods

By design, this study was monocentric, prospective, and single blinded. Institutional ethics board approved the study protocol, and it was registered at www.clinicaltrials.gov with identifier NCT04191408.

50 mechanically ventilated patients older than 18 years admitted during a two month window to a mixed surgical intensive care unit (ICU) after major abdominal surgery with invasive monitoring of arterial blood pressure (radial artery) and central venous pressure (either subclavian or jugular approach) were included in this study. Patients were explained the study protocol and signed the informed consent form at anesthetic evaluation prior to surgery. Patient anonymity and data confidentiality was preserved by assigning computer randomized identification numbers.

Exclusion criteria were pregnancy, atrial fibrillation (for pulse pressure variation measurements), history of heart failure with left ventricle ejection fraction less than 50%, presence of diastolic dysfunction grade III or IV, moderate or worse chronic obstructive pulmonary disease (GOLD III or IV, forced expiratory volume during the first second < 80% of predicted value) and restrictive lung disease with total lung capacity < 80%.

At ICU admission patients were sedated with midazolam 0.1 mg/kg BW and rocuronium 0.6 mg/kg BW was used as muscle relaxant. Mechanical ventilation was initiated using volume controlled mode with decelerating flow pattern (IPPV with AutoFlow, Dräger Evita XL) with tidal volume set to 8 ml/kg ideal body weight (as calculated using the Devine formula where

$IBW_{men} = 50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} (\text{height, in} - 60)$ and $IBW_{women} = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} (\text{height, in} - 60)$), PEEP set to 5 mbar and frequency and I:E ratio set to maintain end-tidal CO_2 between 4.0 and 5.0 kPa with time of expiration > 3 respiratory constants.

Patients were supine, and before measurements took place, pressure transducers were zeroed to atmospheric pressure at mid-axillary line level. No fluid was administered before or during measurements, and none of the patients were receiving inotropes or vasopressors.

Hemodynamic measurements were performed at 5 time points: at baseline, after increasing PEEP from 5 to 15 mbar (PEEP challenge test with duration of 3 minutes), after reverting to baseline PEEP levels, while performing passive leg raise (PLR) maneuver for 3 minutes, and after reversal to supine position.

PLR was performed from supine position with a 45° angle, and stroke volume index increase ≥7% during PLR was considered cut-off value which differentiates between volume responders and non-responders, as has previously been suggested^{11,17}.

Hemodynamic parameters were measured with continuous cardiac output monitor (Nihon Kohden Vismo, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) using the minimally invasive pulse wave transit analysis algorithm with commercial name esCCO (estimated continuous cardiac output). Measured values were systolic, diastolic, and mean arterial pressures, heart rate, central venous pressure (CVP), pulse pressure variation, cardiac index (CI), and stroke volume index (SVI).

Statistical analysis

Data are presented as tables and charts. Normality of distribution was tested using Shapiro-Wilk test and continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD) for normally distributed values and median and interquartile range (IQR) for values with non-normal distribution. Independent continuous variables were tested for statistical significance using Student's t test for independent samples or Mann-Whitney U test, depending on distribution of data. Dependent continuous variables were tested for statistical significance using Student's t test for paired samples for normally distributed data and Wilcoxon rank test for data that is not normally distributed. Categorical variables were tested for statistical significance using Fisher's exact test.

Correlation between PLR induced increase in SVI and measured hemodynamic parameters was tested for statistical significance using Spearman's rank correlation coefficient (ρ).

Sensitivity and specificity were assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves, with 95% confidence intervals calculated using DeLong method. Optimal cut-off values were calculated using

Youden index. Area under the curve (AUC) higher than 0.7 is considered clinically acceptable, while AUC > 0.8 is considered excellent, as previously suggested¹⁸.

P values <0.05 were considered statistically significant. Software used for statistical analysis and data visualization was R v 3.6.1¹⁹ with pROC library²⁰, jamovi v1.1.2²¹ and JASP v0.13²².

Results

Out of 50 study participants, 19 were volume responsive, while 31 were not volume responsive.

There were no significant differences in patient age, body mass index, body surface area, ASA status, tidal volume, or mean airway pressure between groups. Patients that were non-responsive had significantly high-

TABLE 1. EPIDEMIOLOGICAL DATA AND BASELINE VENTILATION AND HEMODYNAMIC DATA, STUDENT'S T TEST FOR INDEPENDENT SAMPLES OR MANN WHITNEY U TEST, DEPENDING ON DISTRIBUTION OF DATA. FISHER'S EXACT TEST FOR CONTINGENCY TABLES.

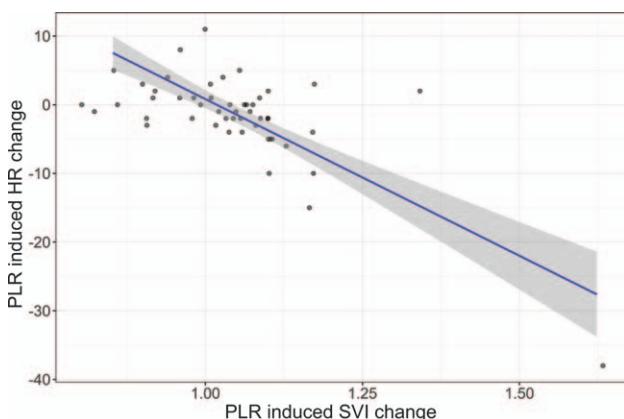
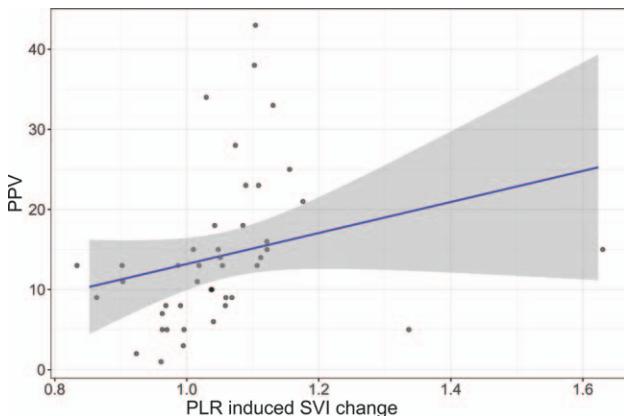
	Responder	Non-responder	p
ASA	3 (3–3)	3 (3–3)	0.391
Age (y)	63 (60–73)	67 (60–74)	0.555
Gender (female/male)	9/10	10/21	0.372
BMI (kg/m^2)	27.1 ± 3.8	28.3 ± 4.4	0.334
BSA (m^2)	1.9 ± 0.2	2.0 ± 0.4	0.583
Mean airway pressure (mbar)	9.6 ± 1.2	9.8 ± 1.3	0.279
Tidal volume (ml)	514 ± 87	511 ± 83	0.921
Baseline MAP (mmHg)	90 ± 16	97 ± 17	0.210
Baseline HR (bpm)	82 (67–95)	74 (60–88)	0.142
Baseline CI ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	2.9 ± 0.7	3 ± 0.8	0.593
Baseline SVI ($\text{ml}/\text{b}/\text{m}^2$)	36 ± 9	41 ± 7	0.035
Baseline PPV (%)	17 (12–21)	7 (5–11)	<.001
Baseline CVP (mmHg)	9.2 ± 2.9	11.1 ± 3.6	0.049

TABLE 2. HEMODYNAMIC CHANGES AT 15 MBAR PEEP CHALLENGE (P VALUES COMPARED TO BASELINE AT PEEP OF 5 MBAR) – STUDENT'S T TEST FOR PAIRED SAMPLES OR WILCOXON RANK TEST, DEPENDING ON DISTRIBUTION OF DATA.

	Responder	Non-responder	p_{respon}	$p_{non-res}$
MAP (mmHg)	82 ± 18	92 ± 18	<.001	0.004
HR (bpm)	83 (68–100)	74 (61–86)	0.10	0.925
CI ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.7	0.20	0.053
SVI ($\text{ml}/\text{b}/\text{m}^2$)	35 ± 9	40 ± 8	0.002	0.039
PPV (%)	22 (16–26)	11 (7–14)	<.001	0.002
CVP (mmHg)	13 ± 2.6	14.4 ± 3.6	<.001	<.001

TABLE 3. HEMODYNAMIC CHANGES BEFORE AND DURING PLR MANOUVRE – STUDENT'S T TEST FOR PAIRED SAMPLES OR WILCOXON RANK TEST, DEPENDING ON DISTRIBUTION OF DATA

	Responder			Non-responder		
	Before	During	p	Before	During	p
MAP (mmHg)	84 (78–94)	88 (84–102)	<.001	95.8 ± 17.9	100.2 ± 17.4	<.001
HR (bpm)	79 (68–99)	71 (66–88)	0.001	69 (62–90)	73 (62–90)	0.113
CI (l/min/m ²)	2.7 (2.3–3.2)	2.9 (2.5–3.3)	<.001	3.0 ± 0.8	3.0 ± 0.8	0.274
SVI (ml/b/m ²)	35 (29–39)	38 (34–43)	<.001	42 (36–46)	42 (37–45)	0.329
PPV (%)	20.7 ± 9.8	18.3 ± 11.8	0.048	9 (6–13)	12 (11–14)	0.012
CVP (mmHg)	9 (8–11)	11 (8–12)	0.002	11 (10–13)	12 (10–14)	<.001

FIGURE 1. SCATTER PLOT SHOWING CORRELATION BETWEEN PLR INDUCED HR CHANGE AND PLR INDUCED SVI CHANGE (SPEARMAN'S RANK CORRELATION TEST, $\rho=-0.62$, $P < .001$)FIGURE 2. SCATTER PLOT SHOWING CORRELATION BETWEEN PPV AT 5 MBAR PEEP AND PLR INDUCED SVI CHANGE (SPEARMAN'S RANK CORRELATION TEST, $\rho=0.63$, $P < .001$)

er CVP and SVI and lower PPV compared to responders. There were no statistically significant differences in other hemodynamic parameters (MAP, HR, CI) between groups (Table 1).

During PEEP challenge, both groups had a statistically significant drop in SVI and MAP, coupled with an increase of PPV and CVP. There were no statistically significant changes in CI and HR values (Table 2).

TABLE 4. PREDICTIVE VALUE OF CVP, PPV, PEEP INDUCED CHANGE IN CVP, PEEP INDUCED CHANGE IN HR, PEEP INDUCED CHANGE IN MAP, PLR INDUCED CHANGE IN CVP, PLR INDUCED CHANGE IN HR AND PLR INDUCED CHANGE IN MAP IN ASSESSING VOLUME RESPONSIVENESS.

Parameter	AUC (95%CI)	Cut-off (sens%, spec%)
CVP	70.2 (55.2–85.2)	10 mmHg (52.6, 77.4)
PPV	88.3 (76.8–99.9)	14% (83.3, 88.0)
PEEP _{CVP}	57.6 (42.4–72.9)	+3 mmHg (94.1, 16.1)
PEEP _{HR}	56.9 (40.5–73.2)	-1 bpm (42.1, 74.2)
PEEP _{MAP}	66.8 (50.9–82.7)	-7 mmHg (52.7, 80.7)
PEEP _{PPV}	82.8 (70.7–95.0)	18% (72.2, 89.3)
PLR _{CVP}	49.5 (32.9–66.0)	+3 mmHg (10.5, 100)
PLR _{HR}	83.2 (70.9–95.5)	-2 bpm (78.9, 77.4)
PLR _{MAP}	58.2 (42.1–74.2)	+2 mmHg (89.5, 32.3)

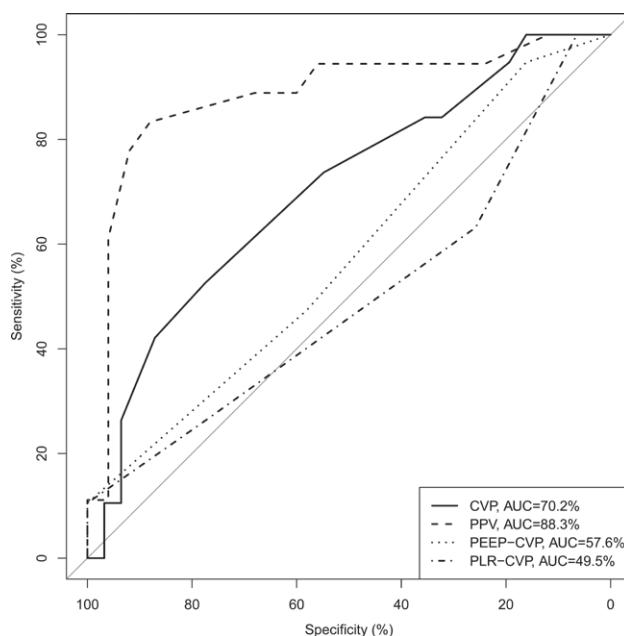


FIGURE 3. ROC CURVES DEPICTING SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF PEEP INDUCED CHANGE IN CVP, CVP WHILE PERFORMING PLR, ABSOLUTE VALUE OF CVP AND PPV IN PREDICTING PLR INDUCED INCREASE OF SVI OF MORE THAN 7%.

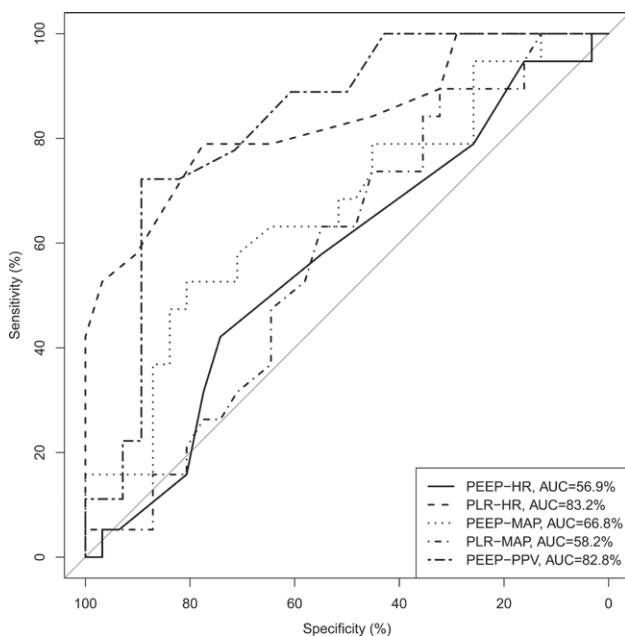


FIGURE 4. ROC CURVES DEPICTING SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF PEEP INDUCED CHANGES IN MAP, PPV AND HR AND PLR INDUCED CHANGES IN HR AND MAP IN PREDICTING PLR INDUCED INCREASE OF SVI OF MORE THAN 7%.

Both responders and non-responders showed a statistically significant increase of MAP, CVP and decrease of PPV during PLR, but only volume responsive patients had a significant increase of CI and SVI (Table 3).

Only PLR induced drop in HR ($p=-0.62$, $p<.001$) and PPV at both PEEP levels (5 mbar $p=0.63$, $p<.001$; 15 mbar $p=0.52$, $p<.001$) showed moderate but statistically significant correlation to PLR induced SVI increase (Figures 1 and 2).

Only PPV at baseline PEEP, PPV during PEEP challenge and PLR induced drop in HR showed AUC higher than 0.8 (88.3%, 82.8%, and 83.2% respectively), while CVP during PLR showed worst predictive value in assessing volume responsiveness (AUC 49.5%) – table 4 and figures 3 and 4.

Discussion

Results of this study suggest that in our cohort of patients PEEP induced hemodynamic changes are not as reliable as PPV in predicting volume responsiveness in fully sedated mechanically ventilated patients after major abdominal surgery.

Compared to a similar study performed on 20 cardiac surgery patients by Geerts and al¹¹ which showed outstanding reliability of PEEP induced change in CVP to predict volume responsiveness (AUC for CVP_{PEEP} of 0.99, SVV of 0.90 and CVP of 0.85), there were certain differences in study participants and protocol. In this study, volume responsiveness was assessed by measuring changes in SVI in contrast to changes in CO which

were used in the mentioned study. Due to baroreceptor reflex, rapid volume expansion and increase of arterial pressure cause a drop in heartrate (and subsequently increase of SVI, calculated by dividing CI by heartrate) which was also present in our patients which were volume responsive compared to those that were not. Also, while PAC is still widely used in hemodynamic monitoring, it is an intermittent technique (including continuous cardiac output monitors which calculate averages) and its ability to capture rapid changes in CO or SV, is not as good as those provided by continuous arterial waveform analysis²³ or esCCO which was used in our study. It must be noted that none of the patients included in this study received vasoactive drugs, and none of them had confounders which might affect airway pressure effect on hemodynamics – chest drains or opened pleura (which is usually done when performing interior mammary artery graft preparation for coronary artery bypass graft surgery). These reasons might explain different obtained results. Also, in that study, dynamic parameter measured to assess volume responsiveness was SVV, compared to PPV which we used, but these two methods are equally reliable (AUC of 0.87 for SVV vs 0.86 for PPV, as reported by Cannesson et al⁵) and should not affect interpretation of results. Our patients were also ventilated with lower tidal volumes (8 ml/PBW compared to 8 ml/kg actual body weight) due to ethical board requirements and implemented policy of lung protective ventilation²⁴, but even with these lower tidal volumes, we found that PPV was as sensitive and specific as with higher tidal volumes used in other studies^{5,7}. We also found that PPV has acceptable reliability (AUC 0.83) to predict fluid responsiveness in patients that are ventilated with higher (15mbar) levels of PEEP, contrary to variation of IVC diameter which has excellent AUC (0.88) for patients that are ventilated with PEEP levels < 5 mbar and TV > 8 ml/kg but much lower AUC (0.70) for patients that are ventilated with PEEP levels > 5mbar and TV < 8ml/kg, as reported by Si et al⁸.

This finding suggests that PPV may be used to guide fluid administration in patients with ARDS that are ventilated using lower tidal volumes, but further studies are needed to confirm these results in ARDS patients which have lower respiratory system compliance compared to our cohort of patients.

In this study we also found that heart rate drop during PLR is present in volume responsive patients, and that it has much higher AUC compared to PEEP induced change of CVP or absolute CVP value before PLR. However, its clinical usefulness in hemodynamically unstable patients (such as those in septic or hemorrhagic shock) is questionable because these patients are usually administered high doses of vasoactive drugs

(mostly catecholamines) which might cause tachycardia due to beta adrenergic agonistic mechanism of action which most of them possess.

Since no special equipment is needed to measure PLR induced changes in heart rate drop, its clinical utility when appropriate hemodynamic monitoring equipment is not available should not be ignored, especially when limited resources are available. Of course, the fact that all the test subjects were hemodynamically stable and were not receiving any vasoactive drugs must be considered when interpreting the obtained results. Similar inexpensive and readily available methods to predict volume responsiveness during PLR maneuver are plethysmographic changes during PLR²⁵ and change of pulse pressure²⁶.

There were certain limitations of this study. Pulse wave transit time analysis cardiac output measurement method (*esCCO*) which was used to perform hemodynamic measurements due to financial constraints is not as accurate in its trending ability of CO changes compared to arterial waveform analysis algorithms (such as Edwards Lifesciences *FloTrac*), although there is contrasting published data regarding clinical utility of *esCCO*^{27,28}. One other conditional limitation is the fact that the patients were hemodynamically stable and without significant cardiac or pulmonary comorbidities, so further studies are needed to further determine clinical utility of these methods.

Conclusion

Results of this study suggest that PEEP induced changes in HR, CVP and MAP are not reliable predictors of volume responsiveness after major abdominal surgery in comparison to pulse pressure variation or PLR induced drop in heart rate.

It must be noted that these patients were hemodynamically stable at baseline, and that in clinical practice, even if a patient is volume responsive, fluid loading is not necessary if the patient is hemodynamically stable. Further studies are needed in hemodynamically unstable and/or patients with ARDS.

REFERENCES

1. Delicce AV, Makaryus AN. Physiology, Frank Starling Law. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470295/>
2. Wilkman E, Kaukonen K-M, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock: Inotropes and mortality in septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013 Apr;57(4):431–42.
3. Glatz T, Kulemann B, Marjanovic G, Bregenzer S, Makowiec F, Hoeppner J. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients. *BMC Surg* [Internet]. 2017 Jan 13 [cited 2020 Jun 30];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237209/>
4. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012 Jul 5;2(Suppl 1):S1.
5. Cannesson M, Musard H, Desebbe O, Boucau C, Simon R, Hénaine R, et al. The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2009 Feb; 108(2):513–7.
6. Ganter MT, Geisen M, Hartnack S, Dzemali O, Hofer CK. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients: the performance of seven different functional hemodynamic parameters. *BMC Anesthesiology.* 2018 May 22;18(1):55.
7. Kim KM, Gwak MS, Choi SJ, Kim MH, Park MH, Heo BY. Pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness in patients undergoing carotid endarterectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Sep;65(3):237–43.
8. Si X, Xu H, Liu Z, Wu J, Cao D, Chen J, et al. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients? A Systematic Review and Meta-analysis: *Anesthesia & Analgesia.* 2018 Nov;127(5):1157–64.
9. Millington SJ. Ultrasound assessment of the inferior vena cava for fluid responsiveness: easy, fun, but unlikely to be helpful. *Can J Anesth/J Can Anesth.* 2019 Jun 1;66(6):633–8.
10. Cooke K, Sharvill R, Sondergaard S, Aneman A. Volume responsiveness assessed by passive leg raising and a fluid challenge: a critical review focused on mean systemic filling pressure. *Anaesthesia.* 2018 Mar 1;73(3):313–22.
11. Geerts BF, Aarts LPHJ, Groeneveld AB, Jansen JRC. Predicting cardiac output responses to passive leg raising by a PEEP-induced increase in central venous pressure, in cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia.* 2011 Aug;107(2):150–6.
12. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Critical Care.* 2015 Jan 14;19(1):18.
13. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):327–36.
14. Erlandsson K, Odensjöd H, Lundin S, Stenqvist O. Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Aug;50(7):833–9.
15. Mahmood SS, Pinsky MR. Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Jun 30];6(18). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186561/>
16. Ali A, Aygun E, Abdullah T, Bolsoy-Deveci S, Orhan-Sungur M, Canbaz M, et al. A challenge with 5 cmH₂O of positive end-expiratory pressure predicts fluid responsiveness in neurosurgery patients with protective ventilation: an observational study. *Minerva Anestesiologica.* 2019 Jun 17;
17. Jabot J, Teboul J-L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):85–90.

18. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010 Sep 1;5(9):1315–6.
19. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; Available from: <https://www.R-project.org/>
20. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Dec;12(1):77.
21. The jamovi project. jamovi, www.jamovi.org [Internet]. 2019. Available from: www.jamovi.org
22. JASP [Internet]. JASP Team; 2020. Available from: <https://jasp-stats.org>
23. Marik PE. Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Ann Intensive Care*. 2013 Nov 28;3:38.
24. O’Gara B, Talmor D. Perioperative lung protective ventilation. *BMJ*. 2018 Sep 10;k3030.
25. Beurton A, Teboul J-L, Gavelli F, Gonzalez FA, Girootto V, Galarza L, et al. The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen saturation signal in critically ill patients. *Critical Care*. 2019 Jan 18;23(1):19.
26. Boulain T, Achard J-M, Teboul J-L, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP Induced by Passive Leg Raising Predict Response to Fluid Loading in Critically Ill Patients. *Chest*. 2002 Apr 1;121(4):1245–52.
27. Terada T, Oiwa A, Maemura Y, Robert S, Kessoku S, Ochiai R. Comparison of the ability of two continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output: estimated continuous cardiac output measured by modified pulse wave transit time and an arterial pulse contour-based cardiac output device. *J Clin Monit Comput*. 2016 Oct;30(5):621–7.
28. Suzuki T, Suzuki Y, Okuda J, Minoshima R, Misonoo Y, Ueda T, et al. Cardiac output and stroke volume variation measured by the pulse wave transit time method: a comparison with an arterial pressure-based cardiac output system. *J Clin Monit Comput*. 2019 Jun;33(3):385–92.



Nutritivna potpora u Jedinicama intenzivne medicine Vrijeme za personalizaciju?

Nutritional support in Intensive Care Units Time for personalization?

Mirjana Lončarić – Katušin¹ Dorian Ovčar¹, Antonio Žilić¹

¹ Odjel za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Karlovac, Karlovac, Hrvatska

Deskriptori

KRITIČNO OBOLJELI;
JEDINICA INTENZIVNE MEDICINE;
NUTRITIVNA POTPORA

SAŽETAK. Klinička prehrana je važan dio intenzivne skrbi. Nutritivni status ima prognostičku vrijednost u kritično oboljelih pacijenata. Prehrana u jedinici intenzivne medicine je složena terapija koja zahtjeva interdisciplinarni pristup i česte ponovne provjere. Optimalnu nutritivnu terapiju potrebno je primjenjivati tijekom kritične bolesti, nakon otpusta s odjela intenzivne medicine te nakon otpusta iz bolnice. Nutritivne potrebe se mijenjaju ovisno o fazi kritične bolesti te je stoga uvijek potrebno upotrijebiti individualni pristup pacijentu. Pacijenti u jedinicama intenzivne medicine su heterogena skupina i generalizirane preporuke se ne mogu primjeniti na svakog pacijenta. Personaliziranu nutritivnu terapiju je potrebno propisati i pratiti. Upotreba definirane strategije praćenja je sljedeći korak prema individualizaciji nutritivne terapije.

Descriptors

Critical illness;
Intensive care unit;
Nutrition support

SUMMARY. Clinical nutrition is an important part of critical care. Nutritional status has prognostic impact in the critically ill. Nutrition in the ICU is a complex therapy requiring an interdisciplinary approach and frequent reevaluation. Optimal nutrition therapy should be provided during critical illness, after intensive care unit (ICU) discharge, and following hospital discharge. Nutritional requirements will vary according to the phase of critical illness and an individualized approach should always be used. ICU patients are a heterogeneous group and generalized recommendation for every patient cannot be suggested. Personalized nutrition therapy should be prescribed and monitored. The use of a defined monitoring strategy is the next step to individualisation of nutritional therapy.

Heterogenost populacije u Jedinicama intenzivne medicine (JIM) proizlazi iz niz razlicitosti pacijenata poput etiologije osnovne bolesti, težine višestrukog zatajenja organa, genetske i metaboličke heterogenosti.

Stoga se u eri personalizirane i precizne medicine nameće potreba odmicanja od liječenja sindroma poput sepse ili akutnog respiratornog distres sindroma, a da se pri tome koristi iste preporuke i terapijski pristup za sve pacijente. Većina istraživanja iz kojih proizlaze preporuke za kliničare u svakodnevnoj kliničkoj praksi uključuju izrazito heterogenu populaciju, tako konačni terapijski cilj kod pojedinog pacijenta može biti promašen.

Stoga personalizirani medicinski pristup stvara jedinstveni pristup svakom pojedinom pacijentu uvažavajući osnovnu bolest, pridružene bolesti, ali i promjenu potreba bolesnika kroz vrijeme sa ciljem učinkovitijeg terapijskog pristupa i boljeg ishoda liječenja.¹

Promatrajući personalizirani terapijski pristup u užem smislu kod kritično oboljelog on treba obuhvatiti poznavanje i procjenu fizioloških rezervi oboljelog kao osnovu za odgovor na stres kritične bolesti i terapijski postupak. Ovo zahtjeva tijekom vremena praćenje organa i organskih sustava putem fizioloških varijabli radi preciznijeg terapijskog pristupa i evaluacije njegove učinkovitosti.²

Personalizirana nutritivna potpora polazi od osnovnog koncepta personalizirane medicine da jedna veličina ne odgovara svima uzimajući u obzir značaj inter-individualne razlike u odgovoru na nju. Stoga ovakav personalizirani pristup prilagođava prehrambene preporuke specifičnim biološkim zahtjevima na temelju zdravstvenog statusa i terapijskih ciljeva.³

Tijekom liječenja kritično oboljelih optimalizacija prehrane jedan je od bitnih dijelova multimodalne intervencije sa ciljem poboljšanja ishoda liječenja i izbjegavanja nastanka takozvane stečene slabosti u JIM-u (acquired weakness). Stoga je ovu optimalizaciju neophodno provoditi kako za vrijeme liječenja u JIM-u, tako i po otpustu iz njega.⁴

Kritično oboljeli – moguće točke personalizacije nutritivne potpore

Nutritivna potpora u JIM-u počiva na smjernicama koje nastoje dati kliničaru odgovor kako optimalizirati

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Mirjana Lončarić – Katušin, prim.dr. med.;
<https://orcid.org/0000-0002-3491-4885>

Odjel za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Opća bolnica Karlovac. Andrije Štamara 3. 47 000 Karlovac;
e-pošta: mirjanakatusin52@gmail.com

nutritivnu potporu u kliničkoj praksi. Sukladno dostupnim istraživanjima smjernice se obnavljaju. Stoga implementacija u kliničku praksu smjernica Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN*), kao i Američkog društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition – ASPEN*) u smislu personalizacije predstavljaju kliničarima izazov.^{5,6,7}

Uz smjernice ipak postoji stalna potreba donošenje praktičnih odluka, koje usmjeravaju kliničara kako upravljati prehranom u različitim fazama kritične bolesti.^{8,9}

Osnovna načela nutritivne potpore kritično oboljelih započinje odabirom obzirom na fazu kritične bolesti i energetske potrebe, primarnu bolest, prisutne komorbiditete, te prema primarno zahvaćenom organskom sustavu (grupacija bolesnika). Ova osnovna načela zahtijevaju obavezno provođenje takozvanih bazičnih principa: redoviti probir na malnutriciju, monitoring stanja uhranjenosti, energetskih i protein-skih potreba uz individualnu prilagodbu potpore sukladno trenutačnom kliničkom stanju kritično oboljelog. Rana enteralna prehrana sa standardnom formulom preferira se kod gotovo svih kritično bolesnih pacijenata. Dodavanje parenteralne prehrane i mikronutrijenata treba razmotriti pojedinačno.¹⁰

Povezanost kritične bolesti sa metaboličkim odgovorom na stres, uz razumijevanje dinamičkog odnosa energetske potrošnje i unešenih izvora energije kroz stres fazu, anaboličku i kataboličku fazu daje osnovu izbjegavanja prekomjernog (engl. overfeeding) unosa energije u ranoj, odnosno energetskog deficitu (engl. underfeeding) u kasnoj fazi kritične bolesti.¹¹

Stoga jedan od prvih koraka personalizacije predstavlja prilagodba energetskog unosa fazi kritične bolesti oboljelog.

Procjena nutritivnog statusa kritično oboljelog dostupnim alatima kod primitka, tijekom boravka i otpusta iz JIM-a omogućava probir onih sa promijenjenim nutritivnim statusom i stoga potrebom individualizacije nutritivne potpore. Kombinacija kliničke procjene i uporaba validiranog alata za probir na malnutriciju neophodna je svim u svim fazama kritične bolesti. Kod procjene pothranjenosti u obzir treba uzeti tjelesnu masu, ali i gubitak skeletne mišićne mase, pa prilikom probira bolesnika u obzir treba uzeti i bolesnike sa prekomjernom tjelesnom težinom. Kod pothranjenih bolesnika valja započeti ranu nutritivnu potporu, izbjegći povećanje duga za mikronutrijentima. Ukoliko enteralni unos nije moguć, primjenjuje se rana hipokalorična parenteralna prehrana (75% kalorijskog cilja, protein $\geq 1 \text{ g/kg/d}$).

