

ŠOLA ANESTEZIOLOGIJE, REANIMATOLOGIJE IN PERIOPERATIVNE INTENZIVNE MEDICINE

ENAJSTI MODUL

INTENZIVNA MEDICINA III

E učbenik

Učbenik je dostopen na: <https://www.szaim.org/wp-content/uploads/2021/03/Modul-11-zbornik-2023.pdf>



Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino SZAIM



Slovensko zdravniško društvo



Zdravniška zbornica Slovenije

Medicinski simulacijski center, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta



Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza
v Ljubljani

ŠOLA ANESTEZIOLOGIJE, REANIMATOLOGIJE IN PERIOPERATIVNE INTENZIVNE MEDICINE, ENAJSTI
MODUL, INTENZIVNA MEDICINA III, E-UČBENIK

URL NASLOV: <https://www.szaim.org/wp-content/uploads/2021/03/Modul-11-zbornik-2023.pdf>

GLAVNI UREDNIK UČBENIKA Prim. mag. Rade Stanić, dr. med.

RECENZIJA : prof. dr. Vesna Novak Jankovič, dr. med., svetnica
izr. prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.

TEHNIČNI UREDNIK: Vanja Oven, dr. med.

IZDAJATELJA: Medicinski simulacijski center, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v

Ljubljani

PRVA DOPOLNJENA OBJAVA NA SVETOVNEM SPLETU: Januar 2023

DRUGA DOPOLNJENA OBJAVA NA SVETOVNEM SPLETU: December 2023

Avtorske pravice imajo avtorji prispevkov.

Prispevki niso lektorirani.

UREDNIŠKI ODBOR: Rade Stanić, Vesna Novak Jankovič, Maja Šoštarič, Valentina Butković, Suada
Fileković Ribarič, Simon Dolenc, Dragoslav Leković, Sergej Godec, Jadranka Buturović Ponikvar,
Tomislav Mirković, Fedja Pavlovec, Adela Stecher

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

[COBISS.SI](https://www.cobiss.si/)-ID [175133443](https://www.cobiss.si/record/175133443)

ISBN 978-961-7105-34-6 (UKC, PDF)

KAZALO

4 AVTORJI

6 RECENZIJA UČBENIKA ENAJSTEGA MODULA

Vesna Novak Jankovič, Maja Šoštarič

9 SPREMEMBE PRESNOVE, OCENA PREHRANJENOSTI IN PREHRANSKIH POTREB PRI BOLNIKI, KI POTREBUJEJO INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Valentina Butkovič

17 NAČINI HRANJENJA (ENTERALNA IN PARENTERALNA PREHRANA) IN POSEBNOSTI PRI RAZLIČNIH SKUPINAH ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKI

Suada Filekovič Ribarič

27 ZAPLETI PRI HRANJENJU

Simon Dolenc

33 MOTNJE ELEKTROLITSKEGA RAVNOVESJA PRI BOLNIKI, KI POTREBUJEJO INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Dragoslav Lekovič

48 AKUTNA LEDVIČNA OKVARA

Sergej Godec

62 NADOMESTNO ZDRAVLJENJE AKUTNE LEDVIČNE ODPOVEDI PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKI

Jadranka Buturovič Ponikvar

73 AKUTNA STANJA V TREBUHU

Tomislav Mirkovič

82 AKUTNA JETRNA ODPOVED

Fedja Pavlovec, Rade Stanič

90 ZNOTRAJTREBUŠNA HIPERTENZIJA

Adela Stecher

AVTORJI

- Prim. mag. Rade Stanić, dr. med., Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Rade.stanic@kclj.si
- Valentina Butković, dr. med., Enota za kardiovaskularno anestezijo, Oddelek za anesteziologijo, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
valentina.butkovic@kclj.si
- asist. dr. Suada Fileković Ribarič, dr. med., Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
suada.filekovic@kclj.si
- Simon Dolenc, dr. med., Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
simon.dolenc@kclj.si
- Dragoslav Leković, dr. med., Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
dragoslav.lekovic@kclj.si
- Sergej Godec, dr. med., Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
sergej.godec@kclj.si
- prof. dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr. med., specialistka nefrologije, Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
jadranka.buturovic@kclj.si
- Doc. dr. Tomislav Mirković, dr. med., DEAA, Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
tomislav.mirkovic@kclj.si

- Fedja Pavlovec, dr. med., Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
fedja.pavlovec@kclj.si
- Prim. mag. Adela Stecher, dr. med., Oddelek za intenzivno terapijo (OIT, CIT), Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
adela.stecher@kclj.si

RECENZIA UČBENIKA ENAJSTEGA MODULA ŠOLE ANESTEZIOLOGIJE, REANIMATOLOGIJE IN PERIOPERATIVNE INTENZIVNE MEDICINE

Sodeč po odzivih specializantov se je uvedba simulacijskega učenja v kurikulum specializacije iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine izkazala kot odlična odločitev. Ker smo s prenovljeno specializacijo začeli s 1.1.2017, bo konec leta 2022 prva generacija specializantov končala specializacijo po prenovljenem kurikulumu. Specializacija iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine je prva v Sloveniji, kjer je v programu vključeno obvezno simulacijsko učenje. Le osem držav v Evropi je do sedaj v program specializacije uvedlo tudi simulacijsko učenje.

Dvanajst modulov, ki so vključeni v program specializacije in vključujejo simulacijsko učenje, se izmenično organizira v Medicinskem simulacijskem centru Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Dolžnost vodilnih delavcev zdravstvenih zavodov je, da omogočijo dostop do simulacijskega učenja. Tovrstno izobraževanje z uporabo simulacijskih pripomočkov in tehnik predvidi krizne dogodke in scenarije, na katerih se udeleženci učijo ročnih spretnosti, kritičnega razmišljanja, komunikacijskih veščin in timskega dela. Na ta način izboljšujemo tako varnost bolnikov kot tudi našo varnost in zagotavljamo strokovno delo v zdravstvenih ustanovah.

Teme 11. modula sodijo v kurikulum intenzivnega zdravljenja in so: prehrana bolnikov, motnje elektrolitskega ravnovesja, odpoved ledvic in jeter ter zdravljenje le- teh, akutna stanja v trebuhu in znotrajtrebušna hipertenzija.

V začetnem delu so obravnavane presnovne spremembe, ocena prehranjenosti in prehranskih potreb bolnikov v enotah intenzivne medicine. Podhranjenost prizadene kar 40% bolnikov v teh enotah. Stresni odgovor na poškodbo, kirurški poseg in vnetje povzroči neuroendokrini odgovor z aktivacijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, sistema renin-angiotenzin-aldosterona ter sproščanje stresnih hormonov in mediatorjev vnetja. Posledično pride do aktivacije simpatičnega živčnega sistema s kardiovaskularnim in presnovnim odgovorom (tahikardija, hipertenzija, glikogenoliza, glukoneogeneza, lipoliza, hiperglikemija, inzulinska rezistenca, povečana presnova beljakovin in depresija imunskega sistema). Z oceno energetskih potreb in ustrezno prehransko podporo zmanjšujemo podhranjenost bolnikov in izboljšamo njihovo preživetje.

Z medicinsko prehransko podporo, ki zajema tudi vse prehranske dodatke pri enteralnem in parenteralnem hranjenju pričnemo pri vseh bolnikih, ki se zdravijo v enotah intenzivne medicine dlje kot 48 ur. Pri kritično bolnih ločimo akutno fazo, ki je v zgodnjem obdobju opredeljena s presovno nestabilnostjo in hudim katabolizmom in pozno obdobje, katerega označujeta stabilizacija presovnih motenj in pomembna izguba mišične mase. S pomočjo splošne ocene, ki vsebuje anamnezo, fizikalni pregled in indeks telesne mase ocenimo stanje prehranjenosti. Zgodnji začetek enteralne prehrane znotraj 48 ur, v kolikor ni kontraindikacij, ima prednost pred parenteralnim hranjenjem. V prispevku so podane indikacije in kontraindikacije za enteralno hranjenje, opisana sta način izvedbe in sestava enteralnih diet. V drugem delu prispevka avtorica pojasni indikacije in kontraindikacije za parenteralno hranjenje, način zagotavljanja žilnega pristopa ter sestavo pripravkov in način hranjenja. Opisane so posebnosti prehrane pri posebnih bolezenskih stanjih: septičnem šoku, opeklinah, poškodovancih, podhranjenih bolnikih in bolnikih s prekomerno telesno težo.

Ustrezno prehranjevanje življenjsko ogroženih bolnikov je pomemben del vsakdanjega zdravljenja. Pri enteralnem in tudi pri parenteralnem hranjenju lahko pride do številnih zapletov, ki se jih moramo zavedati in na katere moramo biti pozorni. Pri enteralnem hranjenju so najpogostejši zapleti s strani gastrointestinalnega trakta npr.: driska, slabost, bruhanje in zaprtje. Med mehanske komplikacije štejemo aspiracijo črevesne vsebine v dihala in zaplete povezane s sondami. Metabolični zapleti so povezani z elektrolitnimi motnjami, hiperglikemijo in dehidracijo. Zapleti parenteralnega hranjenja so mehanski in metabolični. Posebno mesto zavzema »sindrom ponovnega hranjenja«, ki se kaže kot pomanjkanje fosfata, kalija, magnezija in tiamina.

Pri kritično bolnih pogosto pride do motenj v elektrolitskem ravnovesju. Presnova elektrolitov, še posebno natrija, je tesno povezana s presnovo in bilanco vode v organizmu. Natrij je glavni zunajcelični kation in ima velik vpliv na osmolalnost. Hipernatriemija povzroča hiperosmolalnost plazme. Opisani so vzroki za hipovolemično, euvolemično in hipervolemično hipernatriemijo ter njihovo zdravljenje. V prispevku so prav tako opisane tudi motnje v presnovi glavnega znotrajceličnega kationa kalija, kot sta hiper- in hipokaliemija. Podane so smernice za zdravljenje življenjsko, ogrožajočih elektrolitskih motenj.

Akutna ledvična okvara (ALO) je sindrom, ki je prisoten pri več kot 50% bolnikov, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje. Sindrom ALO-ja se najpogosteje razvije pri sepsi, politravmi, stanjih šoka, velikih kirurških posegih in multiorganski odpovedi. Podani so kriteriji, ki definirajo sindrom ALO-ja. Staro klasifikacijo: pre-ledvična, ledvična in po-ledvična ALO zamenjuje specifična delitev po sindromih, npr: hepatorenalni, kardioresnalni, nefrotoksični in sindrom povezan s sepsom.

V prispevku so opisani načini ocene ledvične funkcije in zdravljenje bolnikov z ALO-jem v enotah intenzivne medicine s poudarkom na nadomestnem zdravljenju.

Nadomestno zdravljenje akutne ledvične odpovedi pri življenjsko ogroženih bolnikih se lahko izvaja kot intermitentna ali kontinuirana hemodializa. Metoda, ki kombinira najboljše elemente obeh je prolongirana intermitentna hemodializa. Področna antikoagulacija dializnega kroga s citratom ima prednosti pred heparinom. Opisani so tudi najpogostejši zapleti hemodializnega zdravljenja kot so hipotenzija, srčne aritmije, disekvilibrijski sindrom, zračna embolija, hipotermija...ter načini zdravljenja in njihovega preprečevanja. Opisana je tudi učinkovitost uporabe adsorberjev pri odstranjevanju citokinov.

Poglavje v učbeniku je namenjeno akutnim stanjem v trebuhu, ki jih označuje skupek naslednjih simptomov: huda trebušna bolečina, bruhanje, znaki peritonealnega draženja in splošna prizadetost. Opisani so vzroki akutnih stanj, ki so najpogostejše: nenadno vnetje trebušnih organov, predrtje votlih organov, motnje v prehodnosti črevesja, krvavitev v trebušno votlino, motnje prekrvljenosti trebušnih organov in nenadne hujše krvavitve v prebavila. Podana je klinična slika teh obolenj, diagnostika s posebnim poudarkom na fizikalnem pregledu bolnikov. Opisani so zunajtrebušni vzroki akutnega abdomna. Najbolj pomembna je pravilna in pravočasna diagnostika, saj več kot 90% bolnikov z znaki akutnega abdomna potrebuje takojšnje operativno zdravljenje.

Akutna odpoved jeter je stanje, pri katerem hitro poslabšanje delovanja jeter, povzroči motnje v strjevanju krvi in porast amoniaka, kar pripelje do okvare osrednjega živčevja z motnjo zavesti. Vzroki za akutno jetrno odpoved so vnetna, toksična ali presnovna poškodba hepatocitov. V klinični sliki prevladujejo znaki encefalopatije različnih stopenj. Podani so vzroki za jetrno okvaro in jetrno odpoved, ki so najpogostejše virusne okužbe (virus hepatitisa A-E), zdravila (paracetamol, antibiotiki, anestetiki...) zastrupitev z gobami in avtoimunske bolezni.

V prispevku so opisani zapleti s strani drugih organskih sistemov, ki so posledica jetrne odpovedi ter specifični ukrepi in glede na vzrok usmerjeno zdravljenje. Kot zadnja možnost zdravljenja jetrne odpovedi je transplantacija.

Na koncu učbenika sta opisana in definirana znotrajtrebušna hipertenzija in sindrom znotrajtrebušne utesnitve. Vrednost znotrajtrebušnega tlaka (intra abdominal pressure IAP) ≥ 12 mmHg se šteje za patološko stanje in govorimo o znotrajtrebušni hipertenziji. Znotrajtrebušni utesnitveni sindrom (abdominal compartment syndrome ACS) je stanje, pri katerem je IAP >20 mmHg, kar pripelje do oligurije, mezenterijske ishemije, povišanega znotrajlobanjskega tlaka itd.

ACS s svojimi posledicami lahko povzroči sepsa in multiorgansko odpoved. V prispevku je podana razlaga, kako se izračuna abdominalni perfuzijski tlak ter pomen pravilne interpretacije vrednosti in pravičnega ukrepanja. Monitoring znotrajtrebušnega tlaka, pravočasno ukrepanje in znižanje le-tega zmanjšajo obolevnost in umrljivost bolnikov.

Prepričani sva, da bo učbenik dobro sprejet tako pri specializantih kot tudi pri specialistih, saj predstavlja pomemben vir znanja za kontinuirano podiplomsko izobraževanje.

Prof. dr. Vesna Novak Jankovič dr. med., svetnica

Izr. prof. dr. Maja Šoštarč, dr. med.

SPREMEMBE PRESNOVE, OCENA PREHRANJENOSTI IN PREHRANSKIH POTREB PRI BOLNIKI, KI POTREBUJEJO INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Valentina Butkovič

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Pri bolnikih, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje, pride do velikih presnovnih sprememb. Stresni dogodek povzroči burno reakcijo v telesu preko aktivacije simpatičnega živčevja, hipotalamo-hipofizne osi in imunskega sistema. V zgodnjem obdobju bolezni je v ospredju pospešen katabolizem, ki je posledica neuravnoveženih presnovnih procesov, kar lahko vodi do obsežne izgube mišične mase. Z oceno prehranjenosti in prehranskih potreb bolnika lahko pomembno vplivamo na potek in izhod zdravljenja. Pri oceni prehranjenosti igrata pomembno vlogo dobra anamneza in fizikalni pregled, pomagamo pa si lahko tudi z antropometričnimi, funkcijskimi in laboratorijskimi preiskavami. Zlati standard za oceno energetskih potreb bolnika predstavlja indirektna kalorimetrija, ki je žal težje dostopna in tehnično zahtevna. V praksi se priporoča empirična ocena potrebnih dnevnih kalorij.

KLJUČNE BESEDE

Presnova, stresni dogodek, prehranjenost

UVOD

Nedohranjenost prizadene kar 40% bolnikov v enoti intenzivne terapije, kar pomembno vpliva na izhod zdravljenja. Stresni dogodek v telesu povzroči številne presnovne spremembe. Prehrana bolnikov je tako tudi pomembna oblika zdravljenja, s katero moramo začeti takoj, ko nam to klinična slika dopušča. Pravilno določanje energijskih potreb kritično bolnega je izredno zahtevno. Nezadostno hranjenje vodi v izgubo mišične mase, slabše celjenje ran, povečano tveganje za bolnišnične okužbe in oslajeno imunost.

PATOFIZIOLOGIJA

Stresni dogodek povzroči v telesu številne presnovne spremembe, ki jih v grobem lahko delimo na posledice neuroendokrinega odgovora in sproščanja mediatorjev vnetja. Ko telo zazna stresor, pride do aktivacije simpatični živčnega sistema, hipotalamo-hipofizne osi in imunskega sistema. Poznamo različne stresorje, na primer poškodba tkiva (aktivacija aferentnih živčnih poti), hipoksija in hiperkapnija (aktivacija kemoreceptorjev), hipovelemija (aktivacija baroreceptorjev)... V zgodnjem obdobju akutnega obolenja pride do presnovne nestabilnosti in pospešenega katabolizma, ki se nadaljuje v obsežno izgubo mišične mase. Sledi obdobje, ko pride do izboljšanja ali pa do kroničnega vnetnega oziroma katabolnega stanja.

1. SIMPATIČNI ŽIVČNI SISTEM

Stresni dogodek povzroči klasičen »fight or flight« odgovor. Serumske vrednosti adrenalina in noradrenalina so povečane. Adrenalin se sprošča iz sredice nadledvičnice, noradrenalin pa iz presinaptičnih živčnih končičev. Poleg vpliva na kardiovaskularni sistem, adrenalin pospeši glukoneogenezo in glikogenolizo v jetrih, lipolizo v maščevju, spodbuja izločanje glukagona in zavira izločanje inzulina iz trebušne slinavke. Tako pomembno pripomore k zmanjšani odzivnosti perifernih tkiv na inzulin. Simpatično živčevje nadzira tudi hipotalamus, ki preko kortikotropin sproščujočega faktorja nadzira delovanje hipofize.

2. HIPOTALAMO-HIPOFIZNA OS

Aktivacija hipotalamo-hipofizne osi privede do izpusta adrenokortikotropnega hormona (ACTH), tiroid-stimulirajočega hormona (TSH), rastnega hormona (somatotropin – STH), folikel-stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH).

ACTH spodbuja izločanje kortizola iz skorje nadledvičnice, ki je glavni mediator telesnega odziva na stres. Povratna zanka, ko v fizioloških razmerah izločanje kortizola zavira izločanje ACTH, med stresom odpove. Nastopi hipersekrecija ACTH in hkrati izzveni cirkadiani ritem izločanja ACTH. Kortizol pospešuje glukoneogenezo v jetrih, lipolizo v maščevju in proteinolizo v mišicah ter s tem poskrbi za alternativne vire energije v telesu (ustrezne aminokisliline in proste maščobne kisliline). Koncentracija glukoze v krvi se poveča in odzivnost perifernih tkiv na inzulin zmanjša. Poleg katabolizma pride še do zmanjšane sinteze beljakovin v vseh organih, razen v jetrih, kjer se v povečanem obsegu sintetizirajo beljakovine akutne faze. Kortizol ima tudi vpliv na kardiovaskularni sistem, saj pripomore k odzivnosti žilja na kateholamine in preko mineralokortikoidne aktivnosti na znotraj žilni volumen. Njegov protivnetni učinek preprečuje čezmerni odziv imunskega sistema. V primeru dolgotrajne kritične

bolezni visoke koncentracije kortizola povzročajo izgubo mišične mase, hiperglikemijo, slabše celjenje ran, hipokalemijo in vplivajo na duševno zdravje.

Količina ravnega hormona je med stresnim dogajanjem zvišana, vendar se število receptorjev zniža, kar privede do rezistence perifernih tkiv na STH. Posledično se v perifernih tkivih ustavijo anabolni procesi, ki porabljajo veliko energije. Sproščajo se aminokisliline, ki služijo tudi kot vir energije. Vpliv na lipolizo je ohranjen, proste maščobne kisline predstavljajo prednostno gorivo za tkiva v stresni situaciji. Hkrati STH poveča sintezo glukoze v jetrih, zmanjšuje njen privzem v skeletno mišičje in maščevje, kar privede do hiperglikemije in zmanjšane občutljivosti perifernih tkiv na inzulin.

Ščitnična hormona (tiroksin, trijodtironin) pospešujeta glikolizo, glukoneogenezo in absorbcijo glukoze skozi prebavila. Prav tako tiroksin poveča izločanje inzulina, hkrati pa zmanjša njegovo učinkovitost. Pospešuje tudi sproščanje prostih maščobnih kislin iz zalog, kar vodi v izgubo maščobnega tkiva.

3. INZULIN IN GLUKAGON

Med stresnimi dogodki se glukagon prične izločati iz trebušne slinavke preko stimulacije adrenergičnih receptorjev α . Deluje kot antagonist inzulina in aktivira številne encime, ki so potrebni za glikogenolizo ter glukoneogenezo v jetrih. Z aktivacijo lipaze spodbuja lipolizo v maščobnih celicah.

Kortizol, STH, glukagon in ščitnični hormoni so antagonisti inzulina. Inzulin se v stresnih situacijah, zaradi stimulacije adrenergičnih receptorjev β_2 in hiperglikemije, prav tako izloča pospešeno.

4. IMUNSKI ODGOVOR

Med vnetnimi mediatorji, ki vplivajo na presnovo v telesu, igrajo najpomembnejšo vlogo citokini in sicer tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), interlevkin 1 (IL-1) ter interlevkin 6 (IL-6). Njihova količina je sorazmerno odvisna od stopnje poškodbe oziroma okužbe. Delujejo tako, da spodbujajo izločanje ACTH in s tem aktivacijo skorje nadledvičnice. Posledično pride do proteinolize, lipolize in izgube telesne teže.

PRESNOVNE POSLEDICE

1. PRESNOVA OGLJIKOVH HIDRATOV

Glukoza je osnovni vir energije kritično bolnega. Z oksidativno fosforilacijo ali anaerobno glikolizo se sprošča večja oziroma manjša količina energije v obliki adenzin-trifosfata (ATP). Ob stresnem dogodku v telesu pride najprej do porabe zalog glikogena, nato sledi pospešena glukoneogeneza.

Glavni gradnik za glukoneogenezo je laktat, preostali delež pa predstavljajo še aminokisliline, glicerol in piruvat. Laktat in piruvat sta produkta glikogenolize in glikolize v perifernih tkivih, z razgradnjo trigliceridov se sproščajo proste maščobne kisline in glicerol, z razgradnjo beljakovin pa aminokisliline.

Stresna hiperglikemija je posledica kompleksnega prepletanja vplivov STH, kortizola, kateholaminov in imunskega sistema, ki privede do povečane produkcije glukoze v jetrih (glukoneogeneza in glikogenoliza) ter zmanjšane občutljivosti perifernih tkiv na inzulin. Prvotno povečanje glukoze v krvi je posledica mobilizacije glikogena iz jeter, kasneje pa glukoneogeneze in neodzivnosti perifernih tkiv na inzulin. Znižana občutljivost perifernih tkiv na inzulin je v osnovi prilagoditveni mehanizem, s katerim telo ohrani zadostno količino glukoze vitalnim organom, ki v stresnih situacijah niso zmožni uporabljati alternativnih virov energije. Je posledica okvare postreceptorskih signalnih poti za inzulin in zmanjšanja števila prenašalcev glukoze (GLUT4) v skeletnih mišicah in maščevju.

2. PRESNOVA BELJAKOVIN

V normalnih pogojih je sinteza in razgradnja beljakovin popolnoma uravnotežena. V stresnem obdobju pa se zaradi delovanja neuroendokrinih mediatorjev in citokinov ravnovesje poruši. Razgradnja beljakovin močno preseže njihovo proizvodnjo. Aminokislina, ki se sproščajo, se v jetrih porablja za sintezo beljakovin akutne faze ali glukoneogenezo. Del aminokislina se razgradi in nastaja sečnina ter amoniak. Najbolj so prizadete skeletne mišice, alanin in glutamin pa predstavljata polovico vseh aminokislina, ki se sprostito. Poleg njune vloge v glukoneogenezi, je glutamin glavni vir energije za enterocite in celice imunskega sistema. Glutamin sodeluje tudi pri sintezi glutationa in posledično pri nevtralizaciji kisikovih prostih radikalov. Povečano razgradnjo beljakovin nam razkriva tudi negativna dušikova bilanca.

3. PRESNOVA MAŠČOB

Adrenalin, glukagon in kortizol pospešujejo lipolizo. Z razgradnjo trigliceridov se sproščajo proste maščobne kisline in glicerol. V jetrih glicerol predstavlja gradnik za glukoneogenezo, proste maščobne kisline pa vir energije za večino celic. V primeru, da pospešena oksidacija maščobnih kislin prehitava Krebsov cikel, nastajajo ketonska telesa, ki lahko služijo kot alternativni vir energije. Med stradanjem lahko možgani kar 50% energije pridobijo iz ketonskih teles.

4. PRESNOVA VODE IN ELEKTROLITOV

Povečana aktivnost simpatičnega živčevja in koncentracija krožečih kateholaminov aktivirata renin-angiotenzin-aldosteronski sistem. Ta povzroči zadrževanje natrija in posledično vode v telesu ter izločanje kalija. Zadrževanje vode v telesu povzroča tudi povečano izločanje antidiuretičnega hormona. Izgubo mišične mase pogosto spremlja tudi izločanje elektrolitov (kalij, magnezij, fosfat), zato jih je potrebno pogosto nadomeščati.

OCENA PREHRANJENOSTI BOLNIKA, KI POTREBUJE INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Po stabilizaciji kliničnega stanja kritično bolnega, je potrebno poskrbeti tudi za prehransko podporo. Opredelitev stanja prehranjenosti je pomemben začetni del te obravnave, kar pa je v enoti intenzivne terapije pogosto težavno. Natančnejšo oceno prehranjenosti zahtevajo bolniki, kateri kažejo klinične znake podhranjenosti, bolniki s kroničnimi boleznimi (malignomi, alkoholizem...), akutno bolni, ki so ogroženi zaradi intenzivnega katabolizma (sepsa, opekline...) in starejši bolniki. Idealna formula ne obstaja, zato si pri ocenjevanju pomagamo s kombinacijo kliničnih in objektivnih kazalnikov.

1. KLINIČNA OCENA

Prvo stopnjo ocene prehranjenosti bolnika predstavlja anamneza in fizikalni pregled. Pomembno je pridobiti podatke o spremljajočih boleznih bolnika, prehranskih navadah, apetitu in spremembi telesne mase. S fizikalnim pregledom iščemo znake pomanjkanja hranil, ocenjujemo mišično maso, podkožno maščevje, stanje hidracije in ugotavljamo morebitne edeme ter ascites. Na voljo imamo številna presejalna orodja (SGA – subjective global assessment, MUST – malnutrition universal screening tool...).

2. ANTROPOMETRIČNE MERITVE

Interpretacija antropometričnih meritev mora biti previdna, saj na meritve vplivajo tudi dejavniki, ki niso neposredno povezani s prehranjenostjo. Kritično bolni so ponavadi vezani na bolniško posteljo, zato pri njih izguba mišične mase ni nujno povezana s podhranjenostjo. Velikokrat so prisotni edemi, kar otežuje že oceno telesne teže. Med antropometrične meritve spadajo telesna teža, višina, indeks telesne mase (ITM), meritev kožne gube in obsega nadlahti.

3. FUNKCIJSKI TESTI

Zmanjšanje mišične moči zaradi slabšega vnosa hranil se izrazi veliko prej, kot se spremenijo antropometrične meritve. Uporablja se moč stiska roke in meritev kontrakcije mišice adductor pollicis (stimulacija ulnarnega živca). Slednjo lahko uporabljamo tudi pri bolnikih z motnjo zavesti.

4. LABORATORIJSKE PREISKAVE

Z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami opredelimo splošno stanje organizma, hkrati pa lahko spremljamo bolnikov odziv na zdravljenje. Nizka vrednost visceralnih beljakovin (beljakovine, ki se hitro presnavljajo in v večini nastajajo v jetrih kot so albumini, prealbumini, transferin...) je lahko kazalnih slabe prehranjenosti. Vendar je njihova vrednost nizka tudi v primeru okvarjene sintetske funkcije jeter ali vnetnega stanja. Raziskave so pokazale povezavo med prehranjenostjo in aktivnostjo

vnetnega odgovora, tako lahko z določanjem CRP in IL-6 spremljamo dinamiko vnetja ter enostavneje vodimo prehransko podporo. Poslužujemo se lahko še izračuna bilance dušika, na osnovi katerega sklepamo o obsegu katabolizma in zadostnosti prehranske podpore (bilanca dušika = vnos dušika – izločeni dušik).

OCENA PREHRANSKIH POTREB BOLNIKA, KI POTREBUJE INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Skupna poraba energije v telesu je (total energy expenditure – TEE) je vsota bazalne porabe energije (basal energy expenditure – BEE), porabe energije za presnovo hranil (diet-induced thermogenesis – DIT) in porabe energije za telesno aktivnost (activity energy expenditure – AEE). Merjenje BEE bi moralo potekati vsaj 5 h po zadnjem obroku ali telesni aktivnosti, brez zaužitja spodbujevalnih učinkovin (kofein, nikotin). Pri bolnikih v EIT namesto BEE merimo energijo med mirovanjem (resting energy expenditure – REE). Pri zdravem posamezniku REE predstavlja 60-70% TEE, pri bolniku pa kar 75-100% TEE. Vrednosti REE je v največji količini odvisna od puste telesne mase, nanjo pa vpliva tudi starost, spol, delovanje ščitnice, bolezenski procesi in postopki zdravljenja. Na primer povišana telesna temperatura poveča REE tudi do 15%, agitiranost bolnika pa lahko celo do 100%. Nasprotno mehanska ventilacija zniža REE za 25-35%, prav tako sedacija do 30%.

Indirektna kalorimetrija je zlati standard določanja energijskih potreb kritično bolnega. Poslužujemo se osnovnega principa: $O_2 + \text{substrat} = CO_2 + H_2O + \text{toplota}$

Indirektna kalorimetrija meri porabljen energijo posredno s količino porabljenega kisika (VO_2) in sproščenega ogljikovega dioksida (VCO_2) v dihalni zmesi. Izvajamo jo lahko neprekinjeno ali občasno, pri mehansko ventiliranih in pri spontano dihajočih bolnikih. Z izmerjenimi volumni in Weirjevo enačbo izračunamo REE:

$$REE \text{ [kcal/dan]} = 1,44 \times (3,9 \times VO_2 + 1,1 \times VCO_2)$$

Zavedati se je potrebno, da občasno in kratkotrajno merjenje REE s katerim predvidimo dnevno TEE, lahko privede do velikih napak, saj tako preko dneva kot tudi med posameznimi dnevi poraba energije izredno niha. Na nihanje porabe energije vplivajo dnevne dejavnosti (fizioterapija, obračanje bolnika...) in klinično stanje bolnika. Na natančnost meritev vplivajo številni dejavniki. Sama naprava mora biti ustrezno kalibrirana, dihalni sistem mora dobro tesniti, med merjenjem se nastavitve ventilacije in odstotek kisika ne smeta spreminjati, meritve niso zanesljive ob $FiO_2 > 60\%$, v primeru kontinuiranega hranjenja se le ta ne sme spreminjati vsaj 12h, poskrbeti je potrebno za dobro

kontrola bolečine pri bolniku, preprečiti njegov nemir... Prav tako postopka ne moremo izvajati med ali neposredno po hemodializnem zdravljenju, saj hemodializa vpliva na izmenjavo plinov, poleg tega pa pufri in dializati vplivajo na acidobazno ravnotežje.

Sočasno lahko med merjenjem porabljene energije z respiratornim količnikom (RQ) ocenjujemo še substrat presnove, saj se oksidacija makrohranil medsebojno razlikuje po porabljeni količini kisika in nastali količini ogljikovega dioksida (RQ za glukozo znaša 1, za maščobe 0,7 in za beljakovine 0,8).

$$RQ = VCO_2/VO_2$$

Vrednosti RQ pod 0,8 nam povedo, da gre pri bolniku za premajhen vnos kalorij in da je prišlo do obsežne oksidacije maščob, pri vrednostih nad 1 pa je vnos kalorij prevelik.

Pri bolnikih, ki imajo vstavljen pljučni arterijski kateter, lahko merimo REE s Fickovo metodo, kjer se poslužujemo izmerjenega minutnega srčnega volumna (CO), nasičenja arterijske in centralne venske krvi s kisikom ter koncentracije hemoglobina:

$$REE = CO \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times 95,18$$

Pri izračunih in meritvah je potrebno upoštevati nezanesljivost ocenjenih kaloričnih potreb, zavedati se je potrebno tudi, da je indirektna kalorimetrija manj dostopna (visoka cena, tehnična in strokovna zahtevnost), zato se v praksi priporoča empirična ocena potrebnih dnevnih kalorij.

Akutno obdobje: 20-25 kcal/kg telesne teže na dan (nebeljakovinske)

Anabolno obdobje: 25-30 kcal/kg telesne teže na dan (nebeljakovinske)

Uporabljamo bolnikovo idealno telesno težo, pri debelih pa prirejeno idealno telesno težo po formuli:
prirejena idealna TT = (aktualna TT – idealna TT) x 0,25 + idealna TT

ZAKLJUČEK

Z zgodnjim odkrivanjem nedohranjenih in ogroženih bolnikov za razvoj kroničnega stanja katabolizma, lahko z ustrezno prehransko podporo pomembno vplivamo na njihovo zbolewnost in umrljivost. Samih presnovnih sprememb ne moremo preprečiti, lahko pa vplivamo na njihov obseg in posledice ter ugodno vplivamo na potek bolezenskega procesa.

