



UNIVERZA V LJUBLJANI | MF Medicinska fakulteta

ŠOLA INTENZIVNE MEDICINE 2026

2. letnik

Učbenik

Slovensko združenje za intenzivno medicino
Zaloška cesta 7
1525 Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Zaloška cesta 7
1525 Ljubljana

ŠOLA INTENZIVNE MEDICINE 2026

2. letnik

Metabolne in endokrinološke spremembe pri kritično bolnem
Motnje koagulacije
Bolezni dihal
Bolezni srca

Učbenik

Učbenik sta izdala:
Slovensko združenje za intenzivno medicino
Predsednik: asist. Milica Lukič, dr. med.
in
Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Predstojnica: prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.

Uredniški odbor:
izr. prof. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med.
dr. Nataša Milivojevič, dr. med.
Katja Kopriva Pirtovšek, dr. med.
izr. prof. dr. Andrej Markota, dr. med.

Recenzenti:
izr. prof. dr. Primož Gradišek, dr. med.
prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.
prof. dr. Matej Podbregar, dr. med.

Strokovni odbor SZIM:
izr. prof. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med. (predsednica)
Tanja Dukić Vuković, dr. med. (predstavnica IO)
izr. prof. dr. Andrej Markota, dr. med.
Igor Mark, dr. med.
dr. Nataša Milivojevič, dr. med.
izr. prof. dr. Primož Gradišek, dr. med.
Tomaž Vovko, dr. med.
Katja Kopriva Pirtovšek, dr. med.
Ženja Tomažinčič, dr. med.
Borut Žgavc, dr. med.

Tajnica: Simona Rojs, dipl. ekon.

Jezikovni pregled: Špela Vidmar

Tehnična urednica: Tjaša Rupnik

Izvedba: Studio Signum d.o.o.

Naklada: 90 izvodov

Tisk: Birografika Bori, d.o.o.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 305471491
ISBN 978-961-6373-60-9 (Slovensko združenje za intenzivno medicino)

AVTORJI

- **Valentina Butkovič, dr. med.**, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **asist. Tanja Dukić Vuković, dr. med**., Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Enota intenzivne nege in terapije otrok, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
- **Vladimir Dimitrić, dr. med.**, Oddelek za intenzivno nego in terapijo, Univerzitetna klinika Golnik
- **izr. prof. dr. Petja Fister, dr. med.**, Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- **izr. prof. dr. Tomaž Goslar, dr. med**., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- **Michael Jožef Gradišek, dr. med**., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **izr. prof. dr. Primož Gradišek, dr. med**., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- **Barbara Hudournik, dr. med**, Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica Celje
- **asist. Maja Pajek, dr. med.**, Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Matej Jenko, dr. med**., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- **prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.**, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo
- **dr. Marko Kmet, dr. med.**, Center za intenzivno medicino, Splošna bolnišnica Novo mesto
- **Katja Kopriva Pirtovšek, dr. med**., Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana
- **Tanja Krajnc Božič, dr. med.**, Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Dragoslav Leković, dr. med.**, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Milica Lukić, dr. med.**, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Urška Mahne, dr. med.**, Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **izr. prof. dr. Andrej Markota, dr. med.**, Oddelek za inatenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor in Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru
- **Marko Miklič, dr. med**., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

- **dr. Nataša Milivojevič, dr. med.**, Oddelek nevrološke intenzivne terapije, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Špela Mušič, dr. med.**, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **dr. Roman Pareżnik, dr. med.,** Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica Celje
- **doc. dr. Domen Plut, dr. med.**, Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **prof. dr. Matej Podbregar, dr. med.**, Oddelek za interno intenzivno medicino, Splošna bolnišnica Celje
- **asist. dr. Slavojka Ponorac, dr. med**., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **doc. dr. Peter Radšel, dr. med.**, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Maruša Selič Serdinšek, dr. med**., Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Kaja Silič, dr. med.,** Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **Vesna Sok, dr. med.,** Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Univerzitetni klinični center Maribor
- **prim. mag. Adela Stecher, dr. med.,** Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
- **mag. Franc Svenšek, dr. med.,** Oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor
- **prof. dr. Dušan Štajer, dr. med.,** Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- **asist. Janko Vlaović, dr. med.,** Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica Celje
- **Irena Vuličević, dr. med.,** Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

KAZALO VSEBINE

METABOLNE IN ENDOKRINOLOŠKE SPREMEMBE PRI KRITIČNO BOLNEM 9

Stresni imunski odziv pri kritično bolnem: nevroendokrino-presnovno-imunska integracija 10
Endokrini odziv pri kritično bolnem 18
Elektrolitske motnje pri kritični bolezni – kako jih prepoznamo in kdaj jih zdravimo 23
Posebnosti motenj tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja pri otrocih 33

MOTNJE KOAGULACIJE 39

Patofiziologija hemostaze 40
Trombocitopenija pri kritično bolnem – etiologija in zdravljenje 46
Motnje hemostaze pri kritičnem bolniku 54
Posebnosti motenj koagulacije pri kritično bolnih otrocih 60
Antiagregacijska in antikoagulacijska terapija pri kritično bolnih (vključno z varnostjo posegov) 65

BOLEZNI DIHAL 71

Zunajbolnišnična pljučnica 72
Akutno poslabšanje astme in zdravljenje v enoti intenzivne medicine 79
Akutno poslabšanje KOPB in zdravljenje v enoti intenzivne medicine 83
Plevralni izliv 87
Pljučne bolezni pri kritično bolnih otrocih 93
Aspiracijska okvara pljuč 102
Slikovna diagnostika pljučne bolezni v enoti za intenzivno medicino 106

BOLEZNI SRCA 113

Dekompenzirano srčno popuščanje 114
Motnje ritma in vsadne srčne naprave 120
Akutno srčno popuščanje pri otrocih 128
Ultrazvočna diagnostika bolezni srca na oddelku za intenzivno medicino 134
Akutni koronarni sindrom 140
Troponin pri kritično bolnih bolnikih: od biomarkerja poškodbe miokarda do orodja za oceno tveganja 146
Zdravljenje po srčnem zastoju 154
Pooperativno intenzivno zdravljenje po srčnih operacijah 158
Zdravljenje bolnika na mehanski cirkulatorni podpori 164

KOMPLEKSNI KLINIČNI PRIMERI 173
AKS, srčni zastoj, kardiogeni šok – klinični primer 174
Infekcijski endokarditis: diagnostika, konservativno in operativno zdravljenje 179
Zapleten potek po srčni operaciji (Krvavitve in trombotični zapleti pri bolnikih na VA-ECMO po srčni operaciji)..... 184
Otrok z akutnim srčnim popuščanjem 190

UVODNE BESEDE

Spoštovane bralke, spoštovani bralci!

Jesen je čas z bolj znosnimi temperaturami, čas barvite narave in daljših večerov, ko si morda kdaj utrgamo trenutek za sprehod ali dobro knjigo. Hkrati pa je tudi obdobje povečane pojavnosti okužb, dihalnih stisk in srčnih infarktov, ki dosežejo svoj vrh pozimi. Posledično se povečajo delovne obremenitve v enotah intenzivne terapije.

Učbenik, ki ga držite v rokah, vam bo gotovo v pomoč pri diagnostiki in zdravljenju kritično bolnih, kjer je v ospredju težka bolezen dihal, srčno-žilnega sistema ali obojega. Prav tako se ga boste lahko poslužili za razumevanje in obravnavo zapletenih sprememb v delovanju imunskega sistema ter žlez z notranjim izločanjem, ki jih s seboj prinesejo življenje ogrožujoča stanja. Zaradi starajoče se populacije, ki iz različnih vzrokov pogosto potrebuje antiagregacijsko ali antikoagulantno terapijo, pa je precejšen del učbenika namenjen tudi fiziologiji sistema strjevanja krvi ter poglobljenemu opisu motenj strjevanja pri kritično bolnih. Del pa je posvečen izzivom, ki jih s seboj prinaša kronična antiagregacijska ali antikoagulantna terapija, ko človek resno zboli in morda hkrati potrebuje še invazivni poseg.

Vsega omenjenega seveda ne bi bilo brez številnih avtorjev, urednikov in recenzentov, ki so namenili del svojega (tudi prostega) časa za pisanje prispevkov, v katere so vpletli lastno ekspertizo, pregled prispevkov ter recenzijo. Na tem mestu se vsem iskreno zahvaljujem!

Andreja Möller Petrun
Predsednica Strokovnega odbora SZIM

SKUPNO RECENZENTSKO MNENJE

Spoštovani slušatelji Šole intenzivne medicine,

pred vami je publikacija, ki združuje strokovna znanja in klinične izkušnje številnih slovenskih strokovnjakov s področja intenzivne medicine. Njena vrednost ni le v predstavitvi sodobnih strokovnih spoznanj, temveč tudi v povezovanju temeljnih patofizioloških konceptov z vsakodnevnimi kliničnimi izzivi, s katerimi se srečujete pri obravnavi kritično bolnih bolnikov.

Intenzivna medicina je področje, kjer se medicina morda najbolj neposredno sooča z negotovostjo, časovno stisko in odgovornostjo. Zato ni dovolj le poznavanje smernic in postopkov. Potrebni so tudi klinična presoja, sposobnost timskega dela in pripravljenost na nenehno učenje. Kot pravi star latinski rek: ***Non scholae sed vitae discimus*** – *ne učimo se za šolo, temveč za življenje*. Za intenzivista bi lahko dodali: učimo se za bolnika.

Gradivo, zbrano v tej knjigi, ponuja trdne temelje za razumevanje in obravnavo številnih stanj, s katerimi se srečujemo v sodobni intenzivni medicini. Obenem spodbuja kritično razmišljanje in strokovno radovednost, lastnosti, ki sta nujni za razvoj vsakega odličnega zdravnika.

Recenzenti verjamemo, da bo knjiga pomemben spremljevalec med specializacijo in uporaben vir znanja tudi pozneje, v samostojni klinični praksi. Želimo vam uspešno strokovno pot, veliko veselja do učenja ter modrosti pri sprejemanju odločitev v dobro bolnikov.

Prof. dr. Matej Podbregar
Izr. prof. dr. Primož Gradišek
Prof. dr. Matjaž Jereb

METABOLNE IN ENDOKRINOLOŠKE SPREMEMBE PRI KRITIČNO BOLNEM

STRESNI IMUNSKI ODZIV PRI KRITIČNO BOLNEM: NEVROENDOKRINO-PRESNOVNO-IMUNSKA INTEGRACIJA

Primož Gradišek

Povzetek

Stresni odziv pri kritično bolnem predstavlja kompleksno nevroendokrino-presnovno-imunsko interakcijo, ki odločilno vpliva na preživetje in okrevanje. Vnetje in imunosupresija se lahko razvijeta hkrati. Vztrajanje hormonske neusklajenosti, anabolične rezistence in imunske disfunkcije prispeva h kronični kritični bolezni ter sindromu vztrajnega vnetja, imunosupresije in katabolizma. Obravnava temelji na zdravljenju vzroka, omejevanju iatrogene škode, varnem nadzoru glikemije ter fazno prilagojeni prehrani in rehabilitaciji. Dinamična ocena imunskega fenotipa lahko izboljša prepoznavanje ogroženih bolnikov, vendar večina ciljanih imunomodulatornih pristopov ostaja premalo raziskana.