Kod pretih bolesnika valja primijeniti hipokaloriju prehranu, kod prilagođene težine s visokim udje-

lom proteina, te niže kalorični pristup kako bi se izbjegla hiperalimentacija ili mišićni katabolizam.⁸

Alati za procjenu nutritivnog rizika neizostavni su dio na putu personalizacije kao osnova probira nutritivnog statusa. Pri tome se koristi NRS – 2002 (Nutrition Risk Screening) kao validirani alat, u predikciji rizika malnutricije. Pomoću njega bolesnike kategoriziramo u tri grupe. One niskog rizika, grupu u opasnosti od razvoja malnutricije sa potrebom stvaranja plana nutritivne potrebe, te grupu visokog rizika koja zahtjeva ranu intervenciju.¹²

Kod kritično oboljelih kod kojih je dijagnosticiran nutritivni rizik koristi se NUTRIC score (Nutrition Risk in the Critically Ill) za opsežniju procjenu nutritivnog statusa, u smislu identifikacije onih bolesnika koji će imati korist od nutritivne potpore. Kliničar dobiva jasnou poveznicu između visine rizika i 28-dnevнog mortaliteta kritično oboljelih.¹³

Sa ciljem terapijskog uspjeha dijagnostika sindroma ponovnog hranjenja je neophodna. Sindrom ponovnog hranjenja (refeeding sindrom – RFS) podrazumijeva kliničke i patofiziološke promjene koje nastaju kao posljedica ponovnog uvođenja prehrane nakon razdoblja gladovanja. Kontrola fosfata, odnosno hipofosfatemija od 0,65 mmol/l unutar 72 h nakon početka nutricijske terapije ili pad fosfata za 0,16 mmol/l najučinkovitija su dijagnostika. Terapijski se savjetuje ograničiti kalorijski unos na 500 kcal/dan ili manje od 50% cilja tijekom 2–3 dana, što rezultira smanjenjem smrtnosti zbog RFS-a.¹⁴

Personalizacija nutritivne potpore zahtjeva monitoring kritično oboljelih tijekom provođenja iste. Pri tome se kao imperativ nameće korištenje Standardnih operativnih procedura (SOP) sa ciljem pružanje učinkovite potpore uz minimalizaciju mogućih neželjenih događaja, prije svega kroz njihovu prevenciju i rano otkrivanje.¹⁵

U svom bazičnom obliku ovo monitoriranje bi trebalo obuhvatiti:

- klinički monitoring (povraćanje, regurgitacija, distenzija abdomena, stolica, gastrointestinalna retencija, mjerjenje rezidualnog želučanog volumena i intraabdominalnog tlaka, dijagnostika disfagije),
- Monitoring dostavljenih nutrijenata (volumen, energija, proteini),
- Monitoring laboratorijskih varijabli (glukoza u krvi, inzulinski režim, fosfat, kalij, natrij, kloride, magnezij, testove jetrene funkcije, ureju, albumin i prealbumin).

Kako bi se više približili personalizaciji nastoji se jasno definirati pojam biomarkera i njihove uloge u prehrani kritično oboljelih. Biomarkeri bi trebali predviđjeti veličinu, kinetiku i heterogenost metaboličkih odgovora na nutritivnu potporu, riješiti ključna pita-

nja u vezi s dozom, vremenom i hranjivim supstratima koji se koriste. Stoga se oni mogu koristiti za odabir pacijenata s visokim rizikom od štetnog kliničkog ishoda ako prehrambene potrebe nisu zadovoljene (prognostički) ili onih koji predviđaju korisne odgovore na prehrambenu potporu (prediktivni).¹⁶

Potreba za personalizacijom i donošenjem brze i što preciznije kliničke odluke uz krevet bolesnika, a sukladno dinamici, fazama kritične bolesti dovela je do razvoja novog personaliziranog monitoringa nutritivne potpore kritično oboljelih. Tako se razvijaju uređaji za brzu dijagnozu malnutricije, odnosno kontinuiranu praćenje energetskih potreba kritično oboljelog. U tom smislu izdvajaju se ultrazvuk mišića i masa nemasnog tkiva dobivena abdominalnom kompjuterizirnom tomografijom koje su usmjerene na mišićnu masu.

Mišićna masa kao novi inovativni marker malnutricije procijenjena ultrazvukom daje uvid u intramuskularni sadržaj glikogena (intramuscular glycogen content – IMGC), intramuskularno masno tkivo (intramuscular Adipose Tissue-(IMAT) i veličinu mišića (muscle size – MS).¹⁷

Analiza slike kompjuterizirnom tomografijom u području abdomena (L3.) mjeri površinu presjek mišića i određuje kvalitetu (gustoću) mišića.¹⁸

Spektroskopskom segmentalnom bioelektričnom impedancicom mjeri se masa bez masti (kg) i fazni kut (50 kHz). Ukupna tjelesna voda, postotak tjelesne masti i masa bez masti procjenjuju se pomoću regresijskih jednadžbi. Bioelektrična impedanca analizom vektora omogućava kliničaru vizualnu interpretaciju kliničkih podataka.¹⁹

U smislu personalizacije mjerjenje i procjena energetske potrošnje treba sa prediktivnih jednadžbi biti preusmjereni prema indirektnoj kalorimetriji (Indirect calorimetry – IC). Razlozi netočnih rezultata prediktivnih jednadžbi u odnosu na indirektnu kalorimetriju leže u individualnoj heterogenosti pacijenata u metaboličkom odgovoru na kritičnu bolest, različitom sastavu tijela, kao i promjenama u liječenju tijekom vremena koje utječu na metabolizam (operacija, bol, sedacija, febrilitet).²⁰ Indirektnom kalorimetrijom mjeri se kontinuirano i neinvazivno plućna izmjena plinova, potrošnje O₂ (Oxygen consumption – VO₂) i proizvodnja CO₂ (Carbon dioxide production – VCO₂), a izračunom se dobije respiracijski kvocijent (Respiratory quotient – RQ) potrošnja (gubitak) energije (energy expenditure – EE).

Nova generacija uređaja (Baxter i COSMED) omogućuje primjenu indirektnog kalorimetrije i kod bolesnika na spontanoj respiraciji, viših inspiratornih koncentracija O₂ ($\leq 70\%$), te primjenu viših razina pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (positive end expiratory pressure – PEEP), < 16 mmHg.²¹

Personalizirani algoritam prehrane u JIM-u vođen IC-om u idealnom slučaju preporuča njenu primjenu 2–3 puta tjedno ili kod značajnih promjena kliničkog statusa kritično oboljelog.²²

Zaključak

Tijekom liječenja kritično oboljelih optimalizacija nutritivne potpore jedan je od bitnih dijelova multimodalne intervencije sa ciljem poboljšanja ishoda liječenja. Personalizaciju nutritivne potpore treba provoditi u svim fazama kritične bolesti sukladno preporukama, uz maksimalnu prilagodbu istih individualnim potrebama pacijenata koristeći raspoloživi monitoring nutritivne potpore.

LITERATURA

1. Vincent JL. The coming era of precision medicine for intensive care. Crit Care. 2017 Dec 28;21(3):314.
2. Ince C. Personalized physiological medicine. Crit Care. 2017 Dec 28;21(Suppl 3):308
3. Bush CL, Blumberg JB, El-Sohemy A, et al. Toward the Definition of Personalized Nutrition: A Proposal by The American Nutrition Association. J Am Coll Nutr. 2020 Jan;39(1):5–15.
4. Stoppe, C., Preiser, JC. & Heyland, D. How to achieve nutrition goals by actual nutrition guidelines. Crit Care. 2019 Jun 13;23(1):216.
5. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Society of Critical Care Medicine; American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Crit Care Med. 2016 Feb;44(2):390–438.
6. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 Jan;46(1):12–41.
7. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Caesaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):48–79.
8. Lambell KJ, Taticu-Babet OA, Chapple LA, Gantner D, Ridley EJ. Nutrition therapy in critical illness: a review of the literature for clinicians. Crit Care. 2020 Feb 4;24(1):35.
9. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. Crit Care. 2019 Nov 21;23(1):368.
10. Hill A, Elke G, Weimann A. Nutrition in the Intensive Care Unit-A Narrative Review. Nutrients. 2021 Aug 19;13(8):2851.
11. Oshima T, Hiesmayr M, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU setting: need for a shift in utilization. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016 Mar;19(2):144–50.
12. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003 Jun;22(3):321–36.
13. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy:

- the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care.* 2011;15(6):R268.
14. *van Zanten AR.* Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respir Med.* 2015 Dec;3(12):904–5
 15. *Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, et al.* Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):584–93.
 16. *Stoppe C, Wendt S, Mehta NM, Compher C, Preiser JC, Heyland DK, et al.* Biomarkers in critical care nutrition. *Crit Care.* 2020 Aug 12;24(1):499.
 17. *van Ruijven IM, Stapel SN, Molinger J, Weijns PJM.* Monitoring muscle mass using ultrasound: a key role in critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2021 Aug 1;27(4):354–60.
 18. *Narayan SK, Gudivada KK, Krishna B.* Assessment of Nutritional Status in the Critically Ill. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Sep;24(Suppl 4):S152–S156.
 19. *Moonen HPFX, Van Zanten ARH.* Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2021 Aug 1;27(4):344–53.
 20. *Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M, et al.* Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):651–62.
 21. *Delsoglio M, Dupertuis YM, Oshima T, van der Plas M, Pichard C.* Evaluation of the accuracy and precision of a new generation indirect calorimeter in canopy dilution mode. *Clin Nutr.* 2020 Jun;39(6):1927–34.
 22. *Wischmeyer PE, Molinger J, Haines K.* Point-Counterpoint: Indirect Calorimetry Is Essential for Optimal Nutrition Therapy in the Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract.* 2021 Apr; 36(2):275–81.



Primjena lidokaina i ketamina u abdominalnoj kirurgiji

The use of lidocaine and ketamine in the setting of abdominal surgery

Helena Ostović^{1,2} Brankica Šimac³, Jasmina Peršec^{1,4}

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

² Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁴ Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

ABDOMEN; KETAMIN; LIDOKAIN;
OPERACIJA; POSLJEOPERACIJSKA BOL

SAŽETAK. Operacijski zahvati u abdominalnoj kirurgiji pripadaju među najčešće izvođene kirurške zahvate. Praćeni su intestinalnim, intraperitonealnim i izraženim sistemskim upalnim odgovorom s akutnom posljeoperacijskom bolji i rizikom nastanka posljeoperacijskog ileusa. Intenzitet upalnog odgovora, kao posljedice kirurškog stresa, proporcionalan je opsegu kirurške ozljede tkiva, jačini posljeoperacijske boli i razvoju posljeoperacijskih komplikacija. Stoga, za oporavak ovih bolesnika, neophodna je učinkovita analgezija uz smanjenu upotrebu opioida i što ranije povratak gastrointestinalne funkcije. Dokazano je da perioperacijske intravenske infuzije lidokaina i ketamina imaju potencijalni imunomodulacijski učinak na kirurški stresni odgovor, poboljšavaju kvalitetu kontrole boli i utječu na gastrointestinalni motilitet. Intravenski primijenjen, lidokain ima protuupalni učinak uz prokinetička, analgetika i antihiperalgetika svojstva. Smanjuje razine interleukina (IL-6, IL-8), C3a komponente komplementa i antagonista receptora IL-1 (IL-1ra) u serumu. Pokazalo se da najbolje djelovanje ima kod velikih kolorektalnih operacija zbog bolje kontrole posljeoperacijske analgezije, smanjenja incidencije posljeoperacijskog ileusa i unaprjeđenja kliničkih ishoda ubrzanog oporavka nakon operacijskog zahvata (ERAS). Ketamin protuupalni učinak ostvaruje u subanestesijskim dozama, djelujući direktno na imunološki sustav i indirektno kao analgetik. Izravno djelovanje ostvaruje smanjujući razine C-reaktivnog proteina (CRP) i IL-6 u serumu i inhibicijom nuklearnog faktora- κ B (NF- κ B) i aktivatora proteina 1 (AP-1) koji reguliraju transkripciju gena odgovornih za produkciju proupatnih čimbenika. Djelujući kao analgetik, ketamin potencira analgeziju s opioidima uz smanjenje ukupne potrošnje opioida. Standardni postupak liječenja u abdominalnoj kirurgiji podrazumijeva korištenje minimalno invazivne kirurške tehnike i ERAS protokola s naglaskom na multimodalnu analgeziju. Lidokain i ketamin čine korisnu adjuvantnu terapiju opioidima, a budući da su jefitini i dugo etabirani lijekovi u anesteziološkoj praksi, jednostavno ih je klinički implementirati.

Descriptors

ABDOMEN; KETAMINE; LIDOCANE;
POSTOPERATIVE PAIN; SURGERY

SUMMARY. Abdominal surgeries are among the most commonly performed surgical operations. They are accompanied by intestinal, intraperitoneal and an exaggerated systemic inflammatory response with acute postoperative pain and risk of postoperative ileus. The intensity of the inflammatory response, as a consequence of surgical stress, is proportional to the extent of surgical tissue injury, severity of postoperative pain and development of postoperative complications. Therefore, effective analgesia with reduced opioid use and early restoration of gastrointestinal function is necessary for the recovery of these patients. It has been shown that perioperative intravenous infusions of lidocaine and ketamine have a potential immunomodulatory effect on the surgical stress response, improve the quality of pain control, and influence gastrointestinal motility. Intravenous lidocaine has an anti-inflammatory effect with prokinetic, analgesic and antihyperalgesic properties. Its use reduces serum levels of interleukins (IL-6, IL-8), complement component C3a and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra). The best effect of lidocaine has been shown in major colorectal surgeries, due to improved control of postoperative analgesia, decreased incidence of postoperative ileus and improvement of clinical outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS). Ketamine exerts an anti-inflammatory effect at subanesthetic doses, acting directly on the immune system and indirectly as an analgesic. Direct action is mediated through reduction of serum levels of C-reactive protein (CRP) and IL-6 and inhibition of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and activator protein 1 (AP-1), which regulate the transcription of genes responsible for production of proinflammatory mediators. Acting as an analgesic, ketamine causes potentiation of opioid analgesia with reduced opioid consumption. Standard treatment procedure in abdominal surgery involves the use of minimally invasive surgical technique and ERAS protocol with an emphasis on multimodal analgesia. Lidocaine and ketamine provide useful adjuvant therapy to opioids, and since they are cheap and long-established drugs in anesthesia practice, it is easy to implement them clinically.

Rad je napravljen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

✉ Adresa za dopisivanje:

Helena Ostović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-4521-4366>

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb; e-pošta: helenaostovic@gmail.com

Operacijski zahvati u abdominalnoj kirurgiji pripadaju među najčešće izvođene kirurške zahvate¹. Obuhvaćaju kiruršku intervenciju na organima unutar peritonealne šupljine korištenjem otvorenog ili laparoskopskog pristupa. Laparotomija je tradicionalni kirurški pristup koji omogućava direktnu vizualizaciju organa putem velike incizije na abdomenu što podrazumijeva vrlo opsežnu kiruršku ozljedu. Laparoskopija, s druge strane, je minimalno invazivni kirurški pristup koji ima prednost u vidu smanjene veličine incizije, a time i niže učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija i bržeg poslijeoperacijskog oporavka². S napretkom endoskopske kirurgije, laparotomija se sve rjeđe koristi, ali je još uвijek primarni izbor u hitnoći i situacijama kad intraabdominalno stanje nije moguћe zbrinuti drugom tehnikom³.

Općenito, kirurška ozljeda tkiva vezana je uz kompleksni niz neuroendokrino-metaboličkih i imuno-upalnih promjena koje se zajednički nazivaju „kirurški stresni odgovor“⁴. Uz njega, operacijske zahvate na abdomenu prate dodatno intestinalni i intraperitonealni upalni odgovor. Aktivirani su kirurškom manipulacijom crijeva koja pokreće upalnu kaskadu unutar glatkog mišića i dovodi do lokalnih morfoloških promjena intestinalne stijenke te pridonosi nastanku poslijeoperacijskog ileusa⁵. Postojeću patofiziologiju motiliteta crijeva pogoršavaju akutna poslijeoperacijska bol, primjena opioidnih analgetika, elektrolitski disbalans i preopterećenost volumenom⁶. Budući da abdominalne operacije pripadaju u izrazito bolne⁷, učinkovita analgezija je preduvjet oporavka gastrointestinalne funkcije.

Velik dio abdominalnih kirurških zahvata pripada onkološkoj kirurgiji. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (*engl. World Health Organization, WHO*) za 2020. godinu, kolorektalni karcinom je najčešća zloćudna bolest probavnog sustava i nalazi se na trećem mjestu sveukupno novodijagnosticiranih slučajeva raka, a po uzroku smrtnosti na drugom mjestu⁸. Po stopi mortaliteta ga slijede hepatocelularni karcinom i rak želuca. Onkološka patologija gastrointestinalih tumora dodatno pojačava imunološki odgovor zbog produkcije citokina u tumorskom mikrookolišu⁹ i patoloških promjena crijevnog mikrobioma¹⁰. Mehanička resekcija tumorske mase, koja je esencijalni dio onkološke operacije, praćena je perioperacijskom imunosupresijom koja čini podlogu za ponovnu progresiju tumora i nastanak metastaza¹¹.

Kirurški stresni odgovor ima složenu dinamiku i povećan rizik za nastanak komplikacija ukoliko je kirurška ozljeda ekstenzivnija, a trajanje operacije dulje što može rezultirati značajnim morbiditetom i mortalitetom⁴. Danas se nastoje istražiti mehanizmi njegove regulacije i mogućnosti ranog prepoznavanja komplikacija adekvatnim terapijskim i dijagnostičkim modelom kako bi se poboljšali klinički ishodi. Utvrđeno je da uz kirurški zahvat i svi oblici anestezije također

imaju direktno i indirektno djelovanje na imunološki sustav¹². U literaturi postoje dokazi da perioperacijske intravenske infuzije anestetika lidokaina i ketamina imaju potencijalni imunomodulacijski učinak na kirurški stresni odgovor.

Lidokain je amidni lokalni anestetik sa svojstvom blokade natrijevih kanala. Klasično se koristi u lokalnoj i regionalnoj anesteziji te sistemski, kao antiaritmik za ventrikularne poremećaje srčanog ritma. Zahvaljujući svojim analgetskim i antihiperalgetskim učincima, u zadnje vrijeme sve češću primjenu ima kao adjuvant u multimodalnoj analgeziji za liječenje poslijeoperacijske boli. Njegova primjena u obliku kontinuiranih infuzija predstavlja svojevrsni standard suvremenih perioperacijskih analgezijskih protokola, posebno u abdominalnoj kirurgiji te se smatra adekvatnom alternativnom epiduralnoj analgeziji¹³. Unatoč navedenim benefitima, postoje i rizici primjene lidokaina, a podrazumijevaju njegovu toksičnost. Simptomi sistemске toksičnosti su izravno vezani uz koncentraciju lidokaina u plazmi, stoga je od krucijalne važnosti pridržavati se pravilne aplikacije i doziranja lijeka uzimajući u obzir postojeće kontraindikacije.

Ketamin, antagonist *N*-metil-D-aspartat (*engl. N-methyl-D-aspartate, NMDA*) receptora, je intravenski anestetik s analgetskim svojstvima. Za razliku od drugih intravenskih anestetika, tradicionalnu popularnost je stekao zbog svog kardiostimulacijskog učinka, što ga čini najoptimalnijim izborom u hitnim intervencijama bolesnika u šoku. Posljednjih godina, kao i lidokain, dobiva na važnosti kao adjuvant opioidnoj terapiji. Dokazano smanjuje potrebe za opioidnim analgeticima, intenzitet akutne boli i nastanak rezidualne boli narednih 6 mjeseci nakon velikih abdominalnih kirurških zahvata¹⁴. Međutim, loša strana ketamina je što ima psihomimetičku aktivnost s neuropsihijatrijskim manifestacijama što je glavni razlog njegove ograničene upotrebe.

Lidokain

Lidokain je otkriven 1943. god. u Švedskoj od strane dvaju kemičara, Nilsa Löfgrena (1913–1967) i Bengta Lundqvista (1922–1953), pod inicijalnim nazivom LL30¹⁵. 1948. god. patentiran je pod originalnim imenom Xylocaine® i odobren za kliničku primjenu temeljem kliničkih ispitivanja švedskog anesteziologa Torstena Gordha (1907–2010). Od 1951. god. opisuje se njegova intravenska primjena s analgetskim svojstvima¹⁶.

Mehanizam djelovanja lidokaina je vrlo složen. Ranije spomenuti lokalni anestetički učinak ostvaruje prilikom infiltracije u blizini živca, kao blokator natrijevih ionskih kanala uzrokujući reverzibilnu blokadu provođenja akcijskog potencijala¹⁷. Primjenjen intravenski, obuhvaća interakciju kroz nekoliko vrsta receptora, ionskih kanala, medijatora i putova, pri čemu

postiže različite kliničke učinke. Parenteralna bolus doza lidokaina ublažava bol koja se javlja prilikom injekcije propofola¹⁸, smanjuje odgovor simpatičkog sustava na laringoskopiju¹⁹ i suzbija nastanak poslijeoperacijskih komplikacija vezanih uz reaktivnost dišnih puteva²⁰. Klinička efikasnost lidokaina administriranog putem perioperacijskih intravenskih infuzija razlikuje se ovisno o vrsti kirurškog zahvata²¹. Najbolje djelovanje ima kod bolesnika podvrgnutih velikim kolorektalnim operacijama zbog bolje kontrole poslijeoperacijske analgezije i smanjenja incidencije poslijeoperacijskog ileusa¹⁹.

Lidokain ima jasno dokazano protuupalno djelovanje koje je rezultat utjecaja na polimorfonuklearne granulocite, monocite i makrofage²² i slabljenja neuro-upalnog odgovora²³. Inhibira aktivaciju, migraciju i adheziju leukocita na mjestu oštećenja²⁴, smanjuje oslobođanje prouparnih citokina i superoksid aniona iz neutrofila²¹ te reducira otpuštanje histamina iz mastocita i bazofila²⁵. Protuupalni učinak lidokaina u abdominalnoj kirurgiji je ispitivan do sada u nekoliko prospektivnih kliničkih studija. Herroeder i sur.²⁶ su na ispitnicima u kolorektalnoj kirurgiji dokazali da lidokain smanjuje razinu interleukina (IL-6, IL-8), C3a komponentu komplementa i antagonista receptora IL-1 (IL-1ra) u serumu. Isti rezultat, koji se odnosi na citokine IL-6 i IL-1ra, potvrđen je i u istraživanju provedenom na transabdominalnim histerekтомijama²⁷. Song i sur.²⁸ su izvjestili o smanjenim serumskim razinama IL-6 i IL-8 na bolesnicima podvrgnutim laparoskopskoj kolecistektomiji dok su kod bolesnika kod kojih je učinjena laparoskopska radikalna gastrektonija, Lv i sur.²⁹ ustanovili inhibicijski učinak lidokaina na produkciju IL-6, IL-10 i tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (*engl. tumor necrosis factor α, TNF-α*).

Analgetska svojstva lidokaina posredovana su kombinacijom periferne i centralne komponente živčanog sustava²⁴. Pretpostavka je da nastaju kao rezultat inhibicije natrijevitih kanala, NMDA receptora i G protein-spregnutih receptora (*engl. G-protein-coupled channels*) s posljedičnom supresijom ektopičnih izbjeganja iz oštećenih živčanih vlakana i ganglija stražnjeg roga kralježnične moždine^{30,31}. Dodatno, dokazan je njegov sinergistički učinak s opioidima kojim potencira antinocicepciju^{17,31}. Smatra se da je podloga antihiperalgetskih karakteristika lidokaina, pomoću kojih uzrokuje prevenciju periferne i centralne senzitizacije, uzrokvana njegovim intrinzičnim protuupalnim djelovanjem, inhibicijom NMDA receptora i utjecajem na glicinergički sustav³⁰. Utvrđeno je da je intenzitet poslijeoperacijske боли, nakon otvorenih i laparoskopskih abdominalnih kirurških zahvata, smanjen primjenom infuzija lidokaina³². Rezultati Cochrane sustavnog pregleda iz 2018. god. su pokazali da su lidokainske infuzije u usporedbi s placebom značajno smanjile ukupnu potrošnju opioidnih analgetika i poslijeopera-

cijsku bol u prva 24 sata, s najizraženijim učinkom u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju (do 4 sata nakon završetka operacijskog zahvata)³³.

Postoji velik broj *in vitro* i *in vivo* dokaza koji ukazuju da bi lidokain mogao imati korisne učinke u bolesnika podvrgnutih onkološkim operacijama, ali trenutno još uvijek nedostaju čvrsti klinički dokazi koji bi potvrdili poboljšan onkološki ishod. U klinički standardnim koncentracijama, lidokain stimulira citočitičku aktivnost prirodnih stanica ubojica (*engl. natural killer, NK*) odgovornih za eliminaciju tumorskih stanica³⁴. Također, inhibira aktivaciju enzima Src tirozin kinaze čime pridonosi očuvanju integriteta endotelne barijere reducirajući mogućnost ekstravazacije cirkulirajućih tumorskih stanica (*engl. circulating tumor cell, CTC*) za vrijeme kirurškog uklanjanja tumora³⁵. Uz taj potencijalni antimetastatski učinak, perioperacijske infuzije lidokaina dokazano smanjuju potrebe za opioidima i inhalacijskim anesteticima, koji se dovode u vezu s imunosupresijom, proliferacijom malignih tumorskih stanica i angiogenezom tumora³⁶.

Opisana su također i gastrointestinalna prokinetička i antibakterijska svojstva lidokaina. Rezultati nedavne meta-analize, koja je uključila ukupno 405 bolesnika u 9 randomiziranih kliničkih istraživanja (4 s laparoskopskim, a 5 s otvorenim pristupom u kolorektalnoj kirurgiji), potvrdili su da lidokain ima klinički značajan učinak na povrat peristaltike i smanjenje rizika nastanka poslijeoperacijskog ileusa, ali mehanizam njegova djelovanja, optimalna doza i trajanje infuzije još nisu adekvatno precizirani³⁷. Specifičan je po tome što, za razliku od nekih drugih adjuvantnih analgetika, ubrzava kliničke ishode ubrzanog oporavka nakon operacijskog zahvata (*engl. enhanced recovery after surgery, ERAS*): povratak motiliteta crijeva, raniju mobilizaciju i peroralnu nutriciju te veće zadovoljstvo bolesnika³⁸. Antimikrobna aktivnost lidokaina danas postaje sve češćim predmetom istraživanja. Smatra se da ima intrinzično antibakterijsko djelovanje kojim ostvaruje potencijal za prevenciju infekcija kirurških rana i infekcija u jedinicama intenzivne medicine³⁹. *In vivo* je dokazano da kontinuirane infuzije lidokaina smanjuju učestalost nastanka infekcija rane uzrokovanih *Staphylococcus aureusom*⁴⁰.

Prilikom intravaskularne primjene lidokaina, vrijednosti njegovih vršnih koncentracija u plazmi ovise o brzini davanja lijeka, duljini trajanja infuzije i ukupnoj primijenjenoj dozi. Prema postojećoj literaturi, uobičajeni režim davanja lidokaina obuhvaćao je inicijalni bolus 1–2 mg/kg s intraoperacijskom infuzijom 1–3 mg/kg/h te nastavkom 1–1,3 mg/kg/h po završetku kirurškog zahvata⁴¹. Ciljne plazmatske koncentracije lidokaina za postizanje terapijske učinkovitosti kreću se u rasponu između 0,5–5 mcg/mL⁴². Koncentracije iznad 5 mcg/mL predstavljaju granicu iznad koje je moguć razvoj toksičnih nuspojava¹⁹. Simptomi

toksičnosti središnjeg živčanog sustava su povezani s plazmatskim razinama $>15 \text{ mcg/mL}$, dok su kardiotoksični simptomi vezani uz više koncentracije $>21 \text{ mcg/mL}^{25}$. Neurološki simptomi su obilježeni početnom fazom ekscitacije (senzorne i vizualne promjene zajedno s konvulzijama) iza koje slijedi faza depresije (gubitak svijesti, koma), dok su kardiovaskularni simptomi karakterizirani aritmijama, smetnjama provođenja i hemodinamskom nestabilnosti⁴³. Trenutno važeće smjernice za primjenu intravenskog lidokaina u liječenju poslijeoperacijske boli preporučuju inicijalnu dozu lidokaina od $1,5 \text{ mg/kg}$ prema idealnoj tjelesnoj masi (engl. *ideal body weight, IBW*) apliciranu tijekom 10 minuta s naknadnom kontinuiranom infuzijom $1,5 \text{ mg/kg/h}$ do najduže 24 sata⁴⁴.

Ketamin

Ketamin je 1962. god. sintetizirao kemičar Calvin Stevens (1923–2014) u istraživačkom laboratoriju Parke-Davis u Detroitu savezne američke države Michigan, pod identifikacijskim imenom CI-581⁴⁵. U klinička ispitivanja ulazi 1964. god. pod vodstvom farmakologa Edwarda Domina (1924–2021) i anesteziologa Guentera Corssena (1916–1990)⁴⁶. Kao ketamin hidroklorid, patentiran je pod zaštićenim imenom Ketalar i to je bio prvi preparat ketamina kojeg je 1970. god. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) službeno odobrila za kliničku primjenu kod ljudi. Nakon toga širu je primjenu dobio kao anestetik za liječenje vojnika Vijetnamskog rata, dok se ranije koristio pretežno u veterini.

Na tržištu se pojavljuje kao racemat i kao izolirani S(+)-enantiomer ketamina. Racemična smjesa sadrži jedank udio R(-)-ketamina i S(+)-ketamina te je obilježena simpatomimetskim svojstvima i uzrokovanjem disocijativne anestezije⁴⁷. Karakteristike izoliranog S(+)-ketamina su skoro četverostruko jači afinitet za NMDA receptore i gotovo dvostruko jači analgetski učinak s manje nuspojava vezanih za kognitivnu disfunkciju⁴⁸. Farmakološki gledano, uz primarni NMDA-antagonizam, ketamin ima dodatno polireceptorsko djelovanje koje pridonosi njegovim jedinstvenim učincima. Može se primjeniti različitim načinima, ali u abdominalnoj kirurgiji od izuzetne koristi je njegova aplikacija u subanestesijskim dozama putem kontinuiranih infuzija.

Ketamin posjeduje protuupalna svojstva koja ostvaruje djelujući direktno na imunološki sustav i indirektno kao analgetik. Podloga tom mehanizmu je potencirajuća interakcija imunološkog i neurološkog sustava gdje poslijeoperacijska bol koja nastaje uslijed neuralnog prijenosa incizije somatskog i viscerarnog tkiva dovodi do povećane produkcije proupalnih citokina i obratno⁴⁹. Izravni protuupalni učinak ketamina obuhvaća različite segmente imunološkog odgovora,

od kojih su važni njegov inhibitorni utjecaj na stimulirane makrofage, funkciju aktiviranih neutrofila i njihovu dijapedezu na mjesto upale te produkciju proupalnih citokina⁵⁰. *Ex vivo* je dokazano da ketamin inhibira nuklearni faktor- κB (engl. *nuclear factor- κB , NF- κB*) i aktivator proteina 1 (engl. *activator protein 1, AP-1*) koji reguliraju transkripciju gena odgovornih za produkciju proupalnih čimbenika⁵¹. U istoj studiji potvrđeno je također da ketamin smanjuje ekspresiju adhezijskih receptora CD11b i CD16 na neutrofilima reducirajući tako njihovu fagocitnu aktivnost. Dvije meta-analize koje su istražile protuupalno djelovanje ketamina na poslijeoperacijski sistemski upalni odgovor, potvrđile su da su njegovom primjenom znatno smanjene serumske razine IL-6 tijekom prvih 6 sati nakon operacije⁵² i C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein, CRP*) 24 sata poslijeoperacijski⁵³. Beilin i sur.⁵⁴ su, u bolesnika podvrgnutih abdominalnim operacijama, primjenom malih doza ketamina u usporedbi s placeboom dokazali njegov povoljan protuupalni učinak prateći smanjene razine proupalnih citokina IL-6 i TNF- α u serumu, dok su razine IL-2 ostale nepromijenjene.