LITERATURA

1. Webb A et al. Oxford Textbook of Critical Care, 2ed edition, Oxford University Press 2016, p. 951-72
2. Fileković Ribarič S. Sprememba presnove pri kritično bolnih, Ocena prehranjenosti pri kritično bolnih v enoti intenzivne medicine, Prehrana kritično bolnih in ocena njihovih potreb, Intenzivna medicina, SZIM 2019, p. 1063-74
3. Preiser Jp, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness, British Journal of Anaesthesia 2014; 113: 945-54
4. Singer P, Reitam Blaser A, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in intensive care unit, Clinical nutrition 2019; 38: 48-79
5. Moonen HPFX, Beckers KJH, van Zanten ARH. Energy expenditure and indirect calorimetry in critical illness and convalescence: current evidence and practical considerations, Journal of intensive care 2021; 9:8
6. van Gasel RJJ, Baggerman MR, vande Poll MCG. Metabolic aspects of muscle wasting during critical illness, Current opinion 2020; 23:2

NAČINI PREHRANE (ENTERALNA, PARENTERALNA) TER POSEBNOSTI PRI RAZLIČNIH SKUPINAH ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKOV

Suada Fileković Ribarič

Klinični oddelek za anesteziologija in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek intenzivne terapije, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

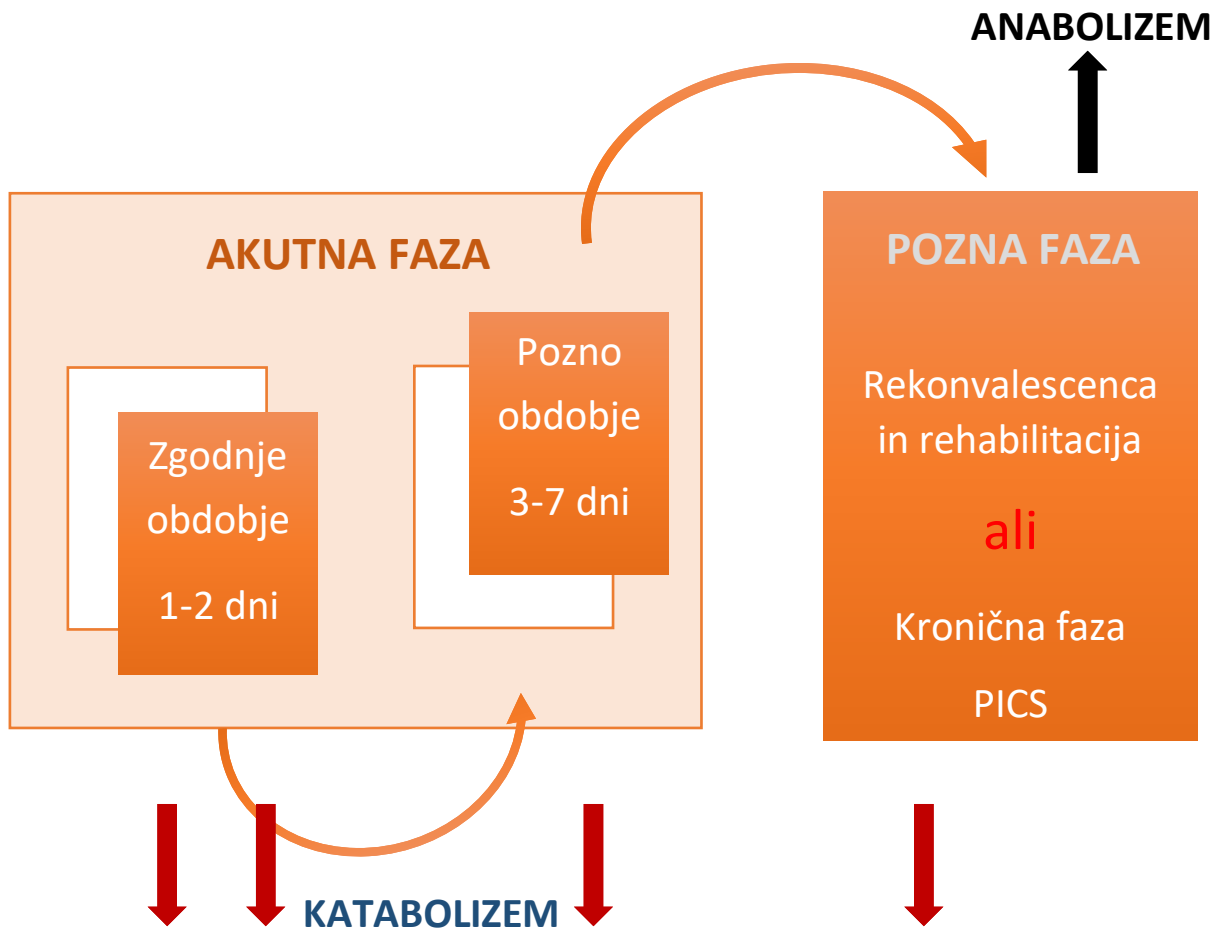
Zadnji desetletji sta na področju presnove kritično bolnih prinesli številne klinične raziskave, ki predstavljajo temelj napredka na področju prehranske oskrbe kritično bolnih. Z njihovo pomočjo smo pridobili informacije o vplivu prehranske podpore na okrevanje in funkcionalni izhod bolnikov. Nove prehranske strategije dajejo prednost enteralni prehrani, kjer se zagovarja počasno in postopno povečevanje vnosa hrane (t.i. progresivno hranjenje) ter v primeru odsotne podhranjenosti, sprejemanje hipokaloričnega hranjenja prvih sedem dni v kolikor prebavila hrane ne prenašajo. V primeru prisotnih kontraindikacij za enteralno hranjenje bolnika hranimo parenteralno, čas začetka in količina vnosa pa se prilagaja vsakemu posamezniku. Nujno so potrebne nove raziskave, osredotočene na po-akutno obdobje in bolnike s kroničnim potekom kritične bolezni, za zagotovitev izboljšanja izhoda teh bolnikov.

UVOD

Zadnji desetletji sta na področju presnove kritično bolnih prinesli številne klinične raziskave, ki so podlaga za napredek na področju prehranske oskrbe kritično bolnih. Razumevanje slednjih je temelj razumevanja vpliva prehranske podpore na okrevanje in funkcionalni izhod teh bolnikov. Prav tako omogočajo oblikovanje individualne strategije prehranjevanja, prilagojene vsakemu bolniku.

Oskrba z energije predstavlja temelj preživetja bolnikov tekom daljšega bolezenskega obdobja zato je razumljivo, da zaradi neetičnosti ne obstajajo raziskave, kjer bi direktno opredeljevale učinek trajanja stradanja na izhod zdravljenja. Medicinska prehranska podpora, ki zajema oralne prehranske dodatke, enteralno (EP) in parenteralno prehrano (PP), je indicirana pri vseh bolnikih, ki se zdravijo v Enotah intenzivne terapije (EIT) dlje kot 48 ur zaradi nevarnosti razvoja podhranjenosti in njenih posledic. Pri tem previdna in počasna, postopna ponovna uvedba hranjenja tudi pri že podhranjenih bolnikih zmanjšuje tveganje pojava sindroma ponovnega hranjenja (angl. refeeding syndrome).

V poteku kritične bolezni presnovno ločimo akutno fazo, ki se deli na zgodnje obdobje opredeljeno z presnovno nestabilnostjo in hudim katabolizmom (t.i.»ebb« faza) in pozno obdobje katerega označujeta stabilizacija presnovnih motenj in pomembna izguba mišične mase (t.i.»flow« faza). V nadaljnjem poteku kritične bolezni sledi po-akutno obdobje z izboljšanjem in rehabilitacijo ali vztrajnim vnetjem oz. katabolnim stanjem in podaljšano rehabilitacijo (slika1).



Slika 1: Presnovne spremembe v poteku kritične bolezni

Legenda: PICS – sindrom podaljšanega vnetja in katabolizma (angl. Prolonged Inflammatory and Catabolic Syndrome)

S pomočjo splošne klinične ocene, ki vsebuje anamnezo, fizikalni pregled in v koliko je mogoče tudi podatke o sestavi telesa ter mišični masi in moči opredelimo prisotnost podhranjenosti pri bolniku (tabela 1), ki ga zdravimo.

	Fenotipski kriteriji			Etiološki kriteriji	
	Izguba telesne teže [%]	ITM (kg/m ²)	Zmanjšanje mišične mase	Zmanjšan vnos /absorpcija hrane	Vnetje
Zmerna podhranjenost	>5% zadnjih 6M ali >10% v daljšem obdobju	<20 za <70 let, <22 za >70 let	Zmerno zmanjšanje določeno z bioimpedanco, CT ali MRI	Zmanjšanje vnosa hrane >2T ali blagi GIT simptomi	Akutna bolezen/poškodba ali kronična bolezen
Huda podhranjenost	>10% zadnjih 6M ali >20% v daljšem obdobju	<18,5 za <70 let, <20 za >70 let	Hudo zmanjšanje	Vnos ≤50% dnevnih potreb v zadnjem T ali huda malabsorpcija/GIT simptomi	Akutna bolezen/poškodba ali kronična bolezen

Tabela 1: GLIM kriteriji za diagnozo podhranjenosti (potrebna prisotnost enega fenotipskega in etiološkega kriterija).

Legenda: GLIM – globalna pobuda o podhranjenosti (angl. Global Leadership Initiative on Malnutrition), ITM – indeks telesne mase, M – mesec, T – teden, CT – računalniška tomografija, MRI – magnetna resonanca, GIT – gastrointestinalni trakt. GIT simptomi: slabost, bruhanje, driska, zaprtje, abdominalna bolečina. Akutna bolezen povezana z aktivacijo hudega vnetja: opekline, poškodba, travmatska poškodba glave, sepsa. Kronične bolezni povezane s ponavljajočimi zagoni/blagim vnetjem: maligna bolezen, KOPB, srčno popuščanje, kronična ledvična bolezen.

Čeprav je uživanje hrane oralno oz. per os prednostno v primerjavi z enteralno in parenteralno prehrano pa za večino bolnikov v EIT slednje ni izvedljivo. Tako ima pri teh bolnikih zgodnji začetek enteralne (znotraj 48 ur po sprejemu) prednost pred pozno enteralno prehrano (po tretjem dnevu zdravljenja v EIT) in zgodnjo parenteralno prehrano (znotraj 48 ur po sprejemu). Izjema navedenemu so bolniki s kontraindikacijami za oralno in enteralno prehrano, kjer med tretjim in sedmim dnevom zdravljenja uvedemo parenteralno prehrano. V primeru hudo podhranjenega bolnika s kontraindikacijami za enteralno prehrano se priporoča zgodnja, postopna parenteralna prehrana.

Ne glede na obliko vnosa hranil se pri zgodnji obliki hranjenja zaradi nevarnosti prekomernega vnosa hranil določi energetski in proteinski cilj ter čas v katerem želimo cilj doseči. Zagotavljanje vseh energetskih potreb bolnika v prvih dneh intenzivnega zdravljenja ni zaželeno saj v akutni fazi stresa, ne glede na vzrok (poškodba, bolezen), poteka intenzivna endogena proizvodnja energije. Cilj medicinske prehranske terapije predstavlja doseganje 70% - 100% energetskih potreb v mirovanju (angl. resting energy expenditure, REE) in 1,3 g/kg/dan proteinov. Doseganje ciljev poteka počasno in postopno (t.i. progresivno hranjenje), ne prej kot v dveh dneh.

SESTAVA PREHRANSKIH PREPARATOV

Optimalna prehranska sestava makronutrientov je definirana z minimalnimi potrebami in maksimalnim vnosom. Na področju *ogljikovih hidratov* bi slednje lahko teoretično izločili iz diet vendar je varneje, da vnesemo min količino, to je 150 g/dan. Slednje je namenjeno možganom, eritrocitom, vnetnim celicam, ledvični sredici in prosojnim delom očesa, kjer glukoza predstavlja edini vir energije. Največji dnevni vnos glukoze (v primeru parenteralnega hranjenja) ali ogljikovih hidratov (pri enteralnem hranjenju) ne sme preseči 5 mg/kg telesne teže/min. Prekomeren vnos ogljikovih hidratov vodi v hiperglikemijo in povečane potrebe po inzulinu, povečano proizvodnjo CO₂ ter spodbujanje lipogeneze.

Tudi natančna količina potrebnih *maščob* ni znana. Administracija lipidnih emulzij naj bo sestavni del parenteralne prehrane in intravenski lipidi, vključno z neprehranskimi lipidnimi viri, ne smejo preseči 1,5 g/kg telesne teže/dan.

Kritična bolezen je povezana z obsežno proteinolizo in izgubo mišičnine (do 1 kg/dan) kar je povezano s pridobljeno šibkostjo v EIT (angl. ICU acquired weakness). Fizična aktivnost in večji vnos *proteinov* sta občasno potrebna za premagovanje anabolne rezistence povezane s starejšo populacijo v EIT. Pri bolnikih z opeklino, ki presega 20% telesne površine ter pri bolnikih s poškodbo, se je dodaten enteralen vnos glutamina izkazal za upravičen. Raziskave pri opečencih potrjujejo, da dodaten enteralen vnos glutamina v odmerku 0,3 – 0,5 g/kg/dan v prvih dveh tednih zmanjšuje pogostost pojavljanja okužb in smrtnost. Odmerek 0,2 – 0,3 g/kg/dan prvih pet dni zdravljenja pri bolnikih po obsežni travmi pospešuje celjenje ran in izboljšuje telesno sestavo. Tudi kontinuirano nadomestno ledvično zdravljenje predstavlja vir izgub glutamina (cca 1,2 g glutamina/dan) katerega je smiselno nadomeščati enteralno. Parenteralna aplikacija glutamin dipeptida se odsvetuje pri nestabilnih, kompleksnih bolnikih z jetrno in ledvično odpovedjo.

Mikronutrienti (vitamini in elementi v sledovih) imajo številne funkcije, tako so nujno potrebni za metabolizem ogljikovih hidratov, proteinov in lipidov, imunost in antioksidativno obrambo, endokrino funkcijo, DNA sintezo, popravilo genov in celično signaliziranje. Ker parenteralni preparati zaradi stabilnosti ne vsebujejo mikronutrientov jih je potrebno ločeno predpisovati. Ob tem je potrebno poudariti, da so visoki odmerki antioksidantov v monoterapiji (baker, selen, cink, vitamina E in C) indicirani le ob predhodno dokazanem pomankanju. Tudi dodatki vitamina D3 potrebujejo predhodno dokazilo nizkih vrednosti slednjega (plazemska vrednost 25-hidroksi-vit D < 12,5 ng/ml oz. 50 nmol/l). Raztopine za enteralno prehrano zagotavljajo priporočene dnevne potrebe mikronutrientov v primeru, da bolnik prejme več kot 1500 kcal/dan.

ENTERALNA PREHRANA

Kontraindikacije za enteralno hranjenje predstavljajo:

- Hemodinamska nestabilnost (t.i. šokovno stanje)
- Neobvladana, življenje ogrožajoča, hipoksemija, hiperkapnija ali acidoza
- Nenadzorovana krvavitev iz zgornjih prebavil
- Nefunkcionalno črevesje:
 - Ishemija črevesja
 - Popolna zapora črevesja
 - Anatomska prekinitev črevesja
 - Nekroza črevesja
- Abdominalni kompartment

- Fistula z velikim iztokom brez možnosti distalnega dostopa hranjenja
- Želodčni rezidualni volumen >500 ml/6h

Nižji odmerki enteralnega hranjenja so primerni pri bolnikih:

- s terapevtsko hipotermijo,
- intraabdominalno hipertenzijo brez kompartenta, kjer je potrebno zmanjšati oz. ustaviti enteralno hranjenje v primeru poraščanja intraabdominalnega pritiska ob hranjenju,
- pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo po tem, ko so akutne, življenje ogrožajoče, presnovne motnje pod nadzorom ne glede na stopnjo encefalopatije.

Pristopi enteralnega hranjenja

Hranjenje v črevo lahko poteka preko cevk, t.i. sond, ki jo vstavimo skozi usta ali nos ali preko stome v želodec ali jejunum.

Zaradi enostavnosti vstavitve cevke v želodec (predpilorični pristop) in bolj fiziološke prebave, ki se začne v želodcu, predstavlja ta oblika začetni način hranjenja. Sprva uvedeno širšo, razbremenilno cevko, ki jo po nekaj dneh (ob odsotnih velikih rezidualnih volumnih želodčne vsebine) zamenjamo za ožjo, hranilno sondo. Slednja je manj travmatska za okolno sluznico. Nazo- ali oro-gastrično hranjenje je primerno za krajše obdobje enteralnega hranjenja, pri potrebi po dolgotrajnem hranjenju (> šest tednov) pa je smiselno vstaviti gastrostomo. Pravilnost položaja vstavljene cevke v želodec mora biti potrjena pred začetkom hranjenja, prav tako pa so potrebne tudi občasne kontrole položaja, saj se cevka lahko ob kašljanju, bruhanju, ekstubaciji ali nazogastrični sukaciji premakne.

Ob neuspešnem hranjenju v želodec lahko poskusimo s hranjenjem v jejunum (postpilorični prestop). Slednje je priporočljivo tudi pri bolnikih z velikim tveganjem aspiracije. Vstavitve cevke "na slepo" je v tem primeru bistveno manj uspešna, vendar se z uporabo prokinetika in prilagojenih jejunalnih sond uspešno uvede v 70 % primerov. Obstaja tudi možnost endoskopsko vodene vstavljanja jejunalne cevke. Lego cevke pri navedenem načinu prav tako preverjamo radiografsko.

Hranjenje v želodec lahko poteka neprekinjeno; na to obliko lahko preidemo tudi, če je prisotna intoleranca za hrano. V primeru sonde v ozkem črevesju pa mora hranjenje vedno potekati neprekinjeno.

Merjenje želodčnega rezidualnega volumna (ŽRV) že dlje časa predstavlja vir živahnih razprav. Čeprav raziskave niso pokazale razlike v pojavljanju z ventilatorjem povezane pljučnice pri bolnikih kjer so merili želodčne izostanke v primerjavi s tistim, kjer merjen ni bilo, pa se navedena metoda še svetuje pri bolnikih na začetku enteralnega hranjenja in /ali bolnikih s razvojem gastrointestinalnih simptomov ob hranjenju. Prav tako je zaradi nadzora priporočljiva pri spontano dihajočih bolnikih z nezadostno zaščito dihalnih poti kot posledico mišične šibkosti, disfagije ali nevroloških motenj, saj je pri slednjih preprečitev bruhanja in aspiracije nujno potrebno za dober izhod zdravljenja.

Hrano lahko vnašamo tudi preko stome v želodec ali jejunum (gasto- ali jejunostoma). Slednje lahko oblikujemo operativno, perkutano-endoskopsko ali radiološko. Operativna gastrostoma je priporočljiva pri bolnikih po laparotomijskih posegih na zgornjih prebavilih. Perkutano oblikovanje stome, še posebno endoskopsko, ima prednosti pred kirurškim, saj potrebuje minimalno sedacijo in ustrezno analgezijo, je ob posteljen, varen in cenovno ugoden poseg. Absolutni kontraindikaciji za uvedbo stome sta peritonitis in motnja v strjevanju krvi, medtem ko ascites, portalna hipertenzija, lokalna abdominalna okužba, karcinomatosa peritoneja, želodčni rak in želodčne razjede predstavljajo relativno kontraindikacijo zanj.

Sestava enteralnih diet

Priporočajo standardizirane, komercialno pripravljene formule v obliki izoozmognih (300 osmol/l), polimernih raztopin z energijsko vrednostjo 1,0 do 2,0 kcal/ml ter brez vsebnosti glutena in laktoze.

Prilagojene formule, ki vsebujejo večji delež maščob in manjši delež ogljikovih hidratov (za zmanjšanje nastajanja ogljikovega dioksida pri bolnikih z dihalno odpovedjo), manj beljakovin ali več razvejanih aminokislin (za akutne ledvične ali jetrne bolnike), so na tržišču, vendar ni dokazov za njihovo prednost pred standardnimi.

PARENTERALNA PREHRANA

Kontraindikacije za parenteralno hranjenje so absolutne ali relativne. Med prve sodijo:

- zadosten peroralni ali enteralni vnos hranil (> 70 % potrebne energije)
- hemodinamska nestabilnost (šokovno stanje)
- neobvladana, življenje ogrožajoča, hipoksemija, hiperkapnija ali acidoza

Relativne so povezane predvsem z načinom vnašanja (ko ni možna uvedba osrednjega venskega katetra (OVK) zaradi različnih razlogov in neuporabnosti perifernega vstopa) in lastnostmi parenteralnih pripravkov (zaradi njihove nekompatibilnosti z intravenskimi zdravili, ki jih bolnik potrebuje, ter ne prenašanja tekočine, elektrolitov ali učinkovin v parenteralnih pripravkih).

Vstopna mesta in načini parenteralnega hranjenja

Večina uporabljenih parenteralnih raztopin je hiperozmognih (ker so koncentrirane sladkorne in aminokislinske raztopine), zato potrebujemo osrednji venski pristop. Čeprav obstajajo eno- in večsvetlinski katetri, je za bolnike v EIT priporočljiva uporaba večsvetlinskih, pri katerih eno svetlino uporabljamo za vnašanje parenteralne raztopine. S tem se izognemo posledicam neujemanja z zdravili. OVK lahko uvedemo skozi različne vene, vendar je za ta namen priporočljiva podključnična vena zaradi manjšega tveganja okužb, povezanih s katetrom. Pogostnost njihovega pojavljanja zmanjšujemo tudi z doslednim izvajanjem aseptičnih in antiseptičnih protokolov o uvajanju in vzdrževanju katetra. Kadar je potrebno dolgotrajno parenteralno prehranjevanje, je priporočljiva vstavitev katetra v veno in napeljava pod kožo (podkožno tuneliranje). Zaradi mehanskih zapletov pri uvajanju katetra odsvetujejo njegovo rutinsko menjavo.

Druga možnost so periferne vene rok (periferni venski dostop) in redko nog, kadar na rokah vene niso dostopne. Pripravki za uporabo po perifernem venskem dostopu morajo biti izo- ali kvečjemu rahlo hiperozmogni (≤ 900 mosm/l), zato omogočajo le delno kritje dnevnih prehranskih potreb. Uporabljamo jih, kadar enteralno hranjenje ne zadošča ali ko OVK ne moremo uvesti oziroma je njegovo uvajanje kontraindicirano. Uporaba katetrov, ki jih uvedemo v periferne vene, je zaradi možnosti flebitisa in okužb za vnašanje hranil primerna le kratkotrajno (do pet dni).

Parenteralne formule sestavljajo: voda, makrohranila, elektroliti, mikrohranila in drugi dodatki. Zaradi številnih prednosti priporočamo uporabo pripravkov, ki vsebujejo mešanico vseh treh makrohranil v eni (trikomorni) vrečki ali mešanico ogljikovih hidratov in aminokislin (v dvokomorni vrečki). Slednje priporočamo za bolnike, ki potrebujejo prilagojen vnos maščob (zamaščena jetra, povišane ravni trigliceridov ali jetrnih encimov, sedacija s propofolom). Ne glede na izbrano obliko dodamo mikrohranila po potrebi tik pred začetkom infuzije. Parenteralni pripravek naj bolnik prejema neprekinjeno, s čimer zmanjšamo tveganje za presnovne zaplete.

POSEBNOSTI RAZLIČNIH SKUPIN ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKOV

SEPTIČNI ŠOK

V zgodnji fazi septičnega šoka se kri iz splahnlične cirkulacije preusmeri v vitalne organe, srce in možgane. Zaradi zmanjšane pretoka in s tem dostave kisika se poruši homeostaza v črevesnih resicah kar skupaj s sistemskimi citokini (tumor nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α), interlevkin 6 (IL-6) in interlevkin 1 β (IL-1 β)) vodi v odpoved delovanja epitelija črevesja. Enteralno hranjenje dokazano ohranja delovanje črevesnih enterocitov in vzdrževanje tesnih stikov med celicami s čemer vzdržuje epiteljsko funkcijo. Vendar nos hranil enteralno v hipoperfundirano črevesje bolnika s septičnim šokom lahko poveča delovno obremenitev enterocitov, kar vodi v celično ishemijo in poveča tveganje za zaplete, povezane s črevesjem. Med slednjimi je najresnejša neokluzivna ishemija črevesja, katere smrtnost presega 80%. Poleg navedenega, prisotnost hranil v črevesju vodi v redistribucijo krvi nazaj v splahnium, kar ima za posledico klinično slabšanje s povečanjem celične hipoksije, višjo proizvodnjo laktata in potrebo po vazopresorjih.

Na osnovi do sedaj objavljenih raziskav in meta analiz so si svetovna združenja, ki se ukvarjajo s prehrano kritično bolnih (ESPEN, ESICM, ASPEN/SCCM,) enotna, da se hranjenju izognemo v času hemodinamske nestabilnosti. Po stabilizaciji in ob nižanju vazoaktivne podpore se priporoča začetek enteralnega hranjenja, lahko v trofičnem odmerku. Glede na bolnikovo stanje in prenašanje hrane se vnos postopno, v nekaj dneh, povečuje. V primeru kontraindikacije za enteralno hranjenje bolnika pričnemo parenteralno hraniti in sicer v odmerku do polovice predvidenih ali izmerjenih energetskih potreb.

OPEKLINE

Kritična opekline predstavlja specifično stanje v primerjavi z drugimi kritično bolnimi. Zanj je značilen močen oksidativen stres, intenziven vnetni odgovor in podaljšano, več mesecev trajajoče, hipermetabolno in katabolno stanje. Prehranska podpora teh bolnikov je integralni del zdravljenja, takoj od zgodnjega obdobja oskrbe.

Gastrointestinalni trakt je pri bolnikih s kritično opeklino lahko prizadet v zgodnjem obdobju reanimacije tako zaradi stresa ob opeklini kot tudi masivnega tekočinskega nadomeščanja. V kolikor ne začnemo pravočasno z enteralnim hranjenjem se pogosto, zaradi edema, ki zajame tudi črevo, razvije paralični ileus. Zato je pri tej skupini kritično bolnih zelo zgodnje enteralno hranjenje (v prvih 6-12 urah po poškodbi) v želodec povezano s številnimi kliničnimi in biološkimi prednostmi, kot so znižanje nivojev stresnih hormonov, znižanje hipermetabolnega odgovora, večja produkcija imunoglobulinov, zmanjšanje pogostosti stresnega ulkusa želodca, ...

Kot pri vseh drugih življenjsko ogroženih, je prednostni način hranjenja enteralen, pri izbiri prehranske formule se svetujejo polimerne, visokoenergetske in visoko proteinske raztopine, ki vsebujejo vlaknine. Slednje so potrebne za preprečevanje zaprtosti, ki je pogosta pri tej skupini bolnikov. Zaradi nevarnosti prekomernega ali prenizkega energetskega vnosa se pri bolnikih kritično opeklino svetuje uporaba indirektna kalorimetrije. V primeru, da slednja ni na razpolago, se pri odraslih uporablja Toronto formula, pri otrocih pa Schofieldova formula.

Protinske potrebe opečencev so višje kot pri drugih življenjsko ogroženih in sicer so med 1,5-2,0 g/kg TT. Poleg tega se priporoča takojšnje dodajanje enteralnega glutamina v odmerku 0,3-0,5 g/kg/dan prvih 10-15 dni.

POŠKODOVANCİ

Prehranska podpora kritično bolnih s poškodbo se bistveno ne razlikuje od drugih bolnikov v enotah intenzivne terapije. Vendar se slednjim, podobno kot opečencem, priporoča dodajanje enteralnega glutamina v odmerku 0.2-0.3 g/ kg/d prvih pet dni. V primeru zapletov pri cepljenju ran se dodajanje lahko podaljša na 10-15 dni.

Na osnovi raziskav, ki so vključevale bolnike z abdominalno poškodbo, se v primeru, da je kontinuiteta črevesja ohranjena/ponovno vzpostavljena, predlaga začetek zgodnjega enteralnega hranjenja s progresivnim višanjem glede na prenašanje hrane in bolnikovo stanje.

V kolikor ostane po posegu trebuh odprt (ima bolnik nameščen »VAC« - angl. Vacuum Assisted Closure) je zgodnje v primerjavi s poznim enteralnim hranjenjem povezano z zgodnejšim zapiranjem trebuha, redkejšim razvojem fistule in nižjo pojavnostjo z ventilatorjem povezane pljučnice.

Intraabdominalna hipertenzija ni kontraindikacija za enteralno hranjenje vendar je potrebno poleg klinike spremljati intraabdominalni pritiska. V kolikor slednji ob enteralnem hranjenju še naprej porašča se vnos hrane prehodno zmanjša ali ukine. V primeru razvoja abdominalnega kompartment se hranjenje ne izvaja.

BOLNIKI Z MOTNJO POŽIRANJA PO EKSTUBACIJI

Pri ekstubaciji se pri približno polovici bolnikov pojavi motnja požiranja tekočine in hrane– t.i. po-ekstubacijska disfagija, ki lahko pri starejših ali tistih, ki so bili dlje časa intubirani, traja tudi do 21 dni. V kolikor je pri bolniku tudi pri gostejši hrani prisotna motnja požiranja, se bolnika hrani enteralno preko gastrične sonde. V primeru velikega tveganja za aspiracijo se svetuje poskus postpiloričnega hranjenja oz. v kolikor to ni mogoče, začasno parenteralno hranjenje.

BOLNIKI S PREKOMERNO TELESNO TEŽO

Bolniki s prekomerno telesno težo so dandanes pogosteje hospitalizirani v EIT, skladno z naraščanjem debelosti v populaciji. Zavedati se je potrebno, da opredelitev debelosti na podlagi indeksa telesne mase (ITM, angl. Body Mass Index - BMI), zajema zelo heterogeno skupino bolnikov. Tako ima lahko treniran posameznik visok ITM na račun povečane količine mišičnine za razliko od sarkopenične debele osebe, kjer je višji ITM posledica povečane količine maščevja. Količina mišičnine je odvisna od stopnje telesne aktivnosti posameznika kot tudi starosti - količina mišic je največja v starosti med 25 in 35 let in nato postopno upada. Zato imajo starejše osebe v primerjavi z mlajšimi z enako telesno težo nižjo količino mišične mase.

Z naraščanjem ITM se povečuje delež tkiv z manjšo porabo energije in nižjo presnovo beljakovin. Glede na manjšo energijsko potrebo maščevja v primerjavi z mišičnino (maščevje 4,5 kcal/kg/dan, mišice 13 kcal/kg/dan) se v izogib prekomernem hranjenju priporoča uporaba indirektna kalorimetrije. Proteinski vnos pri debelih ljudeh naj vodi dušikova bilanca (cilj je doseganje ničelne oz. minimalno pozitivne dušikove bilance) ali določitev puste telesne mase s pomočjo npr. CT preiskava lumbalnega predela. V kolikor indirektna kalorimetrija ni dostopna naj energijski vnos temelji na oceni potreb s pomočjo »prilagojene telesne teže« za bolnika. Slednje je podlaga tudi za določanje proteinskega vnosa, če določanje izgub dušika z urinom ali določanje puste telesne mase s CT preiskavo ni mogoče. Svetuje se vnos 1,3 g proteinov/kg prilagojene telesne teže/dan s čemer omilimo izgubo puste mišične mase in omogočimo celjenje ran.

Prilagojena telesna teža = aktualna telesna teža x 0,33 + idealna telesna teža

Idealna telesna teža = izračunana za bolnikovo višino pri BMI 25 kg/m²

Idealna telesna teža = 25 kg/m² x (višina v metrih)²

Dodatno pozornost terjajo tudi presnovne motnje kot je zmanjšana glukozna toleranca, spremenjena presnova lipidov, pomanjkanje mikronutrientov in zmanjšana motiliteta črevesja.

PODHRANJENI/SLABO PREHRANJENI BOLNIKI

Podhranjenost/slaba prehranjenost je pogosto neprepoznana med bolniki in lahko vodi v sindrom ponovnega hranjenja (SPH, angl. refeeding syndrome - RFS). RFS je zgodovinsko opisan kot vrsta presnovnih in elektrolitskih sprememb, ki nastanejo kot posledica ponovne uvedbe in/ali povečanega vnosa kalorij po obdobju zmanjšane ali odsotnega vnosa kalorij.

V pogojih normalnega vnosa energije se presnovni substrati dnevno spreminjajo, izmenjuje se postprandialno obdobje, stanja po absorpciji in obdobje teščosti. V zgodnjem obdobju stradanja vrednost krvne glukoze in inzulina upade med tem ko koncentracija glukagona poraste s spodbujanjem glikogenolizo v jetrih. Ko se zaloge glikogena izčrpajo steče glukoneogeneza v jetrih z glavnim virom aminokislin. Med daljšim stradanjem telo začne uporabljati maščobe kot vir energije z zmanjšanjem bazalnega metabolizma za 20-25%. Povečana lipoliza vodi v produkcijo ketonov, ki predstavljajo vir energije možganom.

Ob daljšem obdobju stradanja se zaloge energije, vitaminov in elektrolitov izčrpajo. Ob ponovnem vnosu hranil poraste glukoza v krvnem obtoku kar vodi v izločanje inzulina. Slednji posredno (fosforilacija glukoze) in neposredno (aktivacija Na,K-ATPaze) pospeši prehod kalija in fosfata v celico, kar vodi v znižanje njune koncentracije v serumu. Tudi koncentracija Mg v serumu upade a mehanizem za to še ni popolnoma znan. Upad koncentracij elektrolitov se pojavi tudi v primeru normalnih serumskih nivojev elektrolitov v začetku hranjenja. Ker je zmanjšanje elektrolitov nenadno in hudo lahko vodi v življenje ogrožajoča stanja (akutna respiratorna odpoved, motnje srčne kontraktilnosti, srčne aritmije, tkivna hipoksija).

Pri osebah po daljšem obdobju stradanja se ob ponovnem začetku hranjenja poveča potreba po tiaminu, ki je pomemben kofaktor presnovnih poti odvisnih od glukoze. Zaradi pomanjkanja tiamina se pojavijo nevrološke nepravilnosti, vključno z zmedenostjo, encefalopatijo (Wernickejev sindrom in Korsakoffova psihoza), okulomotoričnimi nepravilnostmi, hipotermijo in komo. Zaradi njegove vloge pri pretvarjanju laktata v piruvat se ob njegovem pomanjkanju pojavlja laktatna acidoza, zmanjšana proizvodnja ATP v srčnih miocitih pa rezultira v kongestivnem srčnem popuščanju.

Simptomi se običajno pojavijo v 2–5 dneh po ponovnem hranjenju in lahko obsegajo stanja od blagih do resnega in življenjsko nevarnega kliničnega sindroma, odvisno stopnje podhranjenosti in pridruženih komorbidnosti.

Prepoznavanje bolnikov s tveganjem za SPH je prvi korak pri preprečevanju razvoja sindroma. Pri tem je potrebna previdnost pri bolnikih z motnjami hranjenja (anorexia nervosa), bolniki z mentalnimi motnjami, odvisniki od alkohola, drog, bolniki po bariatričnih posegih in resekcijah črevesja, karcinomskih bolnikov in tistih z malabsorpcijo (Crohnova bolezen, cistična fibroza, ...) Po prepoznavi bolnikov s tveganjem se svetuje nadomeščanje elektrolitov, mineralov in vitaminov (multivitaminski vnos prvih deset dni ter dodatno tiamin 200 -300 mg prvih 5 dni) ter določitev začetnega energetskega vnosa. Pri hudi podhranjenosti se svetuje začetni vnos 5-10 kcal/kg/dan, pri zmerni 10-15 kcal/kg/dan. Ob tem je nujno redno spremljanje kliničnih simptomov, vitalnih znakov in laboratorijskih izvidov. V primeru odsotnosti znakov in simptomov se kalorično vnos postopno povečuje in v kolikor se

simptomatika ne razvije v 3-4 dneh hranjenja, bolnik SPH ne bo razvil. V kolikor se ob hranjenju pojavijo klinični simptomi in/ali znaki SPH ali elektrolitni disbalans se hranjenje prehodno zmanjša oz. ustavi ter korigira motnje. Po stabilizaciji stanja se ponovno prične s počasnim nizkim energetske vnosom, hranjenjem.

ZAKLJUČEK

Klinična prehrana je v zadnjih desetletjih prešla iz podpornega orodja v terapijo, ki zahteva natančno spremljanje in nadzor. Izoliran vpliv prehrane na možen izhod zdravljenja kritično bolnih je težko določljiv zaradi intenzivnosti bolezni in številnih pridruženih stanj pri navedeni populaciji. Velika heterogenost med bolniki v EIT dodatno zmanjšuje veljavnost priporočil, ki naj bi lajšala ukrepanje na individualnem nivoju. Zato medicinska prehranska terapija kritično bolnega še vedno predstavlja velik izziv.

LITERATURA

1. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC et al. ESPEN guidelines on clinical nutrition in the intensive care unite. *Clinical Nutrition*. 2019;38:48-79.
2. Compher C, Bingham A, McCall M, Patel J et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parent Enteral Nutr*. 2022; 46:12-41.
3. Blaser AR, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MM et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017; 43:380–98.
4. Berger MM, Blaser AR, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clinical Nutrition*. 2019; 38(2): 584-93.
5. Casaer MP, Van den Berghe, Gunst J. New ESPEN Guidelines for Nutrition in the Critically Ill: Help, What Happened!?. *ICU Management & Practice*, 2019; 19 (3):140 -144.
6. Wischmeyer PE, Molinger J. Objective Malnutrition Diagnosis and Personalised Nutrition Delivery in the ICU. *ICU Management & Practice*, 2019; 19 (3):167-174.
7. Blaser AR, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*, 2017;43:380–398.
8. Rousseau A, Losser M, Ichai C, Berger MM. Nutritional therapy in major burns. *Clinical Nutrition*. 2013, 32: 497-502.
9. Da Silva SV, Seres DS, Sabino K, Adams SC et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020, 35(2): 178–195.
10. Ponzo V, Pellegrini M, Ciof I, Scaglione L, Bo S. The Refeeding Syndrome: a neglected but potentially serious condition for inpatients. A narrative review. *Intern Emerg Med*. 2021; 16:49–60.