Uvod

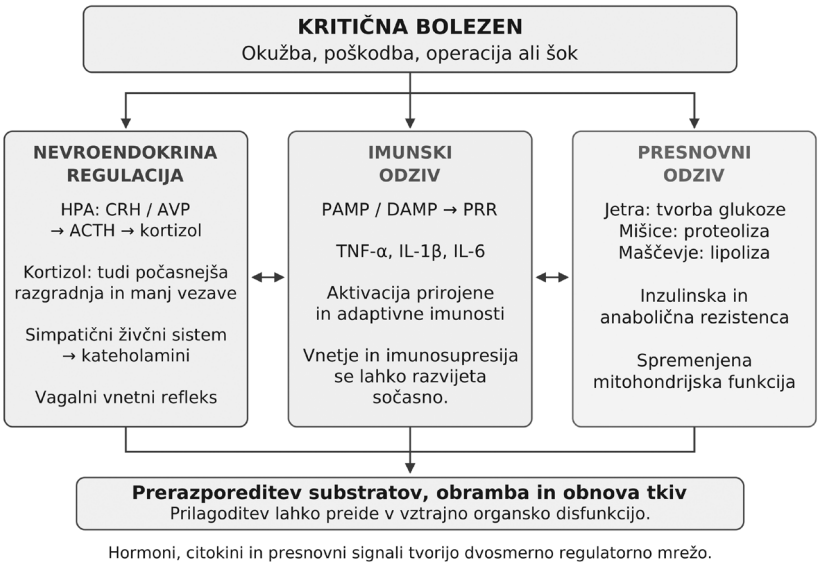
Kritična bolezen sproži usklajen odziv živčnega, endokrinega, presnovnega in imunskega sistema. Njegov začetni namen je ohraniti perfuzijo, mobilizirati energijske substrate ter omogočiti obrambo in obnovo tkiv. Koncept alostaze opisuje vzdrževanje stabilnosti s prilagajanjem fizioloških procesov. Kadar intenzivnost ali trajanje odziva presežeta prilagoditveno sposobnost organizma, postane isti odziv vzrok za večorgansko okvaro.

Poteka kritične bolezni ne določa le osnovna bolezen, temveč tudi fiziološka rezerva, starost, pridružene bolezni, prehranjenost in postopki zdravljenja. Okužba, poškodba, kirurški poseg ali šok sprožijo različne vzorce stresnega odziva, katerih intenzivnost in trajanje sta odvisna od značilnosti bolnika in narave sprožilnega dejavnika. Pomembnejša od preproste delitve na zaščitno akutno in škodljivo kronično fazo je presoja, kateri mehanizmi pri posamezniku ostajajo prilagoditveni in kateri vzdržujejo organsko disfunkcijo. Integracijo osrednjih poti prikazuje slika 1.

Nevroendokrini stresni odziv

Os hipotalamus–hipofiza–nadledvičnica (HPA) povezuje zaznavo stresorja (ogroženosti) z endokrinim odgovorom. Hipotalamus izloča kortikoliberin (CRH) in arginin-vazopresin (AVP), ki spodbujata izločanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH), ta pa sintezo kortizola v skorji nadledvičnic. Kortizol ima ključno vlogo pri uravnavanju stresnega odziva: povečuje razpoložljivost energijskih substratov z glukoneogenezo, zmanjšuje periferno porabo glukoze, spodbuja proteolizo in lipolizo ter uravnava imunski odziv. Med kritično boleznijo raven aktivnega (prostega) kortizola ne naraste le zaradi večjega izločanja pod vplivom hormona ACTH. Ključna razloga sta upočasnjena razgradnja kortizola v telesu in padec ravni beljakovin, na katere se ta sicer veže. Delež aktivnega (prostega) kortizola se v krvi močno zviša, kar preko negativne povratne zanke dolgoročno celo zavre izločanje ACTH v hipofizi. Zato so ravni ACTH lahko paradoksalno nizke. Če kritična bolezen traja dlje časa, nadledvični žlezi zaradi pomanjkanja spodbude ACTH sčasoma izgubita sposobnost dodatnega izločanja hormona v kritičnih trenutkih (npr. ob novem padcu pritiska ali dodatni okužbi). Ko tkiva potrebujejo še več kortizola, telo kljub visoki bazalni ravni

Slika 1: *Nevroendokrino-presnovno-imunska integracija pri kritični bolezni.*



Legenda: HPA – os hipotalamus–hipofiza–nadledvičnica; CRH – kortikotropin sproščujoči hormon; AVP – arginin vazopresin; ACTH – adrenokortikotropni hormon; PAMP/DAMP – molekularni vzorci, povezani s patogeni/poškodbo; PRR – receptorji za prepoznavo vzorcev; TNF-α – dejavnik tumorske nekroze alfa; IL – interlevkin. Ustvarjeno z UI.

ne more dodatno povečati njegovega nastajanja. Stanje, ko je učinek kortikosteroidov premajhen glede na trenutne potrebe organizma, imenujemo s kritično boleznijo povezana kortikosteroidna insuficienca (CIRCI). Ker CIRCI vključuje motnje v delovanju možganske regulacije, presnove in občutljivosti tkivnih receptorjev, je ne smemo enačiti s preprosto »izčrpanostjo nadledvičnih žlez«. Zaradi spremenjene vezave in porazdelitve hormona v telesu so klasični laboratorijski izvidi težko razložljivi; samo merjenje celotnega kortizola ali izvedba ACTH-testa namreč ne dajeta zanesljive slike o dejanskem delovanju hormona v tkivih.

Simpatični živčni sistem se na stres odzove v nekaj sekundah. Noradrenalin iz živčnih končičev in adrenalin iz sredice nadledvičnic povzročita takojšnje kardiovaskularne spremembe: tahikardijo, povečan srčni iztis, vazokonstrikcijo in prerazporeditev krvnega pretoka k vitalnim organom. Kateholamini hkrati vplivajo na imunski sistem prek β-adrenergičnih receptorjev. Stimulacija teh receptorjev zmanjša produkcijo provnetnih citokinov, poveča izločanje protivnetnega interlevkina-10 (IL-10) in zavre aktivnost naravnih celic ubijalk. Pomemben primer povezave med živčnim in imunskim sistemom je protivnetni holinergični refleks. Nevrotransmiter acetilholin se veže na nikotinske α7 receptorje, ki se nahajajo na makrofagih, s čimer učinkovito zavre izločanje provnetnih citokinov, kot sta TNF-α in IL-1β.

Med kritično boleznijo se spremenijo tudi druge hormonske osi. Sindrom nizkega T3 (sindrom kritične netiroidne bolezni) se razvije, ker TNF-α zavira deiodinaze tipa 1 in 2, kar zmanjša pretvorbo tiroksina (T4) v aktivni trijodtironin (T3) ter poveča koncentracijo biološko neaktivnega reverznega T3 (rT3). V akutni fazi ostajajo vrednosti TSH normalne, T4 je normalen ali nizek – te spremembe predstavljajo del adaptivnega odziva, katerega cilj je zmanjšanje bazalnega metabolizma in porabe kisika v pogojih akutne ogroženosti. Rutinsko zdravljenje sindroma netiroidne bolezni s ščitničnimi hormoni ni priporočeno, saj klinična korist ni dokazana. V kronični fazi se zmanjšata izražanje gena za tirotropin sproščevalni hormon (TRH) in pulzatilnost izločanja TSH,

kar privede do centralne hipotiroze z znižanimi vrednostmi TRH, TSH in T4. V tej fazi poskusni podatki kažejo, da bi kontinuirana infuzija TRH lahko obnovila pulzatilno izločanje TSH in normalizirala koncentracije perifernih ščitničnih hormonov, vendar klinični dokazi za rutinsko uporabo za zdaj niso zadostni.

Somatotropna os kaže bifazičen vzorec. V akutni fazi je izločanje rastnega hormona (GH) povečano, ob sočasni periferni rezistenci na GH pa se zmanjša koncentracija inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (IGF-1). Adaptivni pomen te disociacije je zaviranje anaboličnih učinkov IGF-1 in spodbujanje lipolize za zagotavljanje energijskih substratov. V kronični fazi se izločanje GH zmanjša, IGF-1 pa vztraja na nizkih vrednostih, kar prispeva k vztrajnemu katabolizmu. Poskusi eksogenega nadomeščanja z visokimi odmerki GH so pri kritično bolnih povečali umrljivost, najverjetneje zaradi poslabšanja inzulinske rezistence in hiperglikemije. Poskusni pristopi vključujejo kombinirano uporabo GH in IGF-1, ki bi lahko teoretično zaobšla periferno rezistenco na GH, ter uporabo sekretagogov GH (agonisti grelinskih receptorjev, peptid GHRP-2), ki spodbujajo endogeno pulzatilno izločanje GH in hkrati izkazujejo protivnetne učinke. Ti pristopi ostajajo v fazi predkliničnih in zgodnjih kliničnih raziskav.

V akutni fazi kritične bolezni se zaradi varčevanja z energijo začasno zavre reproduktivna os, saj sistemsko vnetje in stresni hormoni neposredno blokirajo izločanje GnRH, LH in testosterona. Hkrati vnetni citokini močno pospešijo aktivnost encima aromataze v perifernih tkivih. Ta encim razpoložljive androgene pospešeno pretvarja v estrogene, kar povzroči paradoksalen dvig njihove koncentracije v krvi. V poskusnih modelih krvavitve in sepse eksogeni estradiol izboljša preživetje, kar kaže na zaščitno vlogo estrogenov v akutni fazi kritične bolezni. V kronični fazi testosteron še dodatno upade, kar prispeva k izrazitemu mišičnemu katabolizmu, anabolični rezistenci in dolgotrajni funkcionalni prizadetosti. Med potencialnimi terapevtskimi strategijami se preučujeta uporaba sintetičnih androgenov, kot je oksandrolon – sintetični anabolično-androgeni steroid z razmeroma šibkim androgenim učinkom, ki bi lahko zmanjšal mišično izgubo v kronični fazi – ter poskusna modulacija z eksogenim hipotalamičnim GnRH, katere cilj je obnovitev pulzatilnega izločanja gonadotropinov. Klinična uporaba teh pristopov za zdaj ni uveljavljena.

Imunski odziv in citokini

Prirojeni imunski sistem prepoznava molekularne vzorce, povezane s patogeni (PAMP) in s poškodbo (DAMP), med katere sodijo zunajcelična DNA, mitohondrijski fragmenti in protein HMGB1. Aktivacija receptorjev za prepoznavo vzorcev (PRR) na makrofagih in nevtrofilcih sproži signalne poti, ki povzročijo masivno sproščanje interlevkina-1β (IL-1β), interlevkina-6 (IL-6) in dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF-α).

Citokinski odziv ni le lokalen, saj citokini prehajajo v sistemski obtok in vplivajo na oddaljene organe. IL-6 spodbuja jetrno sintezo pozitivnih proteinov akutne faze (C-reaktivnega proteina, serumskega amiloida A, fibrinogena, haptoglobina in α1-antitripsina). Hkrati se zmanjšuje sinteza nekaterih negativnih proteinov akutne faze, med njimi albumina. Vnetni mediatorji aktivirajo endotelij, komplement in koagulacijo; nenadzorovana aktivacija povzroča okvaro mikrocirkulacije in disfunkcijo organov.

Protivnetni in imunosupresivni mehanizmi se lahko sprožijo že ob začetku bolezni. Sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS) in izravnalni protivnetni odziv (CARS) zato nista nujno zaporedni fazi. SIRS tudi ni sinonim za citokinsko nevihto, CARS pa ne dokazuje globoke imunosupresije. Močno sistemsko vnetje lahko poteka sočasno z moteno predstavitvijo antigenov in disfunkcijo limfocitov.