Uloga ketamina u liječenju akutne poslijeoperacijske boli je nedvojbena. Uz analgetska svojstva, koja ostvaruje posredstvom NMDA i opioidnih receptora, ketamin posjeduje dodatna antihiperalgetска i antidepresivna obilježja⁵⁵. Koristan je u prevenciji nastanka kroničnog bolnog sindroma na mjestu kirurške rane putem dva mehanizma: slabljenjem centralne senzitizacije boli i smanjenjem razvoja opioidne tolerancije⁵⁶. Također, interferira s ranim stvaranjem bolnog podražaja pa se može koristiti i u svrhu preemptivne analgezije⁵⁴. Podaci iz literature ukazuju da u kombinaciji s opioidima poboljšava kvalitetu analgezije uz smanjenu ukupnu potrošnju opioida i do 40% te produljuje vrijeme do primjene prve doze analgetika što posebno dolazi do izražaja u ekstenzivnim i bolnim operacijama^{57,58}. Uz to, ketamin dokazano smanjuje učestalost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (engl. *post-operative nausea nad vomiting, PONV*), a njegovom primjenom u subanestesijskim dozama nije zabilježen povećan rizik nastanka neželjenih učinaka vezanih uz CNS⁵⁹. Opisani benefiti, potvrđeni su i u kliničkom istraživanju na velikim abdominalnim operacijama, s kontinuiranom primjenom ketamina do 48 sati poslijeoperacijski⁶⁰. Ustanovljena je smanjena potrošnja morfija, niža učestalost mučnine uz izostanak psihomimetičkih nuspojava.

U studijama provedenim na abdominalnim kirurškim zahvatima, opisani protokol davanja obuhvaćao je inicijalni bolus $0,5 \text{ mg/kg}$ s kontinuiranom infuzijom $0,12\text{--}0,25 \text{ mg/kg/h}^{14}$. Postojeće smjernice za upotrebu ketamina kao dopunske terapije u liječenju akutne poslijeoperacijske boli predlažu bolus dozu do $0,35 \text{ mg/kg}$ s infuzijom do 1 mg/kg/h^{61} .

Zaključak

Bolesnici podvrgnuti abdominalnim kirurškim zahvatima imaju visok rizik za nastanak poslijеoperacijskih komplikacija. Uzrok tome su prijeoperacijska priprema crijeva i primjena antibiotika, postojeća disbioza, mehanička manipulacija na crijevima s mogućim prekidom intestinalnog kontinuiteta, učinak kirurškog stresnog odgovora i anestezije te potreba za parenteralnom prehranom. Kombinacija minimalno invazivne kirurške tehnike i uvođenja ERAS protokola su trenutno standardni postupak u nastojanju da se ubrza i poboljša oporavak te smanji morbiditet i troškovi bolesnika.

Poznato je da su opioidni analgetici vrlo učinkoviti u liječenju jake poslijеoperacijske boli, ali i da su povezani s mnogim nuspojavama od kojih su najznačajnije gastrointestinalna disfunkcija, mučnina i povraćanje te respiracijska depresija. U nastojanju da se izbjegnu loše strane primjene opioida, cilj suvremenog pristupa je naglasak na multimodalnoj analgeziji koja podrazumijeva primjenu adjuvantnih lijekova. Lidokain i ketamin kao konvencionalni, jeftini i dugo etabirani anestetici u anesteziološkoj praksi omogućuju jednostavnu kliničku implementaciju. Njihov režim primjene u obliku perioperacijskih intravenskih infuzija je dokazano potvrđio poboljšanu kvalitetu kontrole boli, smanjenje kumulativne potrošnje opioidnih analgetika, a lidokain i poboljšan oporavak funkcije crijeva.

LITERATURA

- Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. Ann Surg 2016;263:1207–12.
- Kong Q, Wei H, Zhang J, Li Y, Wang Y. Comparison of the survival outcomes of laparoscopy versus laparotomy in treatment of early-stage ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. J Ovarian Res 2021;14:45.
- Rajaretnam N, Okoye E, Burns B. Laparotomy. StatPearls [Internet]. 2021 Sep [pristupljeno 2022 Apr 30]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525961/?report=classic>
- Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. BJA Educ 2020;20:321–8.
- Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004;18:439–54.
- Harnsberger CR, Maykel JA, Alavi K. Postoperative ileus. Clin Colon Rectal Surg 2019;32:166–70.
- Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E i sur. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. Curr Med Res Opin 2015;31:2131–43.
- Svjetska zdravstvena organizacija. Cancer [Internet]. Ženeva: Svjetska zdravstvena organizacija; 2022 [ažurirano 03.02.2022.; pristupljeno 18.04.2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Huang HW, Chang CC, Wang CS, Lin KH. Association between inflammation and function of cell adhesion molecules influence on gastrointestinal cancer development. Cells 2021;10:67.
- Smet A, Kupcinskas J, Link A, Hold GL, Bornschein J. The role of microbiota in gastrointestinal cancer and cancer treatment: chance or curse? Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2022; 13:857–74.
- Piegeler T, Hollmann MW, Borgeat A, Lirk P. Do amide local anesthetics play a therapeutic role in the perioperative management of cancer patients? Int Anesthesiol Clin 2016;54:e17–32.
- Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune modulation by volatile anesthetics. Anesthesiology 2016;125: 399–411.
- Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, Morton S, Luo R, Sanders DT i sur. A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery. Reg Anesth Pain Med 2016;41:28–36.
- Jipa M, Isac S, Klimko A, Simion-Cotorogea M, Martac C, Cobilinski C i sur. Opioid-sparing analgesia impacts the perioperative anesthetic management in major abdominal surgery. Medicina (Kaunas) 2022;58:487.
- Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K, Warner DS. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. Anesthesiology 2010;113: 1433–7.
- Nakhli MS, Kahloul M, Guizani T, Zedini C, Chaouch A, Naija W. Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery. Libyan J Med 2018;13:1433418.
- Karnina R, Arif SK, Hatta M, Bukhari A. Molecular mechanisms of lidocaine. Ann Med Surg (Lond) 2021;69:102733.
- Xing J, Liang L, Zhou S, Luo C, Cai J, Hei Z. Intravenous lidocaine alleviates the pain of propofol injection by local anesthetic and central analgesic effects. Pain Med 2018;19:598–607.
- Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery-measurement of plasma levels. Perioper Med (Lond) 2019;8:1.
- Yang SS, Wang NN, Postonogova T, Yang GJ, McGillion M, Beique F i sur. Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2020;124:314–23.
- Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. Anesthesiology 2017;126:729–37.
- Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology 2000;93:858–75.
- Sarakatsianou C, Perivoliotis K, Tzovaras G, Samara AA, Baloyiannis I. Efficacy of intravenous use of lidocaine in post-operative pain management after laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis and meta-regression of RCTs. In Vivo 2021;35:3413–21.
- Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative use of intravenous lidocaine. Drugs 2018;78:1229–46.
- Chu R, Umukoro N, Greer T, Roberts J, Adekoya P, Odonkor CA i sur. Intravenous lidocaine infusion for the management of early postoperative pain: a comprehensive review of controlled trials. Psychopharmacol Bull 2020;50(Suppl 1):216–59.
- Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H i sur. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. Ann Surg 2007;246:192–200.
- Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. Anesth Analg 2009;109:1464–9.

28. Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy – a randomized controlled trial. *Int J Surg* 2017;45:8–13.
29. Lv X, Li X, Guo K, Li T, Yang Y, Lu W *i sur.* Effects of systemic lidocaine on postoperative recovery quality and immune function in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:1861–72.
30. Lauder GR. A review of intravenous lidocaine infusion therapy for paediatric acute and chronic pain management. U: Maldonado C, ur. Pain relief – from analgesics to alternative therapies. London: IntechOpen; 2017, str. 63–109.
31. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegel T *i sur.* Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123:335–49.
32. Leech J, Oswalt K, Tucci MA, Alam Mendez OA, Hierlmeier BJ. Opioid sparing anesthesia and enhanced recovery after surgery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Cureus* 2021;13: e19558.
33. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnemann K *i sur.* Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD009642.
34. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V *i sur.* Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings. *Anticancer Res* 2017;37:4727–32.
35. Chamaraux-Tran TN, Piegel T. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery- potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:235.
36. Soto G, Calero F, Naranjo M. Lidocaine in oncological surgery: the role of blocking in voltage-gated sodium channels. A narrative review. *Braz J Anesthesiol* 2020;70:527–33.
37. Cooke C, Kennedy ED, Foo I, Nimmo S, Speake D, Paterson HM *i sur.* Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2019;23:15–24.
38. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education* 2016; 16:292–8.
39. Kesici S, Demirci M, Kesici U. Antibacterial effects of lidocaine and adrenaline. *Int Wound J* 2019;16:1190–4.
40. Kim HT, Lim SW, Yim KH, Park SH, Choi JH, Bae YM *i sur.* Antibacterial effect of lidocaine in various clinical conditions. *Anesth Pain Med* 2019;14:165–71.
41. Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR, Paterson HM, Speake D, Foo I *i sur.* Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: a meta-analysis. *World J Surg* 2015;39:2220–34.
42. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. *World J Anesthesiol* 2015;4:17–29.
43. El-Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth* 2018;11:35–44.
44. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R *i sur.* The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anesthesia* 2020;76:238–50.
45. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci* 2016;10:612.
46. Mion G. History of anaesthesia: the ketamine story – past, present and future. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:571–5.
47. Muller J, Pentyala S, Dilger J, Pentyala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:185–92.
48. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M *i sur.* Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-ketamine. *Anesth Analg* 2004;98:1413–8.
49. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A *i sur.* The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003;97:822–7.
50. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011;62: 47–58.
51. Welters ID, Hafer G, Menzebach A, Mühlung J, Neuhäuser C, Browning P *i sur.* Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg* 2010;110:934–41.
52. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115:934–43.
53. Alhayyan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci* 2019; 2:1–21.
54. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greengberg L, Yardeni IZ *i sur.* Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anesth* 2007;99:522–7.
55. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin* 2016;37:865–72.
56. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int* 2015;2015:749837.
57. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911–23.
58. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med* 2015;16:383–403.
59. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA *i sur.* Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD012033.
60. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S *i sur.* Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg* 2008;106:1856–61.
61. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S *i sur.* Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:456–66.



Hemodinamska optimizacija u sepsi: put prema personalizaciji

Hemodynamic optimization in sepsis: a path towards personalization

Jasminka Peršec^{1,2} , Ivan Bandić¹

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

²Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

SEPSA; HEMODINAMIKA; NORADRENALIN; VAZOPRESIN; LAKTAT; RENIN

SAŽETAK. Sepsa je hemodinamski vrlo kompleksno stanje koje zahtjeva akutne dijagnostičke i terapijske postupke. Uporaba noradrenalina kao vazoaktivne potpore i glavnog supstrata za održavanje srednjeg arterijskog tlaka iznad 65 mmHg dobro je ustoličena klinička praksa, ali ne bez svojih limita. Uporaba sekundarnih vazoaktivnih lijekova poput vazopresina i sintetskog angiotenzina II, akutnije i vremenski definiranje liječenje sve više ulaze u jedinice intenzivne medicine. Praćenje progresije sepsa, odnosno septičnog šoka, također biva unaprijeđeno, putem novijih modaliteta hemodinamskog monitoringa te novih *point-of-care* laboratorijskih nalaza koji točnije prate progresiju bolesti, na primjer promatranja dinamike renina. U ovom preglednom radu prikazane su novi modaliteti liječenja i personalizirani pristup pacijentu sa septičnim šokom te praćenja uspješnosti liječenja.

Descriptors

SEPSIS; HEMODYNAMICS; NOREPINEPHRINE; VASOPRESSIN; LACTATE; RENIN

SUMMARY. Sepsis is a hemodynamically very complex condition that requires acute diagnostic and therapeutic procedures. The use of norepinephrine as vasoactive support and the main substrate for maintaining mean arterial pressure above 65 mmHg is a well-established clinical practice, but not without its limits. The use of secondary vasoactive drugs such as vasopressin and synthetic angiotensin II, and more acute and time-determining treatment are increasingly entering the intensive care units. Monitoring the progression of sepsis, or septic shock, is also being improved, through newer modalities of hemodynamic monitoring and new point-of-care laboratory findings that more closely monitor disease progression, for example by observing renin dynamics. In this review paper, new modalities of treatment and personalization of care for patients with septic shock and monitoring of treatment success are presented.

Najčešći cirkulacijski šok u jedinicama intenzivne medicine je vazodilatacijski šok, a njegova najčešća etiologija je sepsa¹. Drugi rjeđi uzroci su anafilaksija, neurogeni šok nastao uslijed ozljede kralježničke moždine, sustavni upalni odgovor kod akutnog pankreatitisa i direktna vaskularna relaksacija od opće ili neuroaksijalne anestezije. Bez obzira na etiologiju, vazodilatacijski šok je karakteriziran gubitkom sustavne vaskularne rezistencije (SVR) i nastankom arterijske hipotenzije koje zahtijevaju nadoknadu tekućine i vazoaktivnu potporu. Neadekvatno zbrinjavanje ovoga stanja dovodi do tkivne hipoperfuzije i naknadnog zatajenja organa². Iako je noradrenalin prvi izbor u terapiji septičkog šoka, nedovoljno definirano vrijeme započinjanja njegove primjene, maksimalne doze i dugotrajnost primjene kao i adjuvantna terapija doveđe do velikih razlika u praksi, a samim time i u preživljjenju pacijenata³.

Patofiziologija hemodinamike u sepsi

Sepsa je obilježena djelovanjem raznih podjedinica mikroorganizama, poglavito Gram-negativnih bakterijskih lipopolisaharida (LPS), te naknadno nastalih otpadnih produkata ozlijeđenih imunoloških i endotelnih stanica. Povećanje proupatnih citokina, primar-

no TNF-α i IL-1, kemokina i drugih medijatora upale dovodi do direktnih i indirektnih promjena na krvožilnom sustavu. Nastaju koronarne mikrovaskularne promjene, poremećaj adrenergičkih puteva, povećanje oksidativnog stresa, poremećaji u prometu kalcijevih iona te mitohondrijska disfunkcija. Opisani mehanizmi dovode do „septičke kardiomiopatije“ koja se prezentira miokardijalnom depresijom na razinama i ljevog i desnog ventrikula, te dijastoličkom disfunkcijom⁴. Promjene nastaju i na razini makrocirkulacije i mikrocirkulacije. Eksperimentalne studije su pokazale kako iniciranje LPS-a u zdrave pojedince dovodi do ozljeda endotelnih stanica i glikokaliksa⁵. Oboje je zaduženo za očuvanje cjelovitosti krvožilnog sustava i selektivnu svrsishodnu permeabilnost. Njihovim oštećenjem dolazi do hiperpermeabilnosti krvožilja, pogotovo na razini mikrocirkulacije te do tkivnih edema nastalih ekstravacijom tekućine i osmotski aktivnih tvari iz krvi. LPS također uzrokuje direktno smanjenje

✉ Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-3777-8153>

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb;
e-pošta: predstojnik.anest@kbd.hr

ekspresije endotelne NO sintetaze, a dalnjom ozljedom endotelnih stanica povećava se ekspresija inducibilne NO sintetaze koja rezultira proizvodnjom velikih količina vazodilatatornog NO, praćeno povećanom staničnom permeabilnosti za kalijeve ione i naknadno smanjenjem reaktivnosti adrenergičnih receptora^{6,7}. Smanjenje volumena krvi nastalo ekstravazacijom njenih sastavnica te pada sustavnog vaskularnog otpora i povećanja ukupne komplijence krvožilnog sustava te direktna miokardijalna depresija dovode do značajne hipotenzije i shodno tome hipoperfuzije ciljnih tkiva. Cijela kaskada događaja popraćena je i stanjem povećane koagulabilnosti krvi. Upravo hipoperfuzija i posebnosti mikrocirkulacije određenih tkiva dovode do tkivnih ozljeda, organske disfunkcije i u konačnici kliničke slike sepsе i u težim slučajevima septičkog šoka.

Vazoaktivna potpora u septičnom šoku

Vazoaktivni lijekovi, odnosno lijekovi s vazopresorskom i inotropnom sposobnošću koriste se u stanjima vazoplegijskih šokova kako bi poboljšale i održavale stanje perfuzije nužno za normalizaciju tkivne funkcije. Većina vazoaktivnih lijekova posjeduje i vazopresorsk i inotropnu ulogu. Vazoaktivni lijekovi su primarno sintetski kateholamini koji djeluju na α -, β - i dopaminergične receptore u arterijama i arteriolama. Stimulacija α -1 receptora glatkih mišićnih stanica dovodi do povećanja koncentracije unutarstaničnog kalcija što za rezultat ima vazokonstrikciju i posljedično povećanje sustavnog krvnog tlaka. Mikrocirkulacija ovisi o autoregulaciji perifernih tkiva, preko kojeg sama tkiva reguliraju nužni i potrebeni protok krvi. Kako bi autoregulacija bila funkcionalna potrebno je zadovoljiti minimalnu vrijednost srednjeg arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure*, MAP)⁸. Agensi koji dovode do povećanja MAP-a, odnosno vazoaktivni lijekovi, omogućuju funkcioniranje autoregulacije i obnavljanja perfuzije tkiva. Uz to što djeluju na arterijski sustav, vazoaktivni lijekovi djeluju i na venski sustav. Vene, koje djeluju kao spremnici krvi, prožete su alfa adrenergičnim i vazopresinskim receptorima, što omogućuje autonomnu kontrolu nad ovim rezervoarskim sustavom. Djelovanjem vazoaktivnih lijekova i povećanjem srednjeg sustavnog tlaka punjenja (engl. *mean systemic filling pressure*, MSFP) povećava se i venski priljev. Mehanizam je neovisan o direktno srčanoj stimulaciji i dovodi do značajnog povećanja CO, efekta sličnog bolusu tekućine^{9,10}.

Vazoaktivni lijekovi djeluju i na srce, primarno aktivacijom β -1 receptora povećavajući kontraktilnost srčanih miocita. Povećana kontraktilnost povećava izbačjni volumen i time povećava CO. Učinak je vidljiv samo u slučaju miokardijalne disfunkcije, kada dolazi do povećavanja volumena na kraju dijastole. Beta agoniisti imaju i pozitivan kronotropni i luzitropni učinak.

Uz djelovanje na same miocite imaju i posredno djelovanje na koronarnu cirkulaciju povećavajući tonus i omogućujući ispravnu perfuziju srčanog mišića, tako smanjujući miokardijalnu ishemiju i disfunkciju srca¹¹.

Prema *Sepsis 3.0* definiciji septički je šok stanje sepsе koje zahtjeva vazopresorsk potporu uz ranju nedovoljnu nadoknadu tekućine te sa serumskim laktatima $> 2 \text{ mmol/L}$ nakon resuscitacije. Godinama je u smjericama za liječenje sepsе noradrenalin prvi izbor vazopresorske potpore. Riječ je hidrokisiliranom derivatu dopamina koji stimulira i α - i β - receptore, s predominantnim učinkom preko djelovanja na α - 1 receptore. Uz djelovanje na arterije i arteriole pokazuje i pozitivno djelovanje na vene te kao inotropna potpora. Uz poznata iskustva s odabirom vazoaktivne potpore, odrednice smjernica za vremenske intervale uvođenja terapije i odabir sekundarnog vazoaktivnog lijeka su poduprijete slabim dokazima. Klasični je pristup vazoaktivnoj potpori bilo postizanje zadovoljavajuće vrijednosti MAP-a postepenim povećanjem doze vazoaktivnog lijeka¹². Takav pristup često dovodi do titracije noradrenalina na toksične razine i uvođenje pacijenta u stanje refraktornog vazodilatatornog šoka. Refrakternost je opisana kroz nemogućnost postizanja zadovoljavajućeg MAP-a uz najviše sigurne količine jednog ili više vazopresora¹³. Nemogućnost odgovora na kateholamine uzrokovano je dalnjim pogoršanjem stanja šoka, hipoksemijom, acidozom, hiperlaktemijom te dalnjim poremećajima vaskularne reaktivnosti.

Uz postepenu nedjelotvornost zbog opisane refrakternosti i zatvaranja terapijskog prozora primarnog vazopresora, naglašava se i važnost vremenskog intervala apliciranja vazopresorske terapije. Slično kao i s o vremenu-ovisnoj aplikaciji antimikrobnih sredstava, opisano je povećanje mortaliteta za 5.3% sa svakim satom zakašnjele inicijacije vazopresorske terapije¹⁴. Uz to su druge studije pokazale kako postizanje zadovoljavajućeg MAP-a unutar 6 sati od nastanka šoka smanjuje potrebu za vazopresorsk potporom (34.5 naspram 13.1 sat, $p=0.03$) i utrostručuje vjerovatnost preživljjenja¹⁵. Studije su također pokazale kako je inicijacija vazopresorske terapije nakon 4 sata od nastanka šoka povezana s četverostrukim pogoršanjem organskog zatajenja u usporedbi s pacijentima kod kojih je vazopresorska terapija uvedena unutar 4 sata¹⁶. *Surviving Sepsis Campaign* smjernice preporučuju uvođenje vazopresora unutar prvog sata kod na tekućinu rezistentnih hipotenzija¹².

Jasno je da se otvaraju terapijske nedoumice što se tiče trenutka u kojem se proglašava noradrenalinski neuspjeh, kada aplicirati drugi vazopresorski agens te koji vazopresorski agens uvesti.

Terapija vazopresinom u septičnom šoku

Surviving Sepsis Campaign smjernice preporučuju uvođenje vazopresina kao sekundarnog vazopresora,

pri dozama noradrenalina od 0.25 do 0.5 µg/kg/min, bez daljnog povišenja doze noradrenalina¹². Vazopresin je endogeni peptidni hormon koji dovodi do kontrakcije glatkih mišićnih stanica krvnih žila djelovanjem na V1 receptore. Smatra se neadrenergičnim vazopresorom koji u normalnim fiziološkim uvjetima primarno djeluje na homeostazu slobodne tekućine u čovjekovom tijelu. U stanjima akutne hipotenzije dolazi do značajnog otpuštanja vazopresina iz zaliha u neurohipozifi što dovodi do povećanja koncentracije čak i nekoliko stotina puta. Pri tim koncentracijama vazopresin pokazuje značajan učinak na vaskularni tonus i na smanjenje hipotenzije. Djelovanje endogenog vazopresina je kratkoročno te je učinak prisutan samo nekoliko sati. U većini pacijenata se vrijednost vazopresina normalizira kroz 24 do 48 sati. U stanjima vazodilatacijskog septičkog šoka je dokazana znatno manja koncentracija vazopresina nego u sličnim hipotenzivnim stanjima u kojima se očekuje endogeni odgovor (3.1 pg/mL naspram 22.7/mL, $p < 0.001$)¹⁷. U tim slučajevima je dokazano kako normalizacija koncentracije cirkulirajućeg vazopresina primjenom egzogenog vazopresina dovodi do mjerljive periferne vazokonstrikcije te povećanja MAP. Za razliku od ostalih vazopresora vazopresin se primjenjuje u maksimalnoj dozi od 0.03 IU/min u liječenju septičkog šoka.

Uporaba vazopresina u usporedbi s noradrenalinom provedena je kroz VANISH studiju (*Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock*) koja nije uspjela dokazati značajnu promjenu u 28-dnevnom mortalitetu¹⁸. Rizici za akutnu bubrežnu ozljedu su također bili jednaki iako su pacijenti kojima je primjenjivan vazopresin imali smanjen rizik renalne zamjenske terapije (RRT). VASST studija (*Vasopressin and Septic Shock Trial*) promatrala je uspješnost primjene vazopresina s noradrenalinom u usporedbi sa samim noradrenalinom. Pacijenti i njihove kliničke slike su gradirane prema potrebama za vazopresorskim potporom, pri čemu su pacijenti kojima je bila potrebna noradrenalinska potpora od 5 do 14 µg/min smatrani manje teškima, a oni s nužnom potporom od 15 µg/min pacijenti s teškim septičkim šokom. Korištenje standardne doze vazopresina (0.03 IU/min) značajno smanjuje potrebu za noradrenalinskem potporom u skupini pacijenata s manje teškim septičkim šokom i smanjilo je 28-dnevni mortalitet (26.5% naspram 35.7%, $p=0.05$)¹⁹. Provedeno je još nekoliko studija zajedničke uporabe noradrenalina i vazopresina, pri čemu je vazopresin uveden pri dozama noradrenalina od 0.25 do 0.5 µg/kg/min¹⁸. Rana kombinacija vazopresina s noradrenalinom smanjuje mogućnost nastanka kateholaminskog preopterećenja (eng. catecholamine burden) i vjerojatnost kateholaminima inducirane plućne arterijske hipertenzije. Eksperimentalni dokazi pokazuju kako vazopresin u niskim doza-

ma dovodi do plućne vazodilatacije preko otpuštanja endoteljnog NO te rana kombinacija vazopresina s noradrenalinom smanjuje nastanak plućne hipertenzije²⁰. Uz to rana kombinacija vazopresina s noradrenalinom dovodi do smanjenja vjerojatnosti nastanka atrijske fibrilacije i ventrikularnih tahikardija²¹. Jedan do važnijih toksičnih učinaka noradrenalina je upravo veliki potencijal za nastanak aritmija pri višim dozama, pri čemu se rizik povećava za 6% za svako povećanje od 5 µg/min maksimalne doze noradrenalina²². Povoljno djelovanje vazopresina vidljivo je i po smanjenju potrebe pacijenata za renalnom zamjenskom terapijom kada ih se uspoređuje s pacijentima koji su primali isključivo vazoaktivnu potporu noradrenalinom. Ujedno su novije, velike retrospektivne studije pokazale povećanje bolničkog mortaliteta za 12% do 18% u pacijenata kojima je vazopresin uveden kasnije u terapiju, odnosno u pacijenata koji su imali visoke i ili rastuće koncentracije laktata²³.

Hiperlaktemija kao čimbenik odgovora na terapiju

Hiperlaktemija je iznimno često stanje koje prati vazoplegične šokove. Hipotenzija koja dovodi do regionalne i globalne hipoksije, stresom uzrokovana hiperdinamika koja dovodi do povećanja aerobne glikolize te smanjen klirens laktata zbog acidemije usporedno dovode do značajnog povišenja koncentracije laktata. Hiperlaktemija je mjera loše prognoze vazodilatatornih šokova, te je pokazana kao nezavisni faktor rizika s mSOFA ocjenom (*modified sequential organ failure assessment*)²⁴. Čak i nakon inicijalne prezentacije pacijenti s povišenim laktatom, višim od 4 mmol/L su pokazali trostruko povećanje 28-dnevne smrtnosti²⁵. Uz mogućnost prognoziranja ishoda, koncentracija laktata može izrazito doprinijeti odabiru vazopresorske potpore, pogotovo prilikom apliciranja nekateholaminskih lijekova. Pokazano je kako je vjerojatnost uspješnosti paralelne vazopresorske terapije u korelaciji s nižim vrijednostima laktata ($\leq 1.4 \text{ mmol/L}$)²⁶.

Rana multimodalna vazopresorska terapija

Na temelju svega ranije navedenog, Wieruszewski i sur. predlažu implementaciju rane multimodalne vazopresorske terapije, analogno ranoj širokospektralnoj antimikrobnoj terapiji koja se aplicira u početnim fazama septičkog šoka²⁷. Kako bi se ispravno aplicirali lijekovi i modulirale doze potreban je najtočniji prediktor stanja septičkog šoka. Dvije zasebne studije pokazale su kako je apsolutna koncentracija renina, odnosno stopa povišenja koncentracije renina superiornija od laktata u koreliranju s bolničkim mortalitetom u kritično oboljelih pacijenata²⁸. Nije dokazano zna-

čajno poboljšanje u promatranju apsolutnih vrijenosti renina naspram laktata, ali je dokazana korelacija rasta renina s 72-satnim bolničkim mortalitetom, što nije slučaj s laktatom. Za svako jednostruko povećanje renina, moratalitet se povećava deseterostruko²⁹. Renin je mnogo stabilniji od laktata, njegova koncentracije ne ovisi o bubrežnoj nadomjesnoj terapiji koja se može primjenjivati septičnom pacijentu niti je pod utjecajem lijekova koji djeluju na reninsko-angiotenzinski put. U pacijenata s visom razinama renina aplikacija sintetskog angiotenzina II je pokazala pozitivne učinke na preživljjenje. Multimodalni pristup u ranoj vazopresorskoj terapiji omogućuje modificiranje terapije povećanjem ili smanjenjem određenog lijeka na temelju mjerih parametara praćenja stanja septičkog šoka. Uz to predlažu i uporabu nevazopresorskih adjuvansa, npr. kortikosteroida, vitamina C i tiamina, koji samostalno nisu pokazali ili su pokazali slabo izraženo smanjenje mortaliteta septičnih pacijenata³⁰. Protivnici multimodalne terapije navode veliku mogućnost pretjerane vazokonstrikcije prilikom uporabe više vazoaktivnih lijekova te cijenu i provodivost takvoga pristupa. Veći naglasak prema Guerci i sur. bi se trebao staviti na farmakokinetiku noradrenalina, odnosno njegovih pripravaka te na vrijeme ranije inicijacije vazopresorske terapije koje je nezavisni čimbenik u progresiji bolesti i preživljjenja pacijenta³¹.

Zaključak

Vazoaktivna poptora akutno je najvažniji pristup pacijentu u stanju septičkog šoka, ali novija istraživanja i pristupi pomiču fokus s makrocirkulacijskih ciljeva na mikrocirkulacijske ciljeve i zadovoljavanje dovoljne tkivne perfuzije i oksigenacije. Zbog promjenjivosti stanja cirkulacije u septičkom šoku vrijeme apliciranja terapije je od iznimne važnosti, kao i ispravna procjena hemodinamskog stanja pacijenta i predviđanja kako će reagirati na primjenjene terapijske metode. Pristup bi trebao biti fiziološki usmjerena rana, balasirana, multimodalna vazopresorska terapija navođena točnim *point-of-care* laboratorijskim vrijednostima i biomarkerima koji omogućuju personaliziranje terapije točno određenim zahtjevima pacijenta.

Popis kratica

SVR	– sustavna vaskularna rezistencija
LPS	– lipopolisaharidi
MAP	– srednji arterijski tlak
MSFP	– srednji sustavni tlak punjenja
mSOFA	– modified sequential organ failure assessment

LITERATURA

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 31. listopad 2013;369(18):1726–34.

2. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, i sur. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. Intensive Care Med. lipanj 2018;44(6):857–67.
3. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, i sur. Current use of vasopressors in septic shock. Ann Intensive Care. 30. siječanj 2019;9(1):20.
4. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol. lipanj 2021;18(6):424–34.
5. Okada H, Takemura G, Suzuki K, Oda K, Takada C, Hotta Y, i sur. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions. Crit Care Lond Engl. 23. listopad 2017;21(1):261.
6. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial „stunning“ following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? Cardiovasc Res. studeni 1996;32(5):822–9.
7. Martin G, Asensi V, Montes AH, Collazos J, Alvarez V, Pérez-Is L, i sur. Endothelial (NOS3 E298D) and inducible (NOS2 exon 22) nitric oxide synthase polymorphisms, as well as plasma NOx, influence sepsis development. Nitric Oxide Biol Chem. 15. studeni 2014;42:79–86.
8. Shepherd AP, Granger HJ, Smith EE, Guyton AC. Local control of tissue oxygen delivery and its contribution to the regulation of cardiac output. Am J Physiol. rujan 1973;225(3):747–55.
9. Cannesson M, Jian Z, Chen G, Vu TQ, Hatib F. Effects of phenylephrine on cardiac output and venous return depend on the position of the heart on the Frank-Starling relationship. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. srpanj 2012;113(2):281–9.
10. Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, de Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. Crit Care Med. siječanj 2013;41(1):143–50.
11. Zausig YA, Geilfus D, Missler G, Sinner B, Graf BM, Zink W. Direct cardiac effects of dobutamine, dopamine, epinephrine, and levosimendan in isolated septic rat hearts. Shock Augusta Ga. rujan 2010;34(3):269–74.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. studeni 2021;47(11):1181–247.
13. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. Chest. kolovoza 2018;154(2):416–26.
14. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, i sur. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. Crit Care Lond Engl. 03. listopad 2011;18(5):532.
15. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D, Park D, Rech MA. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. J Crit Care. veljača 2022;55:145–8.
16. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C, Miller T, Fernandez R, Guirgis FW. Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. J Am Coll Emerg Physicians Open. lipanj 2022;1(3):222–30.
17. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RCJ, Seo S, D'Alessandro D, i sur. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation. 04. ožujak 199;95(5):1122–5.

18. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, i sur. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. JAMA. 02. kolovoz 201;316(5):509–18.
19. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, i sur. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 28. veljača 200; 358(9):877–87.
20. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. Crit Care Lond Engl. 11. kolovoz 2011;15(4):226.
21. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, i sur. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 08. svibanj 2018;319(18): 1889–900.
22. Wieruszewski ED, Jones GM, Samarin MJ, Kimmons LA. Predictors of dysrhythmias with norepinephrine use in septic shock. J Crit Care. veljača 2021;61:133–7.
23. Sacha GL, Lam SW, Wang L, Duggal A, Reddy AJ, Bauer SR. Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock. Crit Care Med. 01. travanj 2022;50(4): 614–23.
24. Javed A, Guirgis FW, Sterling SA, Puskarich MA, Bowman J, Robinson T, i sur. Clinical predictors of early death from sepsis. J Crit Care. prosinac 2017;42:30–4.
25. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Häberle H, i sur. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. J Crit Care. travanj 2015;30(2):439.e1–6.
26. Sacha GL, Lam SW, Duggal A, Torbic H, Bass SN, Welch SC, i sur. Predictors of response to fixed-dose vasopressin in adult patients with septic shock. Ann Intensive Care. 06. ožujak 2018;8(1):35.
27. Wieruszewski PM, Khanna AK. Vasopressor Choice and Timing in Vasodilatory Shock. Crit Care Lond Engl. 22. ožujak 2022;26(1):76.
28. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, i sur. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 01. studeni 2020; 202(9):1253–61.
29. Jeyaraju M, McCurdy MT, Levine AR, Devarajan P, Mazzeff MA, Mullins KE, i sur. Renin Kinetics Are Superior to Lactate Kinetics for Predicting In-Hospital Mortality in Hypotensive Critically Ill Patients. Crit Care Med. 01. siječanj 2022;50 (1):50–60.
30. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am. srpanj 2020;104 (4):573–85.
31. Guerci P, Belvreyre T, Mongardon N, Novy E. When to start vasopressin in septic shock: the strategy we propose. Crit Care Lond Engl. 06. svibanj 2022;26(1):125.



Izazovi volumne nadoknade kod politraumatiziranog pacijenta nakon politransfuzije i protrahirane mehaničke ventilacije

Challenges of volume resuscitation in polytraumatized patient following massive transfusion protocol and prolonged mechanical ventilation

David Dedić[✉], Sonja Hleb, Davorka Židak, Jasminka Peršec

Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori

POLITRAUMA;
VOLUMNA NADOKNADA;
POLITRANSFUZIJA;
MEHANIČKA VENTILACIJA

SAŽETAK. Prikaz slučaja 58-godišnje bolesnice, bez dotad poznatih komorbiditeta, stradaloj prilikom pada s 12 metara visine, prilikom kojeg je zadobila nekoliko vitalno ugrožavajućih ozljeda. Tijekom boravka učinjeno je 5 velikih kirurških operacija, a poseban izazov u liječenju predstavlja su volumna nadoknada i prolongirana mehanička ventilacija. Po priјemu u JIL uslijed zadobivenih ozljeda (multifragmentarne frakture zdjelice i laceracija abdominalnih organa), ubrzano dolazi do značajnog pada u krvnoj slici i nastupa hemoragijskog šoka. U tom razdoblju bolesnica je invazivno monitorirana, hitno kirurški zbrinuta, a za vrijeme zahvata zahtijevala je vazoaktivnu potporu noradrenalinom i vazopresinom, te masivnu transfuziju (ukupno 21 doza KE, protrombinski kompleks, 12 doza SSP). 10. dan boravka ponovno je hitno operirana zbog aktivnog krvarenja iz slezene, nakon čega se drastično smanjuje potreba za transfuzijskim liječenjem i svodi se na minimalne korekcije. Boravak se dalje komplicira razvojem ARDS-a zbog traume toraka, razvojem pneumonije uzrokovane hospitalnim infekcijama, te progresijom obilnih pleuralnih izljeva obostrano s velikim prometom tekućina na drenove. Detaljnijom kardiološkom obradom nađe se i kardijalna podloga izljeva, te se bolesnici učini zamjena mitralne valvule. Postoperacijski dolazi do akutnog renalnog zatajenja, kao posljedica kombinacije faktora koji uključuju traumu organa, primjenu nefrotoksičnih antibiotika, te nezavisne rizike vezane uz kardiokirurški zahvat. Nakon dva ciklusa CVVHDF polaganog dolazi do oporavka renalne funkcije. Respiratori status također je predstavlja izazov u liječenju, budući da je bolesnica primljena s obostranom serijskom frakturnom rebara i kontuzijama pluća. Unatoč tome, većinu vremena je spontano disala uz manju potporu respiratora i niski PEEP, te frakcijom kisika do 50%. Nakon 60 dana ovisnosti o respiratoru, postiže se uredno spontano disanje bez potrebe za potporom respiratora. Bolesnica je uz vitalno ugrožavajuće ozljede i brojne komplikacije istih uspješno zbrinuta tijekom 95 dana boravka u JIL-u, te se u adekvatnom kontaktu, hemodinamski i respiratorno stabilna, premješta na odjel, te ubrzano i na kućnu njegu.

Descriptors

POLYTRAUMA;
VOLUME MANAGEMENT;
MASSIVE TRANSFUSION;
MECHANICAL VENTILATION

SUMMARY. Case report of a 58-year-old polytraumatized patient, without known prior comorbidities, injured during a fall from a 12 meter height, while sustaining multiple life-threatening injuries. She underwent 5 subsequent serious surgical interventions, followed by special dedication to volume management and prolonged mechanical ventilation. Initially, her injuries led to severe blood loss and onset of haemorrhagic shock, which was temporarily obscured by her compensation mechanisms. On admission the patient had invasive monitoring and temporarily required continuous vasoactive support (norepinephrine and vasopressin). She also required immediate surgical intervention and resuscitation through massive transfusion protocol. On the 10th day of hospitalization, she once again required surgery due to active spleen haemorrhage, after which the need for blood derivates was drastically reduced. Her recovery is further complicated with development of ARDS due to trauma of the thorax and hospital acquired pneumonia, accompanied by bilateral pleural effusions. Detailed cardiac examinations discovered cardiac background to the problem and a mitral valve replacement was mandatory. Postprocedural period was characterized by acute renal failure as a combination of elements which include organ trauma, treatment with nephrotoxic antibiotics, along with independent risks applied to cardiopulmonary bypass during cardiac surgery. After two cycles of continuous haemodiafiltration, renal function shows progressive improvement and recovery. Another challenge in patient's recovery was her respiratory status and dependence on mechanical ventilation. Despite being admitted with bilateral multiple rib fractures and lung contusions, she was successfully ventilated with minimal pressure support and lower PEEP values for the vast majority of time. After 60 days of mechanical ventilation, spontaneous breathing is successfully established. Despite several life-threatening injuries and numerous following complications, the patient was successfully treated over the course of 95 days in the Intensive Care Unit.

[✉] Adresa za dopisivanje:

David Dedić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5273-1882>

Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb; e-pošta: dedic.david87@gmail.com

Pojam politraume odnosi se na istodobno zadobivanje većeg broja ozljeda, koje uključuju nekoliko tjelesnih regija i organskih sustava, životno su ugrožavajuće i potencijalno uzrokuju disfunkciju neozlijedenih organa. Politraumatizirani bolesnici predstavljaju veliki izazov za medicinsko osoblje, te zahtijevaju brze reakcije, izrazitu posvećenost, skrb i multidisciplinarni pristup. U liječenju takvih bolesnika posebna važnost posvećuje se strategiji volumne nadoknade, kako bi se u svakom trenutku osigurala adekvatna perfuzija i oksigenacija svih organa i na taj način utjecalo na smanjenje morbiditeti i mortaliteta.

Etiološki, među najčešće mehanizme nastanka politraume ubrajaju se prometne nesreće, te pad s visine, koji je ujedno i mehanizam ozljede u našem konkretnom slučaju. Faktori koji direktno utječu na ishod kod takvih ozlijedenika uključuju dob bolesnika, visinu i okolnosti pada, vrstu podloge na koju je osoba pala, te ovise o prirodi zadobivenih ozljeda. Mortalitet značajnije raste kod ozlijedenika starije životne dobi, prilikom pada s visina viših od 10 metara, te u prisutnosti ozljeda glave i prsnog koša.

U našem prikazu radi se o 58-godišnjoj bolesnici, bez dotad poznatih ozbiljnijih komorbiditeta, stradaloj prilikom pada s 12 metara visine. U jedinici intenzivnog liječenja provela je 95 dana, tijekom kojih volumnu optimizaciju možemo podijeliti u tri faze: faza velikih volumnih gubitaka i potrebe za masivnim transfuzijskim liječenjem, faza volumnog preopterećenja uz održanu glomerularnu filtraciju i srčanu dekompenzaciju, te fazu postoperacijske renalne insuficijencije praćene izrazito niskom glomerularnom filtracijom i potrebom za renalnom nadomjesnom terapijom.

Prezentacija slučaja

58-godišnja bolesnica dovežena je na hitni prijem kolima hitne medicinske pomoći zbog ozljeda zadobivenih prilikom pada s 4. kata stambene zgrade, što odgovara visini od otprilike 12 metara. Po prijemu u hitnu službu bila je pri svijesti i u kontaktu, ali dezorientirana, GCS procijenjen na 14, tahipnoična (30/min) uz auskultatorno oslabljen šum disanja nad desnim plućnim krilom i sniženih vrijednosti periferne saturacije (91%), hipotenzivna (95/40mmHg), te tachikardna (110/min). Inspekcijom su bile vidljive otvorene frakture u području desnog ručnog zgloba i s lateralne strane lijevog bedra, te deformitet desne natkoljenice. Učinjeni su inicijalni laboratorijski nalazi, koji su ukazivali samo na postojanje jetrene lezije, te hitni MSCT po protokolu za politraumu, kojim su utvrđeni desnostrani pneumotoraks, pneumomedijastinum, kontuzije većine solidnih unutarnjih organa (pluća, jetra, slezena, bubrezi) uz pridružene hematome u području jetre i slezene, te mnogobrojne frakture koštano-gustavnog sustava (1.–7. rebra lijevo, 1.–9. rebra desno, vrat-

ne kralježnice, lopatice, multifragmentarne frakture kostiju zdjelice, frakturna femura i nosnih kostiju). Po uvidu u nalaz CT-a postavljen je torakalni dren desno, nakon čega se pratio oporavak periferne saturacije do 96%. Bolesnica se potom premješta u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) radi dalnjeg zbrinjavanja i observacije.

Sat vremena nakon prijema u JIL dolazi do razvoja nagle refraktorne hipotenzije koja je zahtijevala uvođenje kontinuirane vazoaktivne potpore noradrenalinom i vazopresinom uz popratan značajan pad u crvenoj krvnoj slici ($Hb 139g/L \rightarrow 92g/L$, $Htc 0,416L/L \rightarrow 0,266L/L$) sugerirajući razvoj hemoragijskog šoka. Intenzivira se volumna nadoknada kristaloidnim i kolloidnim otopinama, te transfuzija krvi i krvnih derivata. Kirurg indicira hitni operacijski zahvat, u prvom aktu učini se repozicija i fiksacija kostiju zdjelice i femura i eksplorativna laparotomija, kojom se ne nađe konkretno mjesto krvarenja u abdomenu, te se učini lavaža i drenaža. Tijekom operacije postepeno je ukinuta vazoaktivna potpora i bolesnica se hemodinamski stabilna postoperacijski premješta u JIL.

10. dan boravka ponovno se prati nagli pad u crvenoj krvnoj slici uz hipotenziju i potrebu za vazoaktivnom potporom. Učinjen je MSCT kojim je utvrđeno aktivno krvarenje slezene uz daljnju progresiju pleuralnih izljeva širine do 38 mm desno i 59 mm lijevo. Hitnom kirurškom intervencijom učini se splenektomija, a zbog progresivnih pleuralnih izljeva postavi se torakalni dren u lijevo prsište, na koji se inicijalno dobjije 1000 mL serohemoragičnog sadržaja. Dan kasnije, zbog progresije pleuralnog izljeva, postavi se i torakalni dren u desno prsište.

Trauma toraksa klinički se počinje manifestirati desetak dana po hospitalizaciji razvojem multiplih kontuzijskih žarišta i progresijom obostranih pleuralnih izljeva, jasno vidljivih na UZV i RTG-u, uz istovremeni blagi pad glomerularne filtracije i potrebotom za stimulacijom diureze. Postavljanjem torakalnih drenova u oba prsišta u narednom periodu počinje se pratiti pojačana drenaža seroznog sadržaja u prosječnoj kumulativnoj vrijednosti od preko 1000 mL dnevno na svaki dren uz oporavak bubrežne funkcije. Učinjen je MSCT toraksa na kojem je bila vidljiva znatna progresija konsolidacije pluća i razvoj pneumonije. Usprkos ciljanoj antibiotskoj terapiji, redukciji unosa tekućine i korekciji hipoproteinemije, dalje se pratio povećani promet tekućina na drenove. Za vrijeme povećane pleuralne drenaže glomerularna filtracija je bila zadowjavajućih vrijednosti (oko 110 mL/min/1,73m²), a vrijednosti ureje i kreatinina u referentnom intervalu. Budući da kroz 14 dana nije došlo do očekivane redukcije količine drenaže na pleuralne drenove, a da su drenovi predstavljali rizik od dodatnih infektivnih komplikacija, oni se postepeno uklone. Po uklanjanju

se prati porast centralnog venskog tlaka do vrijednosti od +24 mmHg uz potrebu za intenziviranjem diureze, u konačnici i stimulacije kontinuiranom infuzijom diuretika Henleove petlje.

S obzirom na konstantne pleuralne izljeve i povišen centralni venski tlak, učini se detaljnija kardiološka obrada, budući da inicijalna laboratorijska i radiološka obrada (3 puta učinjen MSCT toraksa, NT-proBNP 1000), te hemodinamski monitoring EV1000 (Edwards Lifesciences, Irvine, California) nisu sugerirali eventualnu kardiogenu prirodu izljeva. Bolesnica je cijelo to vrijeme hemodinamski stabilna. Učinjen je transtorakalni UZV srca, na kojem je utvrđena teška mitralna insuficijencija uz vidljiv defekt tkiva u području mitralnog prstena s patološkom AV komunikacijom. Zbog kompleksnosti preciznog prikazivanja defekta mitralne valvule, učinjen je potom i transezofagusni UZV srca, na kojem se vidi masivna mitralna regurgitacija uz paravalvularni jet na mjestu AV komunikacije. Bolesnica je potom prezentirana na kardiokirurškom konziliju i operirana (učinjena zamjena mitralne valvule mehaničkom protezom). Za vrijeme operacije i u ranom postoperacijskom razdoblju bolesnica je hemodinamski monitorirana preko plućnog arterijskog katetera (Swan-Ganz).

Postoperacijski javlja se problem volumne preopterećenosti s perzistirajućim visokim vrijednostima centralnog venskog tlaka unatoč intenzivnoj stimulaciji diureze, uz inicijalno uredne vrijednosti glomerularne filtracije, te je pokrenuta kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija (CVVHD) s ciljem volumnog rasterećenja. Međutim nekoliko dana nakon završetka dijalize dolazi do naglog pogoršanja bubrežne funkcije uz značajan porast vrijednosti ureje i kreatinina, te smanjenja glomerularne filtracije ($100 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2 \rightarrow 16 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) i oligurije unatoč maksimalnoj diuretskoj terapiji. Proveden je još jedan ciklus CVVHD u trajanju od 6 dana, nakon čega se prati postepeno spontano oporavljanje bubrežne funkcije uz pad vrijednosti dušičnih metabolita i stabilizaciju vrijednosti CVP-a.

Tijekom boravka, dodatni izazov u liječenju bolesnice predstavlja i respiratorni status, odnosno potreba za protrahiranom mehaničkom ventilacijom. Bolesnica je 5. dan boravka perkutano traheotomirana. Idućih 16 dana je mehanički ventilirana u BiPAP / CPAP modalitetima ventilacije (učestali kirurški zahvati, poremećaj stanja svijesti), nakon čega je bilo moguće smanjiti potporu respiratora i PEEP, te početi odvajati bolesnicu od respiratora. Važno je napomenuti da je unatoč opsežnim ozljedama toraksa i kontuzijama pluća, bolesnica veći dio boravka disala spontano uz minimalnu potporu, niske vrijednosti PEEP-a (raspon od 5–7 mBar) i frakcije kisika manje od 50%. Odvajanje od respiratora pokazalo se većim izazovom

budući da bolesnica nije tolerirala duži izostanak PEEP-a, vrlo brzo se desaturirala i zahtijevala potporu respiratora. Stanje se tijekom boravka dodatno komplikiralo razvojem ARDS-a uzrokovanih kontuzijama pluća, pleuralnim izljevima i hospitalnim infekcijama, uključujući Acinetobacter baumannii, Klebisella pneumoniae i Pseudomonas aeruginosa, koje su liječene pravovremeno prema antibiogramu, bez većeg porasta upalnih markera ili hemodinamskih reperkusija. Obzirom na radiološki intratorakalni status, ponovljen je i test na Covid koji je pristigao negativan. Pokušalo se i odvajanje od respiratora uz suplementaciju O₂ preko visokoprotočnog binazalnog katetera s protokom 50 L/min uz FiO₂ 0.5, ali i uz njega je bolesnica mogla bez respiratora izdržati najviše 12 sati u kontinuitetu. Nakon zamjene mitralne valvule polagano se prati oporavak respiratornog statusa i bolesnica se nakon 60 dana mehaničke ventilacije uspješno odvaja od respiratora i dalje spontano diše uz suplementaciju O₂ na T nastavak, urednih kontrolnih PAAK.

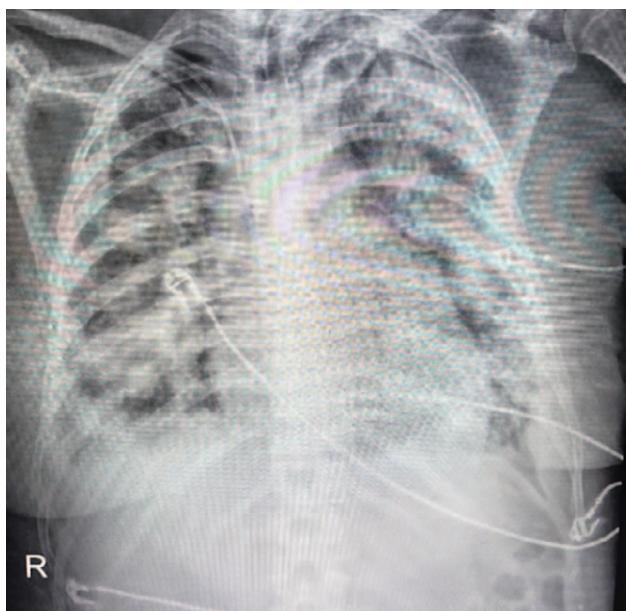
Rasprrava

Preživljivanje politraumatiziranih bolesnika ovisno je o brzim i koordiniranim reakcijama medicinskog osoblja, ranoj dijagnostici i adekvatnom inicijalnom zbrinjavanju ozljeda. Za procjenu težine svih zadobivenih ozljeda i rizika razvoja morbiditeta i mortaliteta koriste se različite ocjenske ljestvice od kojih je ISS (Injury Severity Score) najčešće primjenjivana. Iskaže se u rasponu vrijednosti od 0–75 pri čemu ocjena 75 predstavlja najznačajnije i najteže ozljede koje se često smatraju nespojivima sa životom. Međutim, prema Peng i sur. stopa preživljivanja uz primjenu pravovremenih intervencija kod takvih bolesnika iznosi 48.6%.

Najčešći reverzibilni uzrok smrtnosti politraumatiziranog bolesnika je aktivno krvarenje i stanje hemoragijskog šoka. Preživljivanje kod takvih bolesnika ovisno je o promptnoj kirurškoj kontroli i ranoj nadoknadi krvi i krvnih derivata. Strategija uravnotežene volumne nadoknade izrazito je važna kako bi se postigla permisivna hipotenzija i sprječio razvoj koagulopatije kao jednog od čimbenika letalnog trijasa uz istovremeno smanjivanje pojave potencijalnih nuspojava rizičnih postupaka poput masivne transfuzije.

U ovom slučaju riječ je o bolesnici starije životne dobi bez poznatih komorbiditeta koja se nakon pada s visine prezentirala brojnim teškim ozljedama gotovo svih organskih sustava i ocjenom 75 prema ISS ljestvici. Tijek njenog liječenja možemo promatrati kroz nekoliko faza koje su predstavljale velik izazov u strategiji volumne nadoknade.

U prvoj fazi naglasak je bio na zbrinjavanju aktivnog krvarenja i transfuziji krvi i krvnih derivata. S obzirom na iznimne kompenzacijeske mehanizme krvarenje se



SLIKA 1. ARDS S OBOSTRANIM PLEURALnim IZLJEVIMA
FIGURE 1. ARDS DEVELOPMENT WITH BILATERAL PLEURAL EFFUSION

hemodinamski prezentiralo s odgodama. U prvom naručtu manifestiralo se sat vremena nakon primitka u jedinicu intenzivnog liječenja s kliničkim znakovima hemoragijskog šoka, koji su uključivali nagli razvoj refraktorne hipotenzije i značajni pad u crvenoj krvnoj slici. Odmah je započet protokol masivne transfuzije uz popratnu kiruršku intervenciju. Primijenjeno je ukupno 21 doza koncentrata eritrocita, 12 doza svježe smrznute plazme, 22 doze koncentrata trombocita, 550 mL krioprecipitata i 2000 ij Octaplexa. Idućih dana prate se manji padovi u crvenoj krvnoj slici koji su postepeno nadoknađivani, te pojava prerenalnog akutnog bubrežnog zatajenja s oligurijom, koja je zahitjevala intenziviranje diuretske terapije. Istovremeno radiološkim metodama (UZV, RTG) praćena je progresija pleuralnih izljeva. 10. dan boravka dolazi do ponovnog značajnog pada u krvnoj slici (Hb 70). Učinjenim kontrolnim MSCT-om utvrđeno je mjesto aktivnog krvarenja u području slezene koje iziskuje hitnu kiruršku intervenciju. Zaustavljanjem aktivnog krvarenja smanjuje se potreba za nadoknadom krvi i krvnih derivata.

Međutim, po postavljanju obostranih torakalnih drenova zbog progresivnih pleuralnih izljeva započinje faza izrazitog prometa tekućina i volumnog preopterećenja. Prosječna ukupna drenaža na pleuralne dreneove u narednim danima iznosila je 2100 mL dnevno uz uredne parametre bubrežne funkcije. Klinička slika razvoja plućne patologije mogla se objasniti i kao komplikacija masivne transfuzije u vidu plućne ozljede i cirkulatornog opterećenja, ali s obzirom na vremenski odmak između razvoja kliničke slike i transfu-

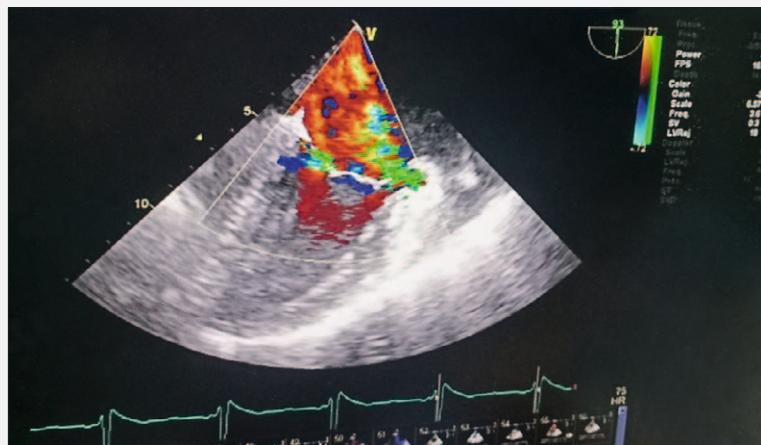
zije, ova je hipoteza odbačena. Učinjen je MSCT pluća na kojem je vidljiva značajna progresija pneumonije s razvojem ARDS-a (slika 1).

Obzirom na radiološku sliku uklopljenu u moguću Covid pneumoniju ponovljen je i PCR na SARS-CoV-2 koji je pristigao negativan, te je učinjena citološka analiza koja također nije upućivala na upalnu etiologiju. U konačnici pleuralni izljevi su bili shvaćeni kao posljedica multifaktorijalne etiologije, koja je uključivala tešku pneumoniju, hipoproteinemiju, ozljede toraksa uz kontuziju pluća i imobilizaciju bolesnice. Dnevni volumen dreniranog seroma se kroz 14 dana ne uspijeva smanjiti na vrijednosti ispod 200 mL, koji bi zadovoljili kriterije za uklanjanje drenova. S ciljem smanjenja gubitaka na drenove i povećanjem diureze, te smanjenjem rizika od dodatnih puteva za razvoj infekcije, drenovi se ipak uklone. Po uklanjanju prati se porast vrijednosti centralnog venskog tlaka do +24 mmHg, intenzivira se diuretska terapija uz intermittentne pleurocentenze. S obzirom na porast centralnog venskog tlaka i perzistiranje pleuralnih izljeva učinjena je detaljnija kardiološka obrada, unatoč dotadašnjim brojnim radiološkim pretragama koje su upućivale na urednu srčanu morfologiju. Praćenje kardijalne funkcije uz pomoć EV1000 (Edwards Lifesciences, Irvine, California) hemodinamskog monitoringu, čiji su parametri bili oko referentnih intervala, nije upućivalo na kardijalnu etiologiju. Učinjenim transtorakalnim, te naknadno i transezofagusnim UZV srca utvrđena je teška mitralna insuficijencija uz vidljiv defekt tkiva u području mitralnog prstena s prisutnom patološkom AV komunikacijom, koja je odgovarala fistuli ili rupturi posteriornog kuspisa. Sistolička funkcija srca bila je očuvana (EF 70%) uz prisutnu dijastoličku disfunkciju, uvećan lijevi atrij, trikuspidnu insuficijenciju, te plućnu hipertenziju s procijenjenim sistoličkim tlakom u desnom ventrikulu od oko 75 mmHg. S obzirom na kasniju prezentaciju i ultrazvučni nalaz, oštećenje mitralne valvule protumačeno je kao posljedica kombinacije zadobivene traume i vjerojatno prikrivenog endokarditisa (slika 2).

Učinjena je zamjena mitralne valvule mehaničkom protezom. Intraoperativno je postavljen Swan-Ganz plućni kateter, kojim je izmjerena plućni tlak prije zamjene mitralne valvule iznosio 77/45 mmHg, a po zamjeni iznosio je 40/20 mmHg. Vrijednosti srednjeg plućnog tlaka, koje su preoperativno bile gotovo izjednačene s vrijednostima srednjeg sistemnog arterijskog tlaka objasnile su stvaranje pleuralnih izljeva, čija regresija se postoperativno pratila zahvaljujući saniranju ozljede mitralne valvule i posljedičnim padom srednjeg plućnog tlaka na vrijednosti od 1/2 do 1/3 srednjeg arterijskog tlaka.

Po zamjeni mitralne valvule ulazimo u završnu fazu liječenja u kojoj pratimo pogoršanje bubrežne funkcije

SLIKA 2. MASIVNA MITRALNA
REGURGITACIJA S PATOLOŠKOM
AV KOMUNIKACIJOM
FIGURE 2. MASSIVE MITRAL
REGURGITATION WITH PATHOLOGICAL
AV COMMUNICATION



uz porast renalnih dušičnih metabolita, te potrebu za renalnim nadomjesnim liječenjem. Postoperativno, unatoč regresiji pleuralnih izljeva i dalje su perzistirale visoke vrijednosti centralnog venskog tlaka, te se s ciljem volumnog rasterećenja pokrenula kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija (CVVHD) uz inicijalno uredne vrijednosti glomerularne filtracije, elektrolita te ureje i kreatinina. Međutim, po završetku dijalize pratilo se naglo pogoršanje bubrežne funkcije uz oliguriju unatoč maksimalnoj diuretskoj terapiji, popraćeno značajnim porastom vrijednosti ureje i kreatinina, te smanjenjem glomerularne filtracije u vidu intrarenalnog akutnog bubrežnog zatajenja, koje je zahtjevalo provođenje još jednog ciklusa kontinuirane veno-venske hemodijafiltracije u trajanju od 6 dana.

Poznato je da se akutno bubrežno zatajenje u 30% slučajeva može javiti kao komplikacija kardijalnih operacija, a koje u 1–3% slučajeva zahtjeva liječenje dijalizom. Navedena komplikacija objašnjava se hemodinamskom nestabilnošću tokom kardijalnih operacija, smanjenjem glomerularne filtracije za 30% u vrijeme kardiopulmonalnog bypassa, hipotermijom, vazokonstrikcijom i povećanoj izloženosti mikroembolijama koje mogu dovesti do razvoja tubularne intersticijske nekroze i posljedičnih strukturalnih i funkcionalnih bubrežnih promjena. U ovom slučaju nisu postojali klasični rizični faktori povezani s povećanom postoperativnom incidencijom bubrežnog zatajenja, kao što su kronična bubrežna bolest, šećerna bolest ili amiloidoza. Međutim, smatramo da je povećani rizik vezan uz samu prirodu kardiokirurških zahvata u kombinaciji s dugotrajnom primjenom nefrotoksičnih antibiotika i intenzivnom diuretskom terapijom, te učestalim periodima povećanog ishemijskog rizika doveo do razvoja tubularne intersticijske nekroze i težeg akutnog intrarenalnog bubrežnog zatajenja, koje je u konačnici zahtjevalo terapiju dijalizom. U narednom periodu od mjesec dana dolazi do postepenog



SLIKA 3. RTG SRCA I PLUĆA PO ZAVRŠETKU LIJEČENJA U JIL-U
FIGURE 3. CHEST X-RAY AT THE END OF ICU TREATMENT

oporavka bubrežne funkcije zahvaljujući zbrinjavanju i minimaliziranju svih navedenih rizičnih faktora.

Liječenje bolesnice kompliciralo se i prolongiranim mehaničkom ventilacijom, te otežanim odvajanjem od respiratora, koji su bili posljedica brojnih komplikacija uključujući poremećaj svijesti, objašnjen kao difuzna aksonalna ozljeda uslijed neurotraume, razvoj teške pneumonije s ARDS-om, te u konačnici progresivnim pleuralnim izljevima. Izlječenjem pneumonije i operacijom mitralne valvule, nakon ukupno 60 dana potrebe za mehaničkom ventilacijom uspješno je odvojena od respiratora (slika 3).

Također je unatoč dugotrajnoj teškoj pneumoniji i infekciji multirezistentnim bakterijama s visokim rizičkom razvoja sepse ona uspješno izbjegnuta. Napominjemo i da je bolesnici po prijemu dijagnosticirana

frakturna C2 kralješka, kirurzi se odlučuju na konzervativno liječenje, te je bolesnica 12 tjedana bila imobilizirana Philadelphia ovratnikom, što je dodatno otežavalo provođenje fizikalne terapije.

Zaključak

Jedan od najvećih izazova u liječenju politraumatiziranog bolesnika uključuje preklapanje različitih ozljeda i patofizioloških procesa koji otežavaju dijagnostiku, te pridonose kompleksnosti prilikom odabira strategije liječenja. Bolesnici je po prijemu dijagnostičano 5 različitih vitalno ugrožavajućih ozljeda koje uključuju: neurotraumu s poremećajem svijesti, frakturu vratne kralježnice, serijske frakture rebara s kontuzijama torakalnih organa, kontuzije i laceracije parenhimskih abdominalnih organa, te multifragmentarne frakture zdjelice s otvorenom frakturom femura.

Bolesnica je boravila u JIL-u ukupno 95 dana, tijekom kojih je učinjeno 5 velikih kirurških zahvata. Liječenje bolesnice iziskivalo je brojne mjere intenzivnog liječenja koje uključuju transfuzijsko liječenje, hemodinamsku potporu i invazivni monitoring, mehaničku ventilaciju, radiološku i laboratorijsku dijagnostiku, prilagođenu antimikrobnu terapiju, renalnu nadomjensnu terapiju. Poseban izazov predstavljala je volumna nadoknada i prolongirana mehanička ventilacija.