ZAPLETI PRI HRANJENJU

Simon Dolenc

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za intenzivno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Ustrezna prehranska obravnava kritično bolnega je del vsakdanje klinične prakse. Tako kot pri vseh postopkih v medicini, lahko tudi pri hranjenju pride do zapletov. To velja tako za enteralno, kot za parenteralno hranjenje. Zaplete v osnovi delimo na mehanske, ki so povezani s pripomočki prek katerih bolnike hranimo, in na metabolne, ki so povezani z vnosom hranil. Pri enteralnem hranjenju so pogostejši mehanski zapleti; predvsem nas skrbi gastropareza in morebitna aspiracija želodčne vsebine. Pri parenteralnem hranjenju so pogostejši metabolični zapleti, ki so posledica premajhnega ali prevelikega vnosa hranil. Posebno mesto zavzema sindrom ponovnega hranjenja, do katerega pride po ponovnem pričetku hranjenja ogroženega bolnika. Kaže se s pomanjkanjem fosfata, kalija, magnezija in tiamina.

Ključne besede: enteralno hranjenje, parenteralno hranjenje, sindrom ponovnega hranjenja

UVOD

Ustrezno prehranjevanj življenjsko ogroženega bolnika je del vsakdanje klinične prakse. Spremljajo ga lahko bolj ali manj resni zapleti. Na splošno lahko zaplete hranjenja razdelimo glede na obliko prehranjevanja. V prispevku so tako predstavljeni zapleti enteralnega in parenteralnega hranjenja. Posebej je opisan sindrom ponovnega hranjenja.

ZAPLETI ENTERALNEGA HRANJENJA

Enteralno hranjenje (EH) je relativno varno, z omejenim številom komplikacij, ki se jim večinoma lahko izognemo oziroma jih odpravimo, če se pojavijo. Delimo jih na primarne gastrointestinalne, mehanske in metabolne komplikacije.

1. Gastrointestinalne komplikacije

Driska se v odvisnosti od tega, kako je definirana, pojavlja pogosto (2-63%). Definicije se razlikujejo - od 1 tekočega odvajanja na dan do več kot 500 ml tekočega blata /dan 2 zaporedna dni. Pri nastanku driske so pogosto vpleteni antibiotiki in patogena mikroflora. Če je driska klinično pomembna je potrebno: preveriti predpis enteralne hrane, odvzeti blato na patogene bakterije (izključiti infektivni vzrok), preveriti, ali bolnik prejema zdravila, ki sprožijo drisko (antibiotiki); če driska vztraja lahko: znižamo urni vnos; zamenjamo enteralno hrano za takšno, ki vsebuje vlaknine; če sumimo na malabsorpcijo lahko hrano zamenjamo za takšno, ki vsebuje oligomere oziroma monomere; če kljub vsem ukrepom težave vztrajajo, preidemo na parenteralno hrano. Če driska ne preneha v 24 urah po ukinitvi enteralnega hranjenja, verjetno vzrok ni v hrani.

Slabost in bruhanje se pojavi pri približno 20% bolnikov na EH in močno poveča možnost nastanka aspiracijske pljučnice. Upočasnjeno praznjenje želodca (gastropareza) je najpogostejši vzrok. Ob gastroparezi ukrepamo tako da znižamo odmerke sedativov, preidemo na formule z manj maščobami, znižamo hitrost aplikacije in predpišemo prokinetike (po priporočilih European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) je prokinetik prve izbire eritromicin; druga možnost je uporaba metoklopramida ali kombinacije metoklopramida z eritromicinom).

Zaprte je posledica neaktivnosti, zmanjšane motilitete črevesa, zmanjšane vnosa vode (kalorično bogata, koncentrirana hrana), pomanjkanja vlaknin. Slaba motiliteta črevesa in dehidracija povzročita impakcijo blata in napihnenost. Ukrepamo tako, da apliciramo tekočine in hrano z vlakninami. Potrebno je tudi aplicirati odvajala in občasno stimulatorje črevesja (neostigmin).

2. Mehanske komplikacije

Aspiracija črevesne vsebine se pojavlja v 1-4%. Faktorji tveganja: kvantitativna motnja zavesti, zmanjšan žrelni refleks, motnje delovanja spodnjega ezofagealnega sfinktra, gastrointestinalni refluks, ležeč položaj, enteralne sonde z velikim premerom, visoke količine zastale hrane. V izogib aspiracijam je potrebno redno meriti količino zastale hrane oziroma retence (mejna količina je > 250 ml/8h) in paciente namestiti v polsedeč položaj. Hranjenje preko nazojunalnih sond tudi zniža verjetnost aspiracije.

Komplikacije povezane s sondami: napačen položaj sonde lahko povzroči krvavitve in v skrajnem primeru perforacijo gastrointestinalnega trakta ali traheje v primeru nenamerne vstavitve sonde v dihala. Položaj sonde je zato potrebno preveriti in ga po potrebi korigirati. Prisotnost sonde lahko povzroči nekroze, ulceracije ali formacijo abscesov v nazofaringealnem, ezofagealnem, gastričnem oziroma duodenalnem predelu. V izogib tem zapletom se priporoča uporaba mehkih, tanjših hranilnih sond. V primeru pričakovanega dolgotrajnega EH je priporočena vstavitev gastrostome. V primeru infekcijskih zapletov je potrebno sondo odstraniti.

Zamašitev/obstrukcija sonde je pogosta komplikacija. Je posledica strjevanja vsebine oziroma nezadostnega prebrizgavanja sonde po hranjenju. Pogostejša je pri hranjenju s proteinsko bogato, viskozno hrano. Do obstrukcije pride tudi zaradi precipitacije zdravil v sondi ali zaradi knikanja sonde. Verjetnost obstrukcije je povezana s premerom sonde, kvaliteto nege, tipom sonde ter trajanjem prisotnosti sonde.

3. Metabolične komplikacije

So podobne komplikacijam parenteralnega hranjenja, le da so redkejše in blažje. Gre za elektrolitne motnje (hipo- in hipernatremija, hipo- in hiperkalemija, hipo- in hiperfosfatemija), hiperglikemijo in dehidracijo. Pojavi se lahko tudi sindrom ponovnega hranjenja.

ZAPLETI PARENTERALNEGA HRANJENJA

1. Mehanski zapleti

Mehanski zapleti pri parenteralnem hranjenju so povezani predvsem s centralnim venskim katetrom (CVK) – z njegovim uvajanjem, lego in vzdrževanjem. Omeniti velja možnost nastanka strdkov na zunanji strani CVK, kar lahko vodi v trombozo žile, ter možnost okužbe CVK.

2. Metabolični zapleti

Metabolične zaplete parenteralnega hranjenja (PH) delimo na akutne in kronične. Pred pričetkom PH je potrebno oceniti bolnikove prehranske potrebe in korigirati elektrolite. Tako se izognemo akutnim zapletom. Kronični zapleti so bolj problematični; njihova etiologija ni popolnoma razjasnjena.

Akutne metabolične komplikacije zaradi pomanjkanja hranil so posledica nezadostnega vnosa makro- ali mikronutrientov. V skrajnih starostnih skupinah (dojenčki, otroci, ostareli) je še težje kot pri

odraslih, natančno oceniti potrebo po hranilih. Dejavniki tveganja poleg starosti predstavljajo še resnost bolezni in predhodno stanje prehranjenosti.

Gre za pomanjkanja: elektrolitov (K, Mg, P, Ca), elementov v sledovih (Fe, Zn, Cu, Se), vitaminov (B1, B2, B6, B12, C, folna kislina, A, E), esencialnih maščobnih kislin.

Med akutne metabolične komplikacije sodijo: motnje tekočinskega ravnovesja, hiper- ali hipoglikemija, hiperkalciurija, hipertrigliceridemija, steatoza jeter.

Med akutnimi zaplet zaradi pomanjkanja bi poudarili:

- Hipoglikemijo, ki je lahko posledica sprememb v izločanju inzulina ali občutljivosti na inzulin; spremembe v apliciranju inzulina; nastane zaradi nenadne prekinitve/ spremembe v aplikaciji glukoza in K v krvi.
- Hipofosfatemijo, ki se kaže s parastezijami, šibkostjo mišic, zmedenostjo, konvulzijami ali komo. Zaradi možnih resnih komplikacij je potrebno fosfat korigirati pred začetkom PH.

Do akutnih zapletov lahko pride tudi zaradi prekomernega vnosa:

- Glukoze – hiperglikemija (glukoza v krvi vzdržujemo v območju 7-10 mmol/l; inzulin dajamo v obliki neprekinjene venske infuzije po črpalki; potrebne so pogoste kontrole nivoja glukoze in K v krvi)
- Maščob – hipertrigliceridemija (nastane lahko zaradi povečanega tvorjenja endogenih lipidov ob infuziji prevelikih količin ogljikovih hidratov, infuzije prevelikih količin lipidov, motnje v presnovi lipidov ali kombinacije omenjenih dejavnikov)
- Aminokislin – hiperazotemija
- Kalcija – hiperkalcemija
- Vitamina D – hiperkalcemija
- Sindrom ponovnega hranjenja.

Dolgoročne komplikacije - nastanejo po več tednih oziroma mesecih parenteralnega hranjenja:

Steatoza jeter je pogosta komplikacija totalnega PH. Laboratorijsko beležimo povišane aminotransferaze, ultrazvočno vidimo povečana jetra. Najpogosteje je posledica prekomernega vnosa glukoze.

Holestatska bolezen jeter je resen zaplet, saj lahko napreduje v jetrno cirozo in odpoved. Pogostejša je pri novorojenčkih in otrocih na totalnem PH. Opažamo zlatenico, hiperbilirubinemijo, povišane gama-GT in alkalna fosfataza (AF). Histološko gre za holestazo s periportalnimi in portalnimi infiltrati, ki lahko napredujejo v fibrozo in cirozo. Etiologija nastanka ni popolnoma razjasnjena in vključuje več dejavnikov.

Holelitiaza in akalkulozni holecistitis – k nastanku pomembno prispeva staza žolča med totalnim PH. Aplikacija majhen količine enteralne hrane spodbuja delovanje žolčnika in pomaga pri preprečevanju te komplikacije.

Okvara/bolezen kosti (osteoporoza, osteomalacija) med totalnim PH se kaže z izgubo kostnega kalcija, povišano AF, hiperkalciurijo, bolečinami v kosteh in z zlomi. Etiološki faktorji: dolgotrajna imobilizacija z demineralizacijo kostnine, prenizek vnos fosfata, pomanjkanje magnezija, premajhen vnos kalcija in vitamina D.

SINDROMA PONOVRNEGA HRANJENJA – ANGLEŠKO REFEEDING SINDROM (RS)

RS zajema vrsto metaboličnih in elektrolitnih sprememb, ki so posledica ponovne uvedbe in/ali povečanja vnosa kalorij, po dovolj dolgem obdobju znižanega ali odsotnega kaloričnega vnosa. Način vnosa kalorij pri tem ni pomemben – oralni vnos, enteralna hrana, parenteralna hrana ali glukoza.

Univerzalno sprejeta definicija RS ne obstaja; v številnih študijah RS definirajo s hipofosfatemijo. ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) definira RS kot:

- zmanjšanje serumske ravni fosfata ali kalija in/ali magnezija za 10-20% (blag RS), 20-30% (zmerni RS) ali >30% in/ali disfunkcija organov, ki je posledica upada ravni kateregakoli od omenjenih elementov in/ali nastane zaradi pomanjkanja tiamina (resen RS)
- do omenjenih sprememb pride znotraj 5 dni po začetku poviševanja vnosa hranil.

Patofiziologija RS

V obdobjih pomanjkljivega vnosa hranil je preživetje odvisno od zmožnosti učinkovite rabe energetske rezerv. Če stradanje traja dalj časa, se energetske rezerve iztrošijo; pride tudi do pomanjkanja vitaminov in znotrajceličnih elektrolitov. Pomanjkanje elektrolitov potencirajo stanja kot so diareja, izguba črevesne vsebine zaradi bruhanja, preko fistul, zaradi obilnih retenc ali sočasna raba diuretikov.

Ob ponovnem pričetku hranjenja in vnosu ogljikovih hidratov, porastu glukoze v krvi in zato poraste sekrecija inzulina. Povišana raven inzulina povzroči intracelularni premik fosfata (potreben za fosforilacijo glukoze, ko se začne glikoliza) in kalija (stimulacija Na/K ATP-aze). Mehanizem nastanka hipomagneziemije v tem kontekstu ni znan. Do znižanja ravni omenjenih elektrolitov lahko pride tudi če so serumske koncentracije ob začetku ponovnega hranjenja normalne, je pa učinek še bolj izražen ob že prisotnem deficitu.

Simptomi RS so nespecifični. V klinični praksi najpogosteje opažamo tahikardijo, tahipnejo in nastanek perifernih edemov. Do sindroma ponovnega hranjenja večinoma pride znotraj prvih 72 ur po ponovnem začetku hranjenja.

Hipofosfatemija je zaščitni znak RS. Fosfat je sestavni del adenozin trifosfata (ATP) in tako glavna zaloga energije v telesu. V obdobjih stradanja telo porablja fosfat za proizvodnjo ATP. Pomanjkanje fosfata povzroči: disfunkcijo respiratornih mišic, ki lahko napreduje v respiratorno odpoved; muskuloskeletne motnje; slabšo kontraktilnost srca, aritmije; zaradi zmanjšane produkcije 2,3-difosfoglicerata se poveča afiniteta hemoglobina za kisik, kar vodi v tkivno hipoksijo.

Hipokaliemija je posledica stimulacije Na/K ATP-aze s strani inzulina, ki rezultira v toku K v celico in Na iz nje. Prid do oslabiljenega prevajanja živčnih impulzov s povečanim tveganjem za nastanek srčnih aritmij. Mišični simptomi so šibkost, hiporefleksija, depresija dihanja, paraliza.

Hipomagneziemija – niti mehanizem nastanka, niti njena pomembnost v kontekstu RS nista razjasnjena. V ledvicah pomanjkanje Mg oslabi privzem K; vpliva lahko tudi na znotrajcelični transport K.

Natrij: zaradi stimulacije Na/K ATP-aze pride do premika K v celice in Na izven njih; do zadrževanja Na pride tudi v ledvicah. Porast koncentracije Na vodi v zadrževanje vode v telesu in nastanek perifernih edemov.

Pomanjkanje tiamina (vitamin B1) se lahko klinično izrazi v sklopu RS. Potrebe močno porastejo po ponovnem pričetku hranjenja, saj je tiamin kofaktor v metabolizmu glukoze (kofaktor piruvat dehidrogenaze pri pretvorbi piruvata v acetil-CoA; ob pomanjkanju pride do porasta koncentracije

laktata). Pomanjkanje se kaže kot: nevrološke abnormalnosti (t.i. suhi beriberi) od okvare perifernega živčevja do zmedenosti in encefalopatije (Wernickov sindrom, psihoza Korsakoff), motnje okulomotorike, hipotermija, koma. Pomanjkanje ATP v srčni celici lahko povzroči t.i. mokri beriberi – kongestivna srčna odpoved. Zaradi nezadostne produkcije ATP v srčni mišici, se v plazmo sprošča adenozin, ki povzroči periferno vazodilatacijo, zvišan minutni volumen srca, oslabiljeno kontraktilnost, motnje ritma in nizek diastolni pritisk.

Incidenca RS je ob odsotnosti splošno sprejete definicije težko oceniti; hipofosfatemija je sicer opredeljena kot zaščitni znak sindroma. V študijah se incidenca giblje med 2% pri bolnikih s povišanim tveganjem za RS do med 8% in 34% pri kritično bolnih. Še težje je incidenco oceniti pri otrocih. V bolnišnicah, kjer se elektroliti spremljajo redno, je incidenca verjetno nizka.

Določene populacije ljudi imajo povišano tveganje za RS: anoreksija nervoza, psihiatrični bolniki, alkoholiki, odvisniki od drog, bolniki po bariatričnih operacijah ali po resekcijah črevesja, bolniki z malabsorpcijo (celiakija), bolniki na hemodializnem zdravljenju, kritično bolni, karcinomi bolniki.

Kako prepoznati bolnika s povišanim tveganjem za nastanek RS?

V spodnji tabeli so navedeni ASPEN kriteriji za identifikacijo bolnikov s povišanim tveganjem za RS (glej referenco 3).

	Zmerno tveganje: potrebna 2 kriterija	Signifikantno tveganje: potreben 1 kriterij
BMI	16-18,5 kg/m ²	<16 kg/m ²
izguba teže	5% v enem mesecu	7,5% v 3 mesecih/>10% v 6 mesecih
kalorični vnos	ničen/zanemarliv vnos 5-6 dni ALI <75% ocenjenih energetske potreb >7 dni v sklopu akutne bolezni/poškodbe ALI <75% ocenjenih energetske potreb > 1 mesec	ničen/zanemarliv vnos >7 dni ALI <50% ocenjenih energetske potreb >5 dni v sklopu akutne bolezni/poškodbe ALI <50% ocenjenih energetske potreb > 1 mesec
nizke koncentracije K, P, Mg pred	minimalno znižane ravni/ trenutno normalne	zmerno/signifikantno znižane ravni ali blago
začetkom hranjenja	ravni z nedavno znižanimi ravnimi - potrebno je bilo minimalno nadomeščanje	znižanje/normalna raven ter nedavno nizke ravni - potrebno je bilo signifikatno nadomeščanje
izguba podkožnega maščevja	zmerna izguba	signifikantna izguba
izguba mišične mase	blaga/ zmerna	huda
sočasne bolezni, ki višajo tveganje	zmerna bolezen	huda bolezen

Kako se izogniti RS in kako ga zdraviti?

Priporočila za preprečevanje RS in priporočila, kako ga zdraviti oziroma preprečiti poslabšanje pri dokazanem RS so pogosto enaka zato jih ASPEN podaja skupaj.

- Pričetek hranjenja: začnemo s 100-150 g glukoze oziroma z 10-20 kcal/kg prvih 24 ur; dvigujemo za 33% končnega ciljnega kaloričnega vnosa na 1-2 dni. Vključena sta parenteralni in enteralni vnos.

Pri bolnikih z zmerim/ visokim tveganjem za RS moramo pred pričetkom hranjenja nadomeščati elektrolite.

- Glede vnosa proteinov, omejevanja vnosa tekočin in natrija ni priporočila.
- Pred pričetkom hranjenja preverimo serumske koncentracije kalija, magnezija in fosfata; omenjene elektrolite kontroliramo vsakih 12 ur prve 3 dni; pri bolnikih z visokim tveganjem kontrole opravljamo še pogosteje.

Elektrolite nadomeščamo po uveljavljenih standardih.

V primeru normalnih vrednosti elektrolitov pred pričetkom hranjenja, ni priporočila o profilaktičnih odmerkih.

Če je po pričetku hranjenja upad elektrolitov tolikšen, da jih je težko korigirati, je potrebno znižati vnos kalorij/glukoze za 50%. V primeru signifikantno znižanih ravni elektrolitov, ki bi lahko vodili v okvaro organov, je potrebno s hranjenjem prenehati.

- Pred pričetkom hranjenja je potrebno aplicirati tiamin v odmerku 100 mg.
Tiamin je potrebno nadomeščati 5-7 dni ali dlje pri bolnikih s povišanim tveganjem (dolgotrajno stradanje, alkoholizem...) ali pri znakih pomanjkanja tiamina.
Multivitaminske pripravke dnevno dodajamo parenteralni prehrani. Pri bolnikih z oralnim/enetralnim vnosom dnevno dodajamo multivitaminske tablete in sicer vsaj 10 dni.
- Pri bolnikih s povišanim tveganjem spremljamo vitalne znake vsake 4 ure znotraj prvih 24 ur.
Pri nestabilnih bolnikih oziroma tistih s hudim pomanjkanjem elektrolitov, je priporočen hemodinamski monitoring.
Dnevno spremljanje tekočinske bilance ter teže.
Potrebna je ocena energetskih potreb. Opredeliti je potrebno kratko- in dolgoročne cilje prehranske podpore.

ZAKLJUČEK

V prispevku smo predstavili zaplete enteralnega in parenteralnega hranjenja s poudarkom na zapletih, ki jih srečujemo v enoti intenzivne terapije. Posebno pozornost smo namenili sindromu ponovnega hranjenja.

LITERATURA

1. Ken-Smith L, Bodoky G. Basics in clinica nutrition: Complications of enteraln nutrition. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 4 (2009), e209-e211.
2. Camili ME, Sobotka L. Basics in clinica nutrition: Metabolic complications of parenteral nutrition. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 4 (2009), e120-e122.
3. Da Silva JSV, Deres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Ayers P et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutrition in Clinical Practice 2020; Vol. 35, No. 2: 178-195.
4. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and Monitoring – Guidelines on parenteral Nutrition, Chapter 11. GMS German Medical Science 2009, Vol. 7
5. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Hiesmayr M et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical nutrition 38 (2019), 48-79.
6. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. Journal of Clinical Medicine 2019, 8.
7. Cerović O. zapleti pri hranjenju kritično bolnega. In: Kremžar B, Voga G, Grosek Š, Intenziva medicina. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM), 2015: p.1093-97

MOTNJE ELEKTROLITSKEGA RAVNOVESJA PRI BOLNIKI, KI POTREBUJEJO INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Dragoslav Leković

Klinični oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo kirurških strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Koncentracija elektrolitov v zunajcelični tekočini je v fizioloških pogojih natančno regulirana s pomočjo različnih homeostatskih mehanizmov, ki zagotavljajo vzdrževanje stabilnega okolja nujno potrebnega za normalno delovanje celic, tkiv, organov in organskih sistemov. Motnje ravnovesja natrija so tesno povezane z motnjami osmolalnosti in prometa vode v telesu ter posledično s stanjem volemije. V večini kliničnih situacij so motnje koncentracije natrija le odraz motenj presnove oz. ravnovesja vode v telesu. Čeprav se v zunajcelični tekočini nahaja le majhen delež kalija, je njegova koncentracija v serumu bistvenega pomena za normalno funkcioniranje številnih procesov v organizmu. Prav tako je, za razliko od natrija, koncentracija kalija v serumu šibek kazalnik njegove količine v telesu. Anioni prisotni v telesnih tekočinah kot so kloridi in bikarbonati niso le pasivni spremljevalci kationov. Imajo številne pomembne funkcije kot so: vzdrževanje električne nevtralnosti, uravnavanje kislinsko-baznega ravnovesja, vpliv na transmembranski potencial, delovanje določenih ionskih kanalov (npr. GABA receptorji).

KLJUČNE BESEDE

Elektroliti, natrij, kalij

UVOD

Presnova elektrolitov je tesno povezana s presnovo in bilanco vode v organizmu. Voda predstavlja 60% telesne mase (TM) pri odraslem moškem, kar znaša 42 L pri 70-kilogramski osebi (ti. celotna telesna voda, ang. *total body water*, TBW). Pri ženskah TBW predstavlja 50% TM zaradi povprečno večjega deleža maščevja, ki vsebuje relativno malo vode. S staranjem TBW lahko upade do 45% TM, pri novorojenčkih pa lahko TBW predstavlja celo 80% TM. TBW se nahaja v različnih tekočinskih razdelkih (ang. *compartments*). Dva glavna razdelka v organizmu sta znotrajcelični in zunajcelični. Znotrajcelični razdelek vsebuje 2/3 TBW, ki ji rečemo znotrajcelična tekočina (ang. *intracellular fluid*, ICF), kar predstavlja okoli 66% TBW oz. 40% TM. ICF je od zunajceličnega razdelka ločena s celičnimi membranami. Znotrajcelična prostornina (ang. *intracellular volume*, ICV) pri 70-kilogramski osebi znaša okoli 28 L. Voda prosto prehaja čez celične membrane, ki so le selektivno prepustne za različne ione. Prosto prehajanje vode skozi membrane zagotavlja enako osmolalnost znotrajcelične in zunajcelične

tekočine. Zunajcelični razdelek vsebuje približno 1/3 TBW, ki ji rečemo zunajcelična tekočina (ang. *extracellular fluid, ECF*), kar predstavlja okoli 33% TBW (20% TM). Prostornina ECF (ang. *extracellular volume, ECV*) pri 70-kilogramski osebi znaša 14 L. ECF je razdeljena na tri komponente: intersticijsko tekočino (ang. *interstitial fluid, ISF*), plazmo in transcelične tekočine. ISF zajema 3/4 ECV, kar predstavlja 15% TM (okoli 10,5 L). ISF je tekočina, ki se nahaja med celicami, izven žilnega prostora. Plazma predstavlja znotrajžilno komponento ECF in zajema 1/4 ECV, kar znaša 5% TM (okoli 3,5 L). Kapilarna stena, ki omejuje znotrajžilni prostor je prepustna za vodo, elektrolite in majhne molekule, ne dovoljuje pa prehoda velikih molekul beljakovin iz plazme v ISF. Zaradi tega je glavna razlika med sestavo plazme in ISF v koncentraciji beljakovin. Transcelične tekočine so produkt sekrecije določenih celic in so od ostalih tekočinskih razdelkov ločene s plastjo epitela. Mednje sodijo: cerebro-spinalna tekočina (likvor), intraokularna tekočina, sekrecije v GIT-u, žolč, znoj, plevralna, perikardna in peritonealna tekočina. Njihova sestava se razlikuje od plazme in ISF, saj je pogojena s sekretorno aktivnostjo epitelnih celic. Zajemajo približno 1% telesne mase oz. okoli 0,7 L.

MOTNJE RAVNOVESJA NATRIJA

Urnavanje količine natrija v telesu je tako močno povezano s prometom vode, da motenj ravnovesja natrija ne moremo obravnavati brez upoštevanja sprememb v TBW. Natrij je glavni zunajcelični kation in je glavna determinanta osmolalnosti in ECV. Na⁺/K⁺-ATP-aza aktivno črpa Na⁺ iz celic, zato se 80-90% natrija nahaja zunajcelično. Potrebe po natriju znašajo okoli 1 mmol/kg/dan, vnos pa niha med 50 in 300 mmol/dan. Izgube natrija so predvsem ledvične, skozi znoj in blato so v normalnih pogojih zanemarljive (10 mmol/dan). Izločanje skozi ledvice niha med 1 in 700 mmol/dan, odvisno od vnosa. V ledvicah poteka glomerulna filtracija natrija, nato pa tubularna reabsorpcija, ki pa je glavna determinanta izločanja natrija. 2/3 natrija se reabsorbirata v proksimalnem zvitem tubulu, 20-30% v ascendentnem delu Henlejeve zanke in 5% v distalnem zvitem tubulu. Ker se skoraj ves v glomerulih filtriran natrij reabsorbira v tubulih, so motnje ravnovesja natrija skoraj vedno povzročene z motnjami bilance vode. Normalna serumska koncentracija natrija je 135-145 mmol/L. Uravnava jo različni mehanizmi: hipotalamus prek osmoreceptorjev in izločanja ADH, sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), atrijski natriuretični peptid (ANP). Renin se izloča iz juksta-glomerulnih celic v ledvicah kot odgovor na zmanjšan volumen cirkulirajoče plazme, povečan tonus simpatika ali prostaglandine (PGE₂). Renin razgrajuje angiotenzinogen in tako nastane angiotenzin I (AT I). Pod vplivom angiotenzin-konvertaze (ACE) iz AT I nastane angiotenzin II (AT II). AT II povečuje tonus eferentne glomerulne arteriole in na ta način glomerulni filtracijski pritisk in filtracijsko frakcijo, kar poveča reabsorpcijo natrija v proksimalnem tubulu. Prav tako AT II poveča izločanje aldosterona, ki v distalnih tubulih in zbiralcih stimulira reabsorpcijo natrija in (v manjši meri) vode. Osmoreceptorji v hipotalamusu zaznavajo spremembe osmolalnosti plazme. Že 1% porast osmolalnosti sproži izločanje

antidiuretičnega hormona (ADH), znanega tudi pod imenom arginin-vazopresin (AVP) ali samo vazopresin. Hkrati se ob porastu osmolalnosti plazme pojavi občutek žeje. Maksimalna plazemska koncentracija ADH je dosežena pri osmolalnosti plazme 295 mOsm/kg, ko pa osmolalnost pade na 280 mOsm/kg se izločanje ADH praktično ustavi. Baroreceptorji v velikih žilah zaznavajo spremembe v efektivnem cirkulirajočem volumnu. Hipovolemija in hipotenzija sprožita ti. neosmotsko izločanje ADH. ADH prek vazopresinskih receptorjev v zbiralcih stimulira vgrajevanje akvaporinskih kanalov, pasivno reabsorpcijo vode (v manjši meri tudi natrija) in koncentriranje urina. ANP nasprotuje že opisanim mehanizmom. Sprošča se iz atrijev kot odgovor na hipervolemijo. V ledvicah ANP povečuje hitrost glomerulne filtracije (GFR) in zavira reabsorpcijo natrija v proksimalnem tubulu ter povečuje izločanje vode in natrija.

1. Hipernatriemija

Hipernatriemija je stanje povečane serumske koncentracije natrija nad 145 mmol/L. Vedno jo spremlja hiperosmolalnost plazme. Večinoma odraža relativno pomanjkanje vode glede na natrij, redkeje je povzročena s presežkom natrija zaradi obremenitve oz. povečanega vnosa. Hipernatriemija povzroči osmotski prehod vode iz ICF v ECF in privede do znotrajcelične dehidracije. Proti hipernatriemiji delujeta dva glavna mehanizma: žeja in koncentriranje urina. Slednje poteka pod vplivom ADH, ki se začne sproščati že preden se pojavi žeja. Hipernatriemija se najpogosteje pojavi pri bolnikih, ki imajo nezadosten vnos vode iz različnih razlogov.

Simptomi in znaki hipernatriemije so neznčilni, najpogosteje se kažejo kot različne motnje delovanja CŽS (otopelost, slabotnost, encefalopatija, razdražljivost, delirij, hiperrefleksija, krči, koma in smrt). Običajno se pojavijo pri koncentraciji natrija v serumu nad 155 mmol/L oz. osmolalnosti seruma >330 mOsm/kg. Pri budnih bolnikih jih spremlja žeja. Zaradi osmotskega gradienta pride do premika vode iz možganskih celic v plazmo in zmanjšanja prostornine (dehidracije) nevronov. Lahko pride do trganja možganskih žil in subarahnoidne ali znotrajmožganske krvavitve. Možgani se na osmotske spremembe akutno prilagodijo z zadrževanjem elektrolitov v nevronih in kronično z akumulacijo ti. idiogenih osmolov (inozitol, aminokislina), ki dvignejo znotrajcelično osmolalnost in se zoperstavijo nevronski dehidraciji. Prisotnost idiogenih osmolov predstavlja tveganje za nastanek možganskega edema pri zdravljenju hipernatriemije.

Pri bolniku s hipernatriemijo je treba oceniti volumski status, določiti osmolalnost seruma in urina ter koncentracijo natrija v urinu. Koncentracije elektrolitov v urinu so lahko zavajajoče ob sočasnem zdravljenju z diuretiki. Glede na volumski status bolnika je lahko hipernatriemija hipovolemična, euvoemična ali hipervolemična.

Pri hipovolemični hipernatriemiji gre za ti. hipotonične izgube oz. izgube tekočin z vsebnostjo natrija pomembno nižjo od serumske. Zaradi tega sta praviloma zmanjšani TBW in celotna količina natrija v telesu ter ECV. Lahko jo povzročijo ledvične ali ekstra-renalne izgube vode. Za ledvično izgubo hipotoničnih tekočin je značilna koncentracija natrija v urinu >20 mmol/L. Osmolalnost urina je večinoma 300-600 mOsm/kg, diureze so praviloma visoke. Najpogosteje gre za osmotsko diurezo (manitol, glukoza, sečnina, hrana z visoko vsebnostjo beljakovin), uporabo diuretikov Henlejeve zanke (povzročajo relativno večjo izgubo vode kakor natrija), poobstruktivno diurezo ali diurezo po akutni ledvični okvari. Pri ekstra-renalni hipovolemiji gre za izgube tekočin iz prebavil (bruhanje, driska, NG sukcija, enterokutane fistule) ali preko kože (potenje, vročina s povečano *perspiratio insensibilis*, opekline). Za ta stanja je značilna koncentracija natrija v seču <20 mmol/L, osmolalnost urina >600 mOsm/L in ponavadi nizke diureze, kar govori o ohranjeni sekreciji ADH in normalnem odgovoru ledvic nanj.

Za euvolemično hipernatriemijo je značilno znižanje TBW in normalna količina natrija v telesu ter normalen ECV. Skoraj vedno gre za ledvične izgube vode, tipičen predstavnik je *diabetes insipidus* (DI). Značilni sta osmolalnost urina nižja od osmolalnosti seruma in poliurija, tudi relativna gostota (specifična teža) urina je tipično <1.005 . Za centralni DI je značilno pomanjkanje ADH in posledično izločanje čiste vode skozi ledvice. Pojavi se pri poškodbah glave, hipofize, možganskih tumorjih, okužbah CŽS, po nevrokirurških posegih, intrakranialnih krvavitvah in možganski smrti. Terapija izbire je dezmozpresin (DDAVP). Pri nefrogenem DI pa je moten odgovor ledvic na ADH. Pojavlja se pri uporabi določenih zdravil (litij, demeklociklin, amfotericin B, foskarnet), hiperkalcemiji, hipokaliemiji, KLB. Nefrogeni DI ni odziven na zdravljenje z DDAVP, lahko so učinkoviti tiazidni diuretiki. Ekstra-renalne izgube so redki vzroki euvolemične hipernatriemije. Takrat je osmolalnost urina višja od osmolalnosti plazme in je večinoma >600 mOsm/kg, diureze pa so nizke ali normalne. Lahko se pojavi pri povečanju *perspiratio insensibilis*, posebej če so izgube nadomeščane s tekočinami, ki imajo osmolalnost višjo od osmolalnosti izgub ali če je nadomeščanje izgub le delno. Še redkeje se pojavi ti. esencialna hipernatriemija: pri bolnikih, ki so euvolemični, imajo pa osmoreceptorje ponastavljene na višjo bazalno osmolalnost.

Pri hipervolemični hipernatriemiji je TBW normalna ali celo znižana, celotna količina natrija v telesu pa je povečana, prav tako je povečan ECV. Bolniki imajo klinične znake hipervolemije, koncentracija natrija v urinu je >20 mmol/L. Pogosti vzroki so intravenske infuzije hipertoničnih raztopin NaCl, NaHCO_3 (prebitek hipertonične tekočine) ali povečan vnos soli per os. Redkeje je vzrok primarni hiperaldosteronizem oz. presežek mineralokortikoidov, takrat je koncentracija natrija v urinu <20 mmol/L.

Pri zdravljenju hipernatriemije ukrepamo glede na volumski status bolnika, vzrok in hitrost nastanka motnje. Pri bolnikih, ki so hipovolemični izračunamo primanjkljaj vode:

$$\text{Primanjkljaj vode} = \text{TBW} \cdot ([\text{Na}^+]_s / 140 - 1) = \text{TBW} \cdot ([\text{Na}^+]_s - 140) / 140$$

kjer so: TBW-celotna telesna voda (za moške 0,6·TM; za ženske 0,5·TM), $[\text{Na}^+]_s$ -koncentracija natrija v serumu, 140-normalna (želena) koncentracija natrija.