Nevtrofilci, ki predstavljajo prvo linijo prirojene obrambe, se množično mobilizirajo iz kostnega mozga. Njihovo število se poveča, hkrati pa se pojavi funkcionalna heterogenost – poleg

konvencionalnih protimikrobnih nevtrofilcev nastanejo imunosupresivni podtipi z nizko gostoto, ki zavirajo proliferacijo limfocitov T. Ta dualnost nevtrofilnega odziva odraža kompleksnost imunske regulacije pri kritični bolezni.

Adaptivni imunski sistem se prav tako bistveno spremeni. Limfociti T doživljajo apoptozo in funkcionalno izčrpanost, kar se kaže z zmanjšano proliferacijo in tvorbo citokinov. Povečano število regulatornih limfocitov T (Treg) in mieloidnih supresorskih celic (MDSC) dodatno zavira imunski odziv. Razmerje med celicami pomagalkami Th1 in Th2 se premakne v smer Th2, kar zmanjša celično posredovano imunost in poveča dovzetnost za bolnišnične okužbe.

Tabela 1. *Učinki akutnega in kroničnega stresa na imunski sistem.*

Celice imunskega sistema	Akutni stres (< 72 ur)	Kronični stres (> 7 dni)
Nevtrofilci	↑ število, ↑ fagocitoza	↑ imunosupresivni podtipi (MDSC)
Limfociti T	↑ začetna aktivacija	↓ proliferacija, izčrpanost (PD-1↑)
Regulatorni T (Treg)	Brez bistvene spremembe	↑↑ število in aktivnost
NK celice	↑ citotoksičnost	↓ citotoksičnost
Makrofagi	↑ provnetna aktivacija (M1)	Premik v M2 fenotip
Provnetni citokini	↑↑ TNF-α, IL-1β, IL-6	Vztrajno ↑ IL-6, ↓ TNF-α
Protivnetni citokini	↑ IL-10	↑↑ IL-10, TGF-β
Tveganje za okužbe	Ni bistveno povečano	Bistveno povečano

Presnovne posledice kritične bolezni

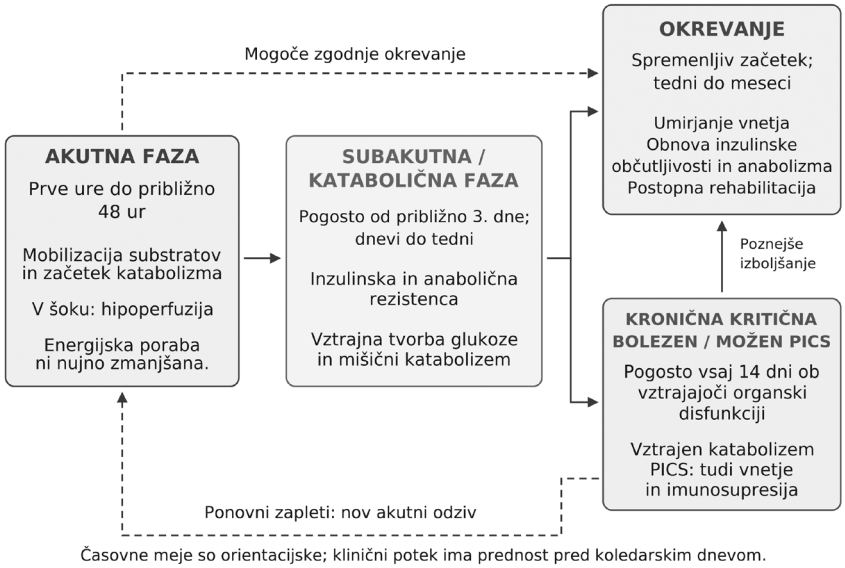
Stresni hormoni in citokini preusmerijo presnovo iz shranjevanja substratov v njihovo mobilizacijo. Povečata se jetrna tvorba glukoze in periferna inzulinska rezistenca. Motena signalizacija inzulina ter translokacija prenašalca GLUT4 zmanjšata inzulinsko odvisni privzem glukoze v mišice in maščevje. Proteoliza zagotavlja aminokisline za glukoneogenezo in sintezo obrambnih beljakovin, lipoliza pa glicerol in maščobne kisline. Večja razpoložljivost substratov ne zagotavlja njihove učinkovite celične izrabe.

Akutna faza obsega prve ure do približno 48 ur in vključuje šokovno obdobje s hipoperfuzijo. Po stabilizaciji sledi subakutna oziroma katabolična faza, pogosto od približno tretjega dne dalje. Vztrajajo endogena tvorba glukoze, inzulinska in anabolična rezistenca ter mišična razgradnja, energijska poraba pa je spremenljiva. Klasična dvofazna delitev (Cuthbertson) to dinamiko opisuje le poenostavljeno.

Ob umirjanju bolezni se lahko začne okrevanje z obnovo inzulinske občutljivosti in sintezo proteinov. Druga možnost je vztrajanje organske disfunkcije in katabolizma, značilnih za kronično kritično bolezen. Časovne meje niso diagnostični pragovi; zapleti lahko sprožijo ponovne akutne epizode. Slika 2 prikazuje obdobja presnovnega stresnega odziva pri kritični bolezni.

Na celični ravni kritična bolezen povzroči mitohondrijsko disfunkcijo. Oksidativni stres in reaktivne kisikove zvrsti (ROS) poškodujejo mitohondrijske membrane in encime dihalne verige. Posledica je motena oksidativna fosforilacija in zmanjšana proizvodnja ATP. Celice se delno preusmerijo na anaerobne presnovne poti. Laktacidemija pri kritično bolnem ni zgolj posledica tkivne hipoksije, temveč tudi pospešene aerobne glikolize, motene jetrne presnove laktata in adrenergične stimulacije Na^+/K^+-ATPaze. V subakutni in kronični fazi se celice prilagodijo z uporabo alternativnih energijskih substratov, vključno z laktatom in ketoni. Ketonska telesa imajo potencialne presnovne in imunoregulacijske učinke, vendar njihovo terapevtsko dodajanje ostaja raziskovalno področje.

Slika 2: *Faze presnovnega stresnega odziva pri kritični bolezni.*



Opombe in legenda: Po akutnem in subakutnem odzivu lahko sledi okrevanje ali kronična kritična bolezen; mogoči so tudi zgodnje okrevanje, poznejše izboljšanje in ponovne akutne epizode. Časovni okviri so orientacijski. PICS – sindrom vztrajnega vnetja, imunosupresije in katabolizma. Ustvarjeno z UI.

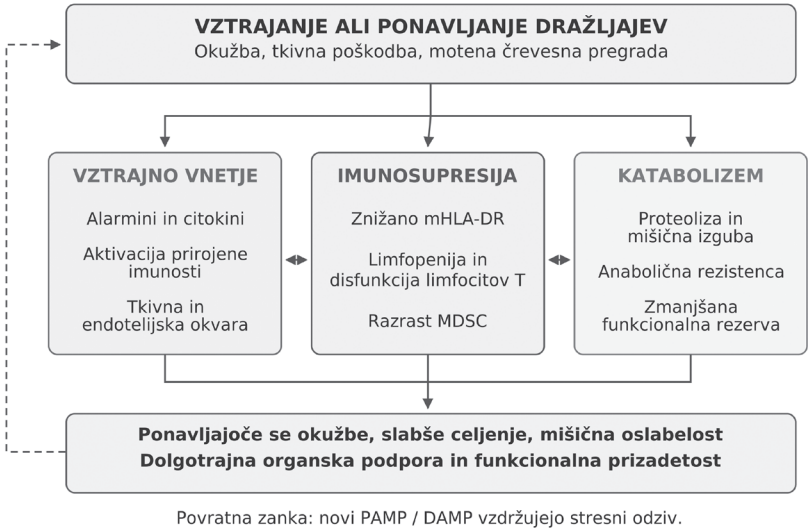
Kronična kritična bolezen in sindrom PICS

Približno tretjina bolnikov s sepso ali večjo poškodbo, ki so zdravljeni na oddelku za intenzivno medicino in preživijo začetno kritično bolezen, razvije kronično kritično bolezen (CCI), opredeljeno kot potrebo po intenzivnem zdravljenju, daljšem od 14 dni. Sindrom vztrajnega vnetja, imunosupresije in katabolizma (PICS) je eden njegovih patobioloških fenotipov. Razlikovati ga je treba od sindroma po intenzivnem zdravljenju, ki ima v angleščini isto kratico, vendar označuje telesne, kognitivne in duševne posledice prebolele kritične bolezni.

Imunska disfunkcija pri PICS ima več komponent. Limfociti T kažejo znake izčrpanosti z zmanjšano sposobnostjo proliferacije in produkcije efektorskih citokinov. Značilno je povečano izražanje zaviralnih receptorjev, kot sta PD-1 in CTLA-4. Populacija mieloidnih supresorskih celic (MDSC) se znatno poveča in aktivno zavira imunski odziv. Te celice sproščajo protivnetne citokine, zavirajo proliferacijo limfocitov T in spodbujajo diferenciacijo regulatornih limfocitov T. Posledica je funkcionalna imunopareza, ki pomembno poveča tveganje za bolnišnične okužbe. Katabolična komponenta PICS se kaže z vztrajno izgubo mišične mase kljub optimalni prehranski podpori. Sistemsko vnetje vzdržuje katabolično okolje, ki onemogoča anabolične procese, podaljšuje bivanje na oddelku za intenzivno medicino in povzroča dolgotrajno funkcionalno prizadetost.

Koncept odpornosti (resilience) opisuje sposobnost organizma, da se po stresnem dogodku vrne v homeostatsko ravnovesje. Bolniki z manjšo fiziološko rezervo – starejši, podhranjeni ali kronično bolni – so bolj nagnjeni k razvoju PICS, zato je prepoznavanje teh dejavnikov ključno za zgodnje ukrepanje.

Slika 3: *Patogeneza sindroma vztrajnega vnetja, imunosupresije in katabolizma (PICS).*



Legenda: MDSC – mieloidne supresorske celice; mHLA-DR – izražanje HLA-DR na monocitih; PAMP/DAMP – molekularni vzorci, povezani s patogeni/poškodbo. Ustvarjeno z UI.

Klinični pomen in terapevtske implikacije

Temelj obravnave bolnikov v akutni fazi bolezni ostajajo zdravljenje vzroka oziroma okužbe, zagotavljanje ustrezne perfuzije in podpora delovanju organov. Zdravljenje bolečine, izogibanje globoki sedaciji ter uravnavanje budnosti in spanja zmanjšujejo dodatno stresno obremenitev.

Pri vztrajajoči glikemiji vsaj 10 mmol/L uvedemo protokol inzulinskega zdravljenja. Ciljne vrednosti so 7,8–10 mmol/L. Prednost imata preprečevanje hipoglikemije in zmanjševanje glikemične variabilnosti, ne pa doseganje normoglikemije za vsako ceno.

Prehransko podporo uvajamo postopno. Ob ustrezni hemodinamski stabilizaciji in delujočih prebavilih dajemo prednost zgodnji enteralni prehrani, praviloma v 24–48 urah; pri neobvladanem šoku jo odložimo. Endogena tvorba substratov vztraja kljub hranjenju, zato zgodaj ne presegamo približno 70 % izmerjene energijske porabe. Potrebe ocenjujemo z indirektno kalorimetrijo, kadar je izvedljiva, ter upoštevamo tudi neprehranske kalorije. Ob okrevanju vnos postopno povečujemo in spremljamo fosfat, kalij in magnezij; ob tveganju za sindrom ponovnega hranjenja zagotovimo tudi tiamin.