Tijekom čitavog perioda liječenja od iznimne važnosti bilo je adekvatno balansiranje tekućina i pravovremena nadoknada potrebnim krvnim derivatima kako bi se minimalizirali periodi potencijalne ishemije vitalnih organa. U konačnici pozitivan ishod liječenja postignut je ponajviše zahvaljujući multidisciplinarnom pristupu liječenju, personaliziranoj intenzivnoj skrbi uz kvalitetnu sestrinsku njegu i intenzivnu fizičku terapiju, te se bolesnica u adekvatnom verbalnom kontaktu, hemodinamski i respiratorno stabilna premješta na odjel, te ubrzo i na kućnu njegu.

Popis kratica:

KE	- koncentrat eritrocita
SSP	- svježe smrznuta plazma
ARDS	- akutni respiratorni distres sindrom
CVVHDF	- kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija
PEEP	- positive end expiratory pressure / pozitivni tlak na kraju ekspirija
AV	- atrioventrikularna
EF	- ejekcijska frakcija

LITERATURA

1. Butcher N, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: the need for international consensus. 2009;40(supp-S4), 0–0. doi: 10.1016/j.injury.2009.10.032
2. Dickinson A, Roberts M, Kumar A, Weaver A, Lockey DJ. Falls from height: injury and mortality. J R Army Med Corps. 2012;158(2):123–7. doi: 10.1136/jramc-158-02-11
3. Lapostolle F, Gere C, Borron SW, Pétrovic T, Dallemande F, Beruben A i sur. Prognostic factors in victims of falls from height. Crit Care Med 2005;33(6):1239–42. doi: 10.1097/01.ccm.0000164564.11989.c3.
4. Peng J, Wheeler K, Shi J, Groner JI, Haley KJ, Xiang H. Trauma with Injury Severity Score of 75: Are These Unsurvivable Injuries? PLoS One. 2015; 10(7): e0134821. doi: 10.1371/journal.pone.0134821
5. Sihler K C, Napolitano LM. Complications of Massive Transfusion. Chest. 2010;137(1):209–220. doi:10.1378/chest.09-0252
6. Conlon P. Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrology Dialysis Transplantation, 1999;14(5):1158–1162. doi:10.1093/ndt/14.5.1158
7. Olivero JJos, Olivero JJor, Nguyen PT, Kagan A. Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: An Overview. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, 2012;8(3):31–36. doi: 10.14797/mdcj-8-3-31
8. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Demirbag AE, Boran M i sur. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. Perfusion, 2005;20(6):317–322. doi: 10.1191/0267659105pf829oa



Enteralni pripravak primijenjen intravenskim putem: patofiziološki mehanizmi i prevencija

Inadvertent intravenous administration of enteral feeding: pathophysiology and prevention

Ivan Dželalija¹ Hrvoje Vučemilović¹

¹Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split

Deskriptori

ENTERALNA PREHRANA – neželjeni događaji, povijest, standardi; INFUZIJE, INTRAVENSKE – neželjeni događaji; JEDINICE INTENZIVNOG LIJEČENJA; KONTROLA RIZIKA

SAŽETAK. Nakon otpusta iz Jedinice intenzivnog liječenja 55-godišnjem bolesniku je na bolesničkom odjelu nenamjerno primijenjen enteralni pripravak intravenskim putem uslijed čega je došlo do naglog pogoršanja kardiorespiratornog statusa bolesnika manifestiranog tahidispnejom i preznojanjem uz tahikardiju, hipotenziju i hipoksiju. Po ponovnom prijemu u Jedinicu intenzivnog liječenja stanje bolesnika je kroz četiri dana stabilizirano te je bolesnik otpušten dobrog općeg stanja. Liječen je oksigenoterapijom, infuzijskim otopinama uz stimulaciju diureze, antibiotskom terapijom te kortikosteroidnom terapijom uz inhibitore protonskih pumpa. Stanje bolesnika nije zahtijevalo mehaničku ventilaciju kao ni vazoaktivnu potporu. Ovaj slučaj pokazuje kako je potrebna stalna edukacija zdravstvenog osoblja i strogo pridržavanje sigurnosnih protokola kako bi se ovakvi slučajevi spriječili u budućnosti.

Descriptors

ENTERAL NUTRITION – adverse effects, history, standards; INFUSION, INTRAVENOUS – adverse effects; INTENSIVE CARE UNITS; RISK MANAGEMENT

SUMMARY. After discharge of 55-year-old patient from the Intensive care unit, enteral feeding was inadvertently administered intravenously at the hospital ward resulting in a severe deterioration of the patient's cardiorespiratory status, which was manifested by tachydyspnea and sweating with tachycardia, hypotension, and hypoxia. After readmission, the patient's condition stabilized again after four days of intensive care. He was treated with oxygen therapy, crystalloid solutions and stimulation of diuresis, antibiotic and corticosteroid therapy along with proton pump inhibitors. In contrast, the patient's condition did not require mechanical ventilation or inotropic support. This case demonstrates the need for ongoing education of medical personnel to prevent such cases in the future.

Za vrijeme liječenja u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) bolesnicima se učestalo postavljaju intravaskularni kateteri te se u oko tri četvrtine bolesnika u JIL-u postavi središnji venski kateter (SVK), dijalizni kateter ili arterijski kateter^{1–4}. Razlozi za postavljanje središnjeg venskog katetera između ostalog uključuju mogućnost primjene infuzijskih otopina, vazoaktivnih lijekova, parenteralne prehrane kao i praćenje hemodinamskih parametara⁵. Nadalje, kod bolesnika u kritičnom stanju koji se ne mogu samostalno hraniti prema zajedničkim smjernicama ASPEN-a (eng. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) i SCCM-a (eng. *Society of Critical Care Medicine*) iz 2016. godine preporučuje se započinjanje rane enteralne prehrane unutar 24–48 sati⁶. U skladu s tim, bolesnicima koji se ne mogu samostalno hraniti enteralna prehrana primjenjuje se najčešće putem nazogastrične sonde. Osim navedenih intravaskularnih katetera i nazogastričnih sondi, kod bolesnika u JIL-u susrećemo se s endotrachealnim tubusima, trahealnim kanilama te epiduralnim kateterima. Mnoštvo invazivnih pristupa i brojni pritom korišteni setovi stvaraju okolinu za moguće pogrešno spajanje konektora. Za vrijeme COVID pandemije, a zbog velikog broja hospitaliziranih bolesni-

ka, određen broj zdravstvenih djelatnika koji inače nemaju mnogo iskustva u intenzivnom liječenju sudjelovalo je u liječenju bolesnika otpuštenih iz JIL-a. U takvim okolnostima, dodatno je naglašena mogućnost nastanka pogreške kod spajanja konektora te ovdje prikazujemo slučaj nenamjerne intravenske primjene enteralnog pripravka putem SVK-a na bolesničkom odjelu, a neposredno nakon otpusta iz JIL-a.

Prikaz slučaja

Pedesetpetogodišnji bolesnik liječen je u Jedinici intenzivnog liječenja zbog akutnog i teškog oblika COVID infekcije tokom 9 dana, od čega je 7 dana bio strojno ventiliran. Za vrijeme intenzivnog liječenja, zbog potrebe za invazivnim monitoringom, kao i potrebe za dugotrajnom primjenom parenteralnih otopina i lijekova postavljen mu je središnji venski kateter u desnu unutarnju jugularnu venu te arterijska kanila

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivan Dželalija, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5871-6712>
Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje; KBC Split;
e-pošta: iv.dzelalija@gmail.com

u desnu palčanu arteriju. Uz to, postavljena mu je nazogastrična sonda u svrhu primjene enteralnih pripravaka i lijekova preko nazogastrične sonde.

U vrijeme otpusta iz JIL-a bolesnik je odvojen od mehaničke ventilacije, spontanog disanja uz suplementaciju kisika preko maske sa spremnikom, hemodinamski stabilan i urednog stanja svijesti. Hranio se samostalno uz dodatak enteralnih formula (u ovom slučaju Fresubin® 2 kcal HP) visokoproteinskoj dijeti. Zbog ranije izoliranih višestruko otpornih bakterija iz hemokultura i aspirata traheje bolesnik je na odjel otpušten uz potreban nastavak parenteralne antibiotske terapije preko ranije postavljenog SVK-a.

Šest sati nakon otpusta, na odjelu je bolesniku od strane zdravstvenog osoblja nenemjerno primijenjen enteralni pripravak preko SVK-a. Odmah po primjeni dolazi do naglog pogoršanja kardiorespiratornog statusa bolesnika s tahidispnjom i preznojavanjem uz tahikardiju, hipotenziju i hipoksiju. Po dolasku anestezijologa indiciran je ponovni premještaj u JIL.

Pri ponovom prijemu u JIL bolesniku su invazivno praćeni hemodinamski parametri i oksigenacija. Primjenjene su kristaloidne otopine te je započeta empirijska antibiotska terapija. Laboratorijski nalazi ukazivali su na izraženu leukocitozu uz skretanje ulijevo i porast reaktanata upale, posebno prokalcitonina. Drugog dana boravka primjetan je bio porast kreatinina uz smanjenu diurezu zbog čega je kroz dva dana aktivno stimulirano mokrenje 20% manitolom, furosemidom i adekvatnom volumnom resuscitacijom. Radiološka snimka pluća pokazala je progresiju zasjenjenja nad desnim plućnim poljem. Plinske analize arterijske krvi cijelog vremena boravka bile su urednih vrijednosti.

Za vrijeme istog razdoblja bolesnik nije zahtijevao mehaničku potporu disanju te je bio spontanog disanja uz uredan acido-bazni status. Trećeg dana, bolesnik je premješten u JIL Klinike za unutarnje bolesti te je na dan otpusta bio urednog hemodinamskog i respiratornog statusa, kao i stanja svijesti koje se nije pogoršavalo od ponovnog prijema u JIL do otpusta. Diureza bolesnika bila je zadovoljavajuća, ali još uvijek stimulirana. U laboratorijskim nalazima još uvijek je bila prisutna leukocitoza uz visoke vrijednosti reaktanata upale.

Daljnji klinički tijek bolesnika ispratili smo do kraja boravka u JIL-u Klinike za unutarnje bolesti te je do trećeg dana boravka zabilježena potpuna normalizacija broja leukocita i vrijednosti upalnih reaktanata uz daljnje poboljšanje općeg stanja bolesnika.

Rasprrava

Enteralni pripravak primijenjen intravenski u ovom slučaju bio je Fresubin® 2 kcal HP koji se u JIL-u najčešće primjenjuje putem nazogastrične sonde.

USP (eng. *United States Pharmacopeia*) Medication Safety Forum 2008. godine donio je preporuke kojima je svrha smanjiti rizik od pogrešnog spajanja nastavka za primjenu enteralne prehrane s naglaskom na sprječavanje nemjerne primjene enteralnih pripravaka intravenskim putem⁷. Po istom izvješću u razdoblju od 2000. godine do 2006. godine zabilježeno je ukupno 24 incidenta nemjerne primjene enteralnih pripravaka intravenskim putem u SAD-u. Od toga, u 8 slučajeva (33%) ishod je bio trajno oštećenje zdravlja ili smrt⁷. Intravenska primjena enteralnih pripravaka može dovesti do respiratorne, renalne ili jetrene insuficijencije, poremećaja koagulacijskog statusa, anafilaktičkih reakcija, sepse, mikroembolija česticama prisutnim u enteralnim pripravcima te hipersenzitivnih reakcija na iste čestice⁸.

U dosad objavljenim člancima klinička slika je bila vrlo slična onoj prikazanoj u našem slučaju, pa tako neposredno nakon primjene enteralnog pripravka intravenskim putem dolazi do dispneje, tahipneje i hipoksije^{8–11}. U glavnini slučajeva dolazi do hipotenzivne reakcije uz tahikardiju^{8,10–12}. Vrlo često reakcija je prćena rastom tjelesne temperature^{10–12}, dok se u laboratorijskim nalazima bilježi porast reaktanata upale uz leukocitozu sa skretanjem ulijevo¹², što je bilo naglašeno i u našem slučaju. Ovakva se reakcija može objasniti kombinacijom patofizioloških mehanizama, od kojih su najznačajnije mikroembolije nerazgrađenim česticama masti prisutnim u enteralnim pripravcima te hipersenzitivna reakcija organizma na prisutne makromolekule^{8,13}. U jednom slučaju isti bakterijski uzročnik bio je izoliran iz uzorka enteralnog pripravka primijenjenog intravenski kao iz hemokultura bolesnika te je slijedom toga i septični šok mogući patofiziološki mehanizam koji bi se uklopio u opisanu kliničku sliku¹².

U dosad opisanim slučajevima korišteni su razni modaliteti liječenja, ovisno o nastaloj kliničkoj slici. Terapijski postupci sežu od mehaničke ventilacije, volumne nadoknade uz vazoaktivnu potporu, stimulacija diureze i nadomjesnog bubrežnog liječenja, antibiotske i steroidne terapije pa do plazmafereze s ciljem uklanjanja nerazgrađenih čestica¹⁰.

U ovom slučaju bolesnik nije bio mehanički ventiliran te nije bilo potrebe za vazoaktivnom potporom. Za vrijeme trajanja intenzivnog liječenja i nadzora bolesnik je bio uredne razine svijesti. Sve to ukazuje kako je u našem slučaju, u odnosu na prethodno dokumentirane, reakcija bila blaža i konačni ishod povoljniji. Bolesnik je kroz duže vrijeme primao kortikosteridnu terapiju u sklopu liječenja teškog oblika COVID infekcije te se može nagadati da je isto imalo ublažavajući učinak na hipersenzitivnu reakciju organizma.

Prvi opisani slučaj primjene enteralnog pripravka intravenskim putem objavljen je 1972. godine u Lancetu¹⁴. Do 2006. godine opisano je još mnogo sličnih slučajeva te je u razdoblju od 1972. do 2010. godine opisano 116 slučajeva primjene enteralnog pripravka pogrešnim putem¹⁵. TJC (eng. *The Joint Commission*) izdao je 2006. godine upozorenje o pogrešnom spajanju konektora korištenih u kliničkoj praksi¹⁶, dok je uzrok u mnogo slučajeva bila prisutnost Luer konektora na linijama s različite svrhe te korištenje setova u svrhe koje za to nisu predviđene od proizvođača u kliničkoj praksi (npr. korištenje intravenskih infuzijskih setova za primjenu enteralne prehrane)^{7,17}. Iste godine u objavi USP *Medication Safety Forum* naglašena je potreba za inovacijom posebnih konektora koje bi se implementirale u setove za enteralnu prehranu⁷. Slijedom toga, 2010. godine osmišljen je standard ISO 80396 (eng. *International standards organization*) za male konektore¹⁸, u sklopu čega je osmišljen standard ISO 80396-3 koji se odnosi na konektore za enteralnu prehranu [19]. S ciljem uvođenja novih standarda na području malih konekcija u kliničku praksu 2013. godine osnovana je GEDSA (eng. *Global Enteral Device Supplier Association*) te ista organizacija nadzire tranziciju sa starih konektora na ENfit konektor (ENfit je zaštićeni naziv ISO 80396-3 standarda)^{20,21}.

Iako je napredak na području sigurnosti enteralnih konektora hvalevrijedan i dalje je ljudski faktor bitan uzrok pogrešnog spajanja enteralne prehrane te je potrebna kontinuirana edukacija zdravstvenog osoblja s ciljem postizanja veće sigurnosti za bolesnike. Čimbenici koji povećavaju vjerljivost ljudske pogreške uključuju umor, vremenski pritisak prilikom izvršavanja zadatka, loše osvjetljenje, manjkavost edukacije i neadekvatan prijenos informacija^{7,17}. Praktične preporuke ASPEN-a iz 2017. godine savjetuju korištenje ranije navedenog ENfit konektora i izbjegavanje prilagođenih rješenja u primjeni enteralne prehrane (npr. korištenja intravenskih setova u primjeni enteralne prehrane). Također, savjetuje se dvostruka provjera izvorišta svih linija prilikom odvajanja i ponovnog spajanja konektora za enteralnu prehranu, rad u dobro osvjetljenim uvjetima te adekvatan prijenos informacija prilikom premještaja bolesnika s jednog odjela na drugi, odnosno ponovna provjera svih spojeva²².

Zaključak

Nenamjerna primjena enteralne prehrane intravenskim putem događaj je koji nije teško pronaći u literaturi, a procjenjuje se da opisani slučajevi čine manji dio stvarnog broja neželjenih događaja^{7,17}. Makromolekule prisutne u pripravcima za enteralnu prehranu primjenjene intravenski dovode do naglog kliničkog pogoršanja bolesnika s mogućim zatajenjem rada

brojnih organa sa smrtnim ishodom kao krajnjom posljedicom. Klinička slika uzrokovana je kompleksnim patofiziološkim mehanizmima od kojih su vodeći: mikroembolije uzrokovane makromolekulama te hipersenzitivna reakcija organizma^{8,13}. Zbog velikog broja bolesnika u kliničkoj praksi koji primaju enteralnu prehranu te ozbiljnih posljedica uzrokovanih primjenom enteralnih pripravaka intravenskim putem u posljednjih 10 godina napravljen je veliki napredak na području tehničkih inovacija s ciljem sprječavanja pogrešnih spajanja enteralne prehrane. Ipak, ljudska pogreška ostaje bitan uzročni čimbenik u nastanku ovakvih događaja te ovaj slučaj pokazuje kako je potrebna stalna edukacija zdravstvenog osoblja s ciljem prevencije sličnih događaja.

LITERATURA

1. Timsit JF, Baleine J, Bernard L, Calvino-Gunther S, Darmon M, Dellamonica J i sur. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. Ann Intensive Care. 2020;10(1):118. doi: 10.1186/s13613-020-00713-4.
2. Timsit JF, Rupp M, Bouza E, Chopra V, Kärpänen T, Laupland K i sur. A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill. Intensive Care Med. 2018;44(6):742–759. doi: 10.1007/s00134-018-5212-y.
3. Günther SC, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Bonadona A, Lugosi M, Ara-Somohano C i sur. Complications of intravascular catheters in ICU: definitions, incidence and severity. A randomized controlled trial comparing usual transparent dressings versus new-generation dressings (the ADVANCED study). Intensive Care Med. 2016;42(11):1753–1765. doi: 10.1007/s00134-016-4582-2.
4. Timsit JF, L'Hériteau F, Lepape A, Francais A, Ruckly S, Venier AG i sur. A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. Intensive Care Med. 2012; 38(10):1662–72. doi: 10.1007/s00134-012-2645-6.
5. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for safe central venous catheterization and management 2017. J Anesth. 2020;34(2):167–186. doi: 10.1007/s00540-019-02702-9.
6. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C i sur; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863.
7. Guenter P, Hicks RW, Simmons D, Crowley J, Joseph S, Croteau R i sur. Enteral feeding misconnections: a consortium position statement. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2008;34(5): 285–92, 245. doi: 10.1016/s1553-7250(08)34035-5.
8. Döring M, Brenner B, Handgretinger R, Hofbeck M, Kerst G. Inadvertent intravenous administration of maternal breast milk in a six-week-old infant: a case report and review of the literature. BMC Res Notes. 2014;7:17. doi: 10.1186/1756-0500-7-17.

9. Sen I, Raju RS, Vyas FL, John P, Sitaram V. Inadvertent central venous infusion of enteral feed: a case report. Ann R Coll Surg Engl. 2008;90(8):W1–2. doi: 10.1308/147870808X303164.
10. Ong BC, Soo KC. Plasmapheresis in the treatment of inadvertent intravenous infusion of an enteral feeding solution. J Clin Apher. 1997;12(4):200–1. doi: 10.1002/(sici)1098-1101(1997)12:4<200::aid-jca9>3.0.co;2-e.
11. Malone M, Aftahi S, Howard L. Inadvertent intravenous administration of an elemental enteral nutrition formula. Ann Pharmacother. 1993;27(10):1187–9. doi: 10.1177/106002809302701005.
12. Stellato TA, Danziger LH, Nearman HS, Creger RJ. Inadvertent intravenous administration of enteral diet. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984;8(4):453–5. doi: 10.1177/0148607184008004453.
13. Ulicny KS Jr, Korelitz JL. Multiorgan failure from the inadvertent intravenous administration of enteral feeding. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1989;13(6):658–60. doi: 10.1177/0148607189013006658.
14. Wallace JR, Payne RW, Mack AJ. Inadvertent intravenous infusion of milk. Lancet. 1972;1(7763):1264–6. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90984-1.
15. Simmons D, Symes L, Guenter P, Graves K. Tubing misconnections: normalization of deviance. Nutr Clin Pract. 2011; 26(3):286–93. doi: 10.1177/0884533611406134.
16. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, USA. Tubing misconnections--a persistent and potentially deadly occurrence. Sentinel Event Alert. 2006;(36):1–3.
17. Staebler S. Enteral feeding misconnections in the NICU: a continuing patient safety threat. Adv Neonatal Care. 2013; 13(6):447–53. doi: 10.1097/ANC.0000000000000032.
18. ISO Small Bore Connectors Working Group. ANSI/AAMI/ISO 80369-1:2010. Small Bore Connectors for Liquids and Gases in Healthcare Applications—Part 1: General Requirements. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2011.
19. ISO Small Bore Connectors Working Group. ANSI/AAMI/ISO 80369-3:2015. Small Bore Connectors for Liquids and Gases in Healthcare Applications—Part 3:Enteral Nutrition. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2016.
20. Guenter P, Cusack M. Misconnections and the emergence of enteral nutrition connectors for patient safety. Infusion. 2020;26(5):26–9.
21. GEDSA Communications Committee and Board of Directors. Safe Enteral Connectors: Years of Effort that Support the Need for a U.S. Regulatory Mandate. March 15, 2019. Available from: <http://stayconnected.org/wp-content/uploads/2019/03/GEDSAWhite-Paper-2019.pdf>
22. Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A i sur. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy Task Force, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy [Formula: see text]. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(1):15–103. doi: 10.1177/0148607116673053.



Personalizirana intenzivna medicina – ista bolest, različit pristup

Personalized intensive care medicine – same disease, different approach

Orjana Džepina[✉], Barbara Franov

Odjel za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar

Deskriptori

COVID PNEUMONIJA;
RESPIRATORNO ZATAJENJE;
VENTILATORNA POTPORA;
INDIVIDUALNI PRISTUP

SAŽETAK. Prikazali smo slučaj dvije bolesnice oboljele od teškog oblika COVID infekcije kod kojih je različit pristup te individualna procjena liječenja doprinijela kvaliteti liječenja. U prikazu slučaja su bolesnice oboljele od obostrane pneumonije uzrokovane korona virusom komplikirane hipoksemjsko-respiratornim zatajenjem koje su zahtijevale potporu ventilatorom u obliku neinvazivne te invazivne mehaničke ventilacije. Unatoč razvoju teške kliničke slike s komplikacijama kod obje bolesnice, individualnom procjenom pristupa intenzivnom liječenju ostvaren je uspješan terapijski ishod. Ovim prikazom bi željeli naglasiti važnost individualnog pristupa u liječenju kod svakog bolesnika koji je zajedno sa smjernicama najoptimalniji način personalizirane intenzivne medicine.

Descriptors

COVID PNEUMONIA;
RESPIRATORY FAILURE;
VENTILATORY SUPPORT;
INDIVIDUAL APPROACH

SUMMARY. We presented the case of two patients with severe COVID infection in which different approaches and individual assessment of treatment contributed to the quality of treatment. In the case report patients with bilateral pneumonia caused by coronavirus were complicated by hypoxic respiratory failure and required ventilator support in the form of noninvasive and invasive mechanical ventilation. Despite the development of a severe clinical picture with complications in both patients, an individual assessment of the approach to intensive care achieved a successful therapeutic outcome. With this presentation we would like to emphasize the importance of an individual approach in the treatment of each patient along with guidelines as the most optimal way of personalized intensive care medicine.

COVID-19 uzrokovan SARS-CoV-2 korona virusom uzrokuje različitu težinu oboljenja i različite kliničke slike od asimptomatskih infekcija do pneumonija s teškom kliničkom slikom.² Kliničke slike osim što su jako varijabilne su i promjenjive tijekom vremena.² Osobito teške pneumonije zahtijevaju ventilatornu potporu. U liječenju od početka pojave COVID-a preporuke i mogućnosti liječenja su se mijenjale s različitim vrstama ventilatorne potpore koje se prilagođavaju pojedinom bolesniku ovisno o fazi same bolesti, ali i o individualnim osobinama bolesnika.

Prikaz slučaja

Bolesnica u dobi od 59 godina primljena je na COVID odjel jedanaestog dana trajanja bolesti zbog hipoksemjsko-respiratornog zatajivanja uzrokovanoj infekcijom korona virusom. Pri prijemu je periferna saturacija na sobnom zraku iznosila 50%. Uključena je respiratorna potpora visokoprotočnim nazalnim kisikom HFNO 60/60 međutim nije došlo do respiratornog poboljšanja uz daljnji razvoj tahidispneje te sve lošiju oksigenaciju. Nakon dva sata pacijentica je premeštena u COVID- JIL. Uključila se respiratorna potpora neinvazivnom ventilacijom-NIV s početnim parametrima FiO₂ 80% uz PEEP 17 cmH₂O pri čemu dolazi do poboljšanja mehanike disanja i bolje oksigenacije. Bolesnica je jako dobro tolerirala NIV-u. Uključena joj je analgosedacija Dexmedetomidinom te na-

stavljena antitrombotska i kortikosteroidna terapija. Slijedećih dana postepeno se snižava FiO₂ do 50 % međutim treći dan boravka nastupa pogoršanje respiratornog statusa uz pogoršanje oksigenacije te ponovo zahtijeva povišenje vrijednosti inspiratorne frakcije kisika FiO₂ do 80%. Vidljiv je i subkutani emfizem obostrano. Učinio se MSCT toraksa koji je verificirao tromboemboliju obostrano, pneumomedijastinum, pneumotoraks lijevo do 2 cm, ground glass infiltrate s konsolidacijama. Sveukupni CT score je bio 21. Potom je konzultiran torakalni kirurg koji je odmah postavio torakalni dren. Slijedećih dana postepeno se snižavaju vrijednosti FiO₂, a potom i vrijednosti PEEP-a zbog sve bolje periferne saturacije i mehanike disanja. Devetog dana se bolesnici isključi respiratorna potpora neinvazivnom ventilacijom i postavi se na potporu konvencionalnom oksigenoterapijom. Desetog dana bolesnica je premještena na COVID odjel.

Bolesnica u dobi od 49 godina također primljena na COVID odjel desetog dana bolesti u hipoksemjsko-respiratornom zatajenju uzrokovanoj infekcijom korona virusom. Dva dana je provela na terapiji visokoprotočnim nazalnim kisikom HFNO 60/60 međutim

✉ Adresa za dopisivanje:

Orjana Džepina, dr. med.,
Odjel za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar,
Bože Perićića 5, 23000 Zadar; e-pošta: orjana.dzepina@gmail.com

došlo je do razvoja respiratornog pogoršanja zbog čega smo bolesnicu premjestili COVID-JIL. Pri prijemu se pokušala respiratorna potpora neinvazivnom ventilacijom uz blaži stupanj sedacije. Bolesnica nije tolerirala masku te se pristupilo intubaciji u brzom slijedu uz postavljanje na invazivnu mehaničku ventilaciju s kontroliranim modalitetom ventilacije i početnim parametrima inspiratorne frakcije kisika od FiO₂ 70% i PEEP-a 16 cmH₂O. Nastavljena je kortikosteroidna i antitrombotska terapija uz analgosedaciju. Tijekom naredna tri dana bolesnica je provodila 16 sati u potrušnom položaju. Postepeno se vrijednosti FiO₂, a onda i vrijednosti PEEP-a uspijevaju snižavati. Kontrolni MSCT pluća verificira ground glass zasjenjena uz konsolidacije i tromboemboliju obostrano. Sve ukupni CT score je 23. U nastavku liječenja bolesnica na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji zahtjeva sve manji stupanj ventilacijske podrške uz poboljšanje oksigenacije zbog čega se šesti dan odvaja od respiratora i ekstubira te se postavi na konvencionalnu oksigenoterapiju. Sedmog dana bolesnica se premjesti na COVID odjel.

Rasprava

Razvoj patofizioloških osobina COVID pneumonije tijekom vremena utječe na prilagodbu liječenja od

konvencionalne terapije kisikom koja može postati nedostatna u liječenju te potrebe za uključivanjem ostalih metoda respiratorne potpore kao što su visokoprotočni nazalni kisik, neinvazivna i invazivna mehanička ventilacija te vantjelesna membranska oksigenacija.^{1,2} Pojedine metode ventilatorne potpore traže i suradnju i toleranciju bolesnika. Prikaz ovih dvaju slučajeva omogućilo nam je izvrsnu priliku da ukažemo i prisjetimo se izrazite variabilnost pristupa liječenju bolesnika, a osobito dobar primjer je upravo različita ventilatorna potpora kod hipoksemisko-respiracijske insuficijencije uzrokovane COVID pneumonijom. Kao zaključak bi naveli da inicijalni pristup liječenja prema smjernicama zajedno s obveznom individualnom procjenom bolesnika omogućuje personaliziranu, a time i najkvalitetniju intenzivnu medicinu.

LITERATURA

1. Coronavirus Disease 2019 (COVID 19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.
2. COVID 19 pneumonia: pathophysiology and management, Luciano Gattinoni, Simone Gattarello, Irene Steinberg, Mattia Busana, Paola Palermo, Stefano Lazzari, Federica Romitti, Michael Quintel, Konrad Meissner, John J. Marini, Davide Chiumello, Luigi Camporota, European Respiratory Review 2021 30: 210138; DOI:10.1183/16000617.0138-2021



Personalizirana medicina – parenteralna ketogena dijeta kod manjka piruvat dehidrogenaze u jedinici intenzivnoga liječenja; što trebamo znati o tome?

Personalized medicine – parenteral ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase deficiency in the ICU; what do we need to know about it?

Mileva Frankić¹, Sanda Stojanović Stipić¹, Toni Kljaković Gašpić¹, Mladen Carev¹✉

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split, Split, Hrvatska

Deskriptori

MANJAK PIRUVAT DEHIDROGENAZE;
MITOHONDRIJSKE BOLESTI; INTENZIVNO LIJEČENJE;
KETOGENA DIJETA; PARENTERALNA PREHRANA;
KONVULZIJE

SAŽETAK. Manjak kompleksa piruvat dehidrogenaze (engl. Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency, PCDC) rijedak je genetski neurometabolički poremećaj. Pripada u skupinu mitohondrijskih bolesti. Kliničke manifestacije se kreću od često smrtonosne, teške, novorođenačke laktacidoze do ozbiljnih neuroloških poremećaja kasnije tijekom života. Većina bolesnika ne doživi odraslu dob i rijetko je ova problematika nazočna u jedinicama intenzivnog liječenja odraslih bolesnika. Jedan od važnijih terapijskih postupaka kod ovih bolesnika je ketogena prehrana s visokim udjelom masti kojom se proizvode ketoni kao alternativno gorivo za tijelo i mozak. Ponekad može biti potrebna parenteralna ketogena prehrana koja još uvijek nije precizno definirana u postojećim smjernicama za prehranu bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Prikazano je provođenje parenteralne ketogene prehrane, te laboratorijski i klinički nadzor u 18-godišnje bolesnice s mitohondrijskom bolesti (PCDC) i to nakon abdominalnog zahvata povezanog s upalnim komplikacijama, kada enteralna prehrana nije bila moguća. Prehrana je zahtijevala detaljni izračun osnovnih sastojaka kako bi se osigurala adekvatna opskrba energijom, volumenom i mikronutrijentima, a da bi se pri tome proizvela ketoza. Zajedno s ostalim metodama intenzivnoga liječenja, ovakav način prehrane pomogao je rješavanju komplikacija i ishodu liječenja ove epizode. U zaključku, pravilno propisana parenteralna ketogena prehrana kod bolesnika s PCDC smanjuje laktacidozu i učestalost neuroloških komplikacija. Treba je provoditi isključivo u jedinicama intenzivnoga liječenja, poglavito zbog nužnosti trajnog laboratorijskog i kliničkog nadzora. Kad god je moguće, treba ponovo što prije prijeći na enteralnu prehranu. Poželjno bi bilo imati i točno definirane smjernice za parenteralnu ketogenu prehranu.