Polovico izračunane količine tekočin bolnik prejme v 24 urah, preostanek pa v 48-72 urah odvisno od prisotnosti simptomov in trajanja hipernatriemije (akutna <48 ur, ali kronična >48 ur). Akutno, simptomatsko hipernatriemijo korigiramo nekoliko hitreje kot kronično, asimptomatsko. Zgornja formula ocenjuje le trenutno stanje, zato je pri zdravljenju treba upoštevati tudi volumen tekočine, ki ga bolnik med tem dodatno zgublja (iz prebavil, s perspiracijo, diurezo) in ga dodati k izračunanemu volumnu primanjkljaja. Vsekakor ne smemo zniževati serumskega natrija hitreje kot 0,5 mmol/L/h oz. 10-12 mmol/L/24h. Zaradi tega so potrebne pogoste kontrole natriemije med korekcijo. Prehitra korekcija lahko privede do možganskega edema. Pri bolnikih, ki so hemodinamsko pomembno hipovolemični sprva nadomestimo znotrajšilni deficit z izotoničnimi tekočinami (0,9% NaCl, balansirani kristaloidi), šele nato nadomeščamo primanjkljaj proste vode s hipotoničnimi raztopinami po zgornji formuli. Od hipotoničnih raztopin lahko uporabimo 0,45% NaCl ali 5% glukozo glede na hitrost upada koncentracije natrija v serumu in naravo izgub (hipotonične izgube oz. čista voda). Najvarnejše je dajanje čiste vode enteralno, če ni kontraindikacij.

Bolniki z euvolemično hipernatriemijo običajno potrebujejo le nadomeščanje vode, oralno ali intravensko s 5% glukozo. Če gre za centralni DI, je terapija izbire DDAVP intranazalno ali parenteralno. Pri bolnikih s poškodbo glave oz. povišanim ICP se izogibamo uporabi intravenskih hipotoničnih raztopin zaradi negativnega vpliva na možganski edem in ICP. Pri nefrogenem DI lahko uporabimo tiazidne diuretike, ki v tem primeru zmanjšajo diureze zaradi volumske deplecije in zmanjšane dostave soli in vode v distalni tubul in zbiralce.

Pri bolnikih s hipervolemično hipernatriemijo je glavni ukrep zmanjšanje vnosa natrija in uporaba diuretika za izločanje soli in zmanjšanje edemov. Če ledvična funkcija ni zelo okrnjena, so lahko koristni tiazidni diuretiki, saj povzročajo relativno večje izločanje natrija kakor vode. Diuretiki Henlejeve zanke sprožijo obilno izločanje vode (poleg soli). Za učinkovito korekcijo hipernatriemije je v tem primeru potrebno delno nadomeščanje izgub vode s 5% glukozo intravensko ali vodo per os. V primeru oligoanurične ledvične odpovedi je potrebno dializno zdravljenje.

2. Hiponatriemija

Hiponatriemija pomeni serumsko koncentracijo natrija pod 135 mmol/L. Gre za najpogostejšo elektrolitsko motnjo. Hiponatriemija odraža relativen prebitek vode glede na natrij v ECF, večinoma zaradi nezmožnosti ledvic, da izločijo tekočino. Zaradi tega pravo hiponatriemijo vedno spremljata hipoosmolalnost plazme (pod 280 mOsm/kg) in povečanje ICV. V normalnih razmerah izločanje ADH preneha, ko upade osmolalnost plazme pod 275 mOsm/kg. Takrat normalno delujoče ledvice izločajo maksimalno diluiran urin z osmolalnostjo pod 100 mOsm/kg. Vzrok za hiponatriemijo je le redkokdaj tako velik vnos tekočine, da je ledvice ne morejo izločiti. Do tega lahko pride pri polidipsiji ali ledvični okvari. Najpogostejši vzrok za zmanjšano izločanje vode kljub hipoosmolalnosti plazme je povečano izločanje ADH zaradi neosmotskih vzrokov (zmanjšana efektivna arterijska cirkulirajoča prostornina pri srčnem popuščanju, cirozi jeter, slabost, bolečine, nekatera zdravila). Na zmanjšanje izločanja proste vode pri hipoosmolalnosti plazme in neosmotsko sekrecijo ADH kaže neustrezno visoka osmolalnost urina (>100 mOsm/kg). Še redkeje je lahko vzrok hiponatriemije izguba soli večja od izgube vode (hipertonične izgube skozi GIT ali ledvice).

Klinična slika hiponatriemije je nespecifična. Simptomi in znaki so posledica osmotskega premika vode iz ECF v celice. Najbolj prizadet organ so možgani, saj pride do razvoja možganskega edema s povišanjem ICP. Pojavijo se slabost, bruhanje, zmedenost, krči, sledi lahko koma z zastojem dihanja. Resnost klinične slike je odvisna od hitrosti nastanka hiponatriemije: pri akutni (<48 ur) se lahko klinična slika razvije že pri natriemiji <130 mmol/L, pri kronični (>48 ur) se običajno razvije šele pri natriemiji <125 mmol/L. Pri kronični hiponatriemiji nevroni preprečijo osmotski edem z izločanjem topljencev (natrija, kalija, inozitola, fosfokreatina, aminokislin) v okolico. Za hiponatriemijo so še posebej občutljive ženske med menstruacijo, majhni otroci, starejše ženske na terapiji s tiazidnimi diuretiki in duševni bolniki s polidipsijo.

Tako kot pri hipernatriemiji moramo pri vsakem bolniku določiti volumski status, osmolalnost seruma in urina in koncentracijo elektrolitov v urinu. Koncentracija elektrolitov v urinu je lahko zavajajoča ob zdravljenju z diuretiki. Glede na volumski status je lahko hiponatriemija hipovolemična, euvolemična ali hipervolemična. Pri pravi hiponatriemiji je osmolalnost plazme vedno pod 280 mOsm/kg.

Če je osmolalnost plazme normalna, gre za ti. pseudohiponatriemijo. Pojavi se pri hudi hiperproteinemiji ali hiperlipidemiji. Natrij je raztopljen v vodni fazi plazme, ki normalno predstavlja 93% njenega volumna. Preostalih 7% plazemske prostornine normalno zasedejo beljakovine in lipidi. Pri uporabi določenih tehnik laboratorijskega določanja koncentracije natrija (plamenska fotometrija) je le ta izražena na celotno prostornino plazme (voda+lipidi+proteini). V primeru normalne koncentracije plazemskih beljakovin in lipidov razlika ni pomembna. V primeru hude

hiperproteinemije/hiperlipidemije bo natriemija znižana (umetno, lažno), saj je koncentracija natrija izražena na celoten volumen plazme, ne samo na plazemsko vodo v kateri je raztopljen. Če za določanje uporabimo direktno potenciometrijo (z ion-selektivno elektrodo), ki meri koncentracijo natrija le v vodni fazi plazme, bo koncentracija natrija v takšnih primerih normalna. Ne glede na laboratorijsko tehniko bo osmolalnost seruma vedno znižana v primeru prave hiponatriemije oz. normalna osmolalnost plazme govori v prid psevdohiponatriemiji (proti diagnozi prave hiponatriemije). Psevdohiponatriemija povzročena s hiperlipidemijo/hiperproteinemijo je asimptomatska in ne potrebuje korekcije. Obstaja tudi ti. translokacijska hiponatriemija. V tem primeru je izmerjena osmolalnost plazme zvišana kljub hiponatriemiji. Pojavi se, če so v ECF prisotni osmotsko aktivni topljenci, ki ne morejo preiti v celice. Tipičen primer je huda hiperglikemija, ko zaradi insulinopenije glukoza ostaja v ECF in povzroča osmotski premik vode iz ICF v plazmo, celično dehidracijo in dilucijo plazemskega natrija. Natrij upade približno 1 mmol/L za vsake 3 mmol/L glukoze nad normalno vrednostjo. Podoben scenarij je možen pri intravenski aplikaciji manitola. Posebna entiteta je hiponatriemija po TURP, če pride do prehoda glicina iz irigacijske tekočine v kri. Osmolalnost seruma je lahko normalna, zvišana ali znižana (odvisno od količine vode, ki se absorbira v kri poleg glicina).

Pri hipovolemični hiponatriemiji je prisotno pomanjkanje natrija in vode v telesu, pri čemer je deficit natrija večji od deficita vode. Zaradi hipovolemije pride do neosmotskega izločanja ADH, ki zadržuje vodo v telesu kljub hipoosmolalnosti plazme. Rezultat je večja izguba natrija kakor vode. Če je koncentracija natrija v urinu <20 mmol/L, gre za ekstra-renalne izgube natrija (in vode) značilne za bruhanje, drisko, izgube v ti. tretji prostor, opekline, redkeje pri profuznem znojenju. Med bruhanjem nastane presnovna alkalozna, zato se poveča izločanje HCO_3^- v urinu. Ker velja načelo električne nevtralnosti, bikarbonat v urinu spremlja tudi natrij. V tem primeru je lahko koncentracija natrija v urinu >20 mmol/L kljub hipovolemiji. Takrat si lahko pomagamo z določanjem kloridov v urinu: pri bruhanju bo le ta <10 mmol/L. Če je koncentracija natrija v urinu >20 mmol/L, gre za ledvične izgube natrija (in v manjši meri vode). Tipično se pojavi pri uporabi diuretikov (Henlejeve zanke, tiazidov) ali pri pomanjkanju mineralokortikoidov. Ob jemanju diuretikov je povečano tudi izločanje kalija v urinu, pri deficitu mineralokortikoidov pa je izločanje kalija majhno. Osmotska diureza se pojavi pri izločanju topljencev z urinom, kot so glukoza, sečnina ali manitol. Zmanjšano reabsorpcijo vode v tubulu (povečano izločanje) zaradi osmotsko aktivnih topljencev spremlja tudi zmanjšana reabsorpcija natrija in njegovo povečano izločanje. Ledvične izgube so možne tudi pri bolnikih z napredovalo KLB znano kot nefropatija z izgubljanjem soli ali pri ledvični tubularni acidozi (ang. *renal tubular acidosis*, RTA). Možgansko izgubljanje soli (ang. *cerebral salt wasting*, CSW) se pojavi pri nekaterih boleznih in poškodbah CŽS, najpogosteje pri SAH in možganskih tumorjih. Osnovna motnja je povečano izločanje natrija z urinom, ki privede do izgube vode in hipovolemije, kar sproži neosmotsko sekrecijo ADH in dodatno poslabša hiponatriemijo.

Euvolemična hiponatriemija je najpogostejša oblika hiponatriemije pri hospitaliziranih. Bolniki dejansko niso povsem euvolemični, ampak blago hipervolemični, vendar se tega ne da klinično ugotoviti. Najpogostejši vzrok te oblike hipernatriemije je sindrom neustreznega izločanja ADH (ang. *SIADH*). Značilni so: osmolalnost seruma <275 mOsm/kg in neustrezno visoka osmolalnost urina >100 mOsm/kg ter koncentracija natrija v urinu več kot 20-40 mmol/L (vse omenjeno brez nedavne uporabe diuretikov), normalno acidobazno stanje, euvolemija, odsotnost insuficience nadledvičnic, ščitnice, ledvic in ponavadi nizka koncentracija serumskega urata. Do SIADH lahko privedejo možganske krvavitve/ishemije, možganski tumorji, bolečina, okužbe (pljučnica, meningitis, KOPB), poškodbe in številna zdravila (antipsihotiki, antidepresivi, antiepileptiki, NSAR, paracetamol, opioidi). Lahko pride do ektopične sekrecije ADH ali snovi podobnih ADH, predvsem pri različnih tumorjih, tipičen predstavnik je drobnocelični pljučni rak. Euvolemično hiponatriemijo povzroča tudi pomanjkanje glukokortikoidov in mineralokortikoidov pri odpovedi nadledvičnic in hipotirozi. V teh primerih pride do neosmotskega izločanja ADH zaradi zmanjšanja minutnega volumna srca, ne gre pa za SIADH, saj za diagnozo SIADH mora biti izključena bolezen ščitnice in nadledvičnic. Pri adrenalni insuficienci ali hipotirozi je koncentracija natrija v urinu >20 mmol/L. Pri primarni (psihogeni) polidipsiji oz. zastrupitvi z vodo je osmolalnost urina pod 100 mOsm/kg, koncentracija natrija v urinu je pod 20 mmol/L. Odziv organizma je ustrezen, izločanje ADH je suprimirano, hiponatriemija je posledica nezmožnosti ledvic, da izločijo ogromno količino vode, ki jo bolnik zaužije. Pooperacijska hiponatriemija nastane kot posledica infuzije hipotoničnih raztopin po operaciji ali celo izotoničnih med sočasnim učinkovanjem ADH, ki se sprošča zaradi operativnega stresa in zdravil. Prav tako se lahko razvije pri bolnikih, če izotonične izgube nadomeščamo s hipotoničnimi tekočinami. Ponastavljeni osmostat je izjemno redko stanje, ki se pojavi pri nosečnicah, podhranjenosti, določenih malignomih in nevroloških obolenjih. V tem primeru je znižan »set-point« za plazemsko osmolalnost, zato pride do izločanja ADH in žeje pri nenormalno nizkih koncentracijah serumskega natrija. Takšni bolniki normalno redčijo urin pri obremenitvi z vodo in ga normalno koncentrirajo med testom žejanja.

Pri hipervolemični hiponatriemiji je povečana celotna količina vode in natrija v telesu, vendar je bolj povečana količina vode kakor natrija. Lahko se pojavi pri srčnem popuščanju, jetrni cirozi, nefrotskem sindromu ali napredovali KLB. Pri srčnem popuščanju, cirozi in nefrotskem sindromu je hipervolemija posledica povečanega zadrževanja vode ob izločanju ADH zaradi zmanjšanega efektivnega arterijskega cirkulirajočega volumna prek baroreceptorskega mehanizma. Pride tudi do aktivacije RAAS (sekundarni hiperaldosteronizem) in izločanja kateholaminov, zmanjšanja GFR in povečane reabsorpcije vode. Koncentracija natrija v urinu je <20 mmol/L. Bolniki z napredovalo KLB imajo povečano frakcijsko izločanje natrija (FENa) in koncentracijo natrija v urinu >20 mmol/L. Pri upadu GFR kljub maksimalni zavori izločanja ADH ne morejo izločiti zadostno količino čiste vode oz. pride do hiponatriemije, ko pitje preseže zmožnosti izločanja vode.

Pri zdravljenju hiponatriemije upoštevamo hitrost nastanka (akutna <48 ur, kronična >48 ur), prisotnost simptomov in volumski status bolnika. Akutno simptomatsko hiponatriemijo popravljamo hitro, saj bolnika ogroža možganski edem. Bolniku intravensko apliciramo hipertonično raztopino NaCl (3% ali v naših pogojih večinoma 1M NaCl=5,85% NaCl). Če bolnik ni hipovolemičen, lahko previdno uporabimo še diuretik Henlejeve zanke, saj pospeši izločanje proste vode. Na splošno velja pravilo, da mora imeti uporabljena raztopina natrija večjo vsebnost natrija in osmolalnost kot urin, ki ga bolnik izloča. 3% raztopina NaCl vsebuje 513 mmol Na⁺/L, enomolarna (1M NaCl) pa 1000 mmol Na⁺/L. Količino natrija, ki ga moramo nadomestiti izračunamo z enačbo:

$$\text{Primanjkljaj natrija (mmol)} = \text{TBW} \cdot (\text{želena } [\text{Na}^+]_s - \text{trenutna } [\text{Na}^+]_s)$$

kjer so: TBW-celotna telesna voda (za moške 0,6·TM; za ženske 0,5·TM), [Na⁺]_s-koncentracija natrija v serumu. Če za korekcijo uporabimo 1M NaCl, potreben volumen je enak izračunani potrebi po natriju v mmol (100 mL 1M NaCl vsebuje 100 mmol Na⁺).

Izjemno je pomembno, da začetno želeno koncentracijo natrija ne zastavimo previsoko oz. na začetku zdravljenja si ne želimo prehitre normalizacije. Za odpravljanje simptomatike večinoma zadošča natriemija 125-130 mmol/L. Serumsko koncentracijo natrija pri simptomatskem bolniku popravljamo s hitrostjo 1-2 mmol/L/h dokler simptomi in znaki ne izzvenijo. V primeru krčev ali kome lahko v prvi uri dvignemo koncentracijo natrija v serumu za 5 mmol/L. V fazi hitre poprave kontroliramo serumsko koncentracijo natrija vsako uro. Takoj ko znaki hiponatriemije izzvenijo, korekcijo upočasnimo. Porast natrija v serumu naj ne bo večji od 0,5 mmol/L/h oz. 10 mmol/L/24h ali 18 mmol/L/48h. Če ta porast presežemo, bolniku grozi nastanek sindroma osmotske demielinizacije (centralna mielinoliza ponsa), pri kateri pride do propada oligodendrocitov in mielina v ponsu, bazalnih ganglijah in drugje po CŽS. Razvije se encefalopatija z motnjami zavesti, možganskih živcev vse do tetraplegije in smrti. Podobna pravila veljajo za popravo kronične simptomatske hiponatriemije. Za natančnejšo korekcijo je treba določiti koncentracijo natrija v urinu in ga pri velikih ledvičnih izgubah nadomeščati v toliko večji količini, kolikor se ga je izločilo. V izogib napakam moramo pogosto (vsakih nekaj ur) preverjati serumsko koncentracijo natrija med korekcijo.

Kronične asimptomatske hiponatriemije ne korigiramo z infuzijo hipertonične raztopine NaCl. Način poprave je odvisen od stanja volemije. Pri hipovolemični hiponatriemiji zadošča povečanje ECV z infuzijo 0,9% NaCl, kar ustavi nadaljnje izločanje ADH in pripomore k spontanemu popravljanju hiponatriemije. Včasih moramo zaradi preprečevanja prehitre poprave prehodno uporabiti raztopino 0,45% NaCl ali celo 5% glukoze. Pri hipervolemični hiponatriemiji moramo zdraviti bolezen, ki jo je povzročila. Pri srčnem popuščanju, cirozi ali nefrotskem sindromu omejimo vnos natrija in vode in vzdržujemo negativno tekočinsko bilanco s pomočjo diuretikov. Od diuretikov uporabljamo diuretike

zanke in spironolakton, tiazidi so kontraindicirani, saj poslabšajo hiponatriemijo. Pri zdravljenju bolnikov s SIADH in drugimi euvolemičnimi hiponatriemijami omejimo vnos tekočine (največ 1L/24h), povečamo izločanje proste vode z dodatnim vnosom topljencev (dosoljevanje hrane 2-3 g in beljakovinsko prehrano) in izjemoma dodamo diuretik Henlejeve zanke, ki izloči prosto vodo iz telesa. V zadnjem času so se pojavili selektivni antagonisti vazopresinskih receptorjev (»vaptani«), konivaptan in tolvaptan, ki povzročajo selektivno diurezo vode, ne da bi vplivali na natriurezo. Njihovo mesto pri zdravljenju hiponatriemije kritično bolnih ni še povsem jasno.

MOTNJE PRESNOVE KALIJA

Kalij je glavni znotrajcelični kation (s koncentracijo v celicah 140-150 mmol/L) in ima pomembno vlogo pri sintezi beljakovin, acidobaznem ravnovesju in vzdrževanju osmolalnosti ICF. Čeprav so zunajcelične koncentracije kalija nizke, so pomembne za vzdrževanje membranskih potencialov in acidobaznega ravnovesja plazme. Porazdelitev kalija med ICF in ECF je posledica delovanja $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -ATP-aze v celični membrani, ki premika kalij v celice. Acidoza povzroči premik K^+ iz celic v ECF, alkaloz pa premik iz ECF v celice. Oboje je pogojeno z izmenjavo K^+ in H^+ ionov preko celične membrane. Insulin prek aktivacije Na^+/K^+ -ATP-aze povzroči premik kalija iz ECF v ICF, podobno naredijo kateholamini prek aktivacije β_2 -adrenergičnih receptorjev. Stimulacija α -adrenergičnih receptorjev pa privede do premika K^+ iz ICF v ECF. Akutni porast plazemske osmolalnosti lahko privede do porasta serumskega kalija zaradi osmotskega premika vode iz ICF v ECF in hkratnega prehoda K^+ iz celic v ECF (ti. vlek topila, ang. *solvent drag*). Vnos kalija znaša 50-150 mmol/dan, potreba po kaliju pa je okoli 1 mmol/kg/24h. Serumska koncentracija kalija je odvisna od vnosa, premikov med ICF in ECF, ledvičnega izločanja in ekstra-renalnih izgub (večinoma iz GIT-a). Glavni mehanizem izločanja kalija je preko ledvic (5-300 mmol/dan glede na vnos), preko stolice (5-10 mmol/dan) in znoja (0-10 mmol/dan) so izgube majhne. Večina kalija filtriranega v glomerulih se reabsorbira v proksimalnih tubulih in Henlejevi zanki ne glede na njegovo plazemsko koncentracijo, nato se le ta uravnava s sekrecijo K^+ v distalni tubul in zbiralce. Sekrecijo kontrolira aldosteron, ki spodbuja izločanje K^+ in H^+ ter zadrževanje Na^+ in vode. Izločanje aldosterona hiperkaliemija spodbuja, hipokaliemija pa zavira. Visoki tubularni pretoki (npr. zaradi osmotske diureze) tudi povečajo izločanje kalija z vzdrževanjem visokega kapilarno-tubularnega gradienta kalija in obratno: zmanjšana hitrost tubularnega pretoka vodi v povečano koncentracijo K^+ v tubularni tekočini, zmanjša gradient za sekrecijo kalija in posledično tudi njegovo ledvično izločanje. Mehanizmi zadrževanja kalija v telesu pri zmanjšanem vnosu so manj učinkoviti kakor pri natriju, zato tudi v primeru deplecije, ledvične izgube znašajo vsaj 5-10 mmol/dan. V organizmu se nahaja približno 3500 mmol kalija, od tega samo 2% v ECF oz. 0,4% v plazmi. Zaradi tega je plazemska koncentracija kalija slab kazalnik celotne količine kalija v telesu. Znižanje serumske koncentracije kalija za 1 mmol/L kaže na primanjkljaj kalija 200-400 mmol, pri hiperkaliemiji pa porast kalija za 1 mmol/L nad zgornjo

referenčno mejo označuje presežek kalija 100-200 mmol. Normalna serumska koncentracija kalija je 3,5-5,0 mmol/L.

1. Hiperkaliemija

Hiperkaliemija je stanje povečane serumske koncentracije kalija nad 5,0-5,5 mmol/L. Poleg prave hiperkaliemije obstaja tudi lažna (psevdohiperkaliemija). Povzroči jo lahko mehanska hemoliza vzorca krvi (med odvzemom ali po odvzemu), huda levkocitoza ali trombocitoza (zaradi prehoda K^+ iz celic v plazmo/serum). Prava hiperkaliemija je povzročena z masivnim premikom K^+ iz ICF v ECF ali s pozitivno bilanco kalija. Slednja je najpogosteje posledica zmanjšane izločanja K^+ skozi ledvice. Najpogostejši vzroki so prikazani v tabeli 1:

Tabela 1. Vzroki hiperkaliemije

Skupina vzrokov	Primeri
<i>Povečan vnos K^+</i>	Kalijevi suplementi, dieta, transfuzija KE, zdravila z visoko vsebnostjo K^+
<i>Zmanjšano izločanje K^+</i>	ALO, napredovala KLB, hipoaldosteronizem (pri Mb. Addison ali hiporeninski hipoaldosteronizem ti. RTA tip 4), zdravila (spironolakton, eplerenon, zaviralci ACE, ARB-sartani, NSAR, amilorid, triamteren, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin, heparin, pentamidin), ledvične tubulopatije
<i>Premik K^+ iz ICF v ECF</i>	Hiperglikemija, druga hiperosmolalnost plazme, metabolna acidoza, zdravila (β -blokerji, α -agonisti, digoksin, sukcinilholin), stradanje, rabdomioliza, crush-sindrom, masivna hemoliza, sindrom lize tumorjev, periodična hiperkaliemična paraliza

V klinični sliki se lahko pojavi mišična oslabelost vse do flacidne paralize, parestezije, ugasli kitni refleksi, vendar lahko poteka ogrožajoča hiperkaliemija povsem brez simptomov. Lahko se razvije presnovna acidoza zaradi zmanjšane ledvične sinteze NH_4^+ in povečane ledvične retence H^+ ob hiperkaliemiji (reabsorpcija H^+ in sekrecija K^+ v tubulih). Najnevarnejši pojav pri hiperkaliemiji so aritmije, ki jim lahko sledi srčni zastoj. V EKG-ju se pojavijo: visoki, šotorasti T valovi, znižani ali odsotni P valovi in podaljšanje PQ dobe, skrajšanje QT dobe, ST denivelacija, široki QRS kompleksi, združitev S in T valov (sinusoidna krivulja), nato sledi srčni zastoj, ki je lahko po tipu VT brez pulza, VF ali PEA in na koncu asistolija. Negativen vpliv hiperkaliemije na srce potencirajo hiponatriemija, hipokalciemija in

acidoza. Serumski $K^+ > 6,5$ mmol/L ali pojav EKG sprememb tudi pri nižjih vrednostih K^+ predstavlja ogrožajočo hiperkaliemijo, ki zahteva nujno ukrepanje.

Če je koncentracija kalija $< 6,0$ mmol/L in v EKG-ju ni sprememb, za zdravljenje večinoma zadoščata odpravljanje vzroka hiperkaliemije in preprečevanje ponovitve. Zmanjšamo vnos kalija in ukinemo zdravila, ki lahko privedejo do hiperkaliemije. V primeru hipoaldosteronizma nadomeščamo mineralokortikoide. Izločanje K^+ lahko pospešimo z diuretiki zanke, kationskimi izmenjevalnimi smolami (polistirensulfonat-Sorbisterit®) ali v zadnjem času z natrijevim cirkonijevim ciklosilikatom (Lokelma®). Izmenjevalne smole, sicer redko, lahko povzročijo intestinalno nekrozo ali obstrukcijo. Če je bolnik oligo-anuričen, je indicirano nadomestno ledvično zdravljenje. Če ni jasen mehanizem nastanka hiperkaliemije, si lahko pomagamo s koncentracijo K^+ v urinu: ta je načeloma pod 30 mmol/L, če je vzrok zmanjšano ledvično izločanje K^+ in nad 30 mmol/L, če je vzrok premik K^+ iz celic v ECF.

V primeru serumskega $K^+ 6,0-6,4$ mmol/L brez EKG sprememb, apliciramo terapijo za pomik K^+ v celice: 10 IE kratkodelujočega insulina skupaj s 25 g glukoze (50 mL 50% glukoze) počasi iv (15 minut), lahko dodamo tudi inhalacije salbutamola 10-20 mg. Hkrati izvajamo ukrepe za odstranjevanje K^+ iz telesa, razmislimo o potrebi po hemodializi.

V primeru ogrožajoče hiperkaliemije ($K^+ > 6,5$ mmol/L ali spremembe v EKG) zdravimo v štirih korakih. *Prvi korak* je preprečevanje učinka K^+ na srce z intravensko aplikacijo kalcijevih soli. Apliciramo 10-30 mL 10% Ca glukonata iv ali 3-10 mL 10% $CaCl_2$ v 2-5 min. Kalcij stabilizira membrane in zmanjša verjetnost malignih motenj ritma, ne zniža pa serumske koncentracije K^+ . Učinek je hiter, a traja 30-60 minut. Če pride do ekstrasvazacije, je možen nastanek nekroze tkiva. Z uporabo kalcija smo previdni, če je hiperkaliemija povzročena z akutno zastrupitvijo z digitalisom. *Drugi korak* je terapija, ki bo premaknila K^+ v celice in zmanjšala serumsko koncentracijo K^+ . Uporabimo že opisano kombinacijo kratkodelujočega insulina (10 IE) in glukoze (25 g) iv. Učinek nastopi po 10-30 minutah in traja nekaj ur. Moramo biti pozorni na možnost nastanka hipoglikemije in kontrolirati vrednosti krvnega sladkorja vsako uro do 6 ur po aplikaciji glukoze in insulina. Če ni kontraindikacij, apliciramo tudi salbutamol 10-20 mg v obliki inhalacije. Učinek se pojavi v 30 minutah in traja 2-4 ure. Stranski učinek je tahikardija. Intravenska infuzija natrijevega bikarbonata (50-100 mmol) je indicirana le pri hudi presnovni acidozi ali srčnem zastoju. Bikarbonata ne dajemo na isti intravenski kanal skupaj s kalcijem zaradi precipitacije. *Tretji korak* je odstranjevanje K^+ iz telesa. Če ga izpustimo, bo plazemska koncentracija K^+ po prenehanju delovanja zdravil iz drugega koraka hitro zrasla nazaj. Apliciramo diuretik zanke po potrebi s tekočinami brez K^+ , če je ledvična funkcija zadostno ohranjena, sicer je indicirana hemodializa. Že opisane kationske izmenjevalne smole dajemo skupaj z odvajali, saj na ta način pospešimo njihov prehod v debelo črevo, kjer se veže največ kalija in hkrati preprečimo obstipacijo. Novejše zdravilo,

natrijev cirkonijev ciklosilikat prav tako poveča izločanje kalija v blatu. Četrta korak je opredelitev vzroka hiperkaliemije, njegovo odpravljanje/zdravljenje in preprečevanje ponovitev.

2. Hipokaliemija

Hipokaliemija je stanje znižane koncentracije kalija v serumu pod 3,5 mmol/L. O hudi hipokaliemiji govorimo, kadar je serumska koncentracija kalija pod 2,5 mmol/L. Najpogostejši vzroki so prikazani v tabeli 2:

Tabela 2. Vzroki hipokaliemije

Skupina vzrokov	Primeri
<i>Povečano ledvično izločanje</i>	Diuretiki (Henlejeve zanke, tiazidi, acetazolamid), osmotska diureza (glukozurija), hipomagneziemija, hiperaldosteronizem (1°: Connov in Cushingov sindrom; 2°: jetrna ciroza, srčno popuščanje, nefrotski sindrom), presežek renina (renovaskularna hipertenzija, stenoza renalne arterije), zdravila z mineralokortikoidnim delovanjem (kortikosteroidi, fludrokortizon, karbenoksolon), ledvične bolezni (RTA tip 1 in 2, tubulopatije, Liddlov. Bartterjev in Gitelmanov sindrom), poliurična faza ALO, amfotericin B, penicilini, aminoglikozidi, cisplatin
<i>Izgube iz GIT-a</i>	Bruhanje (predvsem zaradi pridružene hipokloremične presnovne alkaloze, izgube H ⁺ in vode ter zvišanja aldosterona), driska, vilozni adenom, VIPom, fistule, ileostoma, odvajala, NG sukcija
<i>Premik K⁺ iz ECF v ICF</i>	Povečana aktivnost Na ⁺ /K ⁺ -ATP-aze (β-agonisti, metilksantini, insulin), alkalozna, periodična hipokaliemična paraliza, hipotermija, hitra proliferacija celic (limfomi, zdravljenje megaloblastne anemije), tirotoksikoza, <i>refeeding</i> sindrom
<i>Zmanjšan vnos K⁺</i>	Stradanje, anoreksija, nezadosten vnos iv ob karenci

Če etiologija hipokaliemije ni jasna, določamo koncentracijo kalija v urinu. Če je njegova vrednost pod 20 mmol/L, so verjetni neledvični vzroki, pri koncentraciji nad 40 mmol/L so verjetnejši ledvični vzroki. Lahko je v pomoč tudi koncentracija kloridov v urinu. Vrednost pod 25 mmol/L je značilna za

hipovolemična stanja, NG sukucijo, alkalozo, vrednost nad 40 mmol/L pa za učinek diuretikov ali pomanjkanje magnezija.

Blaga hipokaliemija (>3 mmol/L) je večinoma asimptomatska. Od simptomov in znakov se pri hipokaliemiji lahko pojavijo oslabeleost skeletnih mišic vse do paralize in zastoja dihanja, krči v spodnjih okončinah, slabost, obstipacija, paralitični ileus ali retenca urina. Redkeje se pojavijo rabdomioliza, motena toleranca za glukozo in nefrogeni DI. Hipokaliemija povzroča motnje delovanja srca, ki se najprej kažejo v EKG-ju kot znižanje T valov, pojav U vala, spremembe ST segmenta, podaljšanje PQ in QT dobe, pojav motenj ritma in prevajanja. Motnje ritma so posebej pogoste pri bolnikih s srčnimi boleznimi ali na terapiji z digoksinom. Pri kaliemiji pod 3 mmol/L se lahko pojavijo prekatne motnje ritma in srčni zastoj (PEA, VF/VT brez pulza, asistolija). Hipokaliemijo pogosto spremljata povečana ledvična sinteza NH_4^+ in povečana reabsorpcija HCO_3^- , kar lahko vodi v presnovno alkalozo. Prolongirana hipokaliemija lahko privede do nepovratne okvare distalnih tubulov in izgube koncentracijske sposobnosti (poliurije).

Pri zdravljenju hipokaliemije vzrok odpravimo z etiološkim zdravljenjem, če je to na voljo. Npr. pri stanjih z znižanim efektivnim cirkulirajočim volumnom in sekundarnim hiperaldosteronizmom optimizacija volumna prekine patofiziološki mehanizem odgovoren za vztrajanje hipokaliemije, prav tako vzročno zdravljenje primarnega hiperaldosteronizma ali korekcija alkaloze. Kalij nadomeščamo v obliki različnih soli, ki jih apliciramo enteralno ali intravensko. Enteralna (per os ali po sondi) korekcija hipokaliemije je varnejša, saj lahko hiter dvig serumskega K^+ povzroča motnje srčnega ritma ali prevajanja. Količino kalija potrebno za korekcijo je težko določiti zaradi zgoraj opisanih odnosov med kaliemijo in telesnimi zalogami kalija. Zato je varneje dodajati kalij v več manjših odmerkih in pogosto preverjati serumsko koncentracijo. Za nadomeščanje imamo na voljo več kalijevih soli: kalijev klorid (še posebej primeren, če je hkrati prisotna presnovna alkalozna), kalijev citrat (ob sočasni presnovni acidozi, saj se citrat presnavlja do bikarbonata) in kalijev fosfat (ob sočasni hipofosfatemiji). Posamezni peroralni odmerki naj ne bi presegali 40 mmol, lahko se jih po potrebi ponovi na 6 ur. Intravensko kalij lahko nadomeščamo s hitrostjo 10-20 mmol/h, ob tem izvajamo EKG monitoring. V primeru hude hipokaliemije (pod 2 mmol/L) ali motenj ritma lahko prehodno nadomeščamo hitreje (do 40 mmol/h). Med posameznimi odmerki, ki ponavadi znašajo 20-40 mmol obvezno kontroliramo serumsko koncentracijo kalija. Za intravensko nadomeščanje imamo na voljo kalijeve koncentrate (1M KCl, 2M KCl 1M kalijev fosfat), ki jih je nujno treba redčiti pred aplikacijo, saj gre za ekstremno hiperosmolalne raztopine (npr. 2M KCl ima osmolalnost 4000 mOsm/kg). Standardni način redčenja je dodajanje 20 mmol kalija v 100 mL 0,9% NaCl. Izogibamo se redčenju kalijevih koncentratov z glukoznimi raztopinami, saj te zmanjšajo učinkovitost zaradi stimulacije izločanja insulina. Optimalen način aplikacije omenjenih raztopin je preko centralnega venskega katetra. Če kalij nadomeščamo na

periferni iv kanal, je maksimalna priporočena koncentracija kalija v raztopini 40 mmol/L (20 mmol K⁺ v 500 mL raztopine), samo nadomeščanje pa mora biti počasno (do 10 mmol/h), sicer hitro pride do flebitisa in obliteracije žile. Hipokaliemijo pogosto spremlja hipomagneziemija, ki poveča ledvično izgubo kalija, zato jo je treba zdraviti, sicer je lahko zdravljenje hipokaliemije neučinkovito. Intravensko nadomeščanje je potrebno pri hipokaliemiji pod 3 mmol/L, simptomatski hipokaliemiji in bolnikih, ki imajo kontraindikacijo za enteralno nadomeščanje (bruhanje, ileus, karenca, razjede želodca itn.).

Zaključek

Motnje ravnovesja elektrolitov so pogoste pri kritično bolnih in lahko privedejo do povečane obolevnosti in umrljivosti. Za izboljšanje izidov zdravljenja je potrebno dobro razumevanje homeostaze tekočin in elektrolitov, fizioloških in patofizioloških mehanizmov, diagnostike in terapije elektrolitskih motenj.