Beljakovinski vnos prilagajamo fazi bolezni, toleranci in ledvični funkciji. Orientacijski cilj okoli 1,3 g/kg/dan dosegamo postopno. Klinični izidi ob povečanem enteralnem beljakovinskem vnosu niso bili boljši. Več beljakovin zato ni nujno bolje; pri akutni ledvični okvari je potrebna dodatna previdnost. Mobilizacijo stopnjujemo glede na stabilnost in zmogljivost.

Hormonska modulacija nevroendokrinih osi pri kritično bolnem zahteva razumevanje fazne dinamike stresnega odziva. V akutni fazi so spremembe ščitnične, somatotropne in gonadne osi pretežno adaptivne, eksogeno nadomeščanje hormonov pa je praviloma škodljivo ali neučinkovito. Edina uveljavljena nevroendokrina intervencija v akutni fazi ostaja uporaba stresnih odmerkov hidrokortizona pri septičnem šoku. V kronični fazi, ko adaptivni mehanizmi preidejo v patološke, se odpirajo terapevtske možnosti: infuzija TRH za obnovo ščitnične osi, sekretagogi GH za obnovo pulzatilnega izločanja somatotropina in sintetični androgeni za zmanjševanje katabolizma. Večina

teh pristopov za zdaj ostaja v fazi raziskav, vendar ponujajo konceptualni okvir za prihodnje ciljano zdravljenje kronične kritične bolezni.

Imunomodulacija v kritični bolezni preprečuje prehod iz adaptivne imunosupresije v patološko imunoparalizo. Fenotipsko usmerjena imunoterapija je obetavna. V raziskavi ImmunoSep je fenotipsko izbrano zdravljenje z anakinro pri fenotipu, podobnem sindromu aktivacije makrofagov, oziroma z interferonom gama pri imunoparalizi izboljšalo primarni izid – funkcijo organov do devetega dne, brez statistično značilnega zmanjšanja 28-dnevne umrljivosti. Uporaba zaviralcev imunskih kontrolnih točk (anti-PD-1, anti-PD-L1) za reaktivacijo izčrpanih limfocitov T, rekombinantnega IL-7 za obnovo limfocitne populacije ter interferona gama za reaktivacijo monocitov se proučuje v kliničnih študijah. Potencialne strategije vključujejo tudi modulacijo holinergičnega protivnetnega refleksa prek stimulacije vagusnega živca in zunajtelesno odstranjevanje citokinov pri refraktarni hipercitokinemiji.

Biomarkerji in ocena imunskega fenotipa

Hiperinflamacije in imunosupresije ne ločimo z enim rutinskim testom. CRP in prokalcitonin (PCT) pomagata oceniti vnetni odziv oziroma potek okužbe, vendar visoke vrednosti ne izključujejo imunosupresije, nizke pa je ne potrjujejo in ne izključujejo okužbe. PCT lahko skupaj s klinično presojo pomaga pri ukinitvi antibiotikov, ne določa pa imunskega fenotipa. V celotni krvni sliki z diferencialno sliko spremljamo absolutno število limfocitov in nevtrofilcev. Vztrajna limfopenija poveča sum na imunsko disfunkcijo; nevtrofilija in povišano razmerje nevtrofilcev proti limfocitom (NLR) sta nespecifična. Izražanje HLA-DR na monocitih (mHLA-DR), izmerjeno s standardizirano pretočno citometrijo, je eden najbolje raziskanih označevalcev monocitne disfunkcije. Vztrajno nizke vrednosti, v nekaterih raziskavah pod 8000 vezanih protiteles na celico (AB/C), so povezane s sekundarnimi okužbami in slabšimi izidi. Odstotek pozitivnih monocitov ni neposredno zamenljiv s kvantitativno vrednostjo AB/C. Pomembnejša je dinamika vrednosti.

Zaključek

Stresni odziv pri kritično bolnem je kompleksen in dinamičen proces, ki vključuje tesno prepletene nevroendokrine, presnovne in imunske mehanizme. Čeprav je akutni stresni odziv prilagoditven in nujen za preživetje, njegovo podaljšano trajanje vodi v patološke posledice, vključno z imunosupresijo, vztrajnim katabolizmom in organsko okvaro. Sindrom PICS predstavlja klinično manifestacijo tega neuspelega prehoda v okrevanje in je eden osrednjih izzivov sodobne intenzivne medicine. Celostni pristop, ki upošteva nevroendokrino-presnovno-imunsko integracijo in razlikuje med adaptivnimi in patološkimi fazami odziva, je ključen za izboljšanje izidov. Prihodnost intenzivne medicine bo temeljila na zgodnji prepoznavi ogroženih bolnikov in pravočasnem, fazno usmerjenem terapevtskem ukrepanju.

Literatura

1. Mottale R, Dupuis C, Szklarzewska S, Preiser JC. The metabolic response to stress in critical illness: updated review on the pathophysiological mechanisms, consequences, and therapeutic implications. Ann Intensive Care. 2025;15(1):174.
2. Balcerowska M, Kwaśnik P. The multifaceted impact of stress on immune function. Mol Biol Rep. 2025;52:1008.

3. Balakin E, Yurku K, Ivanov M, Izotov A, Nakhod V, Pustovoyt V. Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of neuroendocrine, cytokine, and cellular processes. Biology (Basel). 2025;14(1):76.
4. Alotiby A. Immunology of stress: a review article. J Clin Med. 2024;13(21):6394.
5. Monneret G, Lafon T, Gossez M, Evrard B, Bodinier M, Rimmelé T, et al. Monocyte HLA-DR expression in septic shock patients: insights from a 20-year real-world cohort of 1023 cases. Intensive Care Med. 2025;51(10):1820–32.
6. Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2023;42(9):1671–89.
7. Summers MJ, Chapple LS, Karahalios A, Bellomo R, Chapman MJ, Ferrie S, et al. Augmented enteral protein during critical illness: the TARGET Protein randomized clinical trial. JAMA. 2025;334(4):319–28.
8. Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, Gordon AC, Bion J, Young D, et al. Landiolol and organ failure in patients with septic shock: the STRESS-L randomized clinical trial. JAMA. 2023;330(17):1641–52.
9. Giamarellos-Bourboulis EJ, Kotsaki A, Kotsamidi I, Efthymiou A, Koutsoukou V, Ehler J, et al. Precision immunotherapy to improve sepsis outcomes: the ImmunoSep randomized clinical trial. JAMA. 2026;335(9):775–86.
10. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Møller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. Intensive Care Med. 2026;52(5):863–936.

ENDOKRINI ODZIV PRI KRITIČNO BOLNEM

Milica Lukić

Povzetek

Kritična bolezen povzroči kompleksne motnje delovanja endokrinega sistema, med drugim spremembe delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, ščitnične in gonadne osi ter motnje presnove glukoze. Večina sprememb predstavlja fiziološki prilagoditveni odziv organizma na kritično bolezen z namenom ohranjanja homeostaze in preživetja. Prispevek povzema najpomembnejše značilnosti endokrinega odziva pri kritično bolnih in njihov klinični pomen.

Uvod

Kritična bolezen povzroči izrazite endokrine in presnovne spremembe, ki nastanejo kot metabolni odgovor organizma na stres (angl. *metabolic response to stress*, MRS) in imajo, vsaj v akutni fazi, adaptivno vlogo pri ohranjanju preživetja bolnika. Sepsa, politravma, obsežni kirurški posegi, opekline in kardiogeni šok sprožijo MRS, katerega namen je vzdrževanje ustrezne prekrvavitve tkiv, mobilizacija energetskih substratov ter podpora obrambnim mehanizmom gostitelja. Številne hormonske nepravilnosti, ki jih opažamo pri bolnikih na oddelkih za intenzivno medicino (OIM), predstavljajo predvsem prilagoditvene fiziološke odzive na kritično bolezen in ne odražajo nujno primarne endokrinološke motnje. Razumevanje teh fizioloških prilagoditev je za intenziviste izjemnega pomena, saj poskusi neustrezne normalizacije izvidov endokrinoloških preiskav pogosto ne izboljšajo kliničnih izidov, v nekaterih primerih pa lahko bolniku celo škodujejo.

MRS v grobem poteka v treh medsebojno povezanih fazah: akutni, subakutni in kronični. Za te faze so značilne dinamične spremembe, faze pa med seboj niso ostro ločene. Akutna faza MRS nastopi v prvih urah in običajno traja do nekaj dni po nastanku kritične bolezni. Zanjo je značilna močna aktivacija simpatičnega živčnega sistema, osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza ter vnetnega odziva. Povečano izločanje kateholaminov, kortizola in glukagona vodi v izrazito mobilizacijo energetskih zalog, povečano glukoneogenezo, inzulinsko rezistenco in hiperglikemijo. Presnova je usmerjena predvsem v zagotavljanje substratov za delovanje organov in imunskega sistema, medtem ko so anabolni procesi zavrti. Subakutna faza sledi po stabilizaciji začetnega šoka. Čeprav se intenzivnost hormonskega in vnetnega odziva postopoma zmanjšuje, ostaja organizem v izrazito katabolnem stanju. Poteka nadaljnja razgradnja skeletnih mišic z izgubo puste telesne mase, vztrajajo inzulinska rezistenca, motena sinteza beljakovin ter zmanjšana anabolna aktivnost. Kronična faza se razvije pri bolnikih z dolgotrajno kritično boleznijo. Značilna je dolgotrajna supresija več endokrinih osi. Kljub postopnemu umirjanju sistemskega vnetja vztrajajo izguba mišične mase, zmanjšana telesna zmogljivost in moteno okrevanje. V ospredju so posledice dolgotrajnega katabolizma, ki prispevajo k sindromu kronične kritične bolezni in podaljšani rehabilitaciji.

Hipotalamično-hipofizno-nadledvična os in kortizol

Hipotalamično-hipofizno-nadledvična (HHN) os predstavlja osrednji mehanizem endokrinega odziva na stres. Kritična stanja in stres spodbudijo sproščanje kortikotropin sproščajočega hormona (CRH) in vazopresina iz hipotalamusa. CRH aktivira kortikotropne celice v sprednjem režnju

hipofize, kar vodi v povečano izločanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in povečano nastajanje kortizola. Kortizol ima ključno vlogo pri številnih fizioloških funkcijah – vzdržuje žilni tonus in občutljivost žil na kateholamine, podpira vzdrževanje arterijskega krvnega tlaka med šokom, uravnava presnovo glukoze, zavira prekomeren vnetni odziv in omogoča prilagoditev organizma na fiziološki stres.

S kritično boleznijo povezana glukokortikoidna insuficienca (angl. *critical illness-related corticosteroid insufficiency*, CIRCI) je klinični sindrom, pri katerem je biološka aktivnost glukokortikoidov nezadostna glede na stopnjo kritične bolezni ali fiziološkega stresa. Glede na zadnja spoznanja o delovanju osi HHN pri kritično bolnih se je razumevanje sindroma CIRCI precej spremenilo.