Descriptors

PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX DEFICIENCY DISEASE; MITOCHONDRIAL DISEASE; INTENSIVE CARE; DIET, KETOGENIC; PARENTERAL NUTRITION; SEIZURES

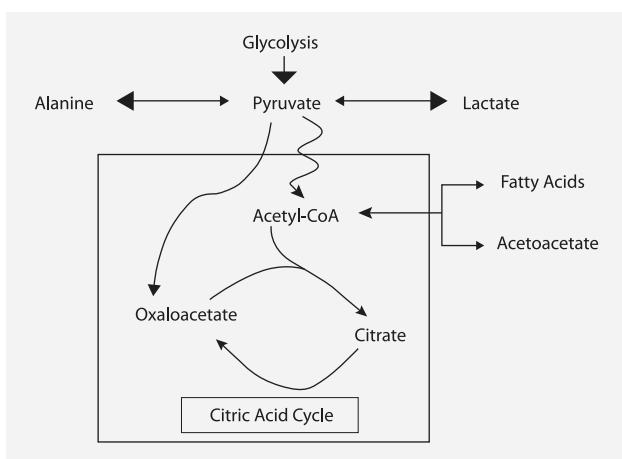
SUMMARY. The pyruvate dehydrogenase complex deficiency (PCDC) is a rare genetic neurometabolic disorder. It belongs to the group of mitochondrial diseases. Clinical manifestations range from often fatal, severe, neonatal lactic acidosis to serious neurological disorders later in life. Most patients do not reach adulthood and are rarely present in intensive care units for adult patients. One of the most important therapeutic procedures in these patients is a ketogenic high-fat diet that produces ketones as an alternative fuel for the body and brain. Sometimes a parenteral ketogenic diet may be required; however, it has not been yet precisely defined in existing nutrition guidelines for intensive care patients. Here we described the implementation of parenteral ketogenic diet, along with the basics of laboratory and clinical monitoring in the 18-year old patient with mitochondrial disease (PCDC) after abdominal surgery associated with inflammatory complications, while enteral intake was not possible. It required a detailed calculation of the basic ingredients of the diet to ensure an adequate supply of energy, volume and micronutrients, while producing ketosis. Together with other intensive care methods, it helped resolve the complications and treatment outcome of this episode. In conclusion, properly prescribed and implemented parenteral ketogenic diet in patients with PCDC reduces the incidence of lactic acidosis and neurological complications. It should be performed exclusively in intensive care units, mainly due to continuous laboratory and clinical monitoring. Whenever possible, enteral nutrition should be resumed as soon as possible. It would also be desirable to have well-defined guidelines for parenteral ketogenic nutrition.

Manjak kompleksa piruvat dehidrogenaze (engl. Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency PCDC) rijedak je neurometabolički poremećaj karakteriziran širokim rasponom kliničkih znakova praćenih metaboličkim i neurološkim poremećajima različite težine. Manifestacije se kreću od često smrtonosne, teške, novorođenačke laktacidoze do neuroloških poremećaja

kasnije tijekom života.^{1,2} Većina bolesnika ne doživi odraslu dob i rijetko je ova problematika nazočna u jedinicama intenzivnog liječenja odraslih bolesnika.

✉ Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Mladen Carev, dr. med., Zavod za intenzivnu medicinu,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split,
Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska; e-pošta: mcarev@kbsplit.hr



SLIKA 1. POJEDOSTAVLJENI PATOFIZIOLOŠKI PRIKAZ CIKLUSA LIMUNSKE KISELINE I MANJKA PIRUVAT DEHIDROGENAZE.
ISPREKIDANA STRELICA POKAZUJE BLOKIRANI PUT, A DEBLJINA STRELICE OZNAČAVA RELATIVNI DOTOK PRODUKATA.²⁸

FIGURE 1. SIMPLIFIED PATHOPHYSIOLOGICAL DIAGRAM OF THE CITRIC ACID CYCLE AND PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX DEFICIENCY. THE DASHED LINE INDICATES THE BLOCKED PATHWAY AND THE SIZE OF THE ARROWS INDICATES THE RELATIVE FLOW OF PRODUCTS.²⁸

PDCD pripada tzv. mitohondrijskim bolestima. Mitohondrijske bolesti su skupina genetskih poremećaja koje karakteriziraju disfunkcionalni mitohondriji. Pri tome postoje defekti u oksidativnoj fosforilaciji i genetske mutacije u nuklearnoj DNA (nDNA) i mitohondrijskoj DNA (mtDNA) koje kodiraju strukturne mitohondrijske proteine ili proteine uključene u mitohondrijsku funkciju. Izražene su i izrazite varijacije kliničkih slika u bolesnika, što nerijetko može odgoditi točnu dijagnozu.³

PCDC se nasljeđuje vezano za X-kromosom ili autosomno recessivno. Piruvat je vrlo važan supstrat u metabolizmu ugljikohidrata. Piruvat dehidrogenaza je multienzimski kompleks koji se nalazi u mitohondriju i odgovoran je za stvaranje acetil-CoA iz piruvata u Krebsovu ciklusu. Nedostatak kompleksa dovodi do povišenja piruvata, a posljedično i do povišenja razina mlječne kiseline (slika 1). Jačina kliničkih manifestacija je različita, no ona uključuju mlječnu acidozu i brojne malformacije središnjeg živčanog sustava – cistične promjene kore velikog mozga, moždanog debla i bazalnih ganglija, ataksiju i psihomotornu retardaciju.^{1–5}

Nažalost, do danas nema jasno učinkovitog liječenja PDCD. Tiamin (vitamin B1) se često daje jer je kofaktor jedne od komponente enzima.^{6,7} Mnogim bolesnicima je koristila prehrana s malim udjelom ugljikohidrata ili tzv. ketogena prehrana.⁸ Smatra se da se uz ketogenu prehranu ATP sintetizira katabolizmom masnih kiselina, a ne glukoze, pa se time proizvode ketonska tijela, 3-beta-hidroksibutirat, acetoacetat i aceton. Ketonska tijela služe kao alternativni izvor

energije za tijelo i možak. Dosadašnji radovi ukazuju na smanjenje učestalosti epileptičkih napadaja, abnormalnih očitanja EEG-a, ataksije i abnormalnih obrazaca spavanja te na produljenja razdoblja remisije kod bolesnika s PDCD na ketogenoj dijeti.^{9,10}

Ketogena dijeta, a osobito njen parenteralni oblik, se rijetko provodi u jedinicama intenzivnoga liječenja, te treba biti detaljno i ispravno napisana. Ovdje ćemo prikazati slučaj bolesnice s PDCD koja je primljena u jedinicu intenzivnog liječenja nakon abdominalnog zahvata.

Prikaz bolesnice

18-godišnja bolesnica primljena je u Jedinicu intenzivnog liječenja poslije kirurškoga zahvata vađenje stare i postavljanja nove perkutane endoskopske gastrostomije (PEG).

U ranoj dojenačkoj dobi dijagnosticiran joj je mitohondrijski poremećaj stvaranja energije zbog manjka enzima piruvat-dehidrogenaze i posljedičnim razvojnim malformacijama. Bolesnica je nepokretna, ne govori, a u kliničkom statusu je još izražena S skolioza torakalne kralješnice, spasticitet udova i kontrakture zglobova. Često je prethodno bila hospitalizirana na neuropedijatrijskom odjelu zbog teškog psihomotornog zaostajanja u razvitku, zatajenja disanja i simptomatske epilepsije. Roditelji su upućeni u redovitu fizičkalnu terapiju i respiracijsku drenažu uz trajnu neinvazivnu ventilaciju respiratorom Philips Trilogy (passiv S/T mod; odrednice – IPAP 28 cm H₂O, EPAP 5 cm H₂O, frekvencija 15/min). Terapija lijekovima je uključivala antiepileptike topiramat 2 x 100 mg i klobazam 2 x 15 mg, folnu kiselinu 5 mg, vitamine C i D, inhibitore protonskih pumpa i povremeno N-acetilcistein. Kod kuće je hranjena putem PEG-a ketogenom prehranom četiri puta na dan. U posljednje vrijeme napadaji su bili učestaliji u vidu kratkih trzajeva rukama i nogama, u serijama ima 5–6 napadaja. EEG je bio specifično epileptogeno izmijenjen.

Nakon prijeoperacijske pripreme, u općoj anesteziji napravi se kirurški zahvat vađenja starog i postavljanja novog PEG-a (lat. Extractio PEG; Resectio partialis loci PEG; Reimplantatio PEG). Poslijepoperacijski bolesnica je zaprimljena u jedinicu intenzivnoga liječenja. Drugog poslijepoperacijskog dana započne se prehrana na PEG „ketogenom sondom“, tj. hranom pripravljenom u bolničkoj kuhinji. Slijedećeg dana trbuš bolesnice postaje distendiran i bolan, prekine se ketogena enteralna prehrana na PEG koja se, potom, postavi na retenciju. Lokalno se evidentirala gnojna sekrecija iz laparotomijske rane koja se kirurški obradila te su se uzeli mikrobiološki uzorci. Radiološki nije pronađena ekstraluminacija kontrasta danog putem PEG, niti aerolikvidnih razina, te stoga nije bilo indikacije za ponovljenom kirurškom intervencijom. Zbog kliničkih i

TABLICA 1. PARENTERALNA KETOGENA PREHRANA PO SASTOJCIMA

TABLE 1. PARENTERAL KETOGENIC DIET BY INGREDIENTS

	Masti / Lipids	Aminokiseline / Aminoacids	Šećeri / Carbohydrates	Ukupno / In total
	20 % Smoflipid	10% Aminoven	5% Glukoza / 5% Dextrose	
Volumen (ml) / Volume (mls)	300	500	250	1050
Kilokalorije / Kilocalories	600	200	50	850
Kilokalorije po tjelesnoj težini / Kilocalories per body weight	16	5,5	1,35	23
Brzina infundiranja u ml/h kroz 16 sati / Infusion rate in ml/hour during 16 hours	18	31	15	64

TABLICA 2. PRIKAZ LABORATORIJSKIH NALAZA TIJEKOM LIJEČENJA

TABLE 2. LABORATORY FINDINGS DURING TREATMENT

	Jedinice/units	1. dan/ Day 1	3. dan/ Day 3	4. dan/ Day 4	5. dan/ Day 5	10. dan/ Day 10	15. dan/ Day 15
L	X 10 ⁹ /l	10,8	9,3	6,2	7,7	12,4	10,7
Hb	g/l	94	106	96	87	72	93
GUK	mmol/l	4,5	4,4	10	4,7	5,4	5,5
Na	mmol/l	149	149	147	142	143	147
K	mmol/l	3,9	4,7	2,7	3,6	3,7	3,6
CRP	mg/l	104	470	298	108	57,7	58,3
PCT	µg/l		4,01	7,54	4,58	0,45	0,22
pH		7,37	7,48	7,46	7,40	7,42	7,376
Bikarbonati / Bicarbonate	mEq/l	17,6	18,4	26,6	24,1	24,3	27,4
BE		-6,6	-4	2,8	-0,4	0,0	1,8
Laktati / Lactate	mmol/l	3,36	10,72	1,9	1,02	0,78	0,95
Kolesterol / Cholesterol	mmol/l			2,0			4,8
Trigliceridi / Triglycerides	mmol/l			0,4			5,8
Bilirubin	µmol/l			5			
ALP	U/l			84			
AST	U/l			19			
ALT	U/l			22			
LDH	U/l			273			
Ukupni proteini / Total proteins	g/l			53			
Albumin	g/l			28,5			
Globulin	g/l			25			
HDL	mmol/l						0,8
LDL	mmol/l						2,69

L = leukociti/ leukocytes, Hb = hemoglobin, GUK = glukoza u krvi/ blood glucose, Na = natrij/ sodium, K = kalij/potassium, CRP = C-reaktivni protein /C-reactive protein, PCT = prokalcitonin/ procalcitonin, BE = suvišak baza/ base excess, ALP = alkalna fosfataza/ alkaline phosphatase, AST = aspartat aminotransferaza/aspartate transferase, ALT = alanin aminotransferaza/alanine transferase, LDH = laktat-dehidrogenaza/lactate dehydrogenase, HDL = lipoprotein visoke gustoće/ high density lipoprotein, LDL = lipoprotein niske gustoće/ low density lipoprotein

laboratorijskih pokazatelja upalnog zbivanja, do dolaska mikrobioloških nalaza, uključili smo empirijsko antimikrobno liječenje (vankomicin, meropenem i metronidazol).

Istovremeno s prestankom enteralne ketogene prehrane, započeli smo parenteralnu ketogenu prehranu. Budući da nemamo ketogenu parenteralnu formulu, prehranu smo slagali na slijedeći način (**tablica 1**).

Tijekom boravka bolesnica je imala povremeno epileptičke napade jer kroničnu terapiju (antiepileptike topiramat 2 x 100 mg i klobazam 2 x 15 mg) nije mogla uzimati enteralnim putem. Stoga smo epileptične napadaje uspješno suzbijali Phenobarbitonom 2 x 110 mg im i diazepamom 10 mg iv. Nismo primijetili povećanu učestalost epileptičnih napadaja.

U terapiju smo uključili i Tiamin (vitamin B1) 10 mg/kgTT, 4x100 mg iv. Volumnu nadoknadu nastavili smo balansiranom elektrolitskom otopinom PlasmaLyte, a korekciju elektrolita sa 7,45% KCl (kalij-klorid) i 50% MgSO₄ (magnezij-sulfat), sve prema laboratorijskim nalazima koje smo svakodnevno kontrolirali (**tablica 2**).

Inficiranu ranu na trbuhi smo svakodnevno kirurški kontrolirali; praćena je gnojna sekrecija, uzet mikrobiološki uzorak, postavljen je žljebasti dren, ispirana je granudacnom i previjana, sam PEG sustav se redovno rotirao za 360°.

Radiološka analiza srca i pluća je bila otežana zbog izrazite deformacije prsnog koša sa skoliozom. Inhomogeno zasjenjenje na plućima bazalno bilo je suspektno na upalnu infiltraciju, a klinički nalaz auskultacijskih hropčića, obilna brohoaspiracija i patogeni mikrobiološki izolati iz aspirata traheje potvrdili su našu sumnju na upalu pluća povezanu sa strojnom ventilacijom.

Iz hemokulture je izoliran meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), iz aspirata traheje MRSA i *Pseudomonas aeruginosa*, a iz brisa rane MRSA i *Enterococcus faecalis*. Antimikrobno liječenje je provedeno ukupno 15 dana: vankomicin 2x500mg, metronidazol 3x250 mg i meropenem 3x1 gram iv.

Bolesnica je cijelo vrijeme bila intubirana, ventilirana SIMV i ASV načinom strojne ventilacije (respirator Hamilton). Četrnaesti dan je ekstubirana i nastavljena je neinvazivna ventilacija maskom na nos uz PEEP 5 cm H₂O.

Što se tiče prehrane, sedmi poslijeoperacijski dan smanjila se retencija želučanog sadržaja. U dalnjem tijeku kombinirali smo enteralnu i parenteralnu prehranu. Nakon uspostave peristaltike postepeno smo uvodili enteralnu ketogenu prehranu na PEG, u malim obrocima (gorki čaj – 4 puta dnevno po 50 ml i „ketogena sonda“ 2–6 puta dnevno po 50 ml). Svakodnevno smo smanjivali udio parenteralne prehrane, da bismo

uz postupno kliničko poboljšanje bolesnicu hranili samo enteralno.

Nakon 19 dana boravka bolesnica je premještena u Zavod za intenzivno liječenje Interne klinike. Kod otpusta je afebrilna, diše putem NIV-a (maska na nos), hemodinamski je stabilna. Oči otvara spontano. Trbuhi je mekan, hrani se putem PEG-a. Upalni parametri su u znakovitom padu.

Raspis

U ovom radu prikazali smo problem provođenja parenteralne ketogene prehrane kod bolesnice s mitohondrijskom bolest (PCDC) u odrasloj dobi nakon abdominalnoga zahvata povezanog s upalnim komplikacijama, kada enteralni unos nije bio moguć.

PDCD je rijetka genetska bolest, koja pripada mitohondrijskim bolestima. Većina bolesnika ne dočeka odraslu dob, iako ima i izvješća o slučajevima s kasnom prezentacijom i sporijom progresijom bolesti.^{11,12} Nema djelotvornoga liječenja, premda postoje izvješća o dobrim učincima visokih doza tiamina i di-kloroacetata.¹³ Sedamdesetih godina prošloga stoljeća opisan je slučaj dječaka koji je razvio po život opasnu laktacidozu s prehranom bogatom ugljikohidratima.¹⁴ Ukrzo se razvilo više izvješća o povoljnem učinku tzv. ketogene prehrane s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata kod ovih bolesnika. Kod PDHD ometana je konverzija piruvata u acetil-CoA, te su razne ketogene dijete patofiziološki potpuno ispravna terapija, budući da ketoni koji se konvertiraju u acetil-CoA potpuno zaobilaze enzim piruvat-dehidrogenazu. Ketoni se koriste kao alternativno gorivo za središnji živčani sustav, te je ketogena prehrana postala standard u skrbi ovih bolesnika.¹⁵

Ketogena prehrana ima danas etablirano mjesto u kliničkoj praksi za dijetalno liječenje bolesnika s urođenim poremećajima metabolizma i farmakorezistentnom epilepsijom.¹⁶ Posebice se preporuča kod mitohondrijskih epilepsija, kao gotovo obavezna u tretmanu ovih bolesnika.¹⁷ Kod prikazane bolesnice uvođenjem ispravne ketogene parenteralne prehrane smanjena je učestalost neuroloških komplikacija. Bolja kontrola epileptičkih napadaja je opisana u mnogim radovima, ali mehanizam povoljnog učinka ketogene prehrane nije još uvijek siguran.^{5,10} Cochraneov pregledni članak iz 2020. godine zaključio je da su dosadašnji dokazi o korisnosti ketogene prehrane neuvjernjivi. Navodi se manjak studija, ali i slaba snaga većine dosad provedenih randomiziranih kliničkih istraživanja.⁹ Međutim, činjenica jest, da je većina opservacijskih studija dokazala izrazitu korist ketogene prehrane u rezistentnoj epilepsiji. Nedavna švedska studija u 19 djece s PCDC pokazala je da je ketogena prehrana ne samo smanjila učestalost konvulzija, već je i poboljšala

neke druge simptome poput ataksije, poremećaja spavanja, kao i govorne sposobnosti i društveno funkcioniranje.¹⁵ Ima i izvješća da je ketogena prehrana korisna i kod nekih drugih bolesti poput migrene.¹⁸ Smatra se da je ketogena prehrana posebice korisna kod PCDC i standard u skrbi za ove bolesnike. Ona treba biti personalizirana i vrlo precizno titrirana za svakog bolesnika.¹⁹

Osnova ketogene prehrane je da je ona vrlo siromašna ugljikohidratima, a bogata mastima, što skreće metabolizam prema beta-oksidaciji i proizvodnji ketonskih tijela. Ketogena prehrana može se razlikovati u omjeru osnovnih sastojaka prehrane. Klasična ketogena prehrana ima omjer kalorija između sastojaka koji proizvode ketone (masti) naspram onih koji ne proizvode ketone (ugljikohidrati, proteini) između 3:1 ili 4:1. U našem prikazu slučaja ovaj omjer je bio oko 3:1. Masti bi se trebale primjenjivati u obliku srednjelančanih triglicerida, jer se oni lakše pretvaraju u ketone nego dugolančane masne kiseline.²⁰ U našem slučaju korištena je SMOF formulacija (Soybean, Medium-chain, Olive, Fish), koja ima dovoljno srednjelančanih triglicerida. Djelatne tvari SMOF su: rafinirano sojino ulje, triglyceridi srednje duljine lanca, rafinirano maslinovo ulje, te riblje ulje obogaćeno omega-3 kiselina. Čestice u ovoj masnoj emulziji imaju veličinu i biološke osobine slične endogenim hilomikronima. Osim energetske vrijednosti, sojino ulje, srednjelančani triglyceridi, maslinovo ulje i riblje ulje imaju vlastite farmakodinamske osobine. Sojino ulje ima visoki udio esencijalnih masnih kiselina. Srednjelančane masne kiseline se brzo oksidiraju i pružaju tijelu trenutačno dostupnu energiju. Maslinovo ulje uglavnom pruža energiju u obliku mono-nezasićenih masnih kiselina, koje su puno manje sklane peroksidaciji od odgovarajuće količine poli-nezasićenih masnih kiselina. Riblje ulje je karakteristično po visokom udjelu eikozapentanoične kiseline (EPA) i dokozaheksanoične kiseline (DHA). DHA je važan strukturalna komponenta staničnih membrana, a EPA je prekursor eikozanoida poput prostaglandina, tromboksana i leukotriena.²¹

U studijama još uvijek nije potvrđeno koliki bi trebao biti točni udio masti u ketogenoj dijeti, ni o kojim se vrstama masti radi, tj. ketogena prehrana nije nikad bila standardizirana. Podaci o djelotvornosti i sigurnosti ketogene prehrane za mitohondrijske bolesti su previše oskudni za opće preporuke. K tome, ona je izrazito individualizirana za svakoga bolesnika i zahtijeva uvježban tim.²⁰ Situaciju komplicira i činjenica da redovno objavljivane međunarodne smjernice vezane za prehranu u jedinicama intenzivnoga liječenja (ESPEN, ASPEN)^{22,23} nisu primjenjive za ketogenu prehranu, a posebice parenteralnu. Postoji vrlo malo podataka kako se provodi parenteralna ketogena prehrana.^{24,25} Ipak, prije 2 godine objavljen je vodič za kli-

ničare o optimalnom kliničkom postupku za djecu koja primaju parenteralnu ketogenu dijetu.²⁶ Detaljan pregled bi bio preopširan na ovom mjestu, ali valja napomenuti da su date 23 preporuke od strane međunarodnog interdisciplinarnog tima. Parenteralnu ketogenu prehranu bi trebalo provoditi kad se očekuje nemogućnost enteralnoga uzimanja dulje od 48 sati, a isključivo u jedinicama intenzivnoga liječenja.

Postoji nekoliko načina kako se primjenjuje ketogena prehrana; u većini slučajeva primjenjuje se enteralnim putem (per os, preko nazogastricne sonde ili PEG). Međutim, očito postoji potreba za parenteralnim oblikom kod akutnih disfunkcija probavnog trakta bilo prije- ili poslijoperacijski. U ovom prikazu slučaja, zbog mehaničkih problema s PEG-om i poslijoperacijskih upalnih komplikacija bila je indicirana parenteralna prehrana.

Ketogena prehrana može imati i nekoliko dugoročnih nedostataka, uključujući pankreatitis, sijaloreju, opstipaciju i povraćanje. Često se viđaju povećanje masnoća, hipoglikemija, hiperbilirubinemija i povećanje jetrenih enzima. Kod naše bolesnice također se prati povećanje kolesterol-a i triglicerida. Bolesnicima je potrebno redovito nadzirati razine laktata u krvi, transaminaze i razine ketona u plazmi. Učinkovitost parenteralne ketogene prehrane, uz laboratorijske parametre, trebalo bi kontrolirati i klinički, tj. adekvatnom kontrolom epileptičkih napadaja.²⁴⁻²⁶

Postoje još neki detalji u provođenju ketogene prehrane. Primjerice, neki lijekovi mogu se otapati ili imati u sebi veći udio ugljikohidrata, što može negativno utjecati na njihovu učinkovitost.²⁶ Postoji i moguća opasna interakcija s propofolom, te se smatra da ga je najbolje izbjegavati kod parenteralne ketogene prehrane.²⁷

Kako je već navedeno, tiamin (vitamin B1) je važan u regulaciji aktivnosti enzima PDCD, te je kao tiamindifosfat kofaktor enzima. Pokazalo se da terapija tiaminom može biti učinkovita kod mnogih bolesnika s PDCD i mišljenja smo da ga uvijek treba primijeniti.^{6,7}

U ovom prikazu bolesnice, izazov je osim kompleksnosti osnovne bolesti bilo i postojanje pridruženih kirurških i upalnih komplikacija. Parenteralna ketogena prehrana je bila indicirana u akutnom stanju zbog komplikacija nakon laparotomije, kada je prehrana enteralnim putem bila onemogućena. Kliničko stanje bolesnice kompliciralo se zatajenjem disanja i upalom pluća, te je zahtijevalo veliki intenzivistički nadzor i liječenje pridruženih stanja. Iako nismo imali dostupne preporuke stručnih društava o ketogenoj parenteralnoj prehrani, procjenu razine učinkovitosti nadzirali smo svakodnevnim kontrolama laboratorijskih nalaza i acidobaznoga statusa, koji su dobro korelirali s kliničkim statusom bolesnice. Potrebe za tekućinom računali smo prema tjelesnoj težini, središnjem veniskom tlaku, diurezi i drugim gubicima.

Zaključak

Manjak kompleksa piruvat dehidrogenaze je rijetka genetska bolest koja se očituje laktacidozom i neurološkim zaostajanjem već od novorođenačke dobi, a pripada tzv. mitohondrijskim bolestima. Intenzivisti koji rade u jedinicama intenzivnoga liječenja odraslih iznimno se rijetko susreću s ovim bolesnicima, jer malo bolesnika doživi odraslu dob. Jedan od većih izazova u liječenju je njihova prehrana, a posebno nakon abdominalnih procedura, kada enteralna prehrana može biti kontraindicirana kroz dulje vrijeme. Pokazalo se da je parenteralna ketogena prehrana vrlo korisna u ovih bolesnika, ne samo u cilju sprječavanja laktacidoze, već i postizanja neurološkog poboljšanja, poglavito što se tiče smanjenja učestalosti epileptičkih napadaja. Ona zahtijeva detaljni izračun osnovnih sastojaka prehrane kako bi se osigurala adekvatna opskrba energijom, volumenom i mikronutrijentima, a da bi se pri tome proizvela ketoza. Naravno, kad god je moguće, treba težiti ponovo uspostaviti enteralnu prehranu.

LITERATURA

- Ebertowska A, Ludkiewicz B, Klejbor I, Melka N, Moryś J. Pyruvate dehydrogenase deficiency: morphological and metabolic effects, creation of animal model to search for curative treatment. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(2):191–7.
- Ganetzky R, McCormick EM, Falk MJ. Primary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Overview. 2021 Jun 17. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 34138529.
- Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, i sur. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16080.
- Russell OM, Gorman GS, Lightowers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell*. 2020;181(1):168–88.
- Tinker RJ, Lim AZ, Stefanetti RJ, McFarland R. Current and Emerging Clinical Treatment in Mitochondrial Disease. *Mol Diagn Ther*. 2021;25(2):181–206.
- Castiglioni C, Verrigni D, Okuma C, Diaz A, Alvarez K, Rizza T i sur. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as isolated paroxysmal exercise induced dystonia successfully reversed with thiamine supplementation. Case report and mini-review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):497–503.
- Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact*. 2006;163(1–2):94–112.
- Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D, Mitro N i sur. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients*. 2019;11(10):2497.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:1903.
- Goswami JN, Sharma S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3273–85.
- Mellick G, Price L, Boyle R. Late-onset presentation of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Mov Disord*. 2004;19(6):727–9.
- Sedel F, Challe G, Mayer JM, Boutron A, Fontaine B, Saudubray JM, Brivet M. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in an adult with peripheral neuropathy and optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):846–7.
- Weber TA, Antognetti MR, Stacpoole PW. Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Pediatr*. 2001;138(3):390–5.
- Cederbaum SD, Blass JP, Minkoff N, Brown WJ, Cotton ME, Harris SH. Sensitivity to carbohydrate in a patient with familial intermittent lactic acidosis and pyruvate dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 1976;10:713–20.
- Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):237–45.
- Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, i sur. Mitochondria: The ketogenic diet-A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;63:55–9.
- Finsterer J. Clinical therapeutic management of human mitochondrial disorders. *Pediatr Neurol*. 2020;113:66–74.
- Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):111–5.
- Pasca L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiani P. The changing face of dietary therapy for epilepsy. *Eur J Pediatr*. 2016;175(10):1267–76.
- Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):295.
- Fresenius Kabi. SMOF lipid [Internet]. 2022. Dostupno na: <https://freseniuskabinutrition.com/products/smoflipid/>. Pristupljeno 22. 4. 2022.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Caesaer MP i sur. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48–79.
- Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, i sur. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(1):12–41.
- Lowe H, Segal S, Mouzaki M, Langos V, Dlamini N. Successful Management of Ketogenic Parenteral Nutrition: A Pediatric Case Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(6):815–8.
- Ludwig DS. The ketogenic diet: evidence for optimism but high quality research needed. *J Nutr*. 2020;150:1354–9.
- van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH i sur. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):48–56.
- Baumeister FAM, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H i sur. Fatal Propofol Infusion Syndrome in Association with Ketogenic Diet. *Nuropediatrics*. 2004;35:250–2.
- Frye RE, Benke PJ. Pyruvate Dehydrogenase Deficiency (PDCD) [Internet]. 2018 Aug. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/948360-overview#a5>. Pristupljeno 26. 4. 2022.



Akutna tromboza v. portae, v. lienalis, v. mesentericae superior i v. mesentericae inferior kao rijetka komplikacija COVID-19 infekcije

Acute thrombosis of portal, lienal, superior mesenteric and inferior mesenteric veins as a rare complication of COVID-19

Ivan Miko¹✉, Sanja Sakan¹, Jasmina Peršec^{1,2}

¹Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori

COVID-19, AKUTNA TROMBOZA,
V. PORTA, POREMEĆAJ ZGRUŠAVANJA

SAŽETAK. Krajem 2019. godine je prvi put izoliran SARS-CoV-2 s bolesnika iz respiratornog sustava, međutim kako se pandemija COVID-19 bolesti širila svijetom pored respiratornih simptoma uočena je povećana sklonost zgrušavanju krvi kod bolesnika s težim oblikom infekcije. U ovom prikazu slučaja radi se o mladom bolesniku bez komorbiditeta, koji se javlja u hitnu službu zbog bolova u trbuhu. Fizikalnim pregledom, laboratorijskom i slikovnom obradom uočena je akutna tromboza vene porte, vene lienalis i obje mesenterične vene. Obzirom na potrebu hospitalizacije učinjen je bris nazofarinks na SARS-CoV-2 koji je došao pozitivan. Liječen je u jedinici intenzivne medicine COVID-19 oboljelih bolesnika Kliničke bolnice Dubrava (PRIC) niskomolekularnim heparinom u terapijskoj dozi te je po pristizanju negativnog PCR nalaza na SARS-CoV-2 premješten na Zavod za hematologiju gdje su isključili najčešće poremećaje zgrušavanja krvi i s kojeg je dobrog općeg stanja otpušten iz bolnice.

Descriptors

COVID-19, ACUTE THROMBOSIS,
V. PORTAE, COAGULATION DISORDER

SUMMARY. Since the first SARS-CoV-2 case in humans was reported at the end of 2019, a pandemic of COVID-19 disease spread around the world, causing not only respiratory symptoms, but also a hypercoagulable state in some patients with severe forms of infection. In this case report we present a young male patient with no comorbidities, who presents in the ER with severe abdominal pain. Physical examination, laboratory tests and imaging showed acute portal, splenic and mesenteric vein thrombosis. After he had been hospitalised the nasopharyngeal swab was positive for SARS-CoV-2. He was treated in ICU UH Dubrava for COVID-19 patients (PRIC) with therapeutic doses of low molecular weight heparin, and when the PCR swab for SARS-CoV-19 was negative, he was transferred to Haematology ward where they performed tests and excluded some of the most common diseases associated with hypercoagulability, and in a good condition he was discharged from the hospital.

COVID-19 je bolest respiratornog sustava uzrokovana SARS-CoV-2 virusom koji se globalno proširio i do danas zarazio preko 515 milijuna ljudi, od kojih je preko 6 milijuna završilo smrtnim ishodom¹. Uz respiratorne simptome COVID-19 pozitivnih bolesnika poremećaji zgrušavanja krvi s razvojem tromboembolijskih incidenata također su učestali u kliničkoj praksi. Dosadašnja istraživanja su pokazala da infekcija SARS-CoV-2 virusom dovodi do hiperkoagulabilnog stanja u određenih bolesnika^{2,3}. Mehanizam nastanka hiperkoagulabilnog stanja je virusom uzrokovano oštećenje endotela krvnih žila s posljedičnom aktivacijom koagulacijske kaskade^{4,5}. Posljedično tome je nastanak tromboembolijskih incidenta venskog i arterijskog sustava, od kojih je najčešća plućna embolija⁶.