Literatura

1. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press.* 2010; 8(2):72-81
2. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ.* 2002; 166(8):1056-62
3. Kovač D, Kovač J. Motnje elektrolitnega ravnovesja na intenzivnem oddelku. In: Kremžar B, Grosek Š, Voga G, eds. *Intenzivna Medicina: Učbenik.* Ljubljana, Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM), 2019: p.475-493
4. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm,* 2005; 62:1663-82
5. Corwin HL, McIlwaine JK. Disorders of sodium in the critically ill. In: Webb AR, Angus DC, Finfer S, Gattinoni L, Singer M, eds. *Oxford Textbook of Critical Care.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2016: p.1189-91
6. Frise MC, Salmon JB. Disorders of potassium in the critically ill. In: Webb AR, Angus DC, Finfer S, Gattinoni L, Singer M, eds. *Oxford Textbook of Critical Care.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2016: p.1193-96
7. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial,* 2006; 19:496-501

AKUTNA LEDVIČNA OKVARA - kratki pregled za intenzivista

Sergej Godec

Klinični oddelek za anesteziologijo, Oddelek za intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center
Ljubljana

POVZETEK

Akutna ledvična okvara je sindrom in ne bolezen. Prisotna je pri več kot polovici bolnikov, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje. Definicija na podlagi kazalcev ledvične funkcije je pomanjkljiva, zato se iščejo markerji zaznave neposredne tkivne okvare. Za uspešno preprečevanje in obravnavo akutne ledvične odpovedi bo potrebna individualizacija pristopa gleda na specifični fenotip ledvične okvare. V enotah intenzivne terapije je najpomembnejši vzrok za akutno ledvično okvaro sepsa. Zdravljenje je le podporno, vključno z nadomestnim zdravljenjem s hemodializo/hemofiltracijo.

KLJUČNE BESEDE: akutna ledvična okvara, intenzivna terapija, tekočinska optimizacija, patofiziologija, biomarkerji

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) je pri kritično obolelih ali poškodovanih bolnikih pogosta. Incidenca je mnogo višja, kot smo sprva domnevali; dosega preko 50% bolnikov v enotah intenzivne terapije. V kolikor je ALO del multiorganske odpovedi, je tudi umrljivost teh bolnikov preko 50%. Pri posameznikih, ki v sklopu ALO potrebujejo nadomestno zdravljenje s hemodializo/hemofiltracijo, je umrljivost še višja. V zadnjih letih se incidenca ALO progresivno viša; najverjetneje ob vse starejši populaciji, ki je deležna kirurških posegov, širših indikacijah za kirurške posege, in učinkovitejših reanimacijskih postopkih.

ALO je sindrom in ne samostojna bolezen. Najpogosteje se razvije pri sepsi, multiorganski odpovedi, po velikih kirurških posegih (predvsem kardiokirurških), in pri politravmi. Nemalokrat je vzrok tudi iatrogeni, bodisi na račun zdravil ali pa neustrezne tekočinske reanimacije.

DEFINICIJA

V literaturi je obstajalo več deset različnih definicij ALO. Največkrat se uporabljajo RIFLE kriteriji (*ang.* Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease) ter AKIN klasifikacija (*ang.* Acute Kidney Injury Network), ki v študijah nista imeli bistvenih prednosti ena pred drugo. Naposled je leta 2012 mreža KDIGO (*ang.* Kidney Disease Improving Global Outcomes) želela s konsenzom oblikovati tako definicijo in klasifikacijo, ki bi bila bolj občutljiva pri opredeljevanju ALO in bi omogočila poenotenje definicij. Tako KDIGO s standardnimi kriteriji definira ALO kot povišanje kreatinina za več kot 26,5 $\mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) v 48h, povišanje kreatinina za vsaj 1,5x nad bazalni nivo v zadnjih 7 dneh, ali oligurija z manj kot 0,5ml/kg/h urina v zadnjih 6 urah. Bolniki so nadalje kategorizirani v stopnje ledvične odpovedi od 1-3 (tabela 1). Pomembno je torej časovno okno, znotraj katerega govorimo še o akutni ledvični okvari – 7 dni. Po sedmih dneh se zadnje časa uveljavlja izraz »akutna ledvična bolezen« (*ang.* acute kidney disease), ki po 90-dneh preide v kronično ledvično bolezen (KLB).

Stopnja	Serumski kreatinin	Diureza
1	1,5 – 1,9 x nad bazalno vrednostjo <i>ALI</i> (0,3 mg/dL)	< 0,5 ml/kg/h za 6-12h
2	2,0 – 2,9 x nad bazalno vrednostjo	< 0,5 ml/kg/h za 12h
3	3,0 x nad bazalno vrednostjo <i>ALI</i> (4,0 mg/dL) <i>ALI</i> Začetek nadomestnega zdravljenja <i>ALI</i> Pri bolniki pod 18.let starosti ob zmanjšanju eGFR < 35ml/min na 1,73m ²	<0,3 ml/kg/h za 24h <i>ALI</i> anurija 12h

Tabela 1: Definicija in stopnje akutne ledvične okvare po KDIGO kriterijih

VZROKI ALO

Tradicionalno in častitljivo dolgo smo klasificirali ALO v tri konceptualne skupine: pre-renalno azotemijo, intrinzično bolezen ledvic, in post-renalno obstrukcijo odtoka seča. Znotraj te delitve lažje diferenciramo med različnimi vzroki za ALO (tabela 2), vendar se z današnjim poznavanjem patofiziologije in z dokazi podprtih spoznanj vse bolj uveljavlja specifična delitev po sindromih, npr. hepatorenalni, kardiorrenalni, nefrotoksični, s sepsa povezani,...itd.

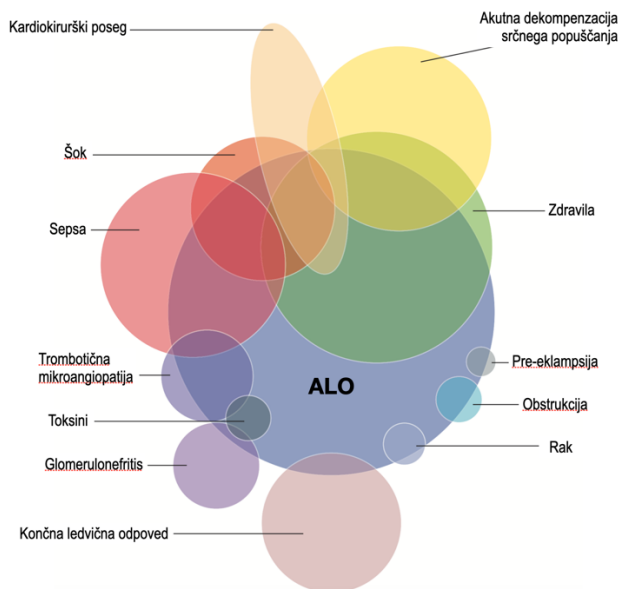
Pre-ledvična ALO	Ledvična ALO	Po-ledvična ALO
Dehidracija	Akutna tubularna poškodba	Obstrukcija iztoka seča:
Krvavitev	Zdravila (pogosto v IT)	ledvični kamni
Odpoved srca	Aminoglikozidi, vankomicin	poškodba
Odpove jeter	Amfotericin B, pentamidin	sečnice/sečevoda
Zožitev ledvične arterije	Kontrastna sredstva	nevraksialna anestezija
Ledvična mikroangiopatija	Bifosfonati	poškodbe hrbtenjače
Vpliv vazoaktivnih zdravil	Cisplatin, ifosfamid, metotreksat	
	Sindrom tumorske lize	
	Multipli mielom	
	Rabdomioliza	
	Tkivna hipoperfuzija, sepsa	
	Akutni intersticijski nefritis	
	Vankomicin, kinoloni, rifampin,	
	sulfonamidi, beta-laktamski	
	antibiotiki, aciklovir	
	NSAID	
	Ifosfamid, karboplatin, tirozin-	
	kinazni inhibitorji	
	Redko: glomerulonefritis, vaskulitis	

Tabela 2: Vzroki ALO po starejši delitvi

ALO je tako le zelo ohlapen izraz za množico sindromov, ki se patofiziološko med seboj bistveno razlikujejo zaradi povsem različnih in številnih faktorjev, ki prispevajo k okvari. Dodatno predstavlja izziv tudi dejstvo, da se posamezni sindromi lahko prekrivajo in/ali obstajajo vzporedno z drugimi

komorbiditetami (slika 1). ALO je lahko tudi sekundarna ob različnih imunsko pogojenih boleznih ledvičnega parenhima (npr. glomerulonefritis) ali neposredne okužbe ledvičnega parenhima (pielonefritis). Poseben sklop predstavljajo tudi žilna obolenja in pa obstrukcija iztočnega trakta.

V intenzivni medicini ima posebno mesto z zdravili povzročena ALO in je razmeroma pogosta tako pri bolnikih, ki so hospitalizirani, kot zdravljenih doma. Mehanizem nefrotoksičnosti je specifičen za posamezno zdravilo. Od drugih splošnih neodvisnih dejavnikov tveganja za razvoj ALO velja omeniti še visoko starost, srčno popuščanje, jetrno odpoved, kronično ledvično odpoved, in anemijo. Prav tako so dejavniki tveganja še okužbe, sepsa, šok, potreba po mehanski ventilaciji in kirurški poseg.



Slika 1: Različni patofiziološki mehanizmi, ki lahko vodijo (ali pa tudi ne) v ALO. Različni mehanizmi se lahko tudi prekrivajo. Površina likov in delež prekrivanja z ALO krogom predstavlja obsežnost problema in frekvenco ALO za vsako od navedenih patoloških stanj. Slikovna aproksimacija je groba. Prilagojeno po: C. Ronco, R. Bellono, JA Kellum. Acute kidney injury. Lancet, 2019.

SEPSA IN ALO

Sepsa je najpogostejši (pre-renalni) vzrok ALO pri kritično bolnih, saj prispeva k več kot 50% ALO v enotah intenzivne terapije. V podskupini bolnikov s sepsa, ki razvijejo ALO, je smrtnost 5x višja. Kljub pogostnosti so patofiziološki mehanizmi, ki do okvare privedejo, še vedno slabo poznani. Večina teorij sloni na živalskih modelih, kar pa se včasih ne prevede v humano medicino. Vsekakor večji živalski modeli kažejo na povečanje pretoka krvi preko ledvic pri po Gramu-negativni bakterijemiji z odsotnostjo histopatoloških sprememb v ledvicah v prvih 48h. Kljub temu se GFR zmanjša. Vzrok je

najverjetneje simultana vazodilatacija eferentne arteriole in znotrajledvični šant, kar ima za posledico preusmeritev povečanega pretoka v korteks ledvice – torej stran od medule. Posledične pride do nezadostne oksigenacije medule.

Pri ljudeh s sepo vemo, da patofiziološki potek ni vedno enak. Razlog so verjetno različni mehanizmi, ki so heterogeno izraženi pri posameznih bolnikih – pomembni so vsaj trije: vnetje, mitohondrijska metabolna disfunkcija in difuzna mikrovaskularna neustreznost pretoka. Možno je tudi, da je ALO zgodnji klinični in biokemijski znak prilagoditvenega odziva tubulnih celic na DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*) in PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*). Obsežna negativna metabolna regulacija tubulnih celic, katere gonilo so disfunkcionalni mitohondriji, favorizira preživetje posamezne celice na račun »ledvične funkcije«.

Dodatno mikrocirkulacijska disfunkcija, ki je za sepo patognomonična, povzroči heterogeni pretok preko ledvic. Pojavijo se področja z nizkim ali odsotnim pretokom, kar povzroči tkivno hipoksijo. Spet druga področja imajo normalen ali celo povečan pretok krvi. Mikrocirkulatorna heterogenost pretoka je neodvisna od skupnega pretoka krvi preko ledvice – ta je lahko celo normalen ali povišan, torej globalno povečanje pretoka ne zagotavlja zadostnosti pretoka preko vseh področji v ledvicah. Pri s sepo povzročeni ALO so histološke najdbe v ledvicah presenetljivo neizrazite – prisotna so področja fokalne poškodbe tubulov, a z minimalno apoptozo celic. Pri sepsi je posebej občutljiva ledvična medula, saj nima lastne dostave krvi, ampak prejema okrog 20% kortikalnega pretoka iz jukstamedularnih eferentnih arteriol.

Dodaten dokaz napačnosti stare domneve modela ALO pri septičnem šoku, da je to homogeno stanje in izraz enega patofiziološkega mehanizma, so relativno neučinkoviti poskusi zdravljenja z optimizacijo hemodinamike, uporabo diuretikov in različni poskusi zmanjševanja oksidativnega stresa. Verjetno bo potrebna subtipizacija ALO pri kritično obolelih, še posebej pa pri septičnem šoku, da bomo z individualizacijo zdravljenja uspešnejši.

ANESTEZIJA, KIRURŠKI POSEG IN ALO

Edinstvena aktivacija simpatičnega sistema in nevrohumoralni odziv ledvic sta iztrazitejša pri ALO. Do aktivacije sistema lahko pripeljejo različni procesi, eden od njih je gotovo stres ob večji kirurški operaciji. Opisan odziv vključuje aktivacijo renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), aktivacijo simpatičnega sistema ledvic, in aktivacijo tubuloglomerulnega povratnega sistema. Podobno

aktivacijo so dosegli v eksperimentalnih modelih splošne anestezije s pomembno zmanjšanim pretokom preko ledvic. Že aplikacija anestetika je bil dovoljšni povod za aktivacijo opisanih sistemov, torej še pred kirurškim rezom.

KARDIORENALNI SINDROM tip 1

Akutna dekompenzacija srčnega popuščanja (kardiorenalni sindrom tip 1) se razvije zaradi stanja zmanjšane minutnega volumna srca, kongestije ledvičnih ven, ali obojega. Oboje namreč lahko vpliva na perfuzijski tlak v ledvicah, dodatno pa perfuzijo zmanjša še okvara avtoregulacije pretoka preko ledvic. Sindrom še dodatno poslabšajo vnetje, nevrohormonska aktivacija, nefrotoksična zdravila ter predhodna KLO.

HEPATORENALNI SINDROM

Od vseh sindromov AKI so prav pri hepatorenalnem nevrohormonske spremembe najboljše raziskane. Prisotna je visoka stopnja aktivacije RAAS sistema, kar povzroči vazokonstrikcijo v ledvicah. Trigger za aktivacijo RAAS sistema je najverjetneje splahnličnega arterijska vazodilatacija in zmanjšani arterijski polnilni tlak, kar je povezano s portalno hipertenzijo.

KLINIČNA SLIKA

Potek ALO je večinoma tih; bolečina je prisotna le pri obstrukciji iztočnega trakta sečil. V enotah intenzivne terapije ločimo dve klinični skupini bolnikov z ALO. V prvi skupini so bolniki, ki imajo akutno bolezen/poškodbo ali pa so bili podvrženi večjemu kirurškemu posegu. Oboje lahko vodi v ALO. Taki bolniki niso vedno obravnavani v enotah IT. Pomembna informacija v tej skupini bolnikov je ledvična funkcija v zadnjih treh mesecih in relativna sprememba glede na bazalno stanje ledvične funkcije, kar ocenimo z vrednostjo kreatinina in diurez. V drugi skupini so bolniki, ki jih sprejmemo v IT z znaki ledvične okvare neznanega trajanja in moramo opredeliti, ali gre za ALO, KLO ali akutno poslabšanje KLO. Tu je anamneza, heteroanamneza in razpoložljivost prejšnjih zdravstvenih podatkov bistvena. V kolikor teh informacij nimamo, si pomagamo z vrednostmi albumina v urinu, s slikovno diagnostiko (velikost ledvic, znaki parenhimske okvare, velikost votlega sistema, itd.) ter s časovnim trendom vrednosti kreatinina.

OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE

Serumski kreatinin in diureza

Spremembe serumskega kreatinina ali izločanja urina niso niti občutljive niti specifične za ALO, vendar so temelj našega trenutnega diagnostičnega pristopa. Čeprav je hitrost glomerulne filtracije (GFR) mogoče natančno izmeriti v raziskovalnem okolju, je zaradi okornosti razpoložljiva tehnologija klinično neuporabna. Tako se spremembe v delovanju ledvic običajno klinično ocenijo s spremljanjem odčistka raztopljenih snovi (npr. kreatinin, cistatin C), in s količino urina skozi čas v korelaciji z bolnikovim sistemskim tekočinskim (ne)ravnovesjem. Sprememba serumskega kreatinina je metoda z nizko občutljivostjo za ALO, saj mora biti pri zdravem človeku GFR okrnjena za vsaj 50 %, preden je mogoče zaznati spremembo serumskega kreatinina.

Zdravi posamezniki imajo precejšnjo ledvično funkcionalno rezervo. Ta rezerva se lahko progresivno zmanjšuje, kljub temu pa ostaja vrednost bazalne GFR enaka. Spremembe izločanja urina so lahko bolj občutljive, vendar se zdijo manj specifične. V nekaterih primerih ALO (npr. akutni intersticijski nefritis) se lahko pojavi poliurija kot posledica okvarjene zmožnosti koncentriranja urina v ledvičnih tubulih.

Diureza, v manjši meri pa tudi serumski kreatinin, je zelo odvisna od sistema volumnskega statusa bolnika. Tako zmanjšanje količine urina ob hipovolemiji ne pomeni nujno akutne ledvične odpovedi. Dokazano je namreč bilo, da se ob hipovolemiji aktivira transkripcija povsem drugih genov kot pri ishemični okvari ledvic.

Sečnina

Sečnina nima večje vloge pri ocenjevanju ledvične funkcije pri ALO. Njena koncentracija je neposredno odvisna od njenih prekurzorjev – aminokislin. Vsakršno povečanje prostih aminokislin, bodisi eksogeno z večjim vnosom ali endogeno pri katabolni razgradnji proteinov, se bo odražalo v večji ureogenezi. Povečana sečnina je lahko tudi odraz dehidracije. Večinoma se v praksi vrednost sečnine uporablja kot eden od faktorjev pri odločitvi za nadomestno terapijo. Nekdaj veliko uporabljani količnik urea:kreatinin kot biokemični test za razlikovanje med »pre-renalno« ALO in akutno tubulno nekrozo se ob današnjem poznavanju patofizioloških procesov kritične bolezni, še posebej pa sepse, opušta.

Novejši markerji

Eden bolj preučevanih markerjev ALO, od katerega smo si obetali zgodnejše zaznavanje ALO, je *neutrofilna gelatinaza* vezana na lipokalin (NGAL), ki se sprošča ob poškodbi ledvičnih tubulov. Lahko ga določamo obposteljno, vendar gre za kompleksno molekulo, ki se ob sistemskem vnetju (npr. sepsi, poškodbi) izloča še iz številnih drugih celic. Dodatno dejstvo, da mejne vrednosti NGAL-a niso znane, je njegovo uporabnost bistveno zmanjšalo. Določanje molekule ledvične poškodbe 1 (KIM-1), ki odraža poškodbo proksimalnega tubula, se priporoča predvsem ob analizah nefrotoksičnosti zdravil. Jetrni maščobno-kislinski vezavni protein (LFABP) se prav tako ni izkazal. Produkt tkivnega inhibitorja metaloproteinaze 2 in inzulinu-sorodnega rastni faktor-vezavnega proteina 7 (TIMP-2*IGFBP7; Nephrocheck™) je urinski marker zaustavitve celičnega cikla, kar odraža celični stres, ki napoveduje tkivno poškodbo. Dobro napove 2. in 3. stopnjo ALO znotraj 12 ur pri kritično obolelih bolnikih s kardiogeno ali respiratorno odpovedjo, ter ima visoko občutljivost in specifičnost njegovih mejnih vrednosti. Kljub temu njihova napovedna vrednost ni boljša od kliničnih modelov. Novejša študija omenja C-C motif kemokinski ligand 14 (CCL14) kot obetajoč prognostični marker pri bolnikih z napredovalo ALO; in sicer dobro napove napredovanje ALO iz 2. v 3. stopnjo, potrebo po nadomestni terapiji, ali pa smrt bolnika ob razviti ALO 3. stopnje (površina pod krivuljo – AUC 0,83%, 95% interval zaupanja 0,78-0,87). CCL14 je imel primerljivo napovedno vrednost kot stresni test s furosemidom pri napovedi potrebe po nadomestnem zdravljenju. Potrebne bodo nadaljnje študije za odgovor na vprašanje ali je CCL14 dovolj dober marker za vodenje kliničnih odločitev pri ALO.

Pomembno se je zavedati, da se KDIGO kriteriji, ki so danes zlati standard definicije ALO, nanašajo na funkcijo ledvic in ne njihovo poškodbo. »Lažno pozitivna« interpretacija tako lahko odraža subklinično poškodbo in »lažno negativna« hemodinamsko ALO (pre-renalno). Biomarkerji, ki dejansko odražajo samo poškodbo, bodo tako verjetno postali sestavni del definicije ALO v prihodnosti.

METABOLNE SPREMEMBE

ALO je povezana z tekočinskimi, elektrolitskimi in acido-baznimi motnjami. Podobno kot pri drugih kritičnih stanjih, se tudi tu pojavljajo specifične spremembe v metabolizmu proteinov, ogljikovih hidratov in maščob. Hiperkatabolizem proteinov povzroči prekomerno sproščanje aminokislin iz skeletnih mišic, negativno dušikovo bilanco in pospeši jetrno glukoneogenezo. Če temu dodamo še inzulinsko neodzivnost, se pojavi hiperglikemija. Pojavi se tudi motena lipoliza s povečanjem izločanja lipoproteinov z zelo nizko (VLDL) in nizko gostoto (LDL), ter zmanjšanje sinteze holesterola – še posebej HDL. Vendar se ALO v intenzivni terapiji zelo redko pojavi samostojno; večinoma je posledica neke druge bolezni ali stanja, zato so tudi metabolne spremembe primarno posledica osnovne bolezni. ALO jih le še poslabša, dodatno izgubo hranil pa povzroči še nadomestno zdravljenje.

OBRAVNAVA ALO V ENOTAH INTENZIVNE TERAPIJE

Pri obravnavi ALO se poslužujemo enakih ukrepov, kot jih izvajamo za preprečevanje njenega razvoja. Dodatno moramo biti pozorni na akutne zaplete ALO in jih ustrezno zdraviti. Razpon ukrepov, ki jih imamo na voljo je velik – od tekočinske optimizacije pa do nadomestnega zdravljenja s hemodializo/hemofiltracijo.

V intenzivni terapiji je pomembni faktor ustrezno kritje prehranskih potreb, kljub temu da nimamo priporočil prvega reda za najoptimalnejšo formulo zagotavljanja hranil bolniku. Uporaba specifičnih, za ledvične bolnike prilagojenih prehranskih pripravkov, ni podprta z dokazi. Potrebe po specifičnih vitaminih in mikroelementih pri bolnikih z ALO niso znane.

Potrebno je redno spremljanje kalija in hitro zdravljenje hiperkalijemije. Metabolna acidoza je pogosta, vendar običajno blaga ali zmerna in ne potrebuje zdravljenja. Randomizirana študija na 389 bolnikih v enoti IT je sicer pokazala potencialno koristen učinek bikarbonata pri hudi metabolni acidozi v kontekstu ALO.

Vso medikamentozno terapijo moramo prilagoditi glede na obseg zmanjšanja ledvične funkcije.

Če je v ospredju hipovolemija, je potrebno optimizirati hemodinamski status in korigirati tekočinski deficit. Ob tem je potrebno spremljati urne diureze in monitorirati hemodinamske dinamične parametre v izogib prekomerni volumski obremenitvi.

Venska kongestija in zmanjšan tlačni gradient preko glomerulov znižujeta GFR. Povezava med povišanim centralnim venskim tlakom (CVP) in razvojem ALO je bila izpostavljena v večih študijah. Odgovora, ali restriktivni tekočinski režim zmanjša potrebo po kasnejšem nadomestnem zdravljenju, še nimamo. Verjetno je vzrok prekomerne volumske resuscitacije v tem, da v primerjavi z relativno jasnimi hemodinamskimi parametri tekočinske odzivnosti, nimamo jasne strategije za deeskalacijo tekočinskega zdravljenja pri kritično bolnih oziroma kasnimo z uvajanjem restrikcije vnosa tekočin ali aktivnega odstranjevanja.

Velike multicentrične študije tudi jasno kažejo, da je pozitivna tekočinska bilanca pomemben faktor pri večji 60-dnevni umrljivosti. Pri preprečevanju razvoja ALO se priporoča balansirane elektrolite z nizko vsebnostjo klora. Nefiziološka koncentracija klora v 0,9% NaCl (154 mEq/L) lahko povzroči renalno vazokonstrikcijo, zmanjšano GFR in povzroči metabolno acidozo. Pri hipoalbuminemiji uporabljamo

humane albumine kot koloid izbora, še posebej v kontekstu jetrne ciroze in ALO pri hepatorelnalnem sindromu.

Vazopresorji

Vazopresorna podpora je odvisna od vzroka hipotenzije in vrste šoka. Pri bolnikih s kronično hipertenzijo je potrebno vzdrževati višji srednji arterijski tlak. V večini primerov je zdravilo prvega izbora noradrenalin. Pri hepatorelnalnem sindromu apliciramo vse vazokonstriktorje skupaj s sočasno aplikacijo albuminov. Vazopresin ima zmožnost preferenčne konstrikcije eferentne glomerulne arteriole, kar teoretično zveča glomerulni perfuzijski tlak in produkcijo urina. Čeprav se v številu dni brez znakov ALO noradrenalin in vazopresin po VANISH študiji ne razlikujeta, je bila v skupini z vazopresinom povprečna koncentracija kreatinina nižja, urne diureze višje v prvih dneh in manj potrebe po nadomestni terapiji. Podatki so bili sicer preveč robustni za natančnejše analize. Je pa VANCS študija dokazala statistično pomembno boljši izhod v smislu ALO pri skupini z vazopresinom kot pri tisti z noradrenalinom. Angiotenzin II, ki je najnovejši vazopresor, po prvih poročilih zmanjša število dni nadomestne terapije pri bolnikih z ALO v primerjavi z noradrenalinom, vendar so za bolj samozavestne trditve potrebne še nadaljnje študije.

Diuretiki

Agresivna uporaba diuretikov, ki delujejo na Henley-evo zanko (npr. furosemid), je bila dolgo časa ključni del zdravljenja ALO. Zgodnje študije so namreč kazale na počasnejše napredovanje ALO v višje stopnje pri oliguričnih bolnikih, če so bolniki prejeli 1,0-1,5mg furosemida/kg telesne mase in so ob tem urne diureze dosegle 100ml/h. Nasprotno, multicentrična randomizirana kontrolirana študija, kjer so bolnikom po bolusu furosemida 0,4mg/kg uvedli še infuzijo 0,05 mg/kg/min, ni pokazala izboljšanja ne v napredovanju ALO, ne v potrebi po nadomestni terapiji ali zgodnejši remisiji ledvične funkcije. Zajec tiči v različni farmakokinetiki in farmakodinamiki furosemida pri različnih koncentracijah kreatinina. Izmerjen odčistek kreatinina je bil močno povezan s količino z urinom izločenega furosemida. ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*) tako odsvetuje uporabo diuretikov Henleyeve zanke zgolj z namenom preprečevanja ALO. Damo ga pa pri znakih hipervolemije in hkratne ALO, npr. v sklopu kardioresnalnega sindroma. Diuretiki v kontekstu ALO niso nefrotoksični.

Albumini + furosemid

Učinek furosemida je odvisen od koncentracije albumina v plazmi. Furosemid se v več kot 95% veže na albumin in samo v tej vezani obliki doseže epitelijske celice proksimalnega tubula ledvic. Metaanaliza

je pokazala, da je kombinacija albumina s furosemidom morda učinkovitejša pri sproženju diureze in natriureze pri tistih bolnikih, ki imajo albumin v plazmi nižji od 25mg/dL, še posebej pri bolnikih z že prisotno KLB. Heterogenost populacije v različnih študijah onemogoča višji dokazni nivo pozitivnega učinka omenjene kombinacije na preživetje.

Nova zdravila

Do danes ne obstaja nobeno specifično zdravilo ali terapija, ki bi specifično preprečevala ali tarčno zdravila ALO. Bili so poskusi uporabe človeške rekombinantne alkalne fosfataze kot encima, ki defosforilira endotoksin in adenzin tri-fosfat, vendar brez večjih uspehov. Nekaj je novih substanc v zgodnjih predkliničnih fazah razvoja, ki ciljajo na različna prijemališča – od modifikatorjev mitohondrijske disfunkcije, celičnega metabolizma, antioksidativnih mehanizmov, apoptoze, pa do stimulacije popravljalnih mehanizmov.

Nadomestno zdravljenje

Štiri od petih nedavnih randomiziranih kontroliranih študij ni uspelo dokazati izboljšanja preživetja pri zgodnjem pričetku nadomestnega zdravljenja. Kljub nekaterim bistvenim pomanjkljivostim teh študij se zdi, da je t.i. »glej in opazuj« pristop do neke mere koristnejši. To je podprla nato tudi večja multicentrična študija na 3000 bolnikih (STARRT-AKI), ki ni uspela dokazati razlike v 90-dnevni umrljivosti pri bolnikih z zgodnjo nadomestno terapijo v primerjavi s standardnim časom pričetka nadomestnega zdravljenja. Prav nedavno je bila objavljena sekundarna analiza STARRT-AKI študije, ki je pokazala, da imajo bolniki z že obstoječo kronično ledvično okvaro, pri katerih so začeli v kontekstu akutne ledvične okvare zgodaj izvajati nadomestno zdravljenje, 3x večje tveganje za 90-dnevno odvisnost od nadomestnega zdravljenja.

Kdaj začeti nadomestno terapijo, tako ostaja odprto vprašanje, na katerega si poskušamo odgovoriti bolj individualizirano od bolnika do bolnika. Stresni test s furosemidom ali pričetek terapije glede na biomarkerje nista zaenkrat z dokazi podprti strategiji, vendar v kombinaciji obeta predvsem zgoraj omenjeni CCL14. Običajno se sicer v literaturi omenja oligurijo ali volumsko obremenitev kot trigger za začetek zgodnjega nadomestnega zdravljenja; prav tako je verjetno dializno zdravljenje najboljša strategija pri hudi azotemiji (sečnina > 30-35 mmol/l ali kreatinin 300-400) če izboljšanja ledvične funkcije ni na vidiku.

Poleg tega, da nimamo definirane časa pričetka nadomestnega zdravljenja, je kontroverzna in večno aktualna tudi polemika o načinu nadomestnega zdravljenja. Zaradi jasnih omejitev seveda se

peritonealne dialize v intenzivni terapiji v razvitih državah ne poslužujemo, je pa mnogo več nasprotujočih si mnenj glede kontinuirane nadomestne terapije (CRRT) in pa intermitentnega nadomestnega zdravljenja bodisi v obliki intermitentne hemodialize (IHD) bodisi počasne podaljšane dialize (SLED). Do danes nimamo statistično relevantnih randomiziranih študij, ki bi zadovoljivo odgovorile na to vprašanje. Manjše študije sicer niso našle razlike v preživetju bolnikov. Vseeno podatki observacijskih študij in nekaj metaanaliz kažejo, da je intermitentna hemodializa povezana s kasnejšim okrevanjem ledvične funkcije. Dve večji randomizirano kontrolirani študiji (ATN, RENAL), ki sta sicer definirali standard intenzitete odstranjevanja topljencev med CRRT, sta vključevali kritično bolne bolnike na vazoaktivni podpori – torej hemodinamsko nestabilne. Vsi so bili zdravljeni s CRRT, kar namiguje, da bo CRRT v tej skupini bolnikov verjetno postal standard oskrbe. Nedavna KDIGO konferenca o ALO je predlagala, da preidemo pri intenzivnih bolnikih iz CRRT na intermitentne metode takrat, ko bolnik ne potrebuje več vazoaktivne podpore, ko je intrakranialna hipertenzija razrešena in pa ko je volumska obremenitev kontrolirana.

Glavni argument za CRRT pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih je nizka hitrost ultrafiltracije in manjša možnost osmotskih nihanj, kar teoretično zmanjša možnost z nadomestnim zdravljenjem povezane hipotenzije. Pri bolnikih z intrakranialno hipertenzijo in pri bolnikih s fulminantno jetrno odpovedjo bi hitri osmotski premiki, ki jih ustvarimo z intermitentno hemodializo, lahko bistveno poslabšali možganski edem. Tako se zdi, da je v teh primerih CRRT varnejši način nadomestnega zdravljenja. Po drugi strani pa je intermitentna dializa boljši način zdravljenja pri tistih stanjih, kjer si želimo hitrejšo ultrafiltracijo, npr. pri hiperkalijemiji ali pa pri zastrupitvah z topljenci, ki jih lahko z dializo odstranimo. Prav tako je smiselno intermitentno dializo uporabljati pri vseh bolnikih, ki so v fazi lokomotorne mobilizacije, saj so v primerjavi s CRRT več časa neodvisni. Nenazadnje je izbor metode nadomestnega zdravljenja odvisen od razpoložljivosti metode in ustaljenih praks, ki jih specifična ustanovi nudi.

Negotovost ne obstaja samo pri vprašanju kdaj začeti nadomestno zdravljenje in s katero metodo, ampak tudi kdaj nehati z nadomestnim zdravljenjem. Tega vprašanja še ni naslovila nobena randomizirana študija. Observacijske študije povzemajo, da je pri spontani urni diurezi preko 500ml/dan smiselno narediti poskus prekinitve CRRT.

IZHOD ZDRAVLJENJA ALO

Pri skoraj dveh tretjinah bolnikov se ALO razreši v do 7 dneh. Če se to ne zgodi ali pa pride pri bolniku do relapsa ALO, lahko pričakujemo bistveno slabši izhod zdravljenja. Bolniki, pri katerih se ALO razreši znotraj 7 dni in so odpuščeni iz bolnišnice z normalno ledvično funkcijo, imajo 1-letno preživetje 90%.

Pri tistih bolnikih, kjer se pa ledvična funkcija ne popravi, imajo 47% znotrajbolnišnično umrljivost; med tistimi ki so odpuščeni iz bolnišnice, pa znaša 1-letno preživetje 77%. Relaps ALO se lahko pojavi zaradi povsem nove okvare ledvic ali pa pride do ponovne izpostavitve dejavniku, ki je sprva povzročil ALO. Včasih nadomestno zdravljenje s hiperfiltracijo povzroči navidezno izboljšanje ALO, ki mu sledi hitro poslabšanje.

ZAKLJUČEK

Akutna ledvična okvara je pri bolnikih v enotah intenzivne terapije pogosta. Je heterogen sindrom z različnimi fenotipi. Najpogostejša etiologija je tekočinski deficit in hipoperfuzija v kontekstu septičnega in drugih šokov, sistemski vnetni odgovor in nefrotoksičnost zdravil. Obravnava ALO se prične z natančno oceno intravaskularnega volumna in opredelitvijo vzroka ALO. Individualna ocena s pomočjo naprednejših markerjev ledvične okvare, ne samo markerjev funkcije, bo v prihodnosti omogočila ustreznejšo obravnavo bolnikov z grozečo ali razvito ALO.

LITERATURA

1. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *J Intensive Care*. 2017 Sep 16;5:57.
2. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. 2021 Aug;47(8):835–50.
3. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1949–64.
4. Wald R, Beaubien-Souligny W, Chanchlani R, Clark EG, Neyra JA, Ostermann M, et al. Delivering optimal renal replacement therapy to critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2022 Oct;48(10):1368–81.
5. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2008 Feb;36(2):610–7.
6. Bagshaw SM, Neto AS, Smith O, Weir M, Qiu H, Du B, et al. Impact of renal-replacement therapy strategies on outcomes for patients with chronic kidney disease: a secondary analysis of the STARTR-AKI trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s00134-022-06912-w>

7. Darmon M, Schnell D, Schneider A. Monitoring of renal perfusion. *Intensive Care Med.* 2022 Oct 1;48(10):1505–7.
8. Mårtensson J, Bellomo R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 2014;37(4):304–10.
9. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of Renal Replacement Therapy Initiation in Acute Renal Failure: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug 1;52(2):272–84.