Čeprav je dolgo prevladovalo prepričanje, da je najpomembnejši patofiziološki mehanizem CIRCI prekomerna centralna aktivacija osi HHN, ki povzroči do 8-krat povečano sintezo kortizola in funkcionalno izčrpanost nadledvične žleze, pa zadnja spoznanja kažejo na kompleksnejše patofiziološko dogajanje. Raziskave so pokazale, da je koncentracija ACTH v serumu zmerno povečana le v hiperakutni fazi kritične bolezni, nato pa večinoma normalna ali rahlo znižana. Nasprotno so povečane koncentracije kortizola v serumu prisotne še več dni po začetku kritične bolezni. Ugotovili so, da na ta pojav v večji meri vpliva zmanjšana vezava kortizola na plazemske beljakovine, kar poveča delež prostega kortizola, ter zmanjšana razgradnja kortizola v jetrih in ledvicah, manj pa povečano nastajanje kortizola v nadledvični žlezi. Glede na normalno ali celo povečano razpoložljivost kortizola v serumu v akutni fazi bolezni je mogoče razumeti, da je pojav CIRCI predvsem posledica nezadostnega delovanja kortizola na tkivni ravni, ki nastane zaradi zmanjšane občutljivosti glukokortikoidnih receptorjev in tkivne rezistence na glukokortikoide. O dejanskem pomanjkanju kortizola pa bolj verjetno lahko govorimo v fazi prolongirane, nekaj tednov trajajoče kritične bolezni, ko je izločanje kortizola zavrto zaradi pridobljene zavore osi HHN. Ker se CIRCI pojavlja pri številnih kritičnih stanjih in heterogeni populaciji bolnikov, je treba patofiziološke mehanizme interpretirati v ustreznem kliničnem kontekstu in tudi razločevati med stanji, kot je primarna ali sekundarna adrenalna insuficienca. Pri bolnikih s kronično insuficienco nadledvičnice ter pri bolnikih z akutno okvaro nadledvičnic ali hipofize, kot je na primer krvavitev v nadledvični žlezi v okviru sindroma Waterhouse-Friderichsen ali huda travmatska poškodba možganov, je izločanje hormonov prizadete žleze že od začetka kritične bolezni nezadostno. V teh primerih gre za primarno ali sekundarno adrenalno insuficienco, pri kateri organizem ne zmore zagotoviti ustreznega hormonskega odziva na stres kritične bolezni in je nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom nujno potrebno. Sekundarno adrenalno insuficienco lahko povzročijo tudi nekatera zdravila, ki jih uporabljamo v intenzivni medicini (etomidat, dolgotrajno zdravljenje z opioidi, propofol, azoli).

Klinična slika CIRCI ni specifična in se kaže z različnimi simptomi in znaki – zmanjšanim odzivom na vazopresorje, dolgotrajno potrebo po vazopresorni podpori, nepojasnjeno vročino, tahikardijo, elektrolitskimi motnjami, hipoglikemijo, novonastalo eozionofilijo, delirijem, komo, vztrajno povišanimi vnetnimi kazalci brez jasne okužbe. Pregled kliničnih simptomov in znakov ter laboratorijskih izvidov, ki se lahko pojavijo pri CIRCI, prikazuje tabela 1.

Diagnostika CIRCI je zahtevna. Trenutno nimamo na voljo nobenega laboratorijskega testa, ki bi zanesljivo potrdil ali izključil CIRCI. Hitri ACTH test je zaradi povečanega volumna distribucije prostega kortizola pri kritično bolnih nezanesljiv. Prav tako se v smernicah odsvetuje določanje prostega namesto celokupnega serumskega kortizola. V klinični praksi ima največji pomen pri diagnostiki klinični sum, ki ga lahko delno podpremo z določanjem celokupnega kortizola. Zaenkrat velja, da je diagnoza CIRCI bolj verjetna, če je ob ustrezni klinični sliki vrednost celokupnega serumskega kortizola manjša od 275 nmol/L. V vseh nejasnih primerih je priporočljiv posvet z endokrinologom.

Tabela 1. *Klinični in laboratorijski znaki, ki se lahko pojavijo pri CIRCI*

Klinični znaki	
splošni	vročina, oslabelost
osrednje živčevje	zmedenost, delirij, koma
srčno-žilni	tahikardija, hipotenzija, slabša odzivnost na kateholamine
prebavila	slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu
mišično-skeletni	bolečina v mišicah in sklepih
Laboratorijski izvidi	
krvna glukoza in elektroliti	↓ Na+, ↓ glukoza, ↑ K+, ↑ Ca++
acidobazno ravnotežje	metabolna alkaloza
hemogram in diferencialna krvna slika	normocitna anemija, novonastala eozionofilija
laboratorijski kazalci vnetja	↑ CRP, IL-1β, IL-6, TNF-α in IL-8

Zdravljenje CIRCI je zaradi heterogenosti bolnikov in stanj, pri katerih se pojavlja, zelo individualno in slabo podprto z dokazi. Nesporno je zdravljenje s hidrokortizonom potrebno pri bolnikih z znano okvaro osi HHN in pri bolnikih z novonastalo poškodbo nadledvičnih žlez ali hipofize. V nedavno objavljenih smernicah za zdravljenje sepse in septičnega šoka je zdravljenje z glukokortikoidi predlagano s pogojnim priporočilom in slabo kakovostjo dokazov. Kadar se za zdravljenje odločimo, uporabimo odmerek hidrokortizona 200 mg dnevno, v deljenih odmerkih ali kontinuirani infuziji. Trenutna priporočila se do časa uvedbe hidrokortizona pri septičnem šoku jasno ne opredelijo, večina ekspertnih mnenj pa svetuje uvedbo zdravljenja, ko odmerek noradrenalina preseže 0,2–0,25 mcg/kg/min. Zdravljenje naj ne bi trajalo več kot 7 dni. Če se hemodinamsko stanje bolnika stabilizira v manj kot petih dneh, lahko zdravljenje zaključimo brez postopnega zniževanja odmerka. Uporaba glukokortikoidov v akutni fazi ARDS in hude pljučnice domačega okolja se lahko delno interpretira kot zdravljenje CIRCI, ki je lahko ali pa ni prisoten pri teh bolnikih. V obeh primerih je pričakovana korist glukokortikoidov povezana s protivnetnim delovanjem in bolj ali manj dokazanimi ugodnimi učinki na klinične izide. Dodatno pa lahko eksogeni glukokortikoidi pripomorejo k premagovanju morebitne glukokortikoidne rezistence na tkivni ravni.

Ščitnična os in sindrom neščitnične bolezni

Ena najpogostejših endokrinih motenj pri kritično bolnih bolnikih je sindrom neščitnične bolezni (angl. *non-thyroidal illness syndrome*, NTIS), znan tudi kot sindrom nizkega T3. Med akutno boleznijo se zmanjša pretvorba tiroksina (T4) v biološko aktivni trijodtironin (T3), kar povzroči znižane serumske koncentracije T3. Dodatno k znižanju T3 pripomore akutno zmanjšanje količine transportnih beljakovin za ščitnične hormone ali njihovih vezavnih kapacitet. Pri dolgotrajni kritični bolezni lahko postopoma upadejo tudi koncentracije T4 in ščitnico spodbujajočega hormona (TSH). Znižane vrednosti T3 so pri kritično bolnih zelo pogoste. NTIS praviloma ne odraža primarne bolezni ščitnice, temveč predstavlja kompleksno presnovno in nevroendokrino prilagoditev na kritično bolezen. Kadar ugotovimo nenormalne vrednosti ščitničnih hormonov pri kritično bolnih, zdravljenje običajno ni potrebno. Izjema so primeri, ko obstaja utemeljen sum na sočasno primarno motnjo delovanja ščitnice. Običajno se pred terapevtskim ukrepanjem posvetujemo s tireologom.

Presnova glukoze in inzulinska rezistenca

Stresna hiperglikemija je ena izmed značilnih presnovnih sprememb pri kritični bolezni. Povišane koncentracije kortizola, kateholaminov, glukagona in vnetnih citokinov prispevajo k razvoju inzulinske rezistence ter povečanemu nastajanju glukoze v jetrih. Posledična hiperglikemija kratkotrajno zagotavlja zadostno razpoložljivost glukoze za osrednje živčevje in hitro dostopen vir energije za vitalne organe, dolgotrajna pa je povezana s številnimi škodljivimi učinki (oslabljen imunski odziv, povečana nagnjenost k okužbam, slabše celjenje ran, disfunkcija endotelija, protrombotična stanja). Podobno sta hipoglikemija in izrazitejša nihanja krvne glukoze dejavnika, ki sta neodvisno povezana s povečanim tveganjem za smrtni izid. Spremljanje koncentracije glukoze v krvi in zagotavljanje ciljne vrednosti glikemije sta standardna ukrepa podpornega zdravljenja kritično bolnih. Optimalne ciljne vrednosti glikemije pri kritično bolnih niso natančno definirane. Zaenkrat sodobne smernice priporočajo vzdrževanje ciljnih vrednosti krvne glukoze 7,8–10,0 mmol/l, na OIM z dobrim nadzorom glikemije in majhno pojavnostjo hipoglikemije pa je dopustno vzdrževati glikemijo v nižjem ciljnem območju (6,1–7,8 mmol/l).

Gonadna os

Kritična bolezen povzroči izrazit katabolen odziv, ki vodi v hitro izgubo mišične mase. Preko inhibicije hipotalamično-hipofizno-gonadne osi pride do zavore nastajanja spolnih hormonov – pri moških se pogosto znižajo koncentracije testosterona, pri obeh spolih pa koncentracije gonadotropinov. Znižane vrednosti gonadotropinov lahko vztrajajo tudi v fazi okrevanja. Zaenkrat ni dokazov, ki bi podprli rutinsko uporabo testosterona ali drugih anabolnih steroidov pri kritično bolnih. Novejši podatki kažejo, da bi anabolne učinkovine (testosteron, oksandrolon in nandrolon) v kombinaciji s prehransko podporo in zgodnjo rehabilitacijo lahko prispevale k izboljšanju mišične moči in izidu rehabilitacije po kritični bolezni. Trenutni dokazi najbolj podpirajo tovrstno zdravljenje pri bolnikih s hudimi opeklinami. Vedno več dokazov je, da je zdravljenje z anabolnimi učinkovinami lahko koristno tudi pri bolnikih s hudo in vztrajno miopatijo kritično bolnega, še posebej če je izločanje testosterona kronično zavrto.

Zaključek

Kritična bolezen sproži metabolni adaptivni odziv, ki je namenjen vzdrževanju homeostaze in preživetju. Večina hormonskih nepravilnosti predstavlja prilagoditvene mehanizme in ne zahteva specifičnega zdravljenja. Pomembne izjeme so stanja z relativnim ali absolutnim pomanjkanjem delovanja glukokortikoidov, zdravljenje stresne hiperglikemije in preprečevanje hipoglikemije.

Literatura

1. Langouche L, Teblick A, Gunst J, Van den Berghe G. The Hypothalamus – pituitary-adrenocortical Response to Critical Illness: A Concept in Need of Revision. Endocrine Reviews 2023; 44: 1096-1106.
2. Mottale R, Dupuis C, Szklarsewska S, Preiser JC. The metabolic response to stress in critical illness: updated review on the pathophysiological mechanisms, consequences, and therapeutic implications. Ann Int Care 2025; 15: 174.
3. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Hylander Moller M, Alshamsi F, Azevedo LCP et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. Intensive Care Med 2026; 52, 863–936.

4. Sobolewska J, Dzialach L, Kuca P, Witek P. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) - an overview of pathogenesis, clinical presentation and management. Front Endocrinol (Lausanne) 2024:15:1473151.
5. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Crit Care Med 2017; 45: 2078-2088.
6. Pirnat E. Nujna stanja v endokrinologiji. V: Kremžar B, Voga G, Grosek Š. Intenzivna medicina. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM), 2019.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes; 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 2026; 49: S339–S355.
8. Tan CL, Alavi SA, Baldeweg SE, Belli A, Carson A, Feeney C, et al. The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group guidance. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 11: 971-981.