Prikaz slučaja

Bolesnik u dobi 27 godina javlja se u hitnu službu s jakim intermitentnim bolovima u abdomenu uz temperaturu do 38°C. Bolovi traju unatrag tjeđan dana, tupog su karaktera, locirani u epigastriju a ponekad sa

širenjem u ledja. Intenzitet боли на VAS 10/10. U par navrata povratio želučani sadržaj. Stolica uredna, bez primjesa. Do sada nije teže bolovao, ne uzima kroničnu terapiju, ne puši, alkohol ne konzumira. Negira alergije na lijekove. Prije dvije godine tonzilektomiran. Prebolio COVID-19 prije 6 mjeseci. Nije cijepljen. U obitelji ne zna da neko boluje od teških kroničnih bolesti, niti da ima poremećaja zgrušavanja krvi. Živi sa suprugom i djetetom starim 6 mjeseci. Radi u sklađištu.

TV 181cm, TT 105kg (BMI 32 kg/m²). Vitalni parametri kod prijema u bolnicu: arterijski tlak 163/99 mmHg, puls 115/min, SpO₂ 95% na sobnom zraku, frekvencija disanja 16/min, temperatura aksilarno 36°C. Tijekom fizikalnog pregleda verificira se bol na palpaciju u području epigastrija, peristaltika se auskulira, bez znakova nadražaja peritoneuma, ostalo u gra-

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivan Miko, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-9684-8027>

Klinika za anestezijologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu

Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb, e-pošta: imiko@kbd.hr



SLIKA 1. TROMBOZIRANA V. MESENTERICA SUPERIOR



SLIKA 2. TROMBOZIRANA I VOLUMINOZNA V. PORTAE

nicama normale. U hitnoj službi učini se MSCT abdomena na kojem se opisuje tromboza v. portae, v. lienalis, v. mesentericae superior i v. mesentericae inferior s poljedičnim zadebljanjem i edemom stijenke tankog crijeva, te hipovaskularna lezija u III. segmentu jetre dimenzija $3,4 \times 2,4$ cm otvorene etiologije (slika 1.). Rentgen srca i pluća: difuzo naglašen plućni crtež, bez izljeva i infiltrata. Laboratorijski parametri kod prijema u bolnicu: Le 19×10^9 /L, Hb 129 g/L, Ht 39%, Tr 296×10^9 /L, PV 55%, INR 1,39, APTV 27s, fibrinogen 5,3 g/L, D-dimeri $>4,5$ mg/L. Jetreni enzimi u granicama normale (AST 19 U/L, ALT 27 U/L, GGT 39 U/L, ALP 63 U/L), bilirubin ukupni 34,9 mcmol/L, CRP 182,6 mg/L, PCT 0,089 ng/L, laktat 1 mmol/L. Bris nazofarinksa na COVID-19 pozitivan. Nakon obrade i obzirom na pozitivan PCR nalaz na SARS-CoV-2, bolesnika se prima u jedinicu intenzivne medicine za COVID pozitivne bolesnike (PRIC). Po prijemu bolesnik pri svijesti, hemodinamski stabilan, diše spontano bez suplementacije kisikom (SpO_2 98%), afebrilan. Za počne se farmakološko liječenje tromboze s niskomolekularnim heparinom (LMWH) – dalteparin 10.000 IU s.c. dva puta dnevno, uz analgeziju prema smjernicama⁷. Trećeg dana hospitalizacije učini se kontrolni MSCT abdomena (slika 2.) kojim se verificira tromboza ranije navedenih vena bez rekanalizacije. Stijenka segmenta tankog crijeva i dalje edematozna, bez pneumatoze. Nema indikacije za kirurškim liječenjem. Nakon tri negativna brisa nazofarinksa na SARS-CoV-2, bolesnika se hemodinamski i respiratorno stabilnog premješta na Zavod za hematologiju za nastavak liječenja i daljnju hematološku obradu. Obzirom na dobro opće stanje bolesnika, bez gastrointestinalnih tegoba, odustaje se od invazivnog liječenja na Odjelu te se terapija niskomolekularnim heparinom postupno zamjenjuje varfarinom i bolesnika se 12.

dana otpušta doma s preporukom održavanja PV-a između 30–40%. Na kontrolnom UZV abdomena nije uočena rekanalizacija tromboziranih vena. Učinjenom hematološkom obradom isključi se mijeloproliferativna bolest kao uzrok tromboze, te se zaključi da je novonastala akutna mezenterijalna tromboza posljedica komplikacije COVID-19 infekcije.

Rasprrava

Klinička slika COVID 19 infekcije je šarolika, može se očitovati kao asimptomatski oblik, preko blagih simptoma sličnih gripi, umjerenoj respiratornoj insuficijenciji, pa sve do multiorganskog zatajenja koje najčešće završi smrtnim ishodom. Učestalost tromboembolijski incidenata kod bolesnika koju su razvili tešku kliničku sliku po nekim autorima doseže i do 31%⁸. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je uzrok nastanka hiperkoagulabilnog stanja kod bolesnika s SARS-CoV-2 infekcijom multifaktorijskog⁹. Naime postoji više objašnjenja nastanka prokoagulabilnog stanja u COVID19 bolesnika. Većina studija pokazale su da je glavni mehanizam nastanka prokoagulabilnog stanja oštećenje endotela uzrokovano vezanjem membranskog proteina SARS-CoV-2 na angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) koji se nalazi na pneumocitima tipa 2, makrofazima i drugim stanicama¹⁰. Posljedica je smrt stanice i aktivacija lokalnog imunološkog odgovora, koji posredstvom proupatnih citokina (IL-1β i IL-18) postaje sistemski i dovodi do sistemskog vaskularnog oštećenja¹¹. Dosada su u dostupnoj literaturi opisani tromboembolijski incidenti uglavnom kod bolesnika s težim oblikom respiratorne bolesti, koji zahtijevaju bolničko liječenje i u različitom opsegu respiratornu potporu¹². Hipoksija i immobilizacija u navedenih bolesnika glavni su faktori rizika za razvoj tromboze (najčešće duboke venske tromboze i

plućne embolije). Također je uočena povećana učestalost tromboembolijskih incidenata kod bolesnika muškog spola i onih koji su imali povišen faktor V^{12,13}. U literaturi su opisani razni farmakološki pristupi i dužina trajanja liječenja. Neki su koristili kontinuiranu intravensku infuziju nefrakcioniranog heparina, drugi su primjenili niskomolekularni heparin i do 3 mjeseca, a većina su otpustili svoje bolesnike s peroralnom antikoagulacijskom terapijom i preporukom da se uzima barem idućih 6 mjeseci^{14–16}. REMAP-CAP studija pokazala je da kod bolesnika koji zahtjevaju intenzivističko liječenje antikoagulantna terapija nije poboljšala ishod liječenja, dok je kod onih s blažom kliničkom slikom imala učinka¹⁷.

Zaključak

Naš prikaz slučaja jedinstven je po tome što se radi o akutnoj trombozi vene portae, vene lienalis, vene mesentericae superior i mesentericae inferior kao komplikaciji ponovljene asimptomatske COVID-19 infekcije u mlađeg bolesnika sa negativnom osobnom i obiteljskom anamnezom koagulacijskih poremećaja. Kod našeg bolesnika smo isključili najčešće poremećaje zgrušavanja krvi i shvatili ovako opsežnu trombozu kao komplikaciju aktivne faze COVID-19 bolesti. U dostupnoj COVID-19 literaturi rijetko su opisani bolesnici s trombozom velikih abdominalnih krvnih žila, a bez respiratornih simptoma. Preporuka je da se kod svakog mlađeg bolesnika s bolovima u trbuhi i na nekoj od slikovnih tehnika uočenom trombozom, a bez jasnih čimbenika rizika hiperkoagulabilnosti, postavi sumnja na infekciju SARS-CoV-2. Važno je što ranije započeti s antikoagulacijskom terapijom kako bi se sprječile potencijalne komplikacije (npr. ishemija crijeva).

LITERATURA

1. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. World Health Organization. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020;135(23).
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM i sur. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thrombosis Research [Internet]. 2020;191(191). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301572>
4. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. European Heart Journal. 2020;41(32):3038–44.
5. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. Circulation. 2020;142(17):1609–11.
6. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M i sur. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. Annals of Intensive Care [Internet]. 2020 Sep 16 [cited 2020 Dec 8];10(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492788/>
7. Antithrombotic Therapy [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
8. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM i sur. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research [Internet]. 2020;191(191). Available from: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30120-1/pdf](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30120-1/pdf)
9. Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. Journal of Thrombosis and Thrombolysis [Internet]. 2021;52(1):111–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11239-020-02374-3>
10. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. Hypertension Research. 2020;43.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS i sur. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet [Internet]. 2020;395(10234). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620309375>
12. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology. 2020;296:201544.
13. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, Cone Sullivan JK, Montgomery GG, Barranco JP i sur. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. American Journal of Hematology. 2020;95(12):1522–30.
14. Randhawa J, Kaur J, Randhawa HS, Kaur S, Singh H. Thrombosis of the Portal Vein and Superior Mesenteric Vein in a Patient With Subclinical COVID-19 Infection. Cureus. 2021;13.
15. Rahimian S, Pawar T, Garrahy I, Rettew A. Acute Portal Vein Thrombosis during COVID-19 Convalescent Phase. Feher G, editor. Case Reports in Hematology. 2022;2022(12):1–3.
16. Jafari SH, Naseri R, Khalili N, Haseli S, Bahmani M. Portal vein thrombosis associated with COVID-19: points to consider. BJR|case reports. 2020;6(3):20200089.
17. Therapeutic Anticoagulation for patients with Severe COVID-19 [Internet]. REMAP-CAP Trial. 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.remapcap.org/covid19publications/therapeutic-anticoagulation-for-patients-with-severe-covid-19>



Intravascular Misplacement of Central Venous Catheter – Recommendations for Practical Management

Intravaskularna transpozicija centralnog venskog katetera – praktične preporuke

Edina Pajt[✉], Ivan Keser, Ranka Krtinić-Vukčević, Stojan Erić

General hospital "Prim. dr. Abdulah Nakaš", Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Descriptors

CVC; MISPLACEMENT; COMPLICATION

SUMMARY. There are various complications of central venous catheter (CVC) insertion, including misplacement. We present case report where CVC was misplaced from right internal jugular vein (IJV) to right subclavian. The patient was 70 years old male with intestinal neoplasma, undergoing the procedure of hemicolectomy and CVC was inserted in the operation ward considering possible blood loss. The CVC was placed using blind technique and without difficulty, through right IJV. It was completely functional during surgery. Upon admission to Intensive Care Unit, routine chest radiograph was obtained which detected misplacement of the CVC. The position of the CVC was unusual, and clinical signs of misplacement were missing. An attempt to reposition the catheter was made, which was unsuccessful. Chest radiograph showed no signs of pneumothorax so the misplaced catheter was removed and a new one was placed in the same place – right IJV, once again using blind technique. The correct position of the CVC was confirmed by another chest radiograph. We concluded it is important to consider CVC misplacement, even though there are no clinical signs of it. When there is a lack of clinical presentation, imaging is the only indicator of incorrect CVC position. Misplaced CVC should be corrected regardless of its functionality.

Deskriptori

CVK; POGREŠNA POZICIJA, KOMPLIKACIJA

SAŽETAK. U literaturi su opisane različite komplikacije vezane za postavljanje centralnog venskog katetera (CVK), uključujući i pogrešno pozicioniranje. Predstavljamo prikaz slučaja gdje je CVK transponovan unutar velikih vena, odnosno, iz desne unutarnje jugularne vene (VJL) u desnu potključnu venu. Pacijent je sedamdesetogodišnji muškarac s dijagnozom neoplazme, za kojeg je planiran operativni zahvat hemikolektomije. Imajući u vidu moguće iskrvarenje, CVK je plasiran u operacijskoj sali slijepom metodom kroz venu jugularis internu (VJI) bez poteškoća. Kateter je za vrijeme operacije bio u potpunosti funkcionalan. Po prijemu na Odjel za intenzivno liječenje kirurških bolesnika, napravljena je rutinska radiografija prsnog koša, kojom je detektirana neispravna pozicija CVK. Klinički znakovi transpozicije nisu bili prisutni. Načinjen je pokušaj repozicioniranja CVK, ali bez uspjeha. Budući da na RTG prsnog koša nije bilo znakova pneumotoraksa, CVK je odstranjena a na isto mjesto je plasiran novi, ponovno korištenjem slijepete metode i ponovno kroz desnu VJL. Točna pozicija CVK potvrđena je radiografijom prsnog koša. Zaključili smo da je iznimno važno razmišljati o intravaskularnoj transpoziciji CVK čak i u odsustvu kliničke prezentacije iste. U slučajevima odsustva kliničkih znakova pogrešnog pozicioniranja CVK, jedini pokazatelj adekvatne pozicije su slikovne pretrage. Nepravilno pozicioniran CVK treba se korigirati bez obzira na njegovu funkcionalnost.

Central venous catheter (CVC) placement is very common in anesthesiology and intensive care medicine. Some indications for CVC placement include blood transfusion, fluid resuscitation, drug infusion, central venous pressure monitoring, emergency venous access for patients in which peripheral access cannot be obtained, etc (1, 2). The placement of CVC is done by experienced medical professionals, but it carries significant levels of risk and complications for a patient. The main complications regarding CVC placement include pain at cannulation site, haematoma, infection, misplacement into another vessel, vessel laceration or dissection, air embolism, thrombosis, and pneumothorax requiring a possible chest tube (1, 2, 3).

We present a case report where CVC was inserted in the operation ward, through the right internal jugular

vein and misplaced into the right subclavian vein, which was recorded on a chest radiograph (CXR) obtained on the arrival of the patient into the Intensive Care Unit (ICU).

Case report

The patient was a 70 years old male, undergoing elective surgery of intestinal neoplasma, and initial surgery plan was to perform laparoscopic hemicolectomy. The anesthesia team decided to insert CVC in the operation ward, considering possible complica-

[✉] Adresa za dopisivanje:

Edina Pajt, dr. med.
Opća bolница „Prim. dr Abdulah Nakaš“, Sarajevo, BiH

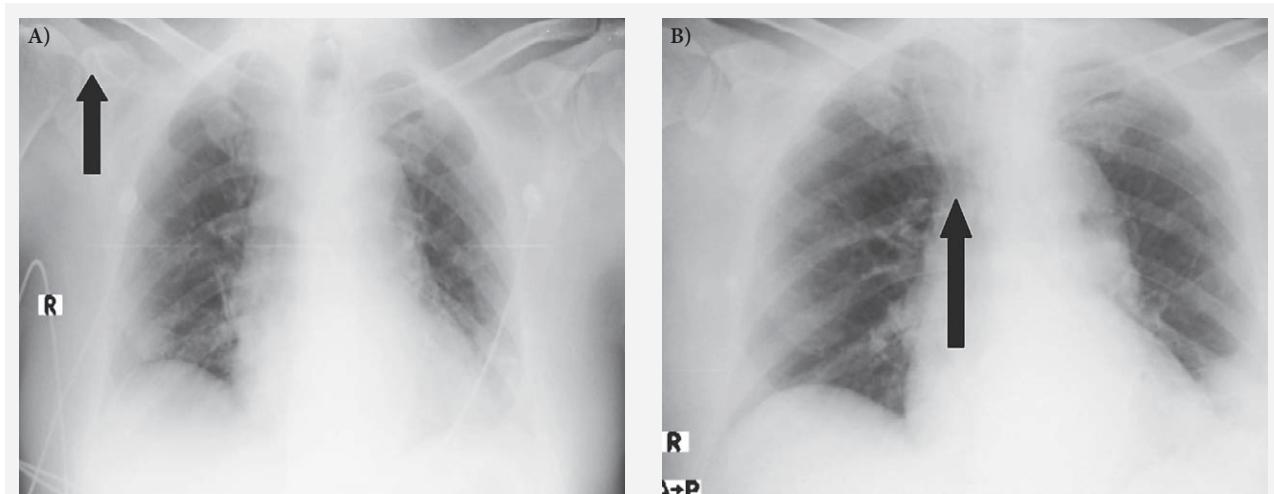


FIGURE 1. A DIFFERENT POSITION OF THE CATHETER TIP IS INDICATED BY BLACK ARROWS;
A) IS CXR OBTAINED UPON THE ARRIVAL OF THE PATIENT TO THE ICU; MISPLACED CATHETER IS VISIBLE – THE TIP DOES NOT END IN SUPERIOR VENA CAVA, IT BENDS AND GOES TO RIGHT SUBCLAVIA;
B) IS CXR AFTER MISPLACED CVC IS REMOVED AND NEW ONE IS INSERTED, IT SHOWS CORRECT POSITION.

tions, eventual blood loss and a few-day postoperative stay in the ICU.

After the induction to anesthesia, the preparations were made. The resident supervised by a senior anesthesiologist inserted the introducer needle into the right internal jugular vein and aspiration was made. Passive blood flow indicated that the introducer was inside of the vein, so the procedure continued. The guide wire passed the vein without significant resistance and double-lumen CVC was inserted inside of the vein, at the depth of 16 cm. Immediately after insertion, the trial was done to see if the both lines were functional. A blood was drawn using a syringe from both lines of the CVC and washed with sterile 0,9% NaCl, after that the infusion bag was connected and placed below the heart level and passive flow of venous blood was visible inside of the lines of the CVC. Approximately one hour into the surgery, the surgeon reported that the right renal vein was torn which resulted in significant blood loss and conversion to open abdominal surgery. The blood and fluids were administered through the placed CVC, with constant check ups of its functionality.

After the surgery was over, the patient was transferred to the ICU and routine CXR to check the position of CVC was done. The CXR (Figure 1A) indicated that CVC was inside of the right internal jugular vein (IJV), but instead of going into the superior vena cava, it bent and turned further right toward the right subclavian and axillary vein. There were no signs of pneumothorax on CXR. The patient was feeling well, reported no neck pain and the skin on the right side of the neck was normal in terms of color. At this point, the CVC was functional. The senior anesthesiologist who was on call in the ICU was informed about the

misplaced catheter and decided to try to reposition it without complete removal. However, this appeared to be unsuccessful, and a decision was made to take out the CVC. A new CVC was also placed into the right internal jugular vein, without complications. Control CXR was made and it indicated the correct position of the catheter (Figure 1B).

Discussion

Most common routes for central venous canulation are internal jugular vein and subclavian vein. There are no fixed guidelines when it comes to the length of insertion of CVC, or its optimal position (4, 5). Generally, it is believed that the tip of the catheter should be placed in the middle superior vena cava (SVC), outside the pericardial reflection enveloping the lower SVC. This corresponds to the level of the tracheal carina, which is around 2 cm above the junction of the SVC and the right atrium (4, 5, 6, 7).

Misplacement of CVCs occurs frequently due to often central line canulations and can be related to congenital or acquired abnormalities, but can also happen in patients with normal anatomy of blood vessels (8). It is sometimes associated with other factors, such as body constitution of a patient, the position of the introducer bevel, a change in the patient's position, etc (9). Positioning of the tip of the catheter in unintended place is relatively common, and in most often cases described, it is from subclavia to the internal jugular vein (10, 11). Malposition in the opposite way, which is from internal jugular vein to subclavia and further lateral is on rare occasions and not often described.

CVC malpositioning is usually not considered to be a serious complication of central line insertion, but

undiagnosed CVC malpositioning can be associated with significant morbidity and mortality (9) and can lead to serious complications if not addressed (9, 12). Placing the CVC tip in a vessel other than the SVC increases the risks of catheter wedging, erosion or perforation of vessel walls, local venous thrombosis, catheter dysfunction, and cranial retrograde injection, in which the infuse is directed to the head instead of the central circulation (9, 13).

The higher incidence of malpositioning in the left thoracic venous system than on the right side has been documented, which suggests that the right side of the circulation should be considered of first preference for CVC insertion unless those insertion sites are contraindicated (9, 14, 15). In our case, the first choice was right internal jugular vein, having in mind these recommendations. An ultrasound was not available in the operation ward, so the procedure was done using blind technique, as it is common practice in the institution. However, it has been reported that ultrasound guidance can facilitate the identification of vessels but does not necessarily prevent CVC malpositioning (9, 14, 15).

Malpositioned CVC is sub optimal and should therefore be repositioned, replaced or removed as soon as it is practical (9). When deciding to take out a misplaced CVC, a physician should consider its position in relation to surrounding structures, and should know the potential additional complications which can happen due to removal (10). There were no complications prior or after the removal of the catheter in our case.

Conclusion

A misplacement of the CVC is something that can occur in everyday practice and it is important to think about it. In order to minimize the risk of misplacement, one should take in consideration the anatomy of the patient, choose proper puncture sites, and monitor all steps of CVC placement carefully. It is also important to check the function of the catheter immediately after placement. To make sure that CVC is in the correct place, one should use CXR or other imaging procedures if necessary. Sometimes, as in our case, CXR may be the only thing that indicates the wrong position of the catheter, as no clinical signs of misplacement were present. Misplaced catheters should be repositioned, and if that is not possible, one should remove or replace it.

Conflict of interest: None declared.

REFERENCES

- Hicks BL, Brittan MS, Knapp-Clevenger R. Group Style Central Venous Catheter Education Using the GLAD Model. *J Pediatr Nurs.* 2019;45:67–72.
- Pare JR, Pollock SE, Liu JH, Leo MM, Nelson KP. Central venous catheter placement after ultrasound guided peripheral IV placement for difficult vascular access patients. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):317–320.
- Presley B, Isenberg JD. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 31, 2021. Ultrasound Guided Intravenous Access.
- Tempe DK, Hasija S. Quest to determine the ideal position of the central venous catheter tip, BJA: British Journal of Anaesthesia. 2017;118:148–150.
- Fletcher SJ Bodenham AR. Safe placement of central venous catheters: where should the tip of the catheter lie? *Br J Anesth.* 2000;85:188–91.
- Booth, S. A., B. Norton, and D. A. Mulvey. "Central venous catheterization and fatal cardiac tamponade." *British Journal of Anaesthesia.* 2001;87.2:298–302.
- Lee, J-H., et al. "Comparison of the bedside central venous catheter placement techniques: landmark vs electrocardiogram guidance." *British Journal of Anaesthesia.* 2009;102.5: 662–666.
- Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management, BJA: British Journal of Anaesthesia, 2013;110:333–346.
- Roldan CJ, Paniagua L. Central Venous Catheter Intravascular Malpositioning: Causes, Prevention, Diagnosis, and Correction. *West J Emerg Med.* 2015;16(5):658–664. doi:10.5811/westjem.2015.7.26248.
- Malhotra D, Gupta S, Gupta S, Kapoor B. Malposition of Internal Jugular Vein Cannula into Ipsilateral Subclavian Vein in Reverse Direction – Unusual Case Report. *The Internet Journal of Anesthesiology.* 2008;22(1):1–4.
- Bekele NA, Abebe WA, Shifa JZ. Misplaced subclavian central venous catheter. *Pan Afr Med J.* 2017;27:59.
- Schummer W, Schummer C, Rose N, Niesen WD, Sakka SG. Mechanical complications and malpositions of central venous cannulations by experienced operators. A prospective study of 1794 catheterizations in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):1055–9.
- Walshe C, Phelan D, Bourke J, Buggy D. Vascular erosion by central venous catheters used for total parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):534–7.
- McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1123–33. doi: 10.1056/NEJMra011883. PMID: 12646670.
- Bertini P, Frediani M. Ultrasound guided supraclavicular central vein cannulation in adults: a technical report. *J Vasc Access.* 2013;14(1):89–93.



Akutni Escherichia coli pijelonefritis i septički šok – prikaz slučaja

Acute Escherichia coli pyelonephritis and septic shock – case report

Sara Šakota¹ , Tatjana Kereš¹

¹ Odjel intenzivnog liječenja, Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori

SEPSA; SEPTIČKI ŠOK;
ESCHERICHIA COLI; AKUTNA OZLJEDA BUBREGA;
KONTINuirana venovenSKA HEMODIJAFILTRACIJA;
ARDS

SAŽETAK. Sepsa i septički šok moguće su komplikacije infekcije neovisno o ishodištu infekcije i dobi pacijenta. Akutni pijelonefritis može progredirati do sepsa ako se ne prepozna i ne liječi u vrijeme. U liječenju pacijentata sa sepsom uz antibiotsku terapiju i lokalnu kontrolu infekcije nužna je kardiorespiratorna podrška. Kontinuirana venovenSKA hemodijafiltracija često je indicirana ako dođe do razvoja akutne ozljede bubrega s anurijom. Immunoabsorpcija je relativno nova metoda s potencijalom smanjenja smrtnosti u sepsi. Prikazujemo slučaj bolesnice u dobi od 19 godina s neličenim akutnim pijelonefritisom koji je progredirao do septičkog šoka s razvojem akutne ozljede bubrega i sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS).

Descriptors

SEPSIS; SEPTIC SHOCK;
ESCHERICHIA COLI; ACUTE KIDNEY INJURY;
CONTINUOUS VENOVENOUS HEMODIAFILTRATION;
ARDS

SUMMARY. Sepsis and septic shock are possible complications of infection independent of its origin or patient's age. Acute pyelonephritis can progress to sepsis if not recognised and treated on time. When treating patients with sepsis, antibiotic therapy and local infection control with the cardiorespiratory support are needed. Continuous venovenous hemodiafiltration is often indicated if acute kidney injury with anuria occurs. Immunoabsorption is a relatively new method with potential of mortality reduction in sepsis. We report a case of a 19 years old female patient with untreated acute pyelonephritis that progressed to septic shock with acute kidney injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Sepsa je životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom organizma na infekciju. Septički šok je definiran kao podgrupa sepsa u kojoj su temeljni poremećaji cirkulacije i staničnog metabolizma dovoljno teški da bi značajno povisili smrtnost¹. Sepsa je kontinuum koji započinje infekcijom, a završava distribucijskim šokom i smrću ukoliko se ne prepozna i ne liječi u vrijeme. U polovici slučajeva sepsa ishodište infekcije su pluća, zatim slijede intraabdominalne infekcije i infekcije genitourinarnog sustava. Najčešći gram pozitivni uzročnici su *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*, dok među gram negativnim uzročnicima predvode *Escherichia coli*, *Klebsiella species* i *Pseudomonas aeruginosa*².

Ovdje ćemo prikazati slučaj pacijentice sa sepsom uzrokovanim *Escherichiom coli* (*E.coli*), s pijelonefritisom kao ishodišnom infekcijom, a posljedičnim septičkim šokom, akutnom ozljedom bubrega (eng. acute kidney injury – AKI) i sindromom akutnog respiratornog distresa (eng. acute respiratory distress syndrome – ARDS).

Prikaz slučaja

Pacijentica u dobi od 19 godina inicijalno je pregledana u hitnoj kirurškoj ambulanti zbog sumnje na akutni abdomen. Prezentirala se bоловимa u trbušu, mučninom i proljevastim stolicama koji su počeli na dan pregleda te općim algičkim sindromom i febrilitetom do 39 °C uz zimice i tresavice u trajanju od 7 dana.

Od ostalih simptoma imala je blagi kašalj uz grlobolju u početku bolesti te glavobolju samo u febrilitetu. Bolesnica je negirala boravak u prirodi i kontakt s domaćim životinjama, blatom i onečišćenom vodom, a navela je da živi u stanu i radi u trgovini. Dotadašnja anamneza bila je negativna za teže bolesti, negirala je mogućnost trudnoće uz podatak o zadnjoj menstruaciji 10 dana prethodno prijemu, a poznata je bila alergija na sulfametoksazol i trimetoprim.

Na pregledu je bila hipotenzivna 80/50 mmHg, tahi-kardna 130/min, eupnoična 18/min, respiratorno suficientna na sobnom zraku 96 % i subfebrilna aksilarno 37,5 °C, rektalno 38,2 °C. U statusu je zabilježeno žućkasto obojenje kože i sklera, trbuš učjne peristaltike, ali difuzno bolan na dodir, uz pozitivnu lumbalnu sukusu desno.

U inicijalnom laboratoriju verificirana je leukopenija $3,8 \times 10^9/L$ s atipičnim stanicama, uredne vrijednosti hemoglobina 125 g/L, trombocitopenija $12 \times 10^9/L$, akutna bubrežna ozljeda s kreatininom 212 umol/L, koagulopatija s protrombinskim vremenom (PV) 49 %, internacionalnim omjerom (INR) 1,51, aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTV)

✉ Adresa za dopisivanje:

Sara Šakota, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4325-1806>

Odjel intenzivnog liječenja, Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb;
e-pošta: ssakota@kbd.hr



SLIKA 1. MSCT PRIKAZ DESNOG BUBREGA U TRENUKTU POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

FIGURE 1. MSCT SHOWING RIGHT KIDNEY AT THE TIME OF DIAGNOSIS

44 s, fibrinogenom 2,7 g/L i D-dimerima > 4,32 mg/L, akutna jetrena lezija: Aspartat-aminotransferaza (AST) 246 U/L, Alanin-aminotransferaza (ALT) 101 U/L, Gama-glutamiltransferaza (GGT) 318 U/L, Alkalna fosfataza (ALP) 382 U/L s dominantno direktnom hiperbilirubinemijom 73,3 umol/L, povišenom Laktat-dehidrogenazom (LDH) 655 IU/L i haptoglobinom 2,77 g/L te povišenim upalnim parametrima: C-reaktivnim proteinom (CRP) 159,3 mg/L i prokalcitoninom (PCT) > 100,000 ng/ml. Nakon postavljanja urinarnog katetera pratila se anurija, uz rehidraciju je dobivena oskudna količina gnojnog urina te je u sedimentu utvrđena leukocituirija (> 75 leukocita po vidnom polju) uz masu bakterija, biokemijski nitriti negativni, leukocitna esteraza 3+. U acidobaznom statusu arterijske krvi utvrđena je metabolička acidoza s pH 7,266, bikarbonatima 12,2 mmol/L i viškom baza (eng. base excess BE) -14,7 mmol/L te parcijalna respiratorna insuficijencija s parcijalnim tlakom ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi (PaCO_2) 3,66 kPa i parcijalnim tlakom kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) 7,47 kPa.

Na nativnoj radiološkoj snimci abdomena vidjela se meteoristična crijevna vijuga kolona u donjem desnom hemiabdomenu, bez znakova pneumoperitoneuma, distenzije crijevnih vijuga ili patoloških aerolikvidnih nivoa. Učinjen je potom nativni MSCT abdomena i zdjelice (slika 1.) kojim je prikazan horizontalno položen uvećan desni bubreg difuzno zadebljanog parenhima heterogenijeg denziteta, bez jasnih žarišnih lezija te istostrano naglašena dilatacija kanalnog sustava sa slojem diskretno gušćeg urina u pijelonu, bez anorganskih konkremenata i uočljive dilatacije uretera.

Inicijalno je primljena na odjel, ali je ubrzo u kliničkoj slici septičkog šoka premještena u Odjel intenzivnog liječenja. Postavljen je centralni venski kateter u



SLIKA 2. MSCT PRIKAZ DESNOG BUBREGA NAKON POSTAVLJANJA "JJ" PROTEZE

FIGURE 2. MSCT SHOWING RIGHT KIDNEY AFTER "JJ" STENT PLACEMENT

desnu potključnu venu te je nastavljena parenteralna nadoknada volumena uz kontinuiranu infuziju noradrenalina kroz manje od 24 h uz invazivno mjerjenje arterijskog tlaka. Uzeti su uzorci za urinokulturu i hemokulture, započeta je antiobiotska terapija širokog spektra i učinjena je uretrocistoskopija s retrogradnom urografijom i postavljanjem ureteralne proteze ("JJ" proteze) u kanalni sustav desnog bubrega. U konzultaciji s nefrolozima postavljen je dijalizni kateter u lijevu potključnu venu i započeta je kontinuirana venovenska hemodijafiltracija (eng. continuous venovenous hemodiafiltration – CVVHDF) uz imunoadsorpciju Oxiris filterom s početnom ultrafiltracijom (UF) 50 ml/h kroz 24 h. Trombocitopenija je korigirana koncentratima trombocita. Učinjen je citološki razmaz periferne krvi kojim se ne prikažu shizociti. Treći dan hospitalizacije iz hemokulture je izolirana *E. coli* i antiobiotska terapija je deescalirana u ceftriaxon prema antibiogramu.