NADOMESTNO ZDRAVLJENJE AKUTNE LEDVIČNE ODPOVEDI PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKIH

Jadranka Buturović Ponikvar

Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Ledvično nadomestno zdravljenje pri življenjsko ogroženih odraslih bolnikih so intermitetna hemodializa in kontinuirne hemodializne metode. Kontinuirne dializne metode omogočajo boljše vodenje tekočinske bilance in boljšo hemodinamsko stabilnost. Pogosto pri istem bolniku uporabljamo obe metodi. Vmesna možnost, ki kombinira najboljše elemente obeh je prolongirana intermitetna hemodializa, ki se izvaja s standardno dializno opremo, ob nižjem pretoku krvi in dializata in daljšem času dializne procedure kot je običajno. Najboljša antikoagulacija v dializnem krogu za večino življenjsko ogroženih je področja antikoagulacija s citratom. Dodajanje adsorberjev za citokine v dializni krog zaenkrat ni pokazalo prepričljivih vplivov na za bolnika pomembne izhode zdravljenja, zato kot standard zdravljenja tega ni možno priporočiti, posebej ker niso dovolj preučeni stranski učinki. Za optimalno vodenje bolnika je zaželeno tesno sodelovanje intenzivista in nefrologa ter individualno in racionalno predpisovanje najboljše metode glede na dominantni klinični problem, ki naj bi ga nadomestno ledvično zdravljenje omililo ali razrešilo. Pomembno vlogo igrajo tudi lokalne izkušnje in okoliščine.

KLJUČNE BESEDE: hemodializa, antikoagulacija, žilni pristop

UVOD

Hemodializa je temeljna in najbolj razširjena metoda ledvičnega nadomestnega zdravljenja, tako pri akutni ledvični okvari (ALO) kot pri končni ledvični odpovedi. Za hemodializo ni kontraindikacij, kot metoda skorajda nikoli ne odpove. Lahko jo izvajamo pri novorojenčkih ali stoletnikih. Hemodializo lahko začnemo izvajati v manj kot eni uri od klica (1). V hemodializni zunajtelesni krog lahko vklopimo različne adsorberje. Hemodializo lahko izvajamo sočasno z zunajtelesno membransko oksigenacijo (extracorporeal membrane oxygenation – ECMO), pri odraslih in otrocih, bodisi vklopljeno v ECMO krog, ali v samostojnem zunajtelesnem krogu.

Ob vseh možnostih hemodialize pa ne smemo spregledati peritonealne dialize, ki je lahko dragocena pri kritično bolnih novorojenčkih in majhnih otrocih z ALOz. Uspešno jo uporabljajo tudi pri kritično bolnih odraslih z ALO, predvsem v manj bogatih državah (2). Kontraindicirana je za uporabo pri bolnikih s pomembno abdominalno patologijo.

Zgodovina hemodialize

Leta 1945 je zdravnik Wilhelm Kolf (1911-2009) na Nizozemskem prvič rešil življenje bolnici z oligurično akutno ledvično odpovedjo z uporabo hemodialize. Vzrok za ledvično odpoved je bil akutni septični holecistitis (3).

V Sloveniji so akutno hemodializo prvič izvedli urologi pod vodstvom prof. dr. Slavka Rakovca in prof. dr. Ludvika Ravnika, 27. aprila 1959 na Urološki kliniki. V tem letu so pri 10-ih bolnikih opravili z ALO opravili 16 hemodializnih procedur, 5 bolnikov je preživel (4).

Prvi center za dializo v Sloveniji je bil ustanovljen v Ljubljani leta 1970, s programom akutne in kronične hemodialize. Od takrat za nadomestno ledvično zdravljenje bolnikov tako z akutno kot končno ledvično odpovedjo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) skrbijo internisti-nefrologi.

Leta 1977 je nemški zdravnik Peter Kramer izvedel prvo kontinuirno arteriovensko hemofiltracijo (continuous arteriovenous hemofiltration, CAVH) (5).

Leta 1984 je italijanski zdravnik Claudio Ronco izvedel prvo kontinuirno venovensko hemofiltracijo (CVVH) pri novorojenčku na svetu (6). Le dve leti za tem smo skupaj z intenzivisti takratnega Oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo UKCL izvedli prvo CVVH pri novorojenčku v Sloveniji (3, 7).

Leta 1993 smo v v UKCL uvedli področno antikoagulacijo s citratom med hemodializo. Povzeli smo protokol Univerze v San Diegu za kontinuirno hemodializo (8). Od takrat uporabljamo citratno antikoagulacijo pri večini hemodializnih in afereznih procedurah pri kritično bolnih (9, 10).

Naloge in principi hemodialize

Hemodializa omogoča: 1) odstranjevanje dušičnih retentov in drugih toksinov; 2) vzdrževanje elektrolitnega ravnovesja; 3) vzdrževanje acido-baznega ravnovesja; 4) odstranjevanje odvečne tekočine iz telesa (1,11).

Naloge hemodialize se izvajajo v tim. "umetni ledvici" (= dializator), ki je polprepustna sintetična (ali modificirana celulozna) membrana okvirne površine 1-2 m², praviloma narejena v obliki kapilar. Med hemodializo krvna črpalka črpa kri iz bolnikovega telesa (pretok 250-300 ml/min) in jo poganja skozi dializator. Znotraj kapilar dializatorja teče kri, od zunaj jih obliva dializna raztopina. Gre za elektrolitno raztopino po sestavi podobno plazemski vodi. Dializna raztopina se iz koncentrata in prečiščene tekoče vode s pomočjo dializnega monitorja, ki raztopino poganja skozi dializator v nasprotni smeri od toka krvi, z običajnim pretokom 500 ml/min, ogreto na običajno telesno temperaturo. Skozi ogreto dializno raztopino se tudi preprečuje podhladitev bolnika med hemodializo.

Naloge hemodialize se izvajajo s pomočjo difuzije na polprepustni membrani dializatorja (gonilna sila je koncentracijski gradient) in s pomočjo ultrafiltracije (gonilna sila je transmembranski hidravlični pritisk). Med hemodializo molekule z mesta večje koncentracije prehajajo v območje manjše koncentracije z difuzijo; na primer sečnina, kreatinin in kalij prehajajo iz krvi v dializno raztopino, bikarbonat pa iz dializne raztopine v kri. Majhne molekule prehajajo membrano hitreje kot velike in se zato bolje odstranjujejo. Z ultrafiltracijo odstranjujemo odvečno vodo, vendar ne le vode, ampak tudi vse v njej raztopljene snovi do velikosti por dializatorjeve membrane, ki lahko prepuščajo molekule do približno 30-40 kD molekulske mase. Odstranjevanje molekul skozi dializno membrano z ultrafiltracijo imenujemo konvekcija.

Hemofiltracija je prečiščevanje krvi izključno z uporabo konvekcije. Za izvajanje hemofiltracije potrebujemo dializatorje z bolj prepustnimi membranami, tim. hemofiltre. Pri tem postopku ne uporabljamo dializne raztopine. Zato so (ob odsotnosti difuzije) očitki majhnih molekul relativno majhni.

Hemodiafiltracija je kompromis ki optimalno izkorišča prednosti difuzijskega in konvektivnega načina odstranjevanja molekul, s tem zadosti odstranjuje tako majhne kot srednje velike molekule.

Ultrafiltracije so veliko večje kot je potrebno za odstranjevanje odvečne tekočine iz telesa, zato se odvzeta tekočina večinoma nadomesti z infuzatom, ki ga infundiramo neposredno v kri bolnika, bodisi pred dializatorjem (predilucijski način) ali po dializatorju (postdilucijski način). Termin konvektivne

dializne metode vključuje hemofiltracijo in hemodiafiltracijo, ki ju lahko izvajamo intermitentno ali kontinuirno. Prednostni konvektivnih metod so boljše odstranjevanje molekul višje molekulske teže in boljša hemodinamska stabilnost (manj osmolalnih sprememb). Vendar v prospektivni randomizirani raziskavi v kateri smo primerjali najbolj učinkovito konvektivno metodo (intermitentno visokovolumsko predilucijsko on-line hemofiltracijo) s standardno hemodializo nismo dokazali prednosti hemofiltracije pred hemodializo glede umrljivost bolnikov, restituciji ledvične funkcije ali potrebe po dializnem zdravljenju (12).

Intermitentne in kontinuirne hemodializne procedure

Tako intermitentne kot kontinuirne hemodializne procedure imajo svoje prednosti in pomanjkljivosti.

Intermitentna hemodializa tudi danes predstavlja temeljno zdravljenje pri akutni ledvični okvari življenjsko ogroženih bolnikov, bodisi kot samostojna metoda ali pri podpori kontinuirni hemodializi, ki je potrebna pri korekciji metabolno-elektrolitnih-toksikoloških problemov ki zahtevajo visoke klirence, bodisi pri prehodu iz kontinuirne hemodialize v intermitentno v smeri opustitve hemodialize. Tehnologija in kadri pri intermitentni hemodializi praviloma izhajajo iz kronične dialize. Pri tem se moramo zavedati, da so tehnologije monitorjev in dializnih membran pri kronični hemodializi mnogokrat naprednejše kot pri akutni, ker je veliko več industrije in vlaganja v razvoj na strani kronične hemodialize. Zato je tudi razumno, da to tehnologijo maksimalno izkoristimo tudi na področju akutne hemodialize. Sodobni hemodializni monitorji omogočajo zagotavljanje velikih količin ultračistega dializata in infuzata iz tekoče prečiščene vode, z uporabo serije ultrafiltrirnih (tim. »hladna sterilizacija«), z znatno nižjimi stroški in manjšo potrebo po skladiščenju kot je to z raztopinami za kontinuirne hemodialize. Zaradi veliko več hemodializnih procedur na globalni ravni ki se opravijo z intermitentno hemodializo primerjaje s kontinuirnimi je cena tudi najnaprednejših tehnologij bistveno nižja kot pri kontinuirnih hemodializah (13).

Kontinuirne hemodialize so pa po svoji naravi bolj primerljive delovanju nativnih ledvic (ki tudi delujejo 24 ur dnevno), so bolj »nežne« tako glede očiščanja majhnih molekul kot potrebe po urnih ultrafiltracijah. Zato omogočajo boljše hemodinamsko stabilnost, ob sočasno boljše uravnavani vodni bilanci. Potrebujemo več kadra, material za kontinuirne hemodialize je znatno dražji. Monitor za kontinuirno hemodializo ne potrebuje priključka na tekočo vodo, le na elektriko, ker so vse raztopine v plastičnih vrečkah (14, 15).

Tako intermitentne kot kontinuirane dializne metode lahko izvajamo kot hemodializo, hemofiltracijo ali hemodiafiltracijo. Slednji dve konvektivni metodi lahko izvajamo predilucijsko ali postdilucijsko.

Kot kompromis med obema metodama lahko uporabljamo prolongirano intermitentno nadomestno zdravljenje (prolonged intermittent kidney replacement therapy – PIKRT) (16). Večinoma gre za monitorje za klasično hemodializno proceduro, s tem da je trajanje procedure podaljšano (6-12 ur), pretok krvi in dializata zmanjšani (pri standardnem pretoku bi pri tako dolgi proceduri očitki za majhne molekule bili preveliki). Ker bolnik ni priklopljen na dializni monitor 24 ur dnevno je lahko vsak dan prost za diagnostične in terapevtske posege. Lahko izvajamo tudi enoigelno hemodializo, hemodiafiltracijo ali hemofiltracijo, brez pomembnega povečanja stroškov.

Velike randomizirane raziskave v preteklosti niso pokazale pomembnega vpliva intenzivnosti ali izbire hemodializne metode hemodialize na preživetje življenjsko ogroženih bolnikov ki potrebujejo nadomestno zdravljenje (17, 18, 19).

Antikoagulacija

Danes je temeljna antikoagulacija dializnega kroga pri kritično bolnih področna antikoagulacija s citratom. Citrat v dializnem krogu veže kalcij, ki je potreben za aktivacijo koagulacije, v jetrih pa se metabolizira v bikarbonat in zato ne povzroča sistemske antikoagulacije. Trinatrijev citrat je majhna molekula (294 D), zato je očistek pri intermitentni hemodializi visok in praviloma ni tveganja akumulacije. Pri kontinuirnih postopkih je očistek nizek (zaradi nizkega pretoka dializata), obremenitev velika zaradi kontinuirnosti postopka, zato citratno antikoagulacijo pri kontinuirnih procedurah lahko spremlja več metabolnih zapletov, posebej pri jetrni odpovedi ali pri majhnih otrocih (20). Če pride do obremenitve s citratom, ga lahko odstranimo s kratko brezheparinsko hemodializo in obenem popravimo tudi morebitno metabolno alkalozo. Prednosti citrata pred heparinom so: 1) odsotnost sistemske antikoagulacije; 2) odsotnost s heparinom povzročene trombocitopenije; 3) zmanjšanje inflamacijskega odgovora, ki ga sproži dializa (ob stiku krvi z umetno površino). Danes ima vsak sodobni monitor za kontinuirno hemodializo tudi citratni modul. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) in kanadske smernice za kontinuirne hemodialize pri akutni ledvični okvari svetujejo uporabo citratne antikoagulacije pri vseh bolnikih z akutno ledvično okvaro (razen pri tistih, pri katerih je uporaba citrata kontraindicirana), ne glede na tveganje krvavitve (razen če je citrat kontraindiciran).

Žilni pristop

Osnovni pogoj za vsak postopek z zunajtelesnim krvnim obtokom je žilni pristop. V UKCL uporabljamo bodisi dva enolumenska katetra različnih dolžin, najpogosteje vstavljena v femoralne vene (v vsako po eden, ali oba v eno), redkeje v jugularno veno, ali dvolumenski kateter vstavljen v femoralno veno. Pri dvolumenskih katetrih je vstavitev enostavnejša (le ena punkcija), je pa lahko več težav z zagotavljanjem ustreznega pretoka, večja je krvavitev ob zamenjavi po žici (večji kaliber katetra). Dvolumenske hemodializne katetre obvezno uporabljamo pri kontinuirnih dializnih procedurah pri novorojenčkih in majhnih otrocih.

V meddializnem obdobju se kateter ne uporablja, napolnimo ga s polnilno tekočino, praviloma trinatrijevim citratom, v koncentraciji 4-30% (21, 22, 23). Tudi če dializnega katetra začasno ne uporabljamo, izvajamo nego izstopišča katetra in zamenjavo polnilne tekočine vsak drug dan. Citrat kot polnilna tekočina hemodializnih katetrov ima veliko prednosti pred heparinom, ker: 1) ne povzroča sistemske antikoagulacije niti 2) s heparinom inducirane trombocitopenije; 3) ima, odvisno od koncentracije, pomembno antimikrobno delovanje, in so randomizirane raziskave pokazale pomembno manjše število katetrskih seps; 4) tako kot heparin je tudi citrat stroškovno ugoden.

V UKCL smo pri uvedbi citrata namesto heparina kot polnilne tekočine hemodializnih katetrov bili pionirji v svetovnem merilu. Začeli smo v zgodnjih devetdesetih letih prejšnjega stoletja. Dogla leta je citratno raztopino za naše potrebe pripravljala Lekarna UKCL. Danes imamo na razpolago več tovarniško pripravljenih citratnih raztopin namenjenih polnitvi hemodializnih katetrov. Uporaba dializnih katetrov za infuzije, transfuzije in krvne odvzeme načeloma ni dovoljena, ker se bistveno poveča možnost zapletov (okužb in težav z delovanjem katetra).

Najpogostejši zapleti hemodializnega zdravljenja

Hipotenzija je najpomembnejši in najpogostejši akutni zaplet med hemodializo. Pojav hipotenzije otežuje odstranitev odvečne tekočine in lahko upočasnjuje obnovo ledvičnega delovanja. Glavni vzrok za hipotenzijo je zmanjšanje minutnega srčnega volumna, ki nastane zaradi prevelikega odvzemanja odvečne tekočine (ultrafiltracije) med hemodializo. To se dogaja, kadar urna ultrafiltracija presega polnjenje žilnega prostora iz celic in intersticija. Pomembne so tudi spremembe plazemske osmolalnosti, na katere pomembno vpliva koncentracija natrija (Na^+) v dializni raztopini. Za preprečevanje hipotenzije uporabljamo nižjo temperaturo dializne raztopine, višjo koncentracijo natrija in kalcija v dializatu in daljše ter pogostejše dializne postopke (ki omogočajo nižje urne

ultrafiltracije). Kontinuirani dializni postopki so omilili težave intradializnih hipotenzij, predvsem zaradi manjših urnih ultrafiltracij.

Aritmije se pogosto pojavljajo proti koncu dializnega postopka, ko je pogosta hipokaliemija. Najpogostnejši je paroksizem atrijske fibrilacije. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k aritmijam med hemodializo, uporabljamo večjo koncentracijo kalija (K+) v dializni raztopini: 3,0 ali 4,0 mmol/l namesto običajnih 2,0 mmol/l.

Disekvilibrijski sindrom se pojavi zaradi preveč učinkovite korekcije presnovnih motenj med prvimi hemodializami pri intermitentni hemodializi. Med hemodializo ali po njej nastane možganski edem. Ena od razlag je, da preveč učinkovitemu odstranjevanju topljencev (sečnine in drugih uremičnih strupov z majhno molekulsko maso) iz plazme ne sledi tudi odstranitev sečnine iz cerebrospinalne tekočine, ker je hematoencefalna ovira zanje slabo prepustna. Možgani postanejo hiperosmolarni s posledičnim prehodom vode v možganske celice, zato nastane možganski edem. Temu se izognemo s skrajšanimi prvimi hemodializnimi postopki (do 3 ure), da bi z omejevanjem maksimalnega krvnega pretoka zmanjšali učinkovitost dialize, in med njimi dodajamo manitol. Na začetku zdravljenja z intermitentno hemodializo izvajamo krajše dializne postopke pogosteje. Zaradi nizkih očistkov majhnih molekul disekvilibrijskega sindroma ne opažamo pri kontinuirni dializi.

Zapleti so lahko povezani tudi z antikoagulacijo ali s hemodializnimi katetri. Pri nezadostni antikoagulaciji ali težav s krvnim pretokom lahko pride do masivne kolagulacije v celotnem dializnem sistemu, s posledični izgubo 150-200 ml krvi. Dializni sistem je potrebno v celoti zavreči. Poleg klasičnih komplikacij centralnih venskih katetrov, ki so značilne tudi za hemodializne katetre (tveganje krvavitve, punkcije arterije, psevdoanevrizme, venske tromboze, okužbe izstopišča, katetrške sepse) je pri hemodializi možna tudi recirkulacija, posebej pri uporabi krajših katetrov. Recirkulacija ima za posledico slabšo učinkovitost dialize in hemokonzentracijo. Izognemo se ji z uporabo daljših femoralnih katetrov oz. v dveh katetrov različne dolžine.

Redek zaplet zunajtelesnega krvnega obtoka je zračna embolija, ki se pojavi kot posledica vdora zraka na mestu povezave katetra z dializnim krogom ali na kakšnem drugem nastavku dializnega kroga. Pri sumu na zračno embolijo je bolnika takoj potrebno postaviti v levi lateralni dekubitus in Traendelenburg.

Hipotermija se pogosto pojavi pri kontinuirnih dializnih metodah, lahko jo omilimo z uporabo grelcev za dializno raztopino in kri. Pri klasični ali prolongirani intermitentni hemodializi te komplikacije ne

opazamo. Kri v zunajtelesnem krvnem obtoku se greje prek dializne raztopine, katere željeno temperaturo zagotavlja dializni monitor (1).

Posebne visokoprepustne dializne membrane in adsorberji

Zelo visoko prepustne membrane Theralite[®] (high cut-off) so bile uvedene v klinično prakso za zdravljenje akutne mielomske ledvice, ker so omogočale učinkovito odstranjevanje lahkih verig kapa in lambda. Zaradi učinkovitega odstranjevanja mioglobina so jih uporabljali tudi pri akutni ledvični odpovedi ob rabdomiolizi. Zaradi velikih por membrane se je pomembno odstranjeval albumin, zato ga je bilo potrebno nadomeščati kar je proceduro zapletalo. Sledila je uvedba membrane Theranova[®] (medium cut-off), z manjšo prepustnostjo kot membrana Theralite[®], tako da ni bilo pomembnega odstranjevanja albuminov, še vedno pa so se učinkovitejše odstranjevale srednje molekule kot pri standardni hemodializi. V nedavni raziskavi naših raziskovalcev, v kateri so primerjavi obe membrani in adsorber (Cytosorb[®]) (24) so pokazali, da je lahko za odstranjevanje mioglobina najboljša opcija prav srednje prepustna (medium cut-off) membrana Theranova[®] (25).

Leta 2013 je bil bolniku prvič uporabljen adsorber Cytosorb[®], adsorber ki je z adsorbicijo odstranjeval citokine iz in s tem zmanjševal sistemski vnetni odgovor pri življenjsko ogroženih bolnikih. Dodajanje adsorberja za inflamatorne mediatorje Cytosorb[®] (biokompatibilni polistirens-divinilbenzen kopolimernski delci z efektivno površino okrog 40.000 m²) v dializni krog zaenkrat ni pokazalo prepričljivih vplivov na za bolnika pomembne izhode zdravljenja, zato ga zaenkrat ni možno priporočiti kot standard zdravljenja. Moramo se zavedati, da adsorbicija ni selektivna, za adsorberje se adsorbirajo tudi koristni citokini in molekule. Dodatno se poroča o pomembnih stranskih učinkih (26). Cytosorb najpogosteje serijsko vklopimo v dializni krog. S tem mu zagotavljamo žilni pristop, antikoagulacijo in gretje krvi iz dializnega kroga.

Nedavno so raziskovalci UKCL v obsežni retrospektivni analizi pri 118 bolnikih (raziskava še ni sprejeta v objavo) pokazali, da je uporaba Cytosorb-a v kombinaciji z dializo pri kritično bolnih s sistemskim vnetnim sindromom različnih etiologij pokazala hitro znižanje koncentracije interlevkina-6 in hemodinamsko izboljšanje, ter izboljšanje dejanskega v primerjavi s napovednim preživetjem (27).

Zaključki

Temeljno ledvično nadomestno zdravljenje pri življenjsko ogroženih odraslih bolnikih so intermitentna hemodializa in kontinuirne hemodializne metode. Kontinuirne dializne metode omogočajo boljše vodenje tekočinske bilance in boljšo hemodinamsko stabilnost v primerjavi s intermitentno dializo. Nekaterih bolnikov ni možno zdraviti drugače kot s kontinuirnimi metodami. Ob tem ni za spregledati, da kontinuirne metode bolj obremenjujejo osebe in so tudi znatno dražje. Pogosto pri istem bolniku uporabljamo obe metodi. Vmesna možnost, ki kombinira dobre strani intermitentne in kontinuirne dialize je lahko prolongirana intermitentna hemodializa, ki se izvaja s standardno dializno opremo, ob nižjem pretoku krvi in dializata in daljšem času izvajanja kot je to pri intermitentni hemodializi. Dodajanje adsorberjev za citokine v dializni krog zaenkrat ni pokazalo prepričljivih vplivov na za bolnika pomembne izhode zdravljenja, zato ga zaenkrat ni možno priporočiti kot standard zdravljenja. Dodatno se poroča o pomembnih stranskih učinkih. Za optimalno vodenje bolnika je zaželeno tesno sodelovanje intenzivista in nefrologa ter individualno in racionalno predpisovanje najboljše metode glede na dominantni klinični problem ki naj bi ga nadomestno ledvično zdravljenje omililo ali razrešilo. Pomembno vlogo igrajo tudi lokalne izkušnje in okoliščine.

LITERATURA:

- 1) Buturović-Ponikvar J, Parežnik R. Nadomestno zdravljenje pri akutni ledvični odpovedi. V: Kremžar B (ur) et al. Intenzivna medicina: učbenik. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM). 2019; str. 467-474. ISBN 978-961-6373-46-3. (COBISS-SI ID 20531971)
- 2) Cullis B, Al-Hwiesh A, Kilonzo K, McCulloch M, Niang A, Nourse P, Parapiboon W, Ponce D, and Filkenstein FO. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *Peritoneal Dialysis Int*; 2020; 41; 1; Accessed December 7, 2022
<https://doi/10.1177/0896860820970834>
- 3) Ponikvar R. Začetki in razvoj zdravljenja bolnikov z akutno odpovedjo ledvic s hemodializo. V: Ponikvar J, Marn Pernat A, Gubenšek J, Buturović Ponikvar J, eds. 60. obletnica prve hemodialize v Sloveniji 1959-1919; UKC Ljubljana, 2021; ISBN: 978-961-7105-09-4; 18-28
- 4) Rakovec S. Naše izkušnje z umetno ledvico. *Zdravniški vestnik* 1959; 28: 387-393
- 5) Ronco C. Continuous Renal Replacement Therapy: Forty-year Anniversary. *Int J Artif Organs* 2017 Jun; 40(6): 257-264
- 6) Ronco C, Ricci Z. Pediatric continuous renal replacement: 20 years later. *Intensive Care Med* 2015 June; 41(6); 985-93

- 7) Ponikvar R, Kandus A, Urbančič A, Kornhauser AG, Primožič J, Buturović-Ponikvar J. Continuous renal replacement therapy and plasma exchange in newborns and infants. *Artif Organs*, 2002; 26: 163-168.
- 8) Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990 Nov; 38 (5): 976-81
- 9) Buturović J, Gubenšek J, Černe D, Ponikvar R. Standard citrate versus sequential citrate/anticoagulant-free anticoagulation during hemodialysis: a randomized trial. *Artif Organs*, 2008; 32: 77-81.
- 10) Buturović Ponikvar J. Is regional citrate anticoagulation the future of hemodialysis. *The Apher Dial* 2016 Jun; 20(3): 234-249
- 11) Buturović-Ponikvar J. Predpisovanje dializnega zdravljenja pri akutni ledvični odpovedi. V: Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J, urednika. *Dializno zdravljenje. Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana 2004; 121-130. ISBN 961-91354-0-7 (prosto dostopno na www.nephro-slovenia.si)*
- 12) Škofic N, Arnol M, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R. Intermittent high-volume predilution on-line haemofiltration versus standard intermittent haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4348-56
- 13) Chan RJ, Helmeczi W, Canney M, Clark EG. Management of intermittent hemodialysis in the critically ill patient. *CJASN* 2022; 18. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04000422>
- 14) Ponikvar R. Kontinuirne dializne metode. V: Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J, urednika. *Dializno zdravljenje. Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana 2004; 155-162. ISBN 961-91354-0-7 (prosto dostopno na www.nephro-slovenia.si)*
- 15) Teixeira JP, Neyra JA, Tolwani A. Continuous KER. A contemporary review. *CJASN* 2022; 18. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04350422>
- 16) Levine Z, Vijayan A. Prolonged intermittent kidney replacement therapy. *CJASN* 2022; 18. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04310422>
- 17) Palevsky PM in sod. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *New Engl J Med*, 2008; 359: 7-20.
- 18) Bellomo R in sod. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *New Engl J Med*, 2009; 361: 1627-1638.
- 19) Amus C, Combes A, de Beaugard MAC, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF, and for the Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomized trial. *Lancet*, 2006; 368: 379-385.

- 20) Peršič V, Vajdič Trampuž B, Medved B, Pavčnik M, Ponikvar R, Gubenšek J. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in newborns and infants: Focus on citrate accumulation; *Artif Organs* 2020 May; 44 (5): 497-503
- 21) Buturović J, Ponikvar R, Kandus A, Boh M, Klinkmann J, Ivanovich P. Filling hemodialysis catheters in the interdialytic period: heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomized study. *Artif Organs*, 1998; 22: 945–947.
- 22) Weijmer MC, van der Dorpel MA, van de Ven PJG, ter Wee PM, van Geelen JACA, Groeneveld JO, van Jaarsveld BC, Koopmans MG, le Poole CY, Schrandt-van der Meer AM, Siegert CEH, Stas KJF, for the CITRATE study group. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 2769-2777.
- 23) Škofic N, Buturović-Ponikvar J, Kovac J, Premru V, Knap B, Marn Pernat A, Kersnic B, Gubensek J, Ponikvar R. Hemodialysis catheters with citrate locking in critically ill patients with acute kidney injury treated with intermittent online hemofiltration or hemodialysis. *Ther Apher Dial*, avg 2009; 13(4): 327-33.
- 24) Malard B, Lambert C, Kellum J. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp* 2018; 6: 12
- 25) Jerman A, Andonova M, Peršič V, Gubenšek J. Extracorporeal Removal of Myoglobin in Patients with Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: Comparison of High and Medium Cut-Off Membrane and an Adsorber Cartridge. *Blood Purif* 2022;51(11):907-911; doi: 10.1159/000521923. Epub 2022 Mar 25.
- 26) Heymann M, Schorer R, Putzu A. Mortality and adverse events of hemoadsorption with CytoSorb® in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2022; 66: 1037-1050
- 27) Peršič V, Jerman A, Malgaj Vrečko M, Berden J, Gorjup V, Stecher A, Lukic M, Jereb M, Teleska Stupica G, Gubensek J. Effect of Cytosorb coupled with hemodialysis on interleukin-6 and hemodynamic parameters in patients with systemic inflammatory response syndrome: a retrospective cohort study. Preprint, ni še sprejeto v objavo
<https://assets.researchsquare.com/files/rs-1600509/v1/48b11782-bb84-414c-8563-217c65cd7035.pdf?c=1652115526>

AKUTNA STANJA V TREBUHU

Tomislav Mirković

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, Oddelek za intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

V prispevku so prikazane tiste nenadne bolezni trebušnih organov, ki jih označuje skupek simptomov kot so: huda trebušna bolečina, bruhanje, znaki peritonealnega draženja in splošna prizadetost. Za ta stanja bi lahko uporabili tudi izraz, ki je sicer bolj poznan v stroki, in to je 'akutni abdomen'. Pri vseh teh stanjih je največkrat mogoča le okvirna opredelitev bolezni, ne pa tudi zanesljiva in dokončna diagnoza. Izraz označuje vse tiste nenadne bolezni trebušnih organov, ki tako zelo prizadenejo bolnika, da nujnost takojšnjega terapevtskega ukrepanja prevlada nad natančnejšo diagnostiko. Oznaka akutni abdomen je torej predvsem ukaz zdravniku za takojšnje ukrepanje.

KLJUČNE BESEDE: nenadna vnetja trebušnih organov, predrtja votlih organov, zapora v prehodnosti črevesja, krvavitev v trebušno votlino, krvavitve v prebavila, motnje prekrvljenosti trebušnih organov;

UVOD

Poimenovanje akutna abdominalna bolečina, ki je najpogostejši znak akutnih stanj v trebuhu, pomeni predhodno nediagnosticirano bolečino, ki se pojavi nenadoma in traja manj kot sedem dni (navadno manj kot 48 ur). Povzročijo jo lahko številni intraperitonealni dejavniki, med katerimi je mnoge treba odpraviti kirurško, in številni ekstraperitonealni dejavniki, za katere pa večinoma ni potrebno kirurško zdravljenje. Abdominalno bolečino, ki traja 6 ur ali dlje, ponavadi povzročajo dejavniki, ki terjajo kirurški poseg. Primarni cilj obravnave takega bolnika z akutno abdominalno bolečino je ugotoviti, ali je kirurški poseg potreben, in kdaj ga je potrebno opraviti. Ob tem je pomembno zavedanje, da ima večina (najmanj dve tretjini) bolnikov z akutno abdominalno bolečino težave, ki ne potrebujejo kirurškega zdravljenja. Odločitev, ali naj takega bolnika vendarle operiramo, mora temeljiti na anamnezi, njegovem kliničnem pregledu, poznavanju anatomije in fiziologije peritonealne votline ter razumevanju patoloških procesov, ki se dogajajo v trebuhu.

VZROKI

Vzroki akutnih stanj v trebuhu so lahko različni: kirurški, internistični, ginekološki in nevrološki.

Vzroki za kirurški akutni abdomen so:

- nenadna vnetja trebušnih organov
- predrtja votlih organov
- motnje v prehodnosti črevesja (t.j. ileus)
- krvavitve v trebušno votlino
- motnje prekvljenosti trebušnih organov in
- nenadne hujše krvavitve v prebavila

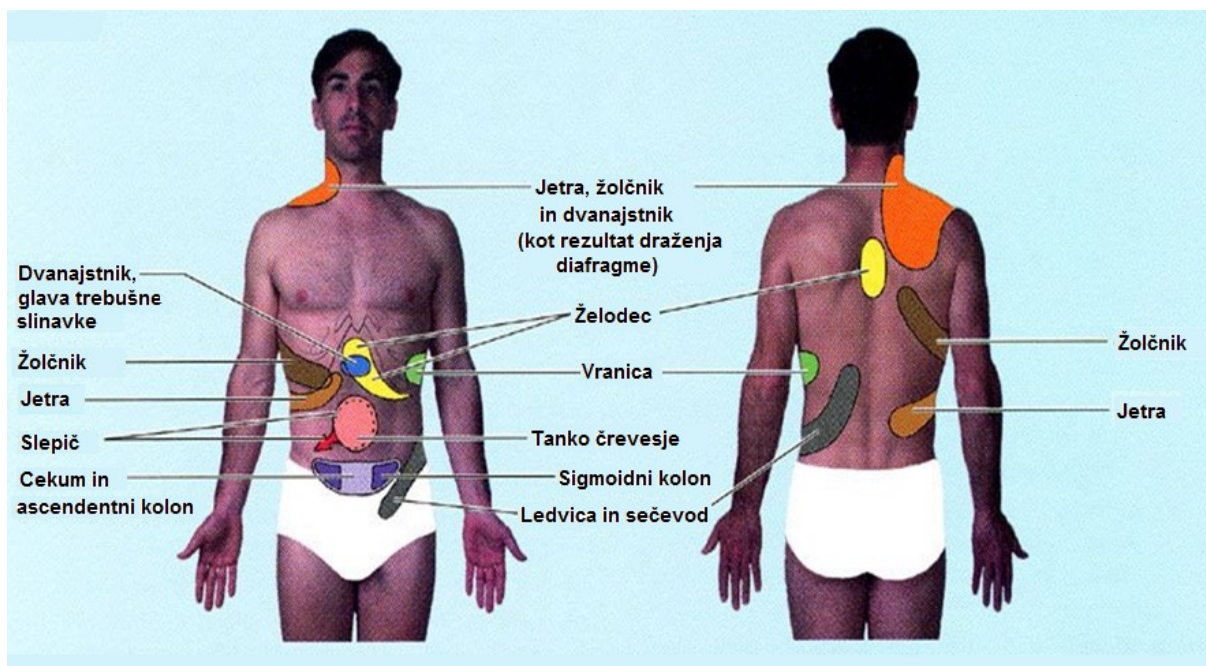
KLINIČNA SLIKA

Vodilni simptomi pri akutnem abdomnu so *bolečina, bruhanje, znaki peritonealnega draženja* z motenim delovanjem črevesja in *splošna prizadetost*.

Bolečina

Bolečina je prvi in največkrat tudi vodilni klinični simptom. Je spontana ali pa jo povzroči oz. poveča otipavanje trebuha. Pogosto jo spremlja slabost in bruhanje. Izvor je lahko v vseh teh vrstah trebušnih organov – parenhimski organi, prebavni cevi in potrebušnici. Vzroki bolečine so različna draženja – napetost, pritisk, trenje, raztezanje, vnetno in kemično draženje, endogeni toksini in neposredne poškodbe. Podatki o mestu, času in okoliščinah nastanka bolečine, izžarevanja, selitvi in vrsti bolečine (ostra, topa, pekoča, nenadna, stalna, naraščajoča, pojemajoča ali ponavljajoča se) so zelo pomembni za razpoznavo narave in vrste bolezni. Ločimo *visceralno* in *somatsko* bolečino.