ELEKTROLITSKE MOTNJE PRI KRITIČNI BOLEZNI – KAKO JIH PREPOZNAMO IN KDAJ JIH ZDRAVIMO

Nataša Milivojevič

Povzetek

Motnje tekočin in elektrolitov so v intenzivni medicini pogoste. Velikokrat so posledica motenj homeostaze ob kritični bolezni, lahko pa so tudi posledica zdravljenja. Prepoznavanje elektrolitskih motenj je preprosto in poceni, saj večinoma temelji na laboratorijskih meritvah koncentracije elektrolitov v serumu. Precej težje je prepoznati osnovni vzrok in mehanizem nastanka elektrolitskega odstopanja ter prepoznati in zastaviti cilje elektrolitskega ravnovesja pri posameznem bolniku. Zdravljenje je kompleksno, saj so elektrolitske motnje pogosto le pokazatelj kompleksnejšega bolezenskega dogajanja, ki ga je treba pravočasno prepoznati in razumeti, saj lahko zgolj s korektološkim pristopom posameznemu bolniku naredimo več škode kot koristi.

Uvod

Motnje tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja spadajo med najpogostejše klinične težave v enotah za intenzivno medicino (EIM). Nastanejo zaradi zmanjšane ledvične perfuzije, aktivacije hormonskih sistemov, kot sta renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) in vazopresin, tubulnih poškodb ter iatrogenih dejavnikov, vključno z zdravili in neustreznim vodenjem tekočinske terapije.

Odstopanja serumskih koncentracij elektrolitov lahko kažejo na primanjkljaj ali presežek celotnih telesnih zalog ali na prerazporeditev med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom. Zato moramo laboratorijske vrednosti vedno vrednotiti glede na klinično stanje, volumski status, ledvično funkcijo in osnovni vzrok motnje. Zdravljenje mora biti individualizirano, saj lahko prehitro ali neustrezno popravljanje elektrolitskih motenj povzroči dodatne zaplete.

Natrij

Hiponatriemija

Hiponatriemija je opredeljena kot koncentracija natrija v serumu, nižja od 135 mmol/L, in se pojavlja pri do 30 % bolnikov v EIM. Povezana je z večjo smrtnostjo in daljšo hospitalizacijo. Klinične manifestacije so odvisne predvsem od stopnje in hitrosti nastanka motnje. Pri hudi ali akutno nastali hiponatriemiji lahko zaradi možganskega edema pride do epileptičnih napadov, dihalne odpovedi in kome.

Hiponatriemijo razvrščamo glede na toničnost plazme in volumski status. Hipertonična hiponatriemija nastane zaradi osmotsko aktivnih snovi, ki povzročijo premik vode iz celic v zunajcelični prostor. Značilen primer je hiperglikemija, pri kateri je izmerjena koncentracija natrija zaradi razredčenja nižja od dejanske. Zdravljenje je usmerjeno v odpravo osnovnega vzroka. Izotonična hiponatriemija oziroma psevdohiponatriemija je laboratorijski artefakt, povezan predvsem z izrazito povišanimi koncentracijami lipidov ali beljakovin. Hipotonična hiponatriemija predstavlja pravo hiponatriemijo in jo nadalje delimo glede na volumski status.

Hipovolemična hipotonična hiponatriemija nastane, kadar sta zmanjšani celotna telesna količina natrija in vode, pri čemer je izguba natrija izrazitejša. Kaže se s hipotenzijo, tahikardijo, suhimi sluznicami in drugimi znaki hipovolemije. Vzroki vključujejo bruhanje, drisko, zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, nezadosten vnos soli in ledvično izgubljanje natrija. Pri bolnikih z možgansko poškodbo ali intrakranialno krvavitvijo je pomemben vzrok sindrom cerebralnega izgubljanja natrija. Zdravljenje temelji na nadomeščanju natrija in tekočine, v izbranih primerih pa tudi na uporabi mineralokortikoidov.

Evvolemična hipotonična hiponatriemija je pogosto posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), pri katerem zadrževanje vode povzroči razredčenje natrija. Med možne vzroke sodijo zdravila, okužbe, poškodbe glave in intrakranialne lezije. Zdravljenje vključuje odpravo vzroka in omejitev vnosa tekočine; v izbranih primerih lahko uporabimo antagoniste receptorjev vazopresina V2, kot je tolvaptan.

Hipervolemična hipotonična hiponatriemija nastane, kadar se celotna telesna količina vode poveča bolj kot količina natrija. Pogosta je pri srčnem popuščanju, ledvični ali jetrni odpovedi, sepsi in šoku. K njenemu razvoju prispevajo zmanjšana glomerulna filtracija, povečana reabsorpcija natrija in vode ter neosmotsko izločanje vazopresina, ki ga lahko sprožijo bolečina, slabost, zdravila in mehanska ventilacija s pozitivnim tlakom. Značilni so edemi in pljučna kongestija. Zdravljenje vključuje omejitev vnosa natrija in tekočine, zmanjšanje nepotrebnih intravenskih infuzij ter po potrebi uporabo diuretikov Henlejeve zanke ali antagonistov vazopresina.

Pri hudi simptomatski hiponatriemiji je indicirana začetna korekcija s 150 ml 3-odstotne hipertonične raztopine NaCl v 20 minutah, ob ponovni oceni koncentracije natrija in kliničnega odziva. Začetni cilj je zvišanje natrija za približno 5 mmol/L oziroma izboljšanje hudih simptomov. Nadaljnjo korekcijo je treba izvajati previdno, saj prehitro zviševanje natrija, zlasti pri kronični hiponatriemiji, lahko povzroči sindrom osmotske demielinizacije. Priporočeno je omejiti zvišanje na največ 10 mmol/L v prvih 24 urah in dodatnih 8 mmol/L v vsakem naslednjem 24-urnem obdobju, dokler koncentracija ne doseže 130 mmol/L. Pogostost laboratorijskih kontrol prilagodimo resnosti motnje in poteku zdravljenja.

Hipernatriemija

Hipernatriemija je opredeljena kot koncentracija natrija v serumu nad 145 mmol/L. Nastane zaradi zmanjšanja celotne telesne količine vode glede na natrij ali zaradi presežka natrija in je pri kritično bolnih povezana s povečano smrtnostjo. Simptomi vključujejo žejo, slabost, hipotenzijo in nevrološke motnje; pri izrazito povišanih vrednostih se lahko pojavijo epileptični napadi in koma.

Glede na volumski status ločimo tri oblike.

Hipovolemična hipernatriemija nastane ob izgubi vode in natrija, pri čemer je izguba vode večja. Če je bolnik hemodinamsko nestabilen, najprej obnovimo cirkulirajoči volumen z izotoničnimi tekočinami, nato pa nadomeščamo primanjkljaj vode.

Evvolemična hipernatriemija je najpogosteje povezana z izgubo proste vode, na primer pri diabetesu insipidusu. Zdravljenje vključuje odpravo vzroka, po potrebi dezmopresin in nadomeščanje vode. Hipervolemična hipernatriemija nastane zaradi presežka natrija, pogosto iatrogeno, na primer ob uporabi hipertoničnih raztopin. Zdravljenje vključuje odstranitev vira natrija, diuretike in nadomeščanje vode glede na stanje bolnika.

Koncentracijo natrija je treba zniževati nadzorovano, praviloma za največ 8–10 mmol/L na dan, ob spremljanju nevrološkega stanja, volumske bilance in laboratorijskih vrednosti. Pri uporabi hipertoničnih raztopin je treba preprečevati izrazito hipernatriemijo, zlasti vrednosti nad 160 mmol/L.

Kalij

Kalij je glavni znotrajcelični kation; približno 98 % telesnih zalog se nahaja znotraj celic. Njegov koncentracijski gradient je ključen za celično vzdražnost, mišično delovanje in električno aktivnost srca. Približno 90 % kalija se izloči skozi ledvice, njegovo porazdelitev pa uravnavajo tudi inzulin, kateholamini, aldosteron in acido-bazno ravnovesje.

Hipokaliemija

Hipokaliemija je opredeljena kot koncentracija kalija pod 3,5 mmol/L, huda oblika pa praviloma pod 2,5 mmol/L. Povzroči lahko mišično oslabelost, utrujenost, paralizo, zmanjšano gibljivost prebavil, ileus in nevarne srčne aritmije. Pri kritično bolnih nastane zaradi ledvičnih ali zunajledvičnih izgub oziroma premika kalija v celice.

Pri zdravljenju je treba ugotoviti vzrok in oceniti resnost motnje. Posebno pozornost zahteva sočasna hipomagnezemija, saj lahko povzroči vztrajno izgubljanje kalija in zmanjša učinkovitost njegovega nadomeščanja. Kadar je mogoče, ima prednost enteralno nadomeščanje. Intravenski kalij se uporablja pri hudih motnjah, simptomatskih bolnikih ali kadar enteralna aplikacija ni mogoča. Raztopine je treba ustrezno razredčiti, hitrost in koncentracijo infuzije pa prilagoditi kliničnemu stanju, venskemu pristopu in ledvični funkciji. Med zdravljenjem spremljamo koncentracijo kalija in po potrebi EKG.

Hiperkaliemija

Hiperkaliemija pomeni koncentracijo kalija nad 5 mmol/L. Njena nevarnost je odvisna od višine in hitrosti porasta koncentracije ter spremljajočih dejavnikov. Povzroči lahko koničaste valove T, podaljšanje intervala PR, izginotje valov P, razširitev kompleksa QRS in življenjsko nevarne aritmije. Med pogoste vzroke sodijo zmanjšano ledvično izločanje, zdravila, ki vplivajo na RAAS, prekomeren vnos kalija in premik kalija iz celic, na primer ob acidozi.

Pri hudi hiperkaliemiji je zdravljenje usmerjeno v stabilizacijo miokarda, začasen premik kalija v celice in odstranitev kalija iz telesa. Ob pomembnih spremembah EKG ali drugih znakih srčne ogroženosti apliciramo intravenski kalcij, ki stabilizira celično membrano, vendar ne zniža koncentracije kalija. Kalcijev glukonat je primeren za periferno aplikacijo, medtem ko je kalcijev klorid zaradi dražilnega učinka praviloma primernejši za centralni venski pristop. Ob sumu na toksičnost digoksina je treba uporabo kalcija posebej skrbno presoditi.

Premik kalija v celice dosežemo z inzulinom in glukozo; po potrebi dodamo inhalacijski salbutamol. Natrijev hidrogenkarbonat pride v poštev predvsem ob sočasni metabolni acidozi. Po aplikaciji inzulina je nujno spremljanje glukoze zaradi tveganja za hipoglikemijo, hkrati pa je treba ponavljati meritve kalija in ocenjevati EKG.

Dokončna odprava hiperkaliemije zahteva odstranitev kalija iz telesa. Uporabimo lahko diuretike zanke, kalijeve vezalce ali dializo. Dializa je posebej pomembna pri ledvični odpovedi, vztrajnih spremembah EKG ali nezadostnem odzivu na začetno zdravljenje. Ob tem prekinemo dovajanje kalija in ponovno ocenimo zdravila, ki lahko prispevajo k motnji. Pri diabetični ketoacidozi je lahko serumski kalij povišan kljub zmanjšanim celotnim telesnim zalogam; po odpravi acidoze lahko njegova koncentracija hitro pade, zato je potrebno skrbno spremljanje.