Cetvrti dan boravka u intenzivnoj jedinici dolazi do razvoja ARDS-a uz pad $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ omjera s 124 mmHg ujutro na 97 mmHg u popodnevnim satima te kolestatske jetrene lezije (GGT 168 U/L, ALP 281 U/L) uz porast bilirubina (ukupni 155,8 umol/L). Učinjen je MSCT abdomena i zdjelice (slika 2.) na kojem se prikaže "JJ" proteza u desnom bubregu uz posljedičnu regresiju dilatacije kanalnog sustava, ali uz pojavu slobodne tekućine parakolično i u zdjelici te radiološki nalaz na plućnom parenhimu koji se uklapa u kliničku sliku ARDS-a uz dodatno obostrane pleuralne izljeve. Ponovno je započeta CVVHDF s imunoadsorpcijom kroz 48 h uz nadoknadu albumina, a zbog zamora dišne muskulature je neinvazivno ventilirana u spon-tanom modu disanja (eng. continuous positive airway pressure – CPAP mode) uz udjel kisika u inspiratornoj smjesi (eng. fraction of inspired oxygen – FiO_2) 30% i

TABLICA 1. LABORATORIJSKI POKAZATELJI TIJEKOM HOSPITALIZACIJE

TABLE 1. LABORATORY FINDINGS DURING HOSPITALIZATION

	referentni raspon / reference range	30.1.2022.	31.1.2022.	3.2.2022.	9.2.2022.	15.2.2022.
Leukociti / leucocytes	4,4 – 11,6 x 10 ⁹ /L	3,8	3,8	20,2	9,4	5,4
Hemoglobin / hemoglobin	118 – 149 g/L	125	131	92	85	102
Trombociti / thrombocytes	178 – 420 x 10 ⁹ /L	12	13	47	228	463
PV / PT	70 – 130 %	49	42	64	–	–
APTV / APTT	22 – 33 s	44	–	24	–	–
D-dimeri / D-dimer	0,17 – 0,50 mg/L	> 4,32	–	–	–	–
Fibrinogen / Fibrinogen	1,8 – 4,1 g/L	2,7	–	3,2	–	–
Kreatinin / Creatinine	49 – 90 umol/L	212	323	401	85	57
Bilirubin / Bilirubin	6 – 26 umol/L	99,9	–	155,8	–	–
AST / AST	14 – 32 U/L	246	110	30	26	25
ALT / ALT	10 – 29 U/L	101	90	30	29	31
GGT / GGT	10 – 24 U/L	318	273	168	48	–
ALP / ALP	50 – 125 U/L	382	324	281	97	–
LDH / LDH	124 – 224 U/L	655	531	286	201	–
CRP / CRP	< 5,0 mg/L	159,3	190,2	81,3	6,2	2,2
PCT / PCT	< 0,065 ng/ml	–	> 100,000	–	–	–
Laktat / Lactate	0,63 – 2,44 mmol/L	–	–	0,56	–	–
visoko-osjetljivi Troponin I / high-sensitivity Troponine I	< 14,9 ng/L	95,5	–	316,5	–	–
Haptogloblin / Haptoglobin	0,3 – 2 g/L	2,77	–	–	–	–
pH / pH	7,35 – 7,45	–	7,266	7,421	7,516	–
PaCO ₂ / PaCO ₂	4,3 – 6,0 kPa	–	3,66	5,11	4,49	–
PaO ₂ / PaO ₂	7,3 – 10,6 kPa	–	7,47	7,78	17,03	–
HCO ₃ / HCO ₃	18 – 23 mmol/L	–	12,2	24,3	26,6	–
BE / BE	-2,0 – 3,0 mmol/L	–	-14,7	-0,1	3,7	–

PV – protrombinsko vrijeme / PT – protrombin time, AST – Aspartat-aminotransferaza / Aspartat Aminotransferase, ALT – Alanin-aminotransferaza / Alanine Aminotransferase, GGT – Gama-glutamiltransferaza / Gamma-glutamyl Transferase, ALP – Alkalna fosfataza / Alkaline Phosphatase, LDH – Laktat dehidrogenaza / Lactate dehydrogenase, CRP – C-reaktivni protein / C-Reactive Protein, PCT – Prokalcitonin / Procalcitonin, PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi / Partial Pressure of Carbon Dioxide in arterial blood, PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskog krvi / Partial Pressure of Oxygen in arterial blood, HCO₃ – bikarbonati / bicarbonate, BE – višak baza / base excess

pozitivan tlak na kraju ekspirija (positive end expiratory pressure – PEEP) 10. S obzirom na anamnistički podatak o učestalim respiratornim infekcijama i verificiranu hipogamaglobulinemiju (IgG 6,06 g/L) u laboratorijskim nalazima primijenjeni su intravenski imunoglobulini i hidrokortizon. Nakon 20 h neinvazivne ventilacije došlo je do poboljšanja respiratorne insuficijencije pa je dalje nastavljena oksigenoterapija putem binazalnog katetera. U laboratorijskim nalazima prati se oporavak broja trombocita, parametara bubrežne i jetrene funkcije te pad upalnih parametara. (tablica 1.)

U dalnjem tijeku pratilo se kliničko poboljšanje, do 10. dana hospitalizacije dolazi do potpunog oporavka bubrežne funkcije te je 11. dan premještena na odjel

Nefrologije. Prije otpusta učinjen je i ultrazvuk (UZV) srca koji je bio uredan te imunološka obrada koja je pristigla uredna, uz iznimku graničnog nalaza za antinuklearna antitijela (ANA). Kontrolne urinokultura i hemokulture su pristigle sterilne. Otpuštena je kući s "JJ" protezom i preporukom nitrofurantoina 100 mg kroz 10 dana navečer. Nakon mjesec dana učinila je kontrolu urologa uz uredne laboratorijske nalaze, sterilnu urinokulturu i uredan ehosonografski nalaz bubrega te je u planu vađenje "JJ" proteze na idućoj kontroli.

Rasprava

Usprkos svim novim saznanjima i redefiniranju sepsе, sepsа ostaje klinička dijagnoza koju podupire-

mo laboratorijskim i mikrobiološkim nalazima. Nove smjernice za liječenje sepse i septičkog šoka iz 2021. godine preporučuju aktivnu potragu za znakovima sepse kod bolesnika sa sumnjom na infekciju ili potvrđenom infekcijom. Preporučeni alati uključuju SIRS kriterije (eng. Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS), SOFA score (eng. Sequential Organ Failure Assessment score), NEWS (eng. National Early Warning Score) i MEWS (eng. Modified Early Warning Score) dok se qSOFA (eng. quick Sequential Organ Failure Assessment) više ne preporučuje kao jedini alat za screening³. Dok SOFA uključuje laboratorijske parametre za procjenu smrtnosti u Jedinici intenzivnog liječenja, qSOFA, MEWS, NEWS se oslanjaju samo na kliničke parametre. Prema studiji koju su Khwannimit i suradnici proveli 2019. godine SOFA se pokazala najboljim izborom za predviđanje bolničke smrtnosti bolesnika sa sepsom, a slijede ju redom MEWS, qSOFA i NEWS⁴.

Inicijalni SOFA score naše bolesnice kod prijema je bio 9 (mortalitet < 33%), u trenutku prijema u intenzivnu jedinicu 14 (mortalitet > 95%), a nakon 48 h je pao na 11 (mortalitet 50%). Prema istraživanju koje su proveli Ferreira i suradnici radi evaluacije SOFA score-a u jedinicama intenzivnog liječenja smrtnost je bila manja od 27 % ukoliko je došlo do smanjenja SOFA score-a kroz prvih 48h⁵.

Iako u sklopu sepse može doći do zatajivanja bilo kojeg organskog sustava dva najčešće zahvaćena sustava su kardiovaskularni i respiratorni sustav. Zatajene kardiovaskularne sustave najčešće se prezentira hipotenzijom koja često perzistira usprkos adekvatnoj volumnoj nadoknadi te je potrebno uvođenje vazopresora². Prema smjernicama za liječenje sepse i septičkog šoka iz 2021. godine noradrenalin je lijek izbora s dodatnim uvođenjem vazopresina ukoliko hipotenzija perzistira usprkos visokim dozama noradrenalina. Cilj je održavati vrijednost srednjeg arterijskog tlaka (eng. mean arterial pressure – MAP) oko 65 mmHg³.

Glavni uzroci akutnog zatajenja disanja u sepsi su pneumonija, srčano popuštanje ili ARDS. ARDS je akutna upalna ozljeda pluća karakterizirana povećanom vaskularnom propusnošću i nakupljanjem tekućine u alveolama. Prema Berlinskim kriterijima uz hipoksemiju respiracijsku insuficijenciju moraju biti prisutni radiološki verificirani obostrani infiltrati na plućima koji se ne mogu objasniti srčanim zatajenjem ili volumnim preopterećenjem i tegobe moraju nastupiti unutar 7 dana od uzročnog faktora. Težina ARDS-a izražava se oksigenacijskim indeksom ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ uz PEEP 5 ili CPAP) i klasificira se u tri skupine: blagi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201–300 mmHg), umjereni ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 101–200 mmHg) ili teški ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg)⁶. Inicijalna strategija liječenja akutne hipoksemije respiracijske insuficijencije uključuje konven-

cionalnu oksigenoterapiju putem binazalnog katetera, maske bez ili sa rezervoarom ili Venturi maske. Napredne intervencije uključuju terapiju visokim protocima kisika (eng. high flow oxygen therapy – HFOT) i neinvazivnu ventilaciju. Ukoliko dođe do daljnje progresije respiracijske insuficijencije i potrebe za invazivnom mehaničkom ventilacijom iste smjernice preporučuju protektivnu strategiju ventilacije niskim dišnim volumenima (6 ml/kg)³.

Akutna ozljeda bubrega zabilježena je u >50 % pacijenata sa sepsom i prezentira se oligurijom, azotemijom i često zahtjeva hemodijalizu. Iako je akutna ozljeda bubrega s trombocitopenijom jedna od kliničkih prezentacija sepse diferencijalno dijagnostički treba razmišljati o diseminiranoj intravaskularnoj koagulopatiji (DIK), trombotičnoj trombocitopenijskoj purpuri (TTP), hemolitičkom uremijskom sindromu (HUS) te o infektivnim bolestima poput leptospiroze i hemoragijske groznice s bubrežnim sindromom. Naša pacijentica je imala povišen LDH i bilirubin, ali inicijalno se nije prezentirala anemijom, a protiv hemolize je govorio povišen haptoglobin i uredne vrijednosti retikulocita te odsutstvo shizocita u citološkom nalazu periferne krvi. S obzirom na navedeno dodatna obrađa u smjeru isključivanja TTP-a nije rađena, a s obzirom da su proljevi prestali nije uzet ni uzorak stolice za mikrobiološku analizu. Učinjena je serologija i PCR (eng. polimerase chain reaction – PCR) na leptospiroze koji su pristigli negativni. Trombocitopenija je kod bolesnice shvaćena kao blokada hematopoeze uslijed infekcije i sepse, jer iako je bolesnica prema laboratorijskim nalazima razvila koagulopatiju nije razvila kliničku sliku DIK-a.

S obzirom da je zatajenje organa u sepsi uzrokovano nereguliranim odgovorom organizma na infekciju brojne studije su evaluirale mogućnost ekstrakorporalne imunoadsorpcije proinflamatornih medijatora pomoću različitih filtera^{7–9,19,11}. Retrospektivna opservacijska studija koja je uključivala 136 bolesnika sa septičkim šokom i akutnom bubrežnom ozljedom od kojih je kod 70 provođena CVVHDF s Oxiris filterom dok je kod ostalih provođena CVVHDF s običnim filterom (ST150) pokazala je da, iako nema razlike u smrtnosti unutar 90 dana, primjena Oxiris filtera mogla bi smanjiti ranu smrtnost unutar 14 dana od prijema u jedinicu intenzivnog liječenja¹².

Potraga za izvorom infekcije i njegovom kontrolom jedna je od ključnih stavaka u liječenju sepse iako ne smije odgađati pravovremeni početak antibiotske terapije. Zbog toga smjernice iz 2021. godine preporučuju započinjanje antibiotske terapije uz prethodno uzimanje mikrobioloških uzoraka svih dostupnih mesta te aktivno traganje i otklanjanje lokalnog izvora infekcije kod kojeg je potrebna lokalna kontrola³. Kod bolesnika s emfizematoznim pijelonefritisom studije su

pokazale da je radi adekvatnog dreniranja gnojnog sadržaja iz bubrega dovoljno postavljanje JJ proteze, čime je moguće izbjegći invazivniju metodu postavljanja nefrostome¹³.

Zaključak

Rano prepoznavanje i pravovremeni početak liječenja ključni su za smanjenje smrtnosti bolesnika sa sepsom i septičkim šokom. Uz odgovarajuću antibiotsku terapiju širokog spektra s kasnjom deescalacijom ovisno o izolatima potrebna je adekvatna nadoknada volumena radi održavanja zadovoljavajućeg srednjeg arterijskog tlaka uz pridruživanje vazopresora po potrebi. Redovito praćenje laboratorijskih parametara uz praćenje diureze omogućuje pravovremenu odluku o početku hemodijalize, a dosadašnje spoznaje govore u korist provođenja kontinuirane hemodijafiltracije uz imunoadsorpciju iako su potrebna dodatna istraživanja. Tijekom cijelog liječenja potrebna je redovita reevaluacija uz isključivanje drugih infektivnih i neinfektivnih diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti.

LITERATURA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801–810.
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20. izdanje. McGraw Hill; 2018. str 2044–2052.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coppersmith CM, French C i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med 2021;49(11):p e1063–e1143
4. Khwannimit B, Bhurayananontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. Heart Lung. 2019;48(3):240–244.
5. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA. 2001;286(14):1754–1758.
6. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307:2526–33.
7. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoabsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. Crit Care. 2017;21(1):74.
8. Rugg C, Klose R, Hornung R, Innerhofer N, Bachler M, Schmid S i sur. Hemoabsorption with CytoSorb in Septic Shock Reduces Catecholamine Requirements and In-Hospital Mortality: A Single-Center Retrospective 'Genetic' Matched Analysis. Biomedicines. 2020;8(12):539.
9. Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Ince C. Hemoabsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. Crit Care. 2019;23(1):317.
10. Kovacs J. Hemoabsorption in Critical Care – It is a Useful or a Harmful Technique?. J Crit Care Med (Targu Mures). 2020;6(4):207–209.
11. Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. PLoS One. 2019;14(8):e0220444.
12. Turani F, Barchetta R, Falco M, Busatti S, Weltert L. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. Blood Purif. 2019;47 Suppl 3:1–5.
13. Das D, Pal DK. Double J stenting: A rewarding option in the management of emphysematous pyelonephritis. Urol Ann. 2016;8(3):261–264.



Prikaz slučaja | Case report

Politraumatizirani bolesnik – akutno zbrinjavanje

Polytrauma patient – damage control and treatment

Ivan Vuković¹, Ivan Dželalija¹, Daria Tokić¹✉

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split

Deskriptori

MULTIPLA TRAUMA – terapija;
ŠOK, HEMORAGIJSKI – terapija;
TRANSFUZIJA KRVI;
TERAPIJA TEKUĆINOM – standardi

SAŽETAK. Politrauma je životno ugrožavajuće stanje u čije zbrinjavanje su uključeni liječnici više specijalnosti. U ovom članku prikazan je 56-godišnji politraumatizirani bolesnik doveden na Hitni kirurški prijem Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split) od strane tima Hitne medicinske pomoći nakon ozljeda zadobivenih padom s bicikla. U njegovo liječenje bili su uključeni anesteziološki i kirurški tim, specijalist radiologije, transfuziologije te specijalisti subspecijalisti intenzivnog liječenja te ostalo medicinsko osoblje. Nakon akutnog zbrinjavanja, daljnje liječenje bolesnika odvijalo se u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split.

Descriptors

MULTIPLE TRAUMA – therapy;
SHOCK, HEMORRHAGIC – therapy;
BLOOD TRANSFUSION;
FLUID THERAPY – standards

SUMMARY. Polytrauma is a life-threatening condition that requires a multidisciplinary approach. This case-report presents a 56-year-old patient who was transported to the Emergency department of the Split University Hospital by the Emergency medical service after sustaining injuries in a fall from a bicycle. Anesthesiologists, surgeons, radiologists, transfusion physicians, anesthesiologists, intensivists, and other medical personnel were involved in the treatment of this patient. After damage control, further treatment was provided in the intensive care unit of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care at Split University Hospital.

Jedna od najizazovnijih situacija s kojom se susreću bolničke i vanbolničke hitne službe je politraumatizirani bolesnik. Takav bolesnik zahtjeva žurno zbrinjavanje, multidisciplinarni pristup, koordinaciju te komunikaciju između liječnika različitih specijalnosti. Politrauma se definira kao višestruke ozljede u koje je uključeno više organskih sustava koje direktno i indirektno ugrožavaju život bolesnika¹. Na prvom mjestu uzroka politrauma su prometne nesreće, potom samoubojstva i ubojstva². Kao što je navedeno, neophodan je multidisciplinarni pristup koji najčešće uključuje anesteziološki tim, kirurški tim, transfuziologiju, radiologiju te jedinicu intenzivnog liječenja. U ovom radu prikazati ćemo jedan slučaj politraumatiziranog bolesnika u KBC Split; akutno zbrinjavanje po dolasku te daljnji tijek i ishod liječenja u Jedinici intenzivnog liječenja u rujnu 2021. godine.

Prikaz slučaja

Hitna medicinska pomoć, uključujući liječnika i medicinske tehničare, žurno je na Hitni kirurški prijem KBC-a Split prevezla 56-godišnjeg pacijenta nakon što je zadobio ozljedu opasne po život uslijed pada s bicikla. Pri prijemu bolesnik je bio soporozan, dok je ocjena svijesti po Glasgow koma skali (GKS) bila 10. Bolesnik je disao spontano uz masku s kisikom te je saturacija pri dolasku bila 90%. Zatim dolazi do kliničkog pogoršanja te bolesnik razvija grand-mal napadaj, nakon čega je hitno pozvan dežurni anestezilog.

Po dolasku anestezioškog tima bolesnik je bio bez svijesti, zbog čega je odmah intubiran bez korištenja lijekova, a potom priključen na pokretni ventilator. Bolesnik je bio hemodinamski nestabilan s arterijskim tlakom 70/50 mmHg, slabo palpabilnog periferognog pulsa i srčane frekvencije oko 100/min. Koža i sluznice bile su bijele te saturacija kisikom pala na 85% unatoč ventilaciji sa 100% kisikom. Postavljaju se dvije intravenske kanile širokog promjera (14 G) u lijevu i desnu vanjsku jugularnu venu kao i tri kanile u periferne vene na gornjim i donjim udovima te se započne sa obilnom nadoknadom tekućine. Istovremeno se ordiniraju kristaloidne i koloidne otopine te se aktivira protokol masivne transfuzije. Postavlja se kanila za invazivno mjerjenje tlaka u desnu radikalnu arteriju. Auskultacijom prsnog koša čuje se oslabljen disajni šum obostrano, naglašenje lijevo, te torakalni kirurg postavlja torakalni dren u lijevu stranu prsišta. Po postavljanju torakalnog drena evaukira se 1000 ml krvi. Istovremeno, brzim trauma pregledom utvrđena je ozljeda više rebara obostrano te se postavlja sumnja na ozljedu pluća i priležećih vaskularnih struktura. Prije odlaska na slikovnu dijagnostiku uključena je kontinuirana infuzija noradrenalina uz dodatnu intermitentnu bolusnu primjenu.

✉ Adresa za dopisivanje:

Daria Tokić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-9508-4160>

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split;

e-pošta: dariatotic@gmail.com

Po relativnoj stabilizaciji hemodinamskog statusa, bolesnika se odvodi na hitnu slikovnu dijagnostiku gdje CT snimke pokažu obostranu serijsku frakturnu rebara, obostrani hematotoraks te kontuziju pluća. Od ostalih ozljeda verificira prijelom trećeg slabinskog kralješka. Tijekom slikovne dijagnostike bolesniku se ordiniraju dvije doze koncentrata eritrocita. Bolesnika se žurno odvodi u operacijsku dvoranu gdje se učini desnostrana torakotomija, hemostaza sa intrapulmonarnom tamponadom i drenažom lijevog hemitoraksa.

Tijekom operacijskog zahvata bolesnik je bio izrazito hemodinamski nestabilan. Pred sami zahvat postavlja se još jedna intravenska kanila s velikim protokom u lijevu femoralnu venu. Tijekom operacijskog zahvata koji je trajao 2 sata, bolesniku se ukupno ordinira 2000 ml kristaloidnih otopina, 5500 mL koloidnih otopina, 28 doza koncentrata eritrocita (KE), 10 doza svježe smrznute plazme (SSP), 8 doza koncentrata trombocita (KT), 2 grama traneksamične kiseline, 20 ml 10% kalcijevog glukonata te 2 grama fibrinogena. Zbog stalne hemodinamske nestabilnosti bolesnika, tokom cijelog operativnog zahvata, opća anestezija je održavana primjenom intravenskih benzodijazepina (*Midazolam*) i nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (*Vecuronium*). Zbog nemogućnosti održavanja krvnog tlaka i posljedično tome perfuzije vitalnih organa odlučujemo se za primjenu noradrenalina kontinuirano uz prilagodbu protoka ovisno o krvnom tlaku mjerrenom invazivno. Bolesnik je tijekom zahvata mehanički ventiliran uz udio kisika u smjesi plinova (FiO_2) od 80–100% međutim saturacija kisikom nije prelazila 90%.

Zbog veće efikasnosti zdravstveni djelatnici u timu bili su podijeljeni na način da je svaka uključena osoba brinula o neprestanoj primjeni krvnih derivata, kristaloida i koloida putem samo jednog venskog pristupa čime je osigurana brza izmjena infuzijskih otopina, odnosno krvnih derivata. Uz to, zbog potrebe za stalnom primjenom novih doza koncentrata eritrocita te ostalih krvnih pripravaka, nije bilo moguće adekvatno ugrijati primjenjene doze. Unatoč nastojanju da se doze koncentrata eritrocita, svježe smrznute plaze i koncentrata trombocita primjenjuju u omjeru 1:1:1, zbog nemogućnosti dovoljno brze pripreme svježe smrznute plazme i koncentrata trombocita na Transfuziološkoj jedinici, tijekom operacije je primijenjen relativno veći broj koncentrata eritrocita u odnosu na ostale pripravke.

Po završetku zahvata, postavlja se središnji venski kateter u desnu femoralnu venu. Bolesnika se sedira intravenozno benzodijazepinima te se uz cijeli anestesiološki tim otprati u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split gdje se nastavi s dalnjim mjerama intenzivnog liječenja.

Po prijemu u JIL se urade kontrolne laboratorijske pretrage uključujući ABS. Nakon dobivenih rezultata pretraga bolesniku se ordiniraju dodatne 4 doze KE, 4

doze SSP, 8 doza KT, 2 grama fibrinogena i 30 ml 10% kalcijevog glukonata. Ordinira se empirijska antibiotička terapija te profilaksa tetanusa. Kristaloidne otopine te infuzije albumina kontinuirano se primjenjuju kroz prvih 24 sata.

Raspis

Po Berlinskoj definiciji politrume dvije ozljede ocjene tri ili više po AIS-u (eng. *abbreviated injury scale*) u dva ili više organskih sustava praćenih jednim od rizičnih faktora (životna dob, poremećaj Glasgow koma skale, acidozu, hipotenziju ili koagulopatiju) svrstavaju takve ozljede u kategoriju politraume³. Postoji više definicija masivne transfuzije (MT) ovisno o količini primjenjenih KE u određenom vremenskom razdoblju. Transfuzija 10 doza KE unutar 24 sata ili primjena četiri doze KE unutar jednog sata, ukoliko su sljedeće transfuzije vrlo vjerojatne, primjeri su takvih definicija⁴.

Trauma je još uvjek jedan od vodećih uzroka smrti, kako Europskoj uniji tako i u SAD-u, a dosadašnja istraživanja pokazuju kako od ukupnog broja smrti uzrokovanih traumom značajan udio čine smrti koje su se mogle spriječiti^{5,6}. Također, nekontrolirano krvarenje u sklopu traume je jedan glavnih od uzroka smrti koje je moguće spriječiti pravovremenim terapijskim postupcima^{5,7,8}. Najveći broj ranih smrtnih ishoda u politraumatiziranog bolesnika uzrokovano je masivnim krvarenjem što dodatno naglašava potrebu za jasnim terapijskim i organizacijskim smjernicama, s ciljem smanjenja mortaliteta i morbiditet⁸. Slijedom toga je 2019. godine doneseno peto izdanje Europskih smjernica za liječenje masivnog krvarenja i s njim povezane koagulopatije uz preporuku što ranijeg transporta politraumatiziranog bolesnika u specijalizirani centar s ciljem kirurškog zbrinjavanja uzroka krvarenja i ciljem vođene nadoknade krvnim derivatima i kristaloidnim otopinama te korekcije koagulopatije⁹.

U ovom prikazu slučaja, iako je odmah aktiviran protokol masivne transfuzije, postojao je određeni vremenski odmak od prijema bolesnika, kliničke evaluacije te inicijalnog tretmana do dolaska prvih krvnih derivata.

Još uvjek postoje prijepori vezani uz korištenje koloidnih otopina u volumnoj nadoknadi akutno ugroženih bolesnika. Zaključak Cochrane preglednog članka iz 2018. godine navodi kako nije nađena razlika u mortalitetu nakon primjene koloidnih i kristaloidnih otopina u volumnoj nadoknadi¹⁰. Kod određene skupine koloida, kao što je hidroksietil škrob (HES), nije usuglašeno povećava li se nakon njihove primjene vjerojatnost za nadomjesnom bubrežnom terapijom (RRT, eng. *renal replacement therapy*) ili dodatnim transfuzijama krvnih derivata te HES moguće blago povećava vjerojatnost kasnije potrebe za RRT-om¹⁰. Uz to, postoje sumnje da HES remeti koagulacijsku kaskadu i funkciju trombocita¹¹. Određena istraživanja, nasuprot navedenom, pokazuju kako primjena koloida smanjuje potrebu za ukupnim volumenom u odnosu na kristaloide¹².

U našem slučaju smo do dolaska prvih krvnih derivata, a s obzirom na izrazitu hemodinamsku nestabilnost bolesnika usprkos vazopresornoj potpori, koristili kombinaciju kristaloida i koloida. Cilj je bio postići što bržu normalizaciju vrijednosti arterijskog tlaka i perfuzije vitalnih organa te smanjiti moguće štetne posljedice primjene koloida. Primjenjena količina koloida u ovom slučaju bila je dostatno veća od količine kristaloida zbog neposredne životne ugroženosti bolesnika. Vrijednosti tlaka bile su stabilnije nakon primjene koloida u odnosu na kristaloide. Bolesnik u dalnjem postoperativnom tijeku nije imao potrebu za nadomjesnom bubrežnom terapijom, dok su vrijednosti ureje i kreatinina bile u referentnim vrijednostima s održanom diurezom.

Vazopresorna potpora u politraumatiziranih bolesnika preporučuje se u slučajevima životno ugrožavajuće hipotenzije koja ne odgovara na volumnu nadoknadu te se preporučuje održavanje permisivne hipotenzije⁹. U skladu s tim smo pred dolazak u operacijsku dvoranu bolesniku bolusno ordinirali vazoaktivne lijekove, a po dolasku u operacijsku dvoranu uključena je trajna potpora vazoaktivnim lijekovima s obzirom da je i uz visoke doze noradrenalina bolesnik izrazito hipotenzivan. Izuvez neuroloških ispada uzrokovanih prijelomom trećeg lumbalnog kralješka, ostali neurološki status bolesnika bio je očuvan, što ukazuje da je perfuzija mozga bila očuvana.

Nakon pripreme krvnih derivata, bolesniku su ciljno ordinirani KE, SSP i KT uz fibrinogen i kalcijev glukonat. Prilikom primjene krvnih derivata podijelili smo uloge u timu na način da je jedan djelatnik brinuo o primjeni krvnih derivata preko samo jednog venskog pristupa. Na taj način osigurali smo brzu i neprekinitu primjenu krvnih derivata, vremensku uštedu prilikom izmjene i provjere ispravnosti krvnih derivata te smanjili mogućnost pogreški.

Aktualne smjernice preporučuju normoventilaciju bolesnika uz izbjegavanje hipoksemije koristeći se različitim postavkama mehaničke ventilacije⁹. Sukladno tome, bolesnik je odmah po prijemu intubiran i priključen na mehaničku ventilaciju te ventiliran rastućim koncentracijama udahnutog kisika. Za vrijeme izvođenja hitne torakotomije zbog daljnog pada SpO₂ bolesnik je ventiliran 100% kisikom, a zbog hemodinamske nestabilnosti isključili smo PEEP (eng. *positive end-expiratory pressure*) čime je periferna saturacija kisikom održavana na 90%.

Zaključak

Unatoč problema s kojim smo se susreli kod zbrinjavanja politraumatiziranog bolesnika u ovom slučaju, prvenstveno glede značajnog vremenskog odmaka od prijema bolesnika do pripreme prvih krvnih derivata, ishod je za bolesnika bio povoljan. Mogući razlozi povoljnog ishoda u ovom slučaju su promptna administracija koloida uz adekvatnu vazoaktivnu potporu do

primjene krvnih derivata. Kod zbrinjavanja politraume potreban je brz i koordiniran pristup bolesniku uz nedvosmislen prijenos informacija između liječnika različitih specijalnosti. Posebno se to ogleda kod aktivacije protokola masivne transfuzije uz ciljanu nadoknadu krvnih derivata i korekcije koagulopatije te pravodobne odluke o kirurškom zbrinjavanju. Slijedom toga, potrebno je osmišljavanje sustava za aktivaciju protokola masivne transfuzije u svakoj pojedinoj zdravstvenoj ustanovi, a s ciljem što brže dostupnosti krvnih derivata.

LITERATURA

- Marsden NJ, Tuma F. Polytraumatized Patient. [Ažurirano 2021 Jul 5]. Na: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554426/>
- Bikbov B, Perico N, Remuzzi G. Mortality landscape in the global burden of diseases, injuries and risk factors study. Eur J Intern Med. 2014;25(1):1–5.
- Rau CS, Wu SC, Kuo PJ, Chen YC, Chien PC, Hsieh HY i sur. Polytrauma Defined by the New Berlin Definition: A Validation Test Based on Propensity-Score Matching Approach. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(9):1045. doi: 10.3390/ijerph14091045.
- Patil V, Shetmahajan M. Massive transfusion and massive transfusion protocol. Indian J Anaesth. 2014;58(5):590–5. doi: 10.4103/0019-5049.144662.
- Schoeneberg C, Schilling M, Hussmann B, Schmitz D, Lendemann S, Ruchholtz S. Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: a retrospective analysis including patterns of errors. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017;43(4):481–9. doi: 10.1007/s00068-016-0670-9.
- Drake SA, Wolf DA, Meininger JC, Cron SG, Reynold T, Wade CE i sur. Methodology to reliably measure preventable trauma death rate. Trauma Surg Acute Care Open. 2017; 2: e000106. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000106>.
- Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. World J Surg. 2007;31(7):1507–11. doi: 10.1007/s00268-007-9087-2.
- Eastridge BJ, Holcomb JB, Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. Transfusion. 2019;59(S2):1423–1428. doi: 10.1111/trf.15161.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ i sur. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 2019;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.
- Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF i sur. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 8(8):CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
- Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, Eismon J, Seifert B, Spahn DR i sur. Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? Anesth Analg. 2013;117(5):1063–71. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a52876.
- Orbegozo Cortés D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. Anesth Analg. 2015;120(2):389–402. doi: 10.1213/ANE.0000000000564.