Visceralna bolečina je topa, bolj razširjena in jo bolnik težko omeji na določeno mesto. Je posledica draženja avtonomnega živčevja v steni prebavil zaradi vnetja, raztezanja stene ali močne peristaltike. Projicira se v dermatom, ki mu avtonomno živčevje prizadetega organa pripada – prepona v ramo, želodec, jetra, žolčnik, trebušna slinavka v žličko, tanko črevo v mezogastrij ter debelo črevo v hipogastrij (slika 1.). Visceralna bolečina se lahko pojavlja tudi v valovih in je podobna krču, npr. koliki pri čezmerni peristaltiki. Bolnik je nemiren in poskuša zmanjšati bolečino s spreminjanjem položaja. Značilen primer so kolike zaradi žolčnih ali ledvičnih kamnov, ko se bolnik pogosto premetava zaradi hudih bolečin.



Slika 1. Projicirana oz. prenesena bolečina pri prizadetosti trebušnih organov

Somatska bolečina praviloma sledi visceralni. Je jasno omejena, ostra, stalna in naraščajoča. Bolnik jo praviloma dobro omeji in lahko boleče mesto natančno pokaže. Somatska bolečina nastopi šele z draženjem stenske (parietalne) trebušnice, ko vnetje preide nanjo. Značilen primer somatske bolečine je bolečina ob predrtju (perforaciji) votlega organa. Pri predrtju peptične razjede začuti bolnik nenadno, ostro bolečino v epigastriju. Bolečina se z razlitjem želodčnega soka po trebuhu hitro razširi na ves trebuh in postane stalna. Bolnik je navadno miren, leži na hrbtu ali boku s pokrčenimi nogami.

Za vnetne bolezni v trebuhu je značilen postopen prehod visceralne bolečinev somatsko z vmesnim presledkom. Značilna je selitev bolečine s področja dermatoma v anatomske predel prizadetega organa, Tak primer je bolečina pri vnetju slepiča. Začetna nejasna visceralna bolečina je lokalizirana v epi ali mezogastriju. Sledi krajši vmesni presledek. Ko vnetje preide s slepiča na stensko trebušnico, se bolečina spremeni v somatsko. Omejena je na predel vnetja (ob normalni legi slepiča na desni spodnji trebušni kvadrant), bolnik lahko boleče mesto natančno pokaže s prstom.

Bruhanje

Vzrok bruhanja je lahko draženje trebušnice zaradi vnetja (peritonitis) in/ali motnja v prehodnosti črevesja (ileus). Reflektorno bruhanje spremlja žolčne in ledvične kolike, ileus v začetnem obdobju, akutni pankreatitis ter začetek vnetnih bolezni v trebuhu, ki vodijo v peritonitis. Z nastopom atonije črevesa pri napredujočem peritonitisu in dekompenziranem ileusu prvotno reflektorno bruhanje

želodčne vsebine in žolča preide v nemočno zalivanje ust z umazano in po blatu zaudarjajočo vsebino ozkega črevesa (mizerere). To je znak močno napredovale bolezni in hudega poslabšanja bolnikovega stanja.

Peritonealno draženje in moteno delovanje črevesa

Draženje parietalne potrebušnice povzroči zvečano napetost mišic trebušne stene – mišični odpor (fran. *défense musculaire*). Ta zvečana napetost predstavlja obrambo, ki naj bi prizadeto področje zaščitila pred dodatno škodo in večjo bolečino. Mišični odpor je najbolj izrazit pri predrtjih, nekoliko manj pri vnetnih procesih v trebuhu, slabo je izražen pri krvavitvah v prosto trebušno votlino, pri krvavitvah v prebavila pa ga sploh ni. Sprva je omejen na mesto draženja potrebušnice, z razširjenjem vnetja na ves parietalni peritonej pa postane difuzen. Pri prostem predrtju peptične razjede je razvoj iz lokalnega peritonitisa v difuznega zelo hiter, pri vnetnem peritonitisu pa počasnejši. Draženje peritoneja povzroči ohromelost črevesa, i ga spremlja slabost in bruhanje. Pri generaliziranem vnetnem peritonitisu, ki je nastajal počasi, je trebuh napihnjen (meteorističen) s slabše izraženim mišičnim odporom. Pri avskultaciji je peristaltika oslABLJENA ali pa je sploh ni (popolna tišina v trebuhu). Pri predrtju peptične razjede je trebuh v začetku vdrt in trd kot deska (kemični peritonitis); kasneje postane napihnjen zaradi ohromelosti, mišično odpor pa nekoliko popusti (bakterijski peritonitis).

Pri mehanski motnji prehodnosti črevesa je v začetku peristaltika zvečana in bolnik zaradi tega bruha. Slišni so izrazito povišani, kovinski zvoneči zvočni pojavi zaradi pretakanja ob hkratni zapori vetrov in blata. V poznem obdobju mehanskega ileusa (dekompenzirani ileus) pa peristaltika oslabi in končno preneha.

Splošna prizadetost

Vsa boezenska stanja v trebuhu, ki izzovejo peritonealno draženje, povzročijo bolj ali manj izrazito in napredujočo splošno prizadetost. Kaže se s tahikardijo, nemirom, hladnim znojem, izsušenostjo ter prizadetostjo srca in obtoka. Ob neukrepanju se bolnikovo stanje postopoma slabša, razvije se dekompenzirani šok.

Diagnostika

Diagnostika mora biti pri akutnem abdomnu hitra in smiselna, saj težko stanje bolnika zahteva hitro ukrepanje, saj je napoved bolezni v največji meri odvisna prav od časa, ki mine od začetka bolezni do začetka pravnega zdravljenja. Zaporedje preiskav si zato sledi v naslednjem vrstnem redu:

- Anamneza, ki naj bo usmerjena in kratka (pomembno je dobiti podatke o prejšnjih boleznih in operacijah, času nastanka težav, o naravi, jakosti, umeščenosti in selitvi bolečine, slabosti in

bruhanju, zadnjem odvajanju blata, vetrov in seča, obliki, barvi in čvrstosti blata, zadnji menstruaciji in o eventualnih pridruženih boleznih in njihovem zdravljenju)

- Inspekcija bolnika z natančnim pregledom trebuha (prizadetost bolnika, je izkrvavljen, šokiran, nemiren, prestrašen). Izraz obraza – facies abdominalis/hippocratica (kolobarji okoli oči, vdrta lica, ošiljen nos) kaže na peritonitis, rubeoza pa na akutni pankreatitis. Ocenimo barvo kože (bledica, cianoza, zlatenica), dihanje (plitvo, globoko, neenakomerno), jezik (vlažen, suh, čist, obložen), obliko trebuha (vleknjen, simetričen, nesimetričen, napihnjen) in posebnosti na koži trebuha (pooperacijske brazgotine, sufuzije, kontuzijske značke ali druge sledi poškodb, pigmentacija, izpuščaji). Ugotavljamo morebitne iztopišča kil, spremembe na spolovilu itd.
- Palpacija in perkusija. S palpacijo začnemo v predelu trebuha kjer ni ali so bolečine manjše in nato postopoma otipljemo ves trebuh (tako najlažje ocenimo trebušno steno in ugotavljamo kje je mišični odpor največji). S perkusijo nato ugotavljamo prisotnost zamolklin (normalnih ali bolezenskih), odsotnost zamolkline jeter (pri predtjih), prosti tekočini (pri peritonitisu ali krvavitvi v trebušno votlino) in zrak vprebavilih (meteorizem). Pri hujše bolečinski prizadetih bolnikih je bolje prvo opraviti perkusijo in nato palpacijo. Pri tem pregledu so številni avtorji opisali različne klinične znake: **Murphyjev znak:** levo roko položimo na rebrni lok s palcem pa izvajamo rahel pritisk v predel žolčnika. Bolečina pri globokem vdihu je znak akutnega vnetja žolčnika. **McBurneyev znak:** bolečnost na neposredni pritisk približno na sredini med popkom in desno črevnično ostjo (spina iliaca anterior superior) je znak akutnega appendicitisa **Rowingov znak:** enakomerno globoko pritiskamo z eno ali obema rokama nad decendentim kolonom. Zaradi premikov plinov v smeri cekuma se ta raztegne in pojav bolečine v tem predelu, je znak pozitiven in kaže vnetje slepiča. **Blumbergov znak:** z roko globoko pritisnemo v levi iliakalni predel in jo nato hitro umaknemo, s tem zavalovi trebušna stena in na mestu vnetja nastopi bolečina (bolečina v iliocekalnem predelu kaže na akutno vnetje slepiča). **Znak ileopsoasa:** bolnik dviguje iztegnjeno nogo v zrak, preiskovanec pa s potiskanjem noge navzdol to preprečuje. Bolečina v spodnjem delu trebuha kaže na vnetje slepiča, če ta leži za cekumom in je blizu iliopsoasne mišice. **Obturatorjev znak:** desno nogo upognemo v kolku in kolenu in jo obračamo v kolku navzven. Bolečina v hipogastriju, ki nastane pri tem, kaže na draženje obturatorne mišice zaradi vnetnega procesa v tem predelu (vnet slepič, ki leži v medinci ali medenični ognjok).
- Avskultacija. Zvočni pojavi so pri akutnem abdomnu zelo pomembni. Premočno peristaltiko pogosto slišimo že s prostim ušesom, prav tako pluskanje v razširjenem votlem organu. Poslušati moramo na več mestih in dovolj dolgo, če hočemo ugotoviti pomembne slušne

pojave (hiperpeperistaltika, oslABLJena peristaltika ali groba tišina v trebuhu) s katerimi laže postavimo diagnozo. Smiselno je avskultirati večkrat zapored.

- Rektalna preiskava. Je zelo pomembna preiskava pri bolniku z akutnim abdomnom. Če jo pravilno izvedemo, lahko dobimo odločilne podatke za postavitev diagnoze – ocena bolečnosti Douglasovega prostora, izbočenost pri nabiranju tekočine v Douglasovem prostoru, vsebina ampule (polna ali prazna), barva blata in tumorske tvorbe. Zelo pomembna sta tudi pregled spolovila in ocena mehurja s palpacijo in perkusijo.

Fizikalnemu pregledu bolnika sledijo osnovna laboratorijska diagnostika ter slikovne (rentgenološke – rrtg, in ultrazvočne – UZ) preiskave. Včasih so smiselne in potrebne tudi druge specialne preiskave (angiografija, računalniška tomografija (CT) ali magnetna resonanca (MRI)).

- Laboratorijske preiskave so za samo diagnozo akutnega abdomna manj pomembne. Nujno jih potrebujemo za oceno stanja bolnika, vodenje zdravljenja in dobro pripravo na operacijo. Za diagnozo so pomembni predvsem številčna koncentracija levkocitov in plazemske koncentracije parametrov vnetja (CRP, PCT, Il-6..), koncentracija glukoze in amilaze ter lipaze, hepatogram ter pregled seča. Za oceno stanja bolnika in ustrezno vodenje pa potrebujemo krvno sliko, elektrolite, biokemične preiskave in pri prizadetih bolnikih tudi plinsko analizo arterijske krvi (paak).
- Slikovna diagnostika. Najpogosteje začnemo slikovno diagnostiko akutnega stanja v trebuhu z nativnim rentgenogramom prsnih organov in trebuha. Ker so bolniki lahko hudo prizadeti slikamo prsni koš vsaj sede in trebuh leže in na levem boku. Ocenjujemo razporeditev plina glede na svetlino prebavil ter širino in potek prebavne cevi (gastriointestinalni trakt – GIT). Tukaj lahko diagnosticiramo perforacijo votlega organa, zaporo GIT in tujke. Z UZ pregledamo celotni trebuh, spodnji del prsnega koša, mehka tkiva. Diagnosticiramo prosto tekočinov peritonealni, plevralni in perikardialni votlini in retroperitonealnem prostoru. Uporabimo tako prikaz v sivi sliki kot tudi doplerski in po potrebi lahko damo še intravensko kontrastno sredstvo. Ker je UZ pregled dinamična preiskava v živo ob bolnikovi postelji, lahko ugotavljamo delovanje peristaltike Ob vnetjih ali ishemiji ocenjujemo stopnjo prekrvljenosti. Včasih lahko ob zapori GIT ugotovimo tudi vzrok. CT je lahko idealna slikovna metoda za diagnosticiranje zelo majhnih količin plina na patoloških kolekcijah in omogoča večravninski prikaz in 3D rekonstrukcije tako, da lahko diagnosticiramo bolezenske spremembe tako v svetlini GIT kot tudi v njegovi steni in okolici, morebitno krvavitev ali ishemijo. Metoda ima omejene možnosti pri bolnikih z ledvično odpovedjo, alergijo na jod ali pri tistih, ki jih ne smemo obremeniti z ionizirajočim sevanjem. V takem primeru lahko uporabimo MRI, pri katerem ni sevanja in je resolucija lahko dovolj dobra

tudi brez dodanega kontrastnega sredstva. Težavo lahko predstavljajo klavstrofobija, kovinski predmeti v telesu, razmeroma dolgo trajanje slikanja in nedostopnost preiskave 24 ur v večini ustanov. Digitalna subtrakcijska angiografija poleg diagnoze natančnega mesta krvavitve omogoča tudi uvod v terapevtski radiološki interventni poseg. Za kako preiskavo se prvotno odločimo je odvisno od kliničnega vprašanja, ki si ga zastavimo ob kliničnem pregledu bolnika. Pri sumu na **vnetne procese** npr. slepiča nam UZ pokaže ileocekalno nestisljiv akutno spremenjen slepič, širši od 6 mm z edemom okolice in vnetno hipervaskularizacijo stene ter apendikolitom v svetlini, pri vnetju divertiklov pa UZ pokaže zadebeljeno steno kolona, divertikle, fistule ali abscese. Če je preglednost slaba, nam v obeh primerih nativni CT ali CT s kontrastom da natančnejše podatke o stopnji zapletov in tudi lažje loči med vnetjem in malignomom. Pri sumu na **zaporo** črevesja mora slikovna metoda ugotoviti vzrok, mesto in obsežnost zapore, da se lahko odločimo, če je potrebna operacija ali je dovolj konzervativno zdravljenje. Zapora ozkega črevesja je najpogosteje posledica poopercijskih adhezij, novotvorbe ali hernije, lahko z ishemijo kot zapletom. V primerjavi z nativnim rentgenogramom je CT natančnejši in bolj specifičen. Pomemben podatek je širina črevesnih vijug pred in za obstrukcijo. UZ in MRI se redkeje uporabljata, vendar UZ bolje loči med paraličnim ileusom in mehansko zaporo, ker lahko prikaže peristaltiko. Zapora širokega črevesja je največkrat v zvezi s kolorektalnim rakom, volvulusom sigme in divertikulitisom; začetna slikovna metoda je nativni rentgenogram, CT pa prikaže vzrok in mesto zapore. Kolon mora imeti premer več kot 5,5 cm in cekum več kot 10 cm. Za mestom zapore je kolon kolabiran. Vzrok za **perforacijo** so lahko gastroduodenalni ulkus, divertikulitis, karcinom in ishemija. Nativni rentgenogram prsnih organov in trebuha odkrijeta prosti zrak v trebuhu. CT trebuha je zelo občutljiva za odkrivanje majhnih količin prostega zraka, ločevanje med odprto in pokrito perforacijo ter njeno lokacijo. UZ odkrije že manjše količine proste tekočine. **Ishemija** črevesja nastane ob hipovolemiji, okluziji arterij in ven ali ob zmanjšanem pretoku krvi. Nanjo pomislimo, ko smo izključili prej naštete pogostejše vzroke. Na ishemijo pomislimo pri starejših z znano boleznijo srca in ožilja in pri mlajših s stanji z zmanjšanim mezenteričnim pretokom. Prej so ishemijo GIT diagnosticirali z angiografijo, sedaj pa s kontrastom ojačanim CT. Dokaz je viden tromb v mezenterični arteriji, lahko pa so vidni tudi edem stene, krvavitve in dilatacija svetline ter zrak v črevesni steni in portalnem sistemu, ki pa so nespecifični. Ob dobri preglednosti lahko koristi s kontrastom ojačani UZ. Za dokazovanje **krvavitve**, če z endoskopsko preiskavo mesta krvavitve ne najdemo, napravimo s kontrastom ojačani CT, kateremu sledi selektivna angiografija kot uvod v interventni radiološki poseg, npr. transkatetersko embolizacijo, ki lahko nadomesti operativni poseg.

Poleg bolezni organov v trebušni votlini dajejo podobno klinično sliko še številne druge bolezni in stanjav retroperitonealnem prostoru, prsnem košu in prsni steni, trebušni steni, medenici in hrbtu ter nekatere sistemske bolezni. Diferencialna diagnoza akutnih stanj v trebuhu je zato obsežna in težavna. Razdelimo jih na znotrajtrebušne in zunajtrebušne vzroke.

Znotrajtrebušni vzroki

Te vzroke lahko grobo razdelimo v šest skupin. Vse te bolezni imajov raviti klinični sliki bolj ali manj izražene vse glavne simptome (bolečina, bruhanje, povečan mišični odpor in splošna prizadetost), razen krvavitve v prebavila, kjer mišičnega odpora ni. To so:

- akutna vnetja (vnetje slepiča, jajčnikov, žolčnika, divertiklov in ognuojki v trebušni votlini) vodijo iz lokaliziranega vnetja na organu postopoma v lokalni in nato razširjeni gnojni peritonitis;
- predrtja votlih organov (predrtje peptične razjede, žolčnika, črevesa zaradi tumorja, raztega, ishemije ali poškodbe in predrtje mehurja) vodijo takoj ali vsaj zelo hitro v razširjen kemijski in/ali bakterijski peritonitis;
- ileus oz. motnje v prehodnosti črevesne vsebine zaradi mehanskih ovir ali motenj v delovanju črevesa;
- motnje v prekrvljenosti trebušnih organov (embolija ali tromboza mezenterične arterije) hitro vodijo do gangrene črevesne stene in v difuzni bakterijski/mikotični in toksični peritonitis;
- krvavitve v trebušno votlino (poškodbe žil, spontane ali zaradi poškodb povzročene raztrganine parenhimskih organov, raztrganje anevrizme trebušne aorte in jajcevoda pri zunajmaternični nosečnosti) hitro vodijo v bolečinski inhemoragični šok;
- krvavitve v prebavila iz peptičnih razjed, tumorjev vnetnih procesov (ulcerozni kolitis in Chronova bolezen) divertiklov (meckelov divertikel), žilnih nepravilnosti (angiodisplazije), ki se klinično kažejo z bruhanjem krvi in/ali odvjnanjem bolj ali manj sveže krvi (hemohezija) ter prav tako vodijo v hemoragični šok.

Zunajtrebušni vzroki

Zunajtrebušni vzroki akutnih stanj v trebuhu so naslednji:

- bolezni pljuč (plevritis, pljučnica, pnevmotoraks ali pljučna embolija),
- srčnožilne bolezni (infarkt, perikarditis, srčna odpoved ali disekatna anevrizma prsne aorte),

- bolezni in poškodbe prsne ali trebušne stene, hrbtenice in medenice (zlomi reber, vretenc, medenice, hematomi v steni, zdrs medvretenčne ploščice in herpes zoster),
- bolezni in poškodbe retroperitonealnih organov (nadledvičnih žlez, ledvic, sečevodov, žil),
- presnovne in endokrinološke bolezni (sladkorna bolezen oz. akutna ketoacidoza, porfirija, uremija, zastrupitev npr. s svincem, hiperlipemija in hiperparatireoidizem),
- hematološke bolezni (hemofilija in akutna levkemija) ter
- nevrološke bolezni (tabes in siringomielija).

ZAKLJUČEK

Težave diagnoze in diferencialne diagnoze pri akutnih stanjih v trebuhu oz. pri akutnem abdomnu nastopijo predvsem zaradi številnih možnosti za nastanek podobne klinične slike, ki v razvitem stanju terja zelo hitro ukrepanje. Starost bolnika, telesna zgradba in druge okoliščine lahko močno prispevajo k diagnostičnim težavam. Radiološka diagnostika prebavil mora upoštevati posebnosti in omejitve kritično bolnih, ker lahko pomembno vpliva na izbiro ustreznega zdravljenja. Pomembnejše od natančne diagnoze je pravilna in pravočasna indikacija za operacijo, saj več kot 90% vseh razvitih kliničnih slik akutnega abdomna, ki trajajo več kot pol ure, potrebuje nujno operativno zdravljenje.

LITERATURA

1. Hickey MS, Kiernan GJ, Weaver KE. Evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am.* 1989; 7:437 – 52.
2. Sucher JF, MacFadyen BV jr. Imaging modalities for acute abdominal pain. *Semin Laparosc Surg.* 2002;9:3 – 9.
3. Stoker J e tal. Imaging patients with acute abdominal pain. *Radiology.* 2009;253:31 – 46.
4. Silen W. *Cope's early diagnosis of the acute abdomen*: Oxford University Press; 2010.
5. Bender JS. Approach to the acute abdomen. *Med Clin North,* 1989;73: 1413 – 22.
6. Boey JH, *The acute abdomen. Current surgical diagnosis and treatment*, 10th ed. WayLW, Ed. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994: 441 – 67.

AKUTNA JETRNA ODPOVED

Fedja Pavlovec, Rade Stanić

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Akutna odpoved jeter je redko stanje, pri katerem hitro poslabšanje delovanja jeter povzroči koagulopatijo in spremembo zavesti pri prej zdravem posamezniku. Najpogostejši vzrok so zastrupitve, predvsem s paracetamolom in drugimi vzroki ter ishemične poškodbe. V zahodnem svetu so virusni povzročitelji redkejši. Klinična slika je nespecifična. Potrebna je slikovna in laboratorijska diagnostika za opredelitev in diagnozo povzročitelja. Ukrepi so pri nekaterih povzročiteljih specifični v ostalem pa je potrebno podporno zdravljenje. Če ti ukrepi niso uspešni je dokončna oblika zdravljenja za bolnike, ki so za to primerni jetrna transplantacija.

KLJUČNE BESEDE

Jetrna odpoved, encefalopatija, hiperamoniemija, jetrna transplantacija

UVOD

Akutna odpoved jeter je redko stanje, pri katerem hitro poslabšanje delovanja jeter povzroči koagulopatijo in spremembo zavesti pri prej zdravem posamezniku. Akutna odpoved jeter pogosto prizadene mlade ljudi in povzroči zelo visoko smrtnost. Incidenca v razvitem svetu je manj kot 10 primerov na milijon prebivalcev.

Izraz akutna jetrna odpoved se uporablja za opis razvoja koagulopatije, običajno z mednarodnim normaliziranim razmerjem (INR) nad 1,5 in katero koli stopnjo motene zavesti (encefalopatija) pri bolniku brez predhodne ciroze in s trajanjem manj kot 26 tednov.

RAZDELITEV

Prvotni izraz "*fulminantna odpoved jeter*", opredeljen kot "možna resna okvara jeter reverzibilne narave in z nastopom jetrne encefalopatije znotraj 8. tednov od prvih simptomov v odsotnosti obstoječe bolezni jeter ostaja aktualna še danes. Sodobnejše definicije upoštevajo različne fenotipe bolezni. Pomemben je interval od nastopa simptomov do razvoja encefalopatije, ki lahko veliko pove o vzroku bolezni. Pri **hiperakutni** jetrni odpovedi je ta interval en teden ali manj, vzrok pa je običajno toksičnost paracetamola, virusna okužba ali gobe. Počasneje razvijajoči se ali **subakutni** primeri so lahko prepleteni s kronično boleznijo jeter in so pogosto posledica idiosinkratičnih reakcij jeter, povzročenih z zdravili ali pa vzroka ni mogoče ugotoviti.

Hiperakutna odpoved, ki je posledica predvsem toksičnost paracetamola ali ishemije postane klinično zaznavna v 6–36 urah po sprožilnem dejavniku in se razreši v 3–5 dneh. Nasprotno pa počasneje razvijajoče se okvare običajno postanejo klinično očitne po daljšem časovnem obdobju, od 7 dni do 24 tednov. Pri počasi napredujoči odpovedi jeter (ki jo povzročajo virus hepatitisa B, avtoimunost ali z zdravila) se prvi znaki odpovedi jeter pojavijo po več kot enem tednu po sprožilnem dogodku.

Za hiperakutno jetrno odpoved so značilne zelo visoke koncentracije aminotransferaz in nizke koncentracije bilirubina medtem, ko so pri akutni in subakutni odpovedi, vrednosti aminotransferaz nižje, koncentracije bilirubina pa višje. Bolniki s subakutno jetrno odpovedjo, kljub temu, da imajo manj izrazito izraženo koagulopatijo in encefalopatijo, imajo vedno slabši izid zdravljenja kot tisti, pri katerih bolezni nastopi hitreje.

PATOFIZIOLOGIJA JETRNE ODPOVEDI

Akutna jetrna odpoved je povzročena z vnetno, toksično ali metabolno poškodbo hepatocitov (nekroza, apoptoza in nekroapoptoza). Okvara je lahko direktno citotoksična (paracetamol, hepatitis A virus), imunsko pogojena (hepatitis B virus, halotan, nekatera zdravila) ali posledica motnje v prekrvitvi jeter (akutni ishemični hepatitis, akutni Budd-Chiari sindrom). Prvotni sprožilni dejavnik vodi v vnetje, celično smrt in posledično brazgotinjenje jeter. Ob poškodbi jetrnega parenhima pride do okvare sintetske in metabolne funkcije jeter. Nezadostna sinteza koagulacijskih faktorjev lahko vodi tudi do spontanih krvavitev. Zmanjšana presnovna funkcija jeter se kaže s porastom amoniaka in pojavom hepatične encefalopatije. Zaradi okvare hepatocitov je okrnjena konjugacija bilirubina kar vodi v zlatenico. Najpogostejša metabolna motnja je hipoglikemija, ki nastane zaradi nezadostne glukoneogeneze, nezmožnosti jeter za mobilizacijo in utilizacijo glikogena ter povečanih vrednosti inzulina v krvi. Hiponatriemija je dilucijska in povzroča možganski edem.

KLINIČNA SLIKA

Pri obravnavi bolnika z akutno jetrno odpovedjo na oddelku intenzivne medicine pogosto ne moremo pridobiti anamnestičnih podatkov, zato so za diagnozo ključne laboratorijske in slikovne preiskave.

Zaradi sistemske vazodilatacije ali pridružene okužbe ali sepse je bolnik je lahko hipotenziven. Zlatenica ni nujno vedno prisotna in ni vedno vidna. Lahko je prisotna motnja zavesti, ki se kaže kot zmedenost ali agitacija in lahko napreduje vse do kome. **Encefalopatija** je pogosto hitro napredujoča in jo razdelimo po stopnjah:

I - spremembe obnašanja, blaga zmedenost, upočasnjen govor, motnje spanja

II - letargija, zmerna zmedenost, asteriks

III - stopor, inkoheren govor, spanje, ki se ga lahko prekine z dražljaji

IV - koma, neodzivnost na bolečinski dražljaj

LABORATORIJSKE IN SLIKOVNE PREISKAVE

Pri bolniku s sumom na akutno jetrno odpoved je potrebno odvzeti obširne laboratorijske preiskave. Poleg osnovnih biokemičnih preiskav, dušičnih retentov, vnetnih parametrov, plinske analize arterijske krvi in hemograma, moramo določiti še hepatogram, amoniak in laktat, amilazo/lipazo ter teste hemostaze. Ob sumu na specifičen vzrok je potrebno narediti še serološke preiskave za virusne povzročitelje, določiti nivo paracetamola v krvi, odkriti morebitne toksikološke vzroke itd...

Testi hemostaze (INR in PČ) so osrednjega pomena za prognostično oceno. Testi koagulacije kažejo na *koagulopatijo* vendar pa je klinično pomembna krvavitev pri akutni jetrni odpovedi vseeno razmeroma redka. Ponavadi je prisotna še trombocitopenija. V večini primerov je izguba jetrne sintetske funkcije prokoagulantnih faktorjev v sorazmerju s prav tako zmanjšano sintezo jetrnih antikoagulantov. Funkcionalni testi koagulacije (trombelastometrija...) tako ne pokažejo nagnjenosti h krvavitvam in lahko celo kažejo na prisotnost prokoagulantnega stanja. Razlog za to sta lahko povečano izločanje endotelijskega faktorja VIII, ki nadomesti pomanjkanje faktorjev koagulacije in vWF, ki nadomesti pomankljivo funkcijo trombocitov in na ta način kompenzira pomanjkanje le-teh, ter zavrtja fibrinoliza. Laboratorijsko iztirjene hemostaze zato rutinsko ne popravljamo razen v primeru krvavitev ali pred načrtovanimi operativnimi ali drugimi invazivnimi posegi. Krvavitve se pojavljajo v manj kot 10% primerov.

Prva slikovna preiskava izbora je ultrazvok abdomna z Dopplerskim pregledom jetrnega žilja. Z njo ocenimo pretoke v jetrnem žilju ter jetrni parenhim in izključimo ekstrahepatalno obstrukcijo v iztoku žolča. Naslednja preiskava je CT preiskava abdomna s kontrastom v arterijski in venski fazi ter po potrebi še CT glave za oceno možganskega edema in izključitev intrakranialne krvavitve oz. ishemije.

VZROKI

Akutna jetrna odpoved je mnogo bolj pogosta v razvijajočem svetu, kjer so **virusni** vzroki najpogostejši povzročitelji – hepatitis A, B in E. Drugi manj pogostejši povzročitelji so EBV, CMV, HSV in parvovirusi. Še posebej moram biti pozorni na reaktivacijo virusnih povzročiteljev pri bolnikih z oslABLjeno imunostjo.

V razvitem svetu so pogostejši povzročitelji **zastrupitve** – paracetamol, reakcije na zdravila ali droge, kot so kokain in MDMA. Drugi redkejši vzroki akutne jetrne odpovedi so: akutna **ishemična** hepatocelularna poškodba ali hipoksični hepatitis, kot posledica kardiocirkulatorne ali respiratorne odpovedi, sepse ali drugega šokovnega stanja, odpovedi desnega prekata.... Možni vzroki so še *neoplastična infiltracija, Budd-Chiari sindrom, zastrupitev z gobami, Wilsonova bolezen, avtoimunske bolezni, HELLP sindrom*, itd... V veliko primerih pa kljub intenzivni diagnostiki vzrok jetrne odpovedi ostane neznan.

Najpogostejša je akutna jetrna odpoved zaradi zastrupitve s *paracetamolom*; poteka značilno zelo hitro z začetkom znotraj 8 do 12 ur po zaužitju. Za njo so značilne zelo povišane vrednosti aminotransferaz in iztirjen PČ/INR z blago povišanim bilirubinom. Podoben vzorec in konstelacijo izvidov vidimo tudi pri *ishemični* okvari jeter. Po pogostosti na drugem mestu je *jetrna okvara* povzročena z drugimi *zdravili*. Okoli 10% jih napreduje v končno jetrno odpoved. Najpogostejši razlog so antibiotiki in sicer v 50% primerov. Aminotransferase so nižje, kot pri zastrupitvi s paracetamolom in ishemični okvari, bilirubin višji in prognoza slabša. Pri *avtoimunski* jetrni odpovedi je potek akuten do subakuten, prisotna so ANA in ASM protitelesa ter jo dokažemo z biopsijo jeter. Potek je težek in bolnik pogosto potrebuje presaditev. *Hepatitis B* v razvitem svetu ni pogost povzročitelj, večinom gre za novo okužbo, redkeje pa za reaktivacijo ob imunski oslABLjenosti. Ob reaktivaciji je prognoza slabša kot pri kužbi de novo. Še redkejši povzročitelj je *hepatitis A* in ima dobro prognozo. Za potrditev virusnih povzročiteljev so potrebne serološke preiskave ter določitev virusnega bremena. Pri virusnih okvarah je ALT značilno višji kot AST. Pri alkoholni jetrni odpovedi je značilno razmerje AST/ALT 2/1. V pozni fazi akutne jetrne odpovedi se vrednosti transaminaz ponovno znižajo, kar je slab napovedni kazalnik, saj odraža obsežno nekrozo jeter.

Najpogostejši vzroki akutne jetrne odpovedi: _____ -

VIRUSNE OKUŽBE	MEDIKAMENTOZNI VZROKI	OSTALI VZROKI
Virusi hepatitisa A-E	Paracetamol	Zelena mušnica
Herpes simplex virus	Idiosinkratične reakcije zdravil	Avtoimuni hepatitis
Varicella zoster virus	Antibiotiki (npr. tetraciklin, amoksicilin, ciprofloksacin, doksiciklin, nitrofurantoin,...) in tuberculostatiki	Wilsonova bolezen
Epstein Barr virus	NSAR	Ishemična hepatopatija
Adenovirusi	Antiepileptiki (npr. valproat, karbamazepin, fenitoin,...)	Budd-Chiari sindrom
Citomegalovirus	Zeliščni pripravki in dodatki	Veno-okluzivne bolezni
Hemoragična mrzlica	Kokain, metamfetamini, MDMA	HELLP sindrom ali akutna steatoza jeter pri nosečnici
	Alopurinol	Malignomi
	Amiodaron	Delna hepatektomija
	Acetilsalicilna kislina	Sepsa
	Statini	Vročinski udar
	MAO inhibitorji, TCA antidepressivi	Hemofagocitorna limfohistiocitoza
	Metildopa	Reyev sindrom
	Tirostatiki	
	Anestetiki	

ZAPLETI AKUTNE JETRNE ODPOVEDI, UKREPI IN ZDRAVLJENJE

KARDIORESPIRATORNA DISFUNKCIJA

Kardiocirkulatorna nestabilnost in hipotenzija sta pogosta pojava pri akutni jetrni odpovedi. Razlogi za to so multifaktorski. Bolniki so lahko hipovolemični, dehidrirani (npr. zaradi bruhanja), pogosto je prisotna sistemska vazodilatacija v sklopu sistemskega vnetnega odgovora ali okužbe in sepse. Pristop k stabilizaciji bolnika se ne razlikuje bistveno od splošnega pristopa kritično bolnega. Cilj zdravljenja je doseči metabolno in hemodinamsko stabilnost z namenom, da se zagotovijo pogoji za hepatično regeneracijo. Ob sumu na septično dogajanje je potrebno odvzeti ustrezne kužnine in hemokulture. Potrebna je tekočinska optimizacija in uvedba vazopresorja, če je to potrebno (primarna izbira je noradrenalin, sekundarna vazopresin). Ob ugotovljeni kardialni disfunkciji je potrebna uvedba inotropne podpore. Lahko je prisotne tudi adrenalna insuficienca, ki terja nadomestno kortikosteroidno zdravljenje. Ob nezadostni perfuziji pride do poraščanja laktata (delno je povišan tudi zaradi okvare jeter), ki je slab prognostični dejavnik.

Ob motnji zavesti je potrebna endotrachealna intubacija za zaščito dihalne poti in umetna ventilacija. Pogosti zapleti so plevralni izlivi, atelektaze in slaba podajnost pljuč zaradi intraabdominalne hipertenzije in edema prsne stene.

NEVROLOŠKA DISFUNKCIJA

Prisotnost encefalopatije lahko pomeni slabo prognozo, zato je potrebna hitra prepoznavna in zgodnje preprečevanje nastanka. Zaplet, ki bolnika najbolj ogroža je razvoj možganskega edema in intrakranialne hipertenzije in je tudi glavni vzrok smrtnosti pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter. Pogost sprožilec nastanka encefalopatije je akutna okužba in sepsa.