Magnezij

Magnezij je pomemben znotrajcelični kation in kofaktor številnih encimskih reakcij. Sodeluje pri delovanju ATP, transportu kalija in kalcija ter vzdrževanju normalne srčne in živčno-mišične funkcije. Normalna koncentracija magnezija v serumu znaša približno 0,66–1,07 mmol/L.

Hipomagnezemija

Hipomagnezemija je povezana z večjo smrtnostjo, daljšim mehanskim predihavanjem in daljšo hospitalizacijo. Povzroči lahko mišično oslabelost, dihalno odpoved in srčne aritmije. Pogosto se pojavlja skupaj s hipokaliemijo in hipokalciemijo. Pomanjkanje magnezija poveča ledvično izločanje kalija, zato je njegovo nadomeščanje pogosto nujno za uspešno korekcijo hipokaliemije. Obe motnji povečujeta tveganje za aritmijo torsades de pointes.

Pri blagi hipomagnezemiji lahko uporabimo enteralno nadomeščanje, če ga bolnik dobro prenaša. Pri zmerni ali hudi motnji je praviloma potrebno intravensko zdravljenje. Odmerek in hitrost infuzije prilagodimo resnosti motnje, kliničnim manifestacijam in ledvični funkciji. V nujnih stanjih, kot je torsades de pointes, je lahko indicirana hitrejša aplikacija. Med kontinuirnim intravenskim nadomeščanjem je potrebno spremljanje koncentracije magnezija in kliničnega odziva.

Fosfor

Fosfat je pomemben za celično presnovo, energetske procese in delovanje mišic. Normalna serumska koncentracija znaša približno 0,74–1,52 mmol/L. Na njegovo ravnovesje vplivajo prehranski vnos, prerazporeditev med telesnimi kompartmenti, ledvično izločanje in tubulna reabsorpcija. Motnje so pogoste pri kritično bolnih, zlasti v prvem tednu zdravljenja, njihovo tveganje pa povečujejo tudi nekateri terapevtski postopki, vključno s kontinuirnim ledvičnim nadomestnim zdravljenjem.

Hipofosfatemija

Blaga do zmerna hipofosfatemija je lahko asimptomatska, huda hipofosfatemija, zlasti pri koncentracijah pod 0,65 mmol/L, pa lahko povzroči mišično oslabelost, dihalno odpoved in aritmije. Vzrok je lahko dejansko pomanjkanje fosfata ali njegova prerazporeditev v celice. Pomemben sprožilni dejavnik je sindrom ponovnega hranjenja, zlasti pri podhranjenih bolnikih.

Pri blagih in asimptomatskih motnjah lahko zadostuje peroralno nadomeščanje. Pri hudi ali simptomatski hipofosfatemiji je potrebna hitrejša in skrbno nadzorovana korekcija, pri čemer moramo oceniti celotne telesne zaloge in ledvično funkcijo. Če je motnja posledica prerazporeditve, je ključno prepoznati in zdraviti osnovni vzrok.

Kalcij

Normalna koncentracija celotnega kalcija v serumu znaša približno 2,1–2,55 mmol/L, ioniziranega kalcija pa 1,15–1,35 mmol/L. Približno polovica kalcija v krvi je vezana na albumin, preostanek pa predstavlja biološko aktivni ionizirani kalcij. Hipoalbuminemija zmanjša koncentracijo celotnega kalcija, medtem ko acidemija poveča delež ioniziranega kalcija. Zato je pri kritično bolnih za usmerjanje zdravljenja, kadar je meritev na voljo, najprimernejša koncentracija ioniziranega kalcija.

Hipokalciemija

Huda akutna hipokalciemija lahko povzroči tetanijo, epileptične napade in motnje srčnega ritma, povezane s podaljšanjem intervala QT. Čeprav korist rutinske korekcije pri vseh kritično bolnih ni povsem jasna, je nadomeščanje pomembno pri simptomatski ali hudi hipokalciemiji, sočasni hipomagnezemiji, prehranskih primanjkljajih, masivnih transfuzijah in uporabi zunajtelesnih naprav.

Pri simptomatski ali hudi hipokalciemiji je indiciran intravenski kalcij. Kalcijev glukonat se pogosto uporablja pri zmerni ali hudi simptomatski motnji, zlasti pri koncentraciji ioniziranega kalcija pod 0,9 mmol/L. Pri masivnih transfuzijah, plazmaferezi in citratni antikoagulaciji sta lahko potrebna kontinuirana infuzija in redno spremljanje koncentracije kalcija.

Hiperkalciemija

Hiperkalciemija se pogosto pojavlja pri malignih boleznih in je lahko povezana s povečano kostno resorpcijo. Povzroči lahko anoreksijo, zmedenost, motnje zavesti, aritmije in skrajšanje intervala QT. Zaradi vpliva na ledvično koncentriranje urina lahko vodi v poliurijo, izgubo vode in hipovolemijo. Posledično se zmanjša glomerulna filtracija, kar dodatno omeji izločanje kalcija in poslabša hiperkalciemijo.

Zdravljenje je usmerjeno v obnovo volumna, povečanje izločanja kalcija in zmanjšanje njegovega sproščanja iz kosti. Pri hipovolemiji je začetni ukrep intravenska hidracija z izotonično raztopino NaCl, prilagojena srčni in ledvični funkciji. Diuretike uporabimo le v ustrezno izbranih primerih po obnovi volumna. Pri simptomatski hiperkalciemiji so pomembni bisfosfonati, pri odpornih primerih pa denosumab. Kalcitonin lahko uporabimo, kadar potrebujemo hitro, vendar kratkotrajno znižanje koncentracije kalcija.

Zaključek

Motnje ravnovesja elektrolitov v serumu so pri kritično bolnih pacientih zelo pogoste. Odstopanja v laboratorijskih vrednostih lahko pomembno prispevajo k postavitvi diagnoze ter oceni resnosti in prognoze bolezni. Nenormalne koncentracije elektrolitov lahko kažejo na primanjkljaj ali presežek celotnih telesnih zalog ali pa zgolj na prerazporeditev med telesnimi kompartmenti.

Zaradi pomembnega vpliva elektrolitov na delovanje telesnih sistemov moramo njihovo ravnovesje pri kritično bolnih skrbno spremljati, laboratorijske izvide vrednotiti v kontekstu osnovne bolezni ter zdravljenje prilagoditi posameznemu bolniku. Korekcija mora biti usmerjena v odpravo vzroka in preprečevanje zapletov, pri čemer sta ključna ustrezna hitrost popravljanja motnje ter redno spremljanje kliničnega stanja in laboratorijskih vrednosti.

Tabela 1. *Etiologija elektrolitskih motenj*

Elektrolitska motnja	Povzročeno z zdravili	Ni povzročeno z zdravili
Hipomagnezemija	• Diuretiki zanke in tiazidni diuretiki • Amfotericin B • Aminoglikozidi • Kapreomicin • Pentamidin • Kemoterapija na osnovi platine • Zaviralci kalcinevrina • Cetuksimab, panitumumab, matuzumab • Zaviralci protonske črpalke • Foskarnet • Srčni glikozidi	• Podhranjenost • Malabsorpcija • Kronična driska • Hiperparatiroidizem • Hipertiroidizem • Hiperaldosteronizem • Akutni ali kronični alkoholizem • Sladkorna bolezen • Hude opekline • Sindrom ponovnega hranjenja
Hipokalemija	• Diuretiki zanke in tiazidni diuretiki • Kortikosteroidi • Aminoglikozidi • Zdravljenje z bikarbonatom • Penicilini • Cisplatin • Beta-2 gosti (albuterol, epinefrin, salbutamol) • Inzulin • Teofilin	• Nefrogeni diabetes insipidus • Motnje ledvičnih tubulov • Nekatera prirojena stanja • Cushingov sindrom • Ileostoma • Hemodializa z nizko vsebnostjo kalija v dializatu • Hiperaldosteronizem • Hipotermija (vključno s terapevtsko hipotermijo) • Alkaloza • Sindrom ponovnega hranjenja (angl. Refeeding sindrom) • Hipomagnezemija
Hiperkalemija	• Zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) • Zaviralci kalcinevrina (CNI) • Trimetoprim • Pentamidin • Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) • Heparin • Sukcinilholin (odvisno od odmerka) • Manitol • Digoksin • Betablokatorji (neselektivni > selektivni) • Kardioplegične raztopine, ki vsebujejo kalij	• Akutna ledvična odpoved • Kronična ledvična odpoved • Ledvična tubulna acidoza tipa 4 • Addisonova bolezen • Akutna adrenalna insuficienca (odpoved nadledvičnih žlez) • Sindrom lize tumorja • Rabdomioliza • Masovna transfuzija krvi • Hemoliza • Acidoza • Pomanjkanje inzulina • Povečan vnos kalija • Transfuzija krvi (običajno masovna transfuzija in/ali kri, shranjena > 12 dni)
Hipokalciemija	• Aminoglikozidi • Bisfosfonati • Fosfatni pripravki • Kalcitonin • Diuretiki zanke • Foskarnet	• Sepsa • Pankreatitis • S citokini posredovan vnetni odziv • Rabdomioliza • Sindrom lize tumorja • Hipoparatiroidizem • Zmanjšana raven vitamina D • Hipomagnezemija • Hiperfosfatemija • Transfuzija krvi • Akutna ledvična odpoved • Alkaloza • Citratna antikoagulacija pri ledvičnem nadomestnem zdravljenju (CRRT)
Hiperkalciemija	• Tiazidni diuretiki • Litij • Dodajanje vitamina D	• Maligne bolezni • Hiperparatiroidizem • Dolgotrajna imobilizacija

Elektrolitska motnja	Povzročeno z zdravili	Ni povzročeno z zdravili
Hipofosfatemija	• Kortikosteroidi • Dopamin • Estrogen • Inzulin • Beta-agonisti • Natrijev bikarbonat	• Metabolna acidoza • Respiratorna alkaloza • Podhranjenost • Driska • Pomanjkanje vitamina D • Zmanjšana aktivacija vitamina D • Sindrom ponovnega hranjenja • Paratiroidektomija • Diabetična ketoacidoza • Ledvično nadomestno zdravljenje (CRRT) • Operacija na odprtem srcu • Okužba z gramnegativnimi bakterijami
Hiponatriemija		
• *Hipertonična*	• Manitol	• Diabetična ketoacidoza
• *Hipotonična hipovolemična*	• Tiazidni diuretiki	• Osmotska diureza • Cerebralni sindrom izgubljanja soli (angl. Cerebral salt wasting syndrome) • Nefropatija z izgubljanjem soli • Gastrointestinalne izgube • Opekline • Pomanjkanje mineralokortikoidov • Izguba krvi/hemoragija
• *Hipotonična evvolemična*	• Triciklični antidepresivi • Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) • Karbamazepin, okskarbazepin • Valprojska kislina • Cisplatin, karboplatin • Ekstazi (MDMA)	• Sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH) • Malignost • Pljučnica • Travmatska poškodba možganov • Hipotiroidizem • Insuficienca kortizola • Psihogena polidipsija • Potomanija pivcev piva
• *Hipotonična hipervolemična*	• /	• Srčno popuščanje • Ledvična odpoved • Nefrotski sindrom • Odpoved jeter
Hipernatriemija		
• *Hipovolemična*	• Diuretiki zanke	• Driska • Čezmerno potenje • Izgube skozi dihala • Glikozurija
• *Evvolemična*	• /	• Diabetes insipidus (DI)
• *Hipervolemična*	• Hipertonična fiziološka raztopina • Natrijev bikarbonat • Solne tablete • Fiziološka raztopina (0,9% NaCl) kot vehikel v IV zdravilih • Kortikosteroidi	

Tabela 2: *Zdravljenje elektrolitskih motenj*

Elektrolitska motnja	Stopnja	Zdravljenje	Spremljanje	Komentarji
Hipomagneziemija	Blaga do zmerna (0,41–0,65 mmol/L)	Nadomeščanje Mg v peroralni obliki ali 2–4 g magnezijevega sulfata iv v 4–12 h	Magnezij preverite najmanj 2 h po koncu infuzije zaradi počasnega uravnoteženja magnezija Pri bolnikih s simptomatsko hipomagneziemijo ali ledvično disfunkcijo razmislite o ponovni kontroli magnezija	Režim zdravljenja se lahko razlikuje glede na stanje bolezni Previdnost pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic; razmislite o zmanjšanju odmerka
Hipomagneziemija	Huda (< 0,41 mmol/L)	4–8 g magnezijevega sulfata iv, pri čemer se vsak gram daje s hitrostjo največ 1 g/h		
Hipokaliemija	Blaga do zmerna (2,5–3,4 mmol/L)	Kalij peroralno ali iv, 10–20 mmol 3- do 4-krat dnevno do normalizacije	EKG zaradi aritmij, mišične šibkosti, ileusa Kalij spremljajte dnevno pri blagi (3,0–3,5 mmol/L) ali na 6–12 h pri zmerni (2,5–2,9 mmol/L) hipokaliemiji	Kalijev klorid je prednostna izbira zaradi visoke vsebnosti kalija. Če ima bolnik delujoč prebavni trakt, je prednostna peroralna pot zaradi tveganja za flebitis pri iv KCl Zaradi možnih neželenih učinkov na prebavila in omejene absorpcije peroralni odmerki kalija naenkrat ne smejo preseči 40 mmol; prednostne so oblike z zakasnjenim sproščanjem Pri normalnem delovanju ledvic 10 mmol običajno zviša serumski kalij za 0,1 mmol/L. Če je serumski kalij nižji od 3,0 mmol/L, 10 mmol običajno povzroči počasnejše zvišanje, za 0,05 mmol/L Preverite raven magnezija in ga nadomestite, če je nizek
Hipokaliemija	Huda (< 2,5 mmol/L)	KCl ali K3PO4 iv 10 mmol/h po perifernem venskem kanalu ali 20 mmol/h po centralnem venskem kanalu do normalizacije. Za periferni venski kanal je največja koncentracija KCl 40 mmol/L.	EKG zaradi aritmij, mišične šibkosti, ileusa Ponovno določite kalij po vsakih 40–60 mmol danega KCl	Bolniki, ki prejemajo več kot 10 mmol/h kalija iv, morajo imeti neprekinjen monitoring srčnega ritma. V življenjsko ogrožajočih stanjih se lahko uporabi do 40 mmol/h Pri ravneh < 3,0 mmol/L 10 mmol kalija zviša serumski kalij za približno 0,05 mmol/L Preverite raven magnezija in ga nadomestite, če je nizek
Hiperkaliemija	Asimptomatska (> 5 mmol/L)	Kratkodelujoči insulin 10 enot iv (pri KLB ali ALO zmanjšajte odmerek na 5 enot) v 50 ml 50 % glukoze iv. Furosemid 20–100 mg iv (za določitev optimalnega odmerka upoštevajte predhodno izpostavljenost diuretikom zanke in delovanje ledvic) Natrijev polistiren sulfonat 30 g peroralno v enkratnem odmerku ali natrijev cirkonijev ciklosilikat 10 g 3-krat dnevno največ 48 h	Krvni sladkor preverite 30 min po aplikaciji insulina, nato vsako uro 3 h. Pri ledvični disfunkciji podaljšano spremljanje, najmanj 2 h Serumski kalij ponovno ocenite 30–60 min po insulinu ali salbutamolu (albuterolu); 2 h po terapijah za odstranjevanje kalija	Natančno spremljajte zaradi nevarnosti hipoglikemije Natrijev bikarbonat ni priporočen za rutinsko zdravljenje hiperkaliemije; pride v poštev ob sočasni metabolni acidozi Ni podatkov, ki bi podpirali rutinsko uporabo salbutamola pri kritično bolnih; pride v poštev 10–20 mg v obliki inhalacije z razpršilnikom v 15 min. Lahko poslabša tahikardijo
Hiperkaliemija	Simptomatska (> 5 mmol/L s spremembami v EKG)	Kalcijev glukonat 1–2 g v 50–100 ml 0,9 % NaCl ali 5 % glukoze iv v 2–3 min pri nestabilnem bolniku; v 10–20 min pri stabilnem Glede na zvišanje kalija in vztrajanje sprememb v EKG razmislite o dializi Preostalo zdravljenje enako kot pri blagi hiperkaliemiji	Ponovite EKG 10 min po aplikaciji kalcija	Če spremembe v EKG vztrajajo, lahko aplikacijo kalcija ponovite Kalcijev glukonat je prednostna izbira zaradi manjšega tveganja za nekrozo ob ekstravazaciji

Elektrolitska motnja	Stopnja	Zdravljenje	Spremljanje	Komentarji
Hipokalciemija	Blaga do zmerna (korigiran celokupni kalcij < 2,1 mmol/L ali ioniziran kalcij < 1,15 mmol/L)	*Kalcijev glukonat 1–2 g v 50–100 ml 0,9 % NaCl ali 5 % glukoze iv v 30–60 min, po potrebi ponavljajte na 6 h	Spremljajte srčno frekvenco in krvni tlak Serumsko koncentracijo kalcija ponovno preverite v 4–6 h po odmerku Pri hipoalbuminemiji spremljajte ioniziran kalcij	V nujnih primerih se lahko da kot iv bolus; lahko poveča tveganje za srčno toksičnost Bolniki na CRRT s citratom potrebujejo nadomeščanje kalcija po protokolu ustanove
Hipokalciemija	Huda (korigiran celokupni kalcij < 1,9 mmol/L ali ioniziran kalcij < 0,9 mmol/L)	3–4 g (30-40 ml) 10 % kalcijevega glukonata v 100 ml 0,9 % NaCl ali 5 % glukoze v 4 h; po potrebi ponovite, ali kalcijev klorid 1 g kot iv bolus; po potrebi ponovite 1-2 g (10–20 ml) 10 % kalcijevega glukonata v 50–100 ml 0,9% NaCl ali 5 % glukoze v 10 min, nato infuzija 100 ml 10 % kalcijevega glukonata v 1 l 0,9% NaCl ali 5 % glukoze s hitrostjo 50–100 ml/h;	Preverite nivo celokupnega kalcija vsake 4-6 ur in titrirajte hitrost infuzije za vzdrževanje nivoja kalcije na spodnji meji. Bolnik mora biti ves čas na kontinuiranem EKG nadzoru.	Kalcijev klorid je treba dajati po centralnem venskem kanalu, da se izognemo ekstravazaciji; periferni venski kanal se lahko uporabi, kadar korist pretehta tveganje Kalcijev klorid vsebuje trikrat več elementarnega kalcija kot kalcijev glukonat
Hiperkalciemija	Blaga asimptomatska (koncentracija celokupnega serumskega kalcija 2,56–3,0 mmol/L)	Do zaključene diagnostične obdelave zdravljenje morda ni potrebno	Hipervolemija (preobremenitev s tekočino)	Previdnost pri srčnem popuščanju in končni ledvični odpovedi
Hiperkalciemija	Zmerna od 3,0 do 3,5 mmol/L, Huda, povezana z ledvičnimi ali nevrološkimi simptomi (celokupni kalcij ≥ 3,5 mmol/L)	Potrebno je takojšnje zdravljenje z 1–2 l 0,9 % NaCl kot začetnim bolusom, ki mu sledi vzdrževalna infuzija 150–300 ml/h naslednje 2–3 dni ali do hipervolemije Bisfosfonati: začetek delovanja v 48 h, lahko ponovite na 3–4 tedne Pamidronat 60–90 mg iv v 2–6 h Zoledronska kislina 3–4 mg iv v 15–30 min Kalcitonin 4–8 enot/kg s.c. na 6–12 h, začetek delovanja v 4–6 h. Kalcitonin: po 48 h se razvije tahifilaksija Denosumab 120 mg s.c. tedensko 4 tedne, nato mesečno, začetek delovanja v 7–10 dneh Hidrokortizon 200–400 mg na dan 3–4 dni, nato prednizon 10–20 mg dnevno 7 dni, ali prednizon 40–60 mg dnevno 10 dni	Pri hudi hiperkalciemiji je potreben kontinuiran EKG-nadzor. Med intenzivno hidracijo celokupni (korigirani) ali ioniziran kalcij, K^+, Mg^{2+}, fosfat in kreatinin preverjajte na 6–12 h. Spremljajte bilanco tekočin, diurezo in znake hipervolemije. Učinek bisfosfonata ocenite po 4–7 dneh, korigiran kalcij ponovno preverite po 7–10 dneh. Po zoledronski kislini ali denosumabu bodite pozorni na hipokalciemijo.	Bisfosfonate je treba dati v 48 h od postavitve diagnoze. Odziv običajno nastopi v 2–4 dneh Pamidronat: ne uporabljajte, če je hitrost glomerulne filtracije manjša od 30 ml/min Zoledronska kislina: v prvih 1–2 dneh po infuziji se lahko pojavijo nefrotoksičnost, reakcija na mestu infuzije, bolečine v kosteh in gripi podobna bolezen. Odmerek lahko ponovite po najmanj 7 dneh. Pri ledvični okvari zmanjšajte odmerek Kalcitonin: po 48 h se razvije tahifilaksija Čeprav ni priporočen pri kritično bolnih zaradi nagnjenosti k povzročanju dolgotrajne hipokalciemije, se denosumab lahko uporabi pri serumskem kalciju > 3,5 mmol/L, odpornem na bisfosfonate, pri bolnikih, ki so bisfosfonate prejeli v zadnjih 7 do 30 dneh. Spremljajte artralgije, slabost, drisko, dispnejo in osteonekrozo čeljusti Če prednizon po 10 dneh ne pomaga, ga je treba ukiniti
Hipofosfatemija	Blaga asimptomatska (0,65–0,73 mmol/L)	1–2,5 g elementarnega peroralnega fosforja na dan razdeljeno na 2-4 odmerke. (Npr. 500 mg 3-4x na dan)	Serumski fosfor preverjamo dnevno pri bolnikih s sepso, podhranjenostjo ali dihalno odpovedjo. Pri drugih bolnikih individualno prilagojena pogostost spremljanja glede na stopnjo hipofosfatemije in druge dejavnike tveganja Vzorce je treba odvzeti zjutraj.	Izogibajte se prekomerni korekciji. Izogibamo se enkratnim večjim odmerkom v peroralni obliki, saj slabo prehajajo iz črevesja in povzročijo osmotsko drisko.
Hipofosfatemija	Huda (< 0,65 mmol/L)	15–45 mmol natrijevega ali kalijevega fosfata iv, razredčenega v 100–250 ml fiziološke raztopine ali 5 % glukoze, v 4–6 h		Pri ledvični okvari ali pri hiperkaliemiji raje uporabljamo natrijev fosfat

Elektrolitska motnja	Stopnja	Zdravljenje	Spremljanje	Komentarji
Hiponatriemija	Blaga do zmerna (< 135 mmol/L)	Odvisno od etiologije Hipotonična hipovolemična hiponatriemija – povečanje volumna