Pri odpovedi jeter je normalna razgradnja amoniaka v sečnino oslABLJENA, posledično se poveča koncentracija amonijaka v krvi. Hiperamoniemija je glavni faktor otekanja astrocitov. Obstaja tesen odnos med povišanim arterijskim amoniakom in razvojem encefalopatije, pri čemer je tveganje za intrakranialno hipertenzijo največje, ko je raven amoniaka nad 150 do 200 μmol na liter. Amoniak poveča znotrajcelično osmolarnost s svojo cerebralno presnovo v glutamin in povzroči spremembe sinteze neurotransmiterjev, njihovega sproščanja ter delovanja mitohondrijev zaradi česar se spremeni možganska funkcija in razvije edem možganov. Hitrost razvoja hiperamonemije je lahko tako hitra, da so običajni osmotski kompenzacijski mehanizmi neučinkoviti, v nasprotju s primeri subakutne ali kronične bolezni, pri katerih ti kompenzacijski mehanizmi delujejo in je razvoj intrakranialne hipertenzije redek.

Nastanek že blage encefalopatije pri bolnikih s subakutnim potekom kaže na slabo prognozo, medtem ko je slab prognostični znak pri bolnikih s hiperakutnim potekom šele pojav hude encefalopatije.

MOŽGANSKI EDEM IN INTRAKRANIALNA HIPERTENZIJA

Ob sumu na možganski edem in intrakranialno hipertenzijo je potrebno opraviti CT glave, kjer lahko vidimo znake možganskega edema (otečene giruse, stisnjene sulkuse in slabo diferenciacijo med sivo in belo možganovino). Mnenja glede vstavitve ICP elektrode so deljena, zaradi možnosti nastanka zapletov, kot so na primer krvavitve ob vstavitvi tipala v možganovino. Za vstavitve se odločamo pri jasnih kliničnih znakih intrakranialne hipertenzije. Riziki dejavniki za razvoj ICH so visoko povišane vrednosti amoniaka, ki trajajo dalj časa, starost manj kot 35 let in pridružena ledvična ali kardiovaskularna odpoved. Ukrepi za zniževanje ICP so standardni in se ne razlikujejo od drugih stanj, ki povzročajo visok ICP. Potreben je dvig vzglavja za 30 st., ob poslabšanju stanja zavesti je potrebna sedacija, intubacija in ustrezna mehanska ventilacija. Potrebna je kontrola osmolarnosti krvi, ciljne

vrednosti koncentracije natrija so med 145 in 155 meq/l. Ob nadzoru in porastih ICP so indicirani vsi ukrepi za zniževanje le tega in vzdrževanje možganske perfuzije, kot so npr. bolusi hipertoničnega NaCl in aplikacija manitola. Svetuje se tudi indukcija blage hipotermije za zmanjšanje metabolizma.

LEDVIČNA DISFUNKCIJA

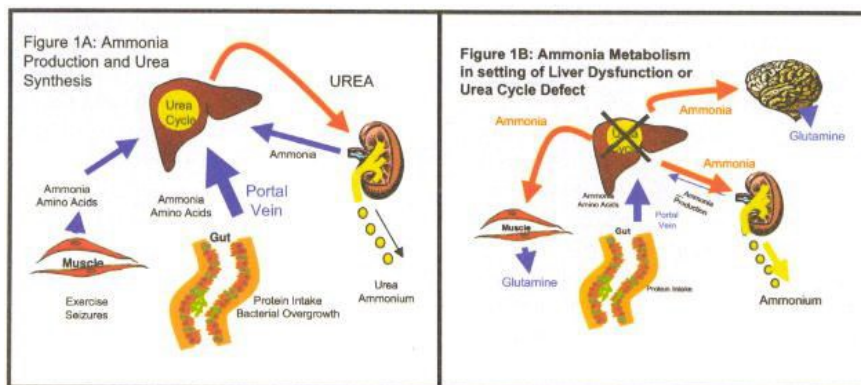
Ledvična insuficienca se razvije pri več kot polovici bolnikov z akutno jetrno odpovedjo in je povezana z večjo umrljivostjo. Običajno se ledvična funkcija povrne ob izboljševanju jetrne funkcije. V primeru potrebe po nadomestnem ledvičnem zdravljenju se raje odločamo za kontinuirane metode zaradi večje metabolne in hemodinamske stabilnosti. Obenem so nadomestne metode ledvičnega zdravljenja uporabne tudi za zniževanje amoniaka in zdravljenje drugih sočasnih metabolnih motenj, kot je npr. acidoza.

SPECIFIČNI UKREPI GLEDE NA VZROK IN USMERJENO ZDRAVLJENJE

V nekaterih primerih je indicirana specifična terapija glede na vzrok akutne jetrne odpovedi. Npr. pri zastrupitvi s paracetamolom. Specifični antidot je **N-acetilcistein**, ki se daje kadar je pacient zaužil toksično dozo paracetamola ali pa je nivo tega v krvi toksično zvišan. NAC je potrebo aplicirati čimprej in sicer kot loading 150mg/kg v 5% glukozi v 15 minutah, nato v odmerku 50 mg/kg v 4 urah in nato 100 mg/kg v 16 urah. Terapijo naj bi bolnik prejemal skupno 72 ur. Infuzijo NAC se priporoča tudi pri jetrni odpovedi zaradi idiosinkratičnih reakcij na druga zdravila. Pri virusnih povzročiteljih je potrebno ustrezno in usmerjeno zdravljenje proti povzročitelju (npr. entecavir ali tenofovir za hepatitis B ter aciklovir za HSV). Pri nekaterih avtoimunskih vzrokih je potrebo imunosupresivno zdravljenje.

HIPERAMONIEMIJA

Večina amoniaka nastane v prebavnem traktu z razgradnjo proteinov in metabolizmom bakterij. Razgraja se v jetrih v ciklu uree, presnovki pa se nato izločijo skozi ledvica z urinom.



Ukrepi za zniževanje amoniaka v krvi delujejo na več ravneh. Z aplikacijo laktuloze in klizmami se zmanjša absorpcija iz GIT. S podobnim namenom se uporablja tudi antibiotik rifaximin (550mg/12h), ki se slabo absorbira iz črevesja in se koncentrira v GIT ter zmanjša količino enteralnih bakterij, ki proizvajajo amoniak. Potrebno je tudi omejiti in zmanjšati vnos proteinov ter pokriti kalorične potrebe za preprečevanje katabolizma mišic.

Pri povišanih vrednostih amonijaka (>100 $\mu\text{mol/l}$) poskušamo preusmeriti metabolizma amonijaka iz cikla uree v alternativne poti razgradnje. V ta namen uporabljamo natrijev benzoat, ki se veže z glicinom in tvori hipurat, ki se nato izloči v ledvicah.

Če kljub vsem ukrepom ne uspemo znižati amoniaka oz. pri visoko povišanih vrednostih (>200 $\mu\text{mol/l}$) je potrebno odstranjevanje s hemodializo oz. s CVVH, ki zagotavlja večjo hemodinamsko

stabilnost in manj premika tekočin ter osmolov, kar je še posebej pomembno pri izraženem možganskem edemu.

PREHRANSKA PODPORA

Bolniki z akutno jetrno odpovedjo imajo visoko energijsko potrebo in proteinski katabolizem zato je potrebna ustrezna prehranska podpora. Potrebno je nadomestiti 1g do 1,5g proteinov na kilogram telesne teže, razen ob prisotnih povišanih vrednostih amoniaka in intrakranialni hipertenziji, ko je potrebno začasno znižati vnos proteinov. Kalorične potrebe v akutni fazi je nujno pokriti z ogljikovimi hidrati in maščobami. Nujno je vzdrževanje zadostnega nivoja esencialnih aminokislin v krvi za preprečevanje katabolizma. V ta namen se poslužujemo parenteralnega nadomeščanja s posebnimi pripravki še posebej bogatimi z BCAA.

JETRNA TRANSPLANTACIJA

V ZDA in Veliki Britaniji 25% bolnikom z akutno jetrno odpovedjo presadijo jetra. Umrljivost pri akutni jetrni odpovedi se je na ta način zmanjšala na 33%. Zgodnja umrljivost po presaditvi je v teh primerih višja kot pri presaditvi pri kronični jetrni odpovedi. Največja smrtnost je v prvih 3 mesecih in sicer zaradi okužbe. Delež presajenih jeter zaradi akutne odpovedi je sicer okoli 10% vseh jetrnih transplantacij.

Obstajajo še druge možnosti nadomestnega zdravljenja, ki se uporabljajo kot 'bridge to transplant' (premostitev do presaditve) ali za podaljševanje časa, ki bi omogočil možnost regeneracije bolnikovih okvarjenih lastnih jeter. Princip delovanja temelji na odstranjevanju toksičnih mediatorjev in metabolitov. Delujejo kot dializni sistem za sistemsko detoksifikacijo. Najbolj način je tako imenovan 'MARS' (molecular adsorbent recirculating system). Možnost začasnega zdravljenja je tudi visoko volumska plazmafereza.

ZAKLJUČEK

Najpomembnejši napovedni dejavnik za izid zdravljenja je vzrok, ki je povzročil jetrno odpoved. 75% bolnikov po zastrupitvi s paracetamolom okreva z lastnimi jetri, kar pa velja le za 40% bolnikov z jetrno odpovedjo zaradi drugih vzrokov. Relativno dobro okrevanje je še po ishemični jetrni okvari, hepatitisu A in okvari jeter v nosečnosti, medtem ko imajo jetrne odpovedi povzročene z zdravili, avtoimunski vzroki in s hepatitis B virusom slabo okrevanje. Drug najpomembnejši dejavnik slabe prognoze je razvoj encefalopatije. Pomembni pokazatelji prognoze so vrednosti amonijaka, laktata, fosfata, bilirubina, trombocitov, PČ/INR ter dejavnikov strjevanja krvi V, VII in VIII. Poznamo več točkovnikov, ki skušajo opredeliti napoved poteka bolezni; King's College Criteria točkovnik se je izkazal za dobrega pri jetrni odpovedi povzročeni s paracetamolom; ter točkovnik MELD, ki se sicer uporablja pri napovedi izida bolnikov z jetrno cirozo pa se izkaže za boljšega pri jetrni odpovedi povzročeni z drugimi vzroki.

MELD (**M**odel **E**nd Stage **L**iver **D**isease) temelji na treh vedno razpoložljivih in dostopnih spremenljivkah: bilirubinu, kreatininu in INR. Je prognostični točkovnik, ki napoveduje tromesečno umrljivost bolnikov z jetrno cirozo. MELD nad 30 pomeni več kot 50% smrtnost in slabo prognozo.

King's College kriteriji za urgentno presaditev jeter:

1. Akutna jetrna odpoved zaradi paracetamola
 - a. pH < 7,3 (ne glede na stopnjo hepatične encefalopatije) ali vsi trije sledeči
 - b. hepatična encefalopatija stopnje 3 ali 4, INR > 6,5 in kreatinin > 300 mcml/l
2. Akutna jetrna odpoved zaradi drugih vzrokov
 - a. INR > 6,5 ne glede na stopnjo hepatičneencefalopatije ali katerikoli trije od sledečih:
 - i. starost pod 10 ali nad 40 let
 - ii. 2. etiologija (ne A-E, indeterminiran hepatitis,
 - iii. zdravila, Wilsonova bolezen)
 - iv. 3. več kot 7 dni od nastopa zlatenice do pojava
 - v. hepatične encefalopatije
 - vi. 4. INR > 3,5
 - vii. 5. bilirubin > 300 mcml/l

LITERATURA

- 1.) Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. Lancet. 2019 Sep 7;394(10201):869-881. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X. PMID: 31498101.
- 2.) Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013 Dec 26;369(26):2525-34. doi: 10.1056/NEJMra1208937. PMID: 24369077.
- 3.) Seetharam A. Intensive Care Management of Acute Liver Failure: Considerations While Awaiting Liver Transplantation. J Clin Transl Hepatol. 2019 Dec 28;7(4):384-391. doi: 10.14218/JCTH.2019.00032. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31915608; PMCID: PMC6943205.
- 4.) Clay, Alison & Hainline, Bryan. (2007). Hyperammonemia in the ICU. Chest. 132. 1368-78. 10.1378/chest.06-2940.
- 5.) Warrillow S, Bellomo R. Intensive Care Management of Severe Acute Liver Failure. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015. 2015;2015:415–30. doi: 10.1007/978-3-319-13761-2_30. PMCID: PMC7121699.
- 6.) Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010 Mar 25;362(12):1071-81. doi: 10.1056/NEJMoa0907893. PMID: 20335583.
- 7.) Machado, M.C., Pinheiro da Silva, F. Hyperammonemia due to urea cycle disorders: a potentially fatal condition in the intensive care setting. *j intensive care* 2, 22 (2014). <https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-22>

ZNOTRAJTREBUŠNA HIPERTENZIJA

Adela Stecher

Oddelek za intenzivno terapijo, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Znotrajtrebušna hipertenzija in znotrajtrebušni utesnitveni sindrom sta stanji, ki privedeta do hipoperfuzije in ishemije črevesja ter drugih intraperitonealnih in retroperitonealnih organov. Patofiziološka dogajanja vključujejo sproščanje citokinov, nastajanje kisikovih prostih radikalov in zmanjšano tvorbo adenozin trifosfata v celicah. Ti procesi privedejo do edema črevesne sluznice in prestopanja bakterij iz črevesja, posledica česar je multiorganska odpoved. Povišan intraabdominalni tlak ima direkten kvaren vpliv na življensko pomembne organe. Pri kritičnih bolnikih je pomembno, da intraabdominalni tlak merimo, saj lahko le tako pravočasno pričnemo z intenzivnim nekirurškim ali po potrebi kirurškim zdravljenjem in tako zmanjšamo smrtni izid.

UVOD

Povišan znotrajtrebušni tlak (intraabdominal pressure, IAP), imenovan tudi znotrajtrebušna hipertenzija (angl. intra-abdominal hypertension, IAH), ki lahko privede do znotrajtrebušnega utesnitvenega sindroma (angl. abdominal compartment syndrom, ACS) sta resna zapleta, ki povečujeta umrljivost kritičnih bolnikov. Številne študije so dokazale, da se IAH razvije tako pri kirurških kot internističnih bolnikih. Povišan znotrajtrebušni tlak naj bi po navedbah iz literature imelo okoli 30 % kritično prizadetih bolnikov. Reintam et al. je z multicentrično študijo 491 internističnih in kirurških kritično bolnih dokazal pojav ACS pri 6 % obolelih. Dejavniki tveganja za razvoj IAH in ACS so: akutni pankreatitis, obsežne operacije trebuha, ileus, znotrajtrebušna okužba, poškodba trebuha, tekočinska reanimacija z > 5 l kristaloidov ali koloidov, hematoperitonej, pnevmoperitonej, septični šok, huda acidoza, koagulopatije z masivno transfuzijo krvi, jetrna okvara z ascitesom, transplantacija jeter, tumorji v trebuhu, huda podhladitev, pa tudi nosečnost. Raziskave so pokazale, da je incidenca znotrajtrebušne hipertenzije večja pri bolnikih z indeksom telesne mase (angl. body mass index, BMI) > 30 kg / m², pozitivnim tlakom na koncu izdiha (angl. positive end-expiratory pressure, PEEP) > 10 cm H₂O, z razmerjem P_aO₂ / FiO₂ (Carrico index) < 300 in ob uporabi vazoaktivnih / inotropnih zdravil. Matematično lahko IAH opredelimo kot razmerje med IAP in volumnom (za koliko se torej spremeni IAP ob spremembi volumna) in predstavlja trebušno podajnost, ki jo določa elastičnost abdominalne stene in diafragme. IAH merimo z enostavno, indirektno metodo v sečnem mehurju preko Foley

katetra vsake 4 – 6 ur. S pomočjo monitoringa IAH in takojšnjem ukrepanju, bomo izboljšali izhod in stroške zdravljenja.

Znotrajtrebušna hipertenzija

Znotrajtrebušni tlak določajo: gibanje diafragme, premik reber ter krčenja trebušne stene in črevesja. Njegova vrednost niha z dihanjem, na katero neposredno vplivajo: prisotnost zraka in blata v črevesju, edem trebušne stene, prosta tekočina in tumorji v trebuhu ter nosečnost. Normalna višina znotrajtrebušnega tlaka je za odraslega človeka med 0 in 5 mmHg, nekoliko višji je pri debelih, pri kritično bolnih med 5 in 7 mmHg, medtem ko vrednost ≥ 12 mm Hg šteje za patološko, ko govorimo o IAH. Svetovno združenje za abdominalni utesnitveni sindrom (WSACS) definira IAH za stanje, pri katerem ima znotrajtrebušni tlak trajno ali ponavljajočo se vrednost ≥ 12 mm Hg. Njegova vrednost je pomemben parameter bolnikovega fiziološkega statusa ter prognostični kazalec obolevnosti in umrljivosti. Znano je, da povišan IAP (zlasti ≥ 15 mm Hg) zmanjša prekrvljenost tkiv, kar lahko privede do odpovedi organov. Iz izračuna vrednosti trebušnega perfuzijskega tlaka (angl. abdominal perfusion pressure, APP) in srednjega arterijskega tlaka (angl. mean arterial pressure, MAP) lahko po formuli $APP = MAP - IAP$ ocenimo stopnjo tveganja. Normalna vrednost trebušnega perfuzijskega tlaka naj bi bila ≥ 60 mm Hg.

Znotrajtrebušno hipertenzijo delimo po WSACS na naslednje stopnje:

I (12 do 15 mm Hg), II (16 do 20 mm Hg), III (21 do 25 mm Hg) in IV (> 25 mmHg)

Po trajanju simptomov pa v 4 skupine:

1. *Kronična* znotrajtrebušna hipertenzija se razvija več mesecev ali let kot posledica bolezenske debelosti, tumorja v trebušni votlini, kroničnega ascitesa ali nosečnosti, ko se trebušna stena progresivno prilagodi na povišan znotrajtrebušni tlak.
2. *Subakutna* se razvije v nekaj dneh kot posledica kateregakoli od stanj, ki vodijo v razvoj znotrajtrebušne hipertenzije.
3. *Akutna* se razvije v nekaj urah kot posledica poškodbe ali krvavitve v trebušno votlino in privede v naslednjih urah do znotrajtrebušnega utesnitvenega sindroma.
4. *Hiperakutna* traja le nekaj sekund ali minut in je posledica kihanja, smejanja, iztrebljanja ali telesne dejavnosti.

Znotrajtrebušni utesnitveni sindrom

ACS je stanje, pri katerem ima znotrajtrebušni tlak trajno vrednost > 20 mm Hg, z ali brez $APP < 60$ mm Hg, s spremljajočo novo nastalo odpovedjo organa. Motnje se lahko kažejo kot oligurija, hipotenzija, mezenterijska ishemija, povišan znotrajlobanjski tlak itd. Poznamo 3 vrste trebušnega utesnitvenega sindroma:

1. *Primarni* nastane zaradi poškodbe ali obolenja v trebušno medeničnem področju in potrebuje nujni operativni ali interventni radiološki poseg. Vzrok zanj je lahko tudi elektivni poseg v trebušni votlini (sekundarni peritonitis, presaditev jeter).
2. *Sekundarni* se nanaša na stanja, ki niso posledica obolenj v trebušno medeničnem področju. Nastopi kot posledica sepse, povečane kapilarne prepustnosti, velikih opeklin ali stanj po masivnem nadomeščanju tekočin.
3. Ponavljajoči se pojavi ponovno po že enkrat uspešnem kirurškem ali konservativnem zdravljenju bodisi primarne ali sekundarne oblike.

Patofiziološke posledice znotrajtrebušne hipertenzije

Patofiziologija okvare črevesne sluznice in vpliv te na razvoj ACS in multiorganske odpovedi ni še v popolnosti raziskana. Vsekakor pa privede IAH do zmanjšane pretoka v črevesni mikrocirkulaciji in posledično do večje propustnosti črevesne stene, sproščanja endotoksinov v sistemski obtok ter do histopatoloških sprememb.

Eden izmed najpogostejših vzrokov za nastanek IAH ter ACS je huda topa poškodba abdomna s šokovnim stanjem. V šokovnem stanju privede simpatični živčni sistem do vazokonstrikcije, ki preusmeri krvni obtok iz kože, mišic, ledvic in gastrointestinalnega trakta v srce in možgane. Zmanjšani pretok krvi privede do celične hipoksije črevesja in drugih peritonealnih in retroperitonealnih organov. Zaradi hipoksije tkiv se iz prizadetih celic izločajo pro-vnetni citokini. Molekule citokinov spodbujajo vazodilatacijo in povečajo propustnost kapilar, kar privede do razvoja edema. Po celični reperfuziji se tvorijo prosti radikali, ki imajo toksičen vpliv na celične membrane. Poleg tega je zaradi zmanjšane preskrbe tkiv s kisikom zmanjšana produkcija adenozin trifosfata, zaradi česar je okrnjena celična aktivnost. Zlasti prizadeta je natrij-kalijeva črpalka, zato prehajata natrij in voda v celice kar povzroča, da celice nabrekajo in s tem izgubljajo svojo integriteto. Intracelularna vsebina se izliva v ekstracelularni prostor ter tako vzpodbuja vnetje. Ob tem se kapilarna propustnost povečuje, nastajajo edemi tkiva. Edematozno tkivo črevesja in drugih abdominalnih organov povzroča naraščanje IAP. Zvišanje IAP pa se perfuzija tkiv dodatno zmanjšuje, s tem pa se ciklus celične hipoksije, celične smrti, vnetja in edema nadaljuje v vse večjem obsegu. Patofiziološki proces povišanega IAP je analogen procesu pri akutni pljučni okvari in akutni ledvični okvari. Zato dogajanje imenujemo tudi akutni črevesni distress sindrom.

Številne študije dokazujejo, da je okvarjena funkcija črevesne sluznice, sprožilni dejavnik v razvoju sepse in multiorganske odpovedi. Multiorgansko odpoved lahko predvidimo na podlagi dejavnikov tveganja kot so: bazni deficit ≥ -6 mEq/l, količina infuzije kristaloidov in krvnih derivatov v 12 urah in perzistentno visoka vrednost laktata. IAH je lahko vzrok ali posledica poškodbe črevesne sluznice. V svoji študiji je Cheng s sodelavci dokazal, da je krvni pretok v mikrocirkulaciji sluznice črevesja zmanjšan

za polovico pri IAP okoli 15 mmHg in se nadalje zmanjšuje z naraščanje IAP ter časom trajanja (> 4 ure). Poleg zmanjšane pretoka v mikrocirkulaciji privede IAH do povečane propustnosti črevesne sluznice. Povečana propustnost se nanaša na dejstvo, da lahko velike molekule (> 150 Da) prehajajo skozi sluznico. Povečana propustnost ter porušena mehanska in imunološka barjera kot posledica poškodovane sluznice omogočajo prestop bakterij in endotoksinov v sistemsko cirkulacijo. Prav tako je isti avtor dokazal povišane vrednosti lipopolisaharida v krvi portalne vene, kar je koreliralo s povišano vrednostjo IAP (15-30 mmHg) in trajanjem povišanega IAP (> 4 ure). Lipopolisaharidi aktivirajo žilne endotelne celice, mononuklearne makrofage in limfocite, kar sproži kaskado izplavljanja citokinov, in drugih provnetnih ter antivnetnih substanc, ki igrajo ključno vlogo v razvoju sistemskega vnetnega odgovora, sepse in multiorganske odpovedi. Omenjeno dejstvo dokazuje povezavo med okvarjeno črevesno sluznico zaradi povišanega IAP in multiorgansko odpovedjo. Z elektronskim mikroskopom so potrdili spremembe črevesne sluzice. Pri nižjih vrednostih IAH so črevesni vili zmerno edematozni, prav tako zmerna je tudi infiltracija z nevtrofilci, mitohondriji epitelnih celic sluznice so nabrekli, globalna integriteta sluznice pa je še ohranjena. Pri višjih vrednostih IAH in daljšem trajanju povišanega tlaka so črevesni vili izrazito edematozni, mitohondriji so vakuolizirani, mikrovili so skrajšani in nepravilni. Pri zelo visokih vrednostih IAH so mitohondrijske membrane povsem uničene, mikrovili so odmaknjeni od celične membrane, stiki med njimi so porušeni. IAH okoli 25 mmHg, ki traja več kot 4 ure privede do nekroze mikrovilov sluznice, kar zaradi prestopa bakterij in endotoksinov skozi črevesno sluznico omogoča hiter razvoj sepse in multiorganske odpovedi.

Vpliv IAH na posamezne organe in organske sisteme

a) Zaradi IAH je povišan intraplevralni tlak, zato je povišan tlak v jugularni veni, kar preprečuje venski povratek krvi iz možganov in privede do povišanega znotrajlobanjskega tlaka.

b) Povišan znotrajtrebušni tlak povzroči dvig diafragme, kar stisne prsno votlino in zmanjša njen volumen. Tlak v prsni votlini se poviša in preprečuje pritek krvi iz spodnje vene kave v srce. Zaradi pritiska na vene znotraj trebušne votline kri zastaja v medenici in spodnjih okončinah, kar še dodatno zmanjšuje priliv venske krvi v srce (angl. preload). Minutni srčni iztis se zmanjša zaradi povečane tlačne obremenitve (angl. afterload). Sistemski žilni upor se namreč poveča zaradi pritiska na žilje trebušne votline in zmanjšane venskega dotoka krvi v srce. Frekvenca srca se poveča, pljučni kapilarni zagozditveni tlak in centralni venski tlak porasteta. Zaradi zastoja krvi v venah preti bolniku nevarnost venskih tromboembolizmov.

c) Po nekaterih navedbah iz literature naj bi znotrajtrebušni tlak pri vrednosti med 10 do 15 mm Hg zmanjševal ledvično delovanje in privedel do oligurije, tlak med 20 do 25 mm Hg pa povzročil anurijo.

Vzrokov za to naj bi bilo več. Med njimi naj bi igrali najpomembnejšo vlogo: direktni pritisk na ledvični parenhim in povečan upor v ledvičnih žilah zaradi pritiska v trebuhu, kar privede do zmanjšane prekrvavitve ledvic; zmanjšan minutni srčni iztis, ki dodatno zmanjšuje prekrvljenost ledvic; aktivacija sistema renin – angiotenzin.

d) Povišan IAP se ta preko diafragme prenaša na prsni koš, kar privede do rigidnosti prsnega koša, kompresije pljuč in povišanega tlaka v dihalnih poteh. Posledično so zaradi tega zmanjšani totalna pljučna kapaciteta (angl. total lung capacity, TLC), podajnost celotnega dihalnega sistema (angl. respiratory system compliance, C_{RS}), pljučna podajnost (angl. lung compliance, C_L) in podajnost prsne stene (angl. chest wall compliance, C_{CW}). Zmanjšana je funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRC). Zaradi zmanjšane podajnosti pljuč in povečanega pljučnega žilnega upora, se pojavijo motnje v razmerju med predihanostjo in prekrvljenostjo pljuč. Quintel et al. in Santos et al. v svojih člankih opisujeta, da IAH ob že prisotni okvari alveolo-kapilarne membrane (angl. acute respiratory distress syndrome, ARDS) pospeši okvaro pljuč, povečuje pljučni edem, preprečuje limfatično drenažo iz pljuč in povečuje intratorakalni pritisk, kar privede do atelektaze pljuč, zapore dihalnih poti in oslABLJENE mehanike dihanja ter izmenjave plinov. Poznavanje učinkov povišanega IAP na dihalni sistem pri bolnikih, ki so umetno predihavani, je izredno pomembno, saj je zaradi tega potrebno parametre ventilacije prilagoditi. Predvsem to velja za vrednosti PEEP-a, saj se ta prenaša na abdomen in lahko pri določenih vrednostih povzroča dodatno povišanje IAP.

e) Pri IAH > 15 mm Hg, je zmanjšan pretok krvi do vseh organov v trebušni votlini, kar privede do tkivne hipoksije in oteklina črevesja. Ker so zaradi oteklina črevesja mezenterialne vene stisnjene, se hipoksija pogloblja, kar povzroča še večje otekanje črevesja. Posledici sta translokacija bakterij iz črevesja in odpovedovanje organov. Zmanjšan je tudi pretok v jetrih, zato je njihovo delovanje oslABLJENO.

Prognostični pomen povišanega znotrajtrebušnega tlaka

Znotrajtrebušni tlak je neodvisni prognostični parameter obolevnosti in smrtnosti v enotah intenzivne medicine. Pri bolnikih po večjih operativnih posegih z IAP > 20 mm Hg so zasledili številne zaplete. Najpogostnejši so bili: oslABLJENO ledvično delovanje, ki se je pojavilo pri 69 %, oliguria pri 38 % in sepsa v trebuhu pri 17 % bolnikov. Njihova smrtnost je bila 45 %. Stanje bolnikov po večjih operativnih posegih, pri katerih je ostal IAP normalen, je bilo znatno boljše. OslABLJENO ledvično delovanje je imelo 15 %, oligurijo 5 % in sepsu v trebuhu 5 % intenzivnih bolnikov. Smrtnost med bolniki z normalnim IAP je bila 8 %. Globalni kazalci tkivne prekrvljenosti, kot so arterijski tlak, utrip, pH krvi ter vrednost laktata ne pokažejo lokalne prekrvljenosti. Z meritvami IAP pa lahko izračunamo trebušni perfuzijski tlak, ki je kazalec sprememb prekrvljenosti organov in tkiv v trebuhu.

Zdravljenje

Da bi preprečili ali zmanjšali okvaro črevesne sluznice in prekinili »circulum vitiosum«, ki vodi do pojava sepse in multiorganske odpovedi kot posledice povišanega IAP, je zdravljenje potrebno že v zgodnji fazi IAH. Zdravljenje se izvaja s pomočjo farmakoloških sredstev, tehničnih pripomočkov in kirurškega zdravljenja.

Med najpomembnejše postopke v sklopu intenzivnega zdravljenja spada redno merjenje IAP. Pri IAP \geq 12 mmHg izvajamo meritve vsake 4 - 6 ur. Ob tem izračunavamo APP, ki naj bo $>$ 60 mmHg in nam daje podatke o prekrvavitvi visceralnih organov. S pomočjo podatka o APP optimiziramo prekrvljenost organov. Znižana laboratorijska vrednost laktata in zmanjšana acidoza nam nakazuje izboljšano prekrvljenost. Zdravljenje usmerjamo v postopke, s katerimi želimo zmanjšati ali vsaj vzdrževati IAP $<$ 15 mmHg. Pri bolniku zmanjšamo intraluminalno črevesno vsebino z vstavitvijo nazogastrične sonde in črevesne cevke, minimaliziramo vnos enteralne prehrane. V terapijo uvedemo prokinetike (neostigmin, reglan, eritromicin), po potrebi bolniku dajemo klizme. Če omenjeno ne pomaga je indicirana kolonoskopska dekompresija in popolna ukinitvev enteralnega hranjenja. Z ultrazvočno preiskavo ali CT pregledom kontroliramo dilatacijo črevesja, prosto tekočino ali druge patološke spremembe v trebuhu. Ob prisotni prosti tekočini, kot je ascites, opravimo perkutano drenažo. Bolniku zagotovimo zadovoljivo analgezijo in sedacijo ter tako izboljšamo podajnost abdominalne stene. Vzglavje bolnika naj ne bo višje od 30 stopinj. Pri bolnikih, ki so na mehanski ventilaciji lahko začasno uporabimo tudi nevro-mišične blokatorje za zmanjšanje mišičnega tonusa in povečane podajnosti trebušne stene. Vnos tekočin naj bo ciljano voden, optimalen. Podatke o tem nam daje hemodinamski monitoring (Picco, Lidco). Izogibamo se prevelikemu vnosu tekočin, da tako preprečimo akumulacijo tekočin v tretjem prostoru in odpoved organov. Pri hemodinamsko stabilnem bolniku vzdržujemo ničelno ali rahlo negativno tekočinsko bilanco. Če potrebuje bolnik zaradi hemodinamske nestabilnosti povečan vnos tekočin uporabimo koloide in hipertonične raztopine, če je potrebno tudi vazoaktivno podporo z noradrenalinom. Ko bolnika stabiliziramo, odvečno vodo izplavljamo s pomočjo diuretikov (furosemid, spironolakton), pri ledvični odpovedi je potrebna hemodializa /ultrafiltracija. V primeru srčne dekompenzacije je potrebno povečati minutni volumen srca z inotropnimi sredstvi. Bolniku, ki potrebuje mehansko ventilatorno podporo le to priredimo. Na podlagi številnih študij pri bolnikih z ARDS, ki ga spremlja IAH, Pelosi et al. priporoča: a) da se opravljajo meritve IAP, požiralničnega tlaka (angl. oesophageal pressure, P_{eso}) in hemodinamskega monitoringa; b) bolnike naj bi ventilirali s protektivnimi dihalnimi volumni, izvajali odpiralne manevre ter uporabili vrednosti PEEP-a, pri kateri sta C_L in C_{RS} najboljša; c) bolniki naj bi bili globoko sedirani, lahko kratkotrajno tudi mišično relaksirani; d) pri bolnikih s hudim ACS je indicirano operativno odprtje abdomna. Kirurška dekompresija se

običajno izvede pri IAP \geq 20 mmHg s prisotno novo nastalo odpovedjo organa in pri katerem dotedanji ukrepi niso bili uspešni. Okužbo zdravimo z antibiotiki.

Ob vsem opisanem skrbimo za elektrolitno in acidobazno ravnovesje z nadomeščanjem manjkajočih elektrolitov in nevtralizacijo acidoze ter vzdržujemo primerno vrednost krvnega sladkorja.

Zaključek

Povišan znotrajtrebušni tlak lahko privede do ishemije tkiv in celične smrti ter posledične odpovedi organov. Tako stanje podaljša zdravljenje v enoti intenzivne terapije in poveča umrljivost bolnikov. Raziskave potrjujejo, da monitoring znotrajtrebušnega tlaka ter pravočasno ukrepanje znatno zmanjšata obolevnost in umrljivost bolnikov. Zato je pomembno, da v celotno klinično obravnavo in zdravljenje kritičnih bolnikov vključimo tudi merjenje znotrajtrebušnega tlaka.

Literatura

1. [Cheng J](#), [Wei Z](#), [Liu X](#), [Li X](#), [Yuan Z](#), [Zheng J](#) et al. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care* 2013; 17(6):R283
2. Hunt L, Frost SA, Hillman K, Newton PJ et al. Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review. *J Trauma Manag Outcomes* 2014; 8:2.
3. Mahmood I, Mahmood S, Parchani A et al. Intra – abdominal hypertension in the current era of modern trauma resuscitation. *ANZ J Surg* 2014; 84(3):166-71.
4. Walker J, Criddle LM. Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome. *Am J Crit Care* 2003; 12(4): 361-71.
5. Zbar AP, Chiappa A, Al-Hashemy M et al. Primary intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: pathophysiology and treatment. *Emerg Med Open J* 2015; 1(2): 46-63.
6. Rogers WK, Garcia L. Intraabdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, and the open abdomen. *Chest*. 2018; 153(1):238-50.
7. De Laet IE, Malbrain MLNG, Jan J De Waele JJ. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Crit Care*. 2020; 24(1):97.
8. [Kirkpatrick AW](#), [Roberts DJ](#), [De Waele J](#), [Jaeschke R](#), [Malbrain MLNG](#), [De Keulenaer B](#). Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1190-206.
9. Regli A, Pelosi P, [Malbrain MLNG](#). Ventilation in patients with intraabdominal hypertension: what every critical care physician needs to know. *Ann. Intensive Care*. 2019;9:52.
10. Smit M, Koopman B, Dieperink W, B F Hulscher J, Hofker HS, van Meurs M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in patients admitted to the ICU. *Ann. Intensive Care*. 2020;10(1):130.
11. Quintel M, Pelosi P, Caironi P, Meinhardt JP, Luecke T, Herrmann P et al. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):534–41.

12. Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PRM. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2010; 14: 210–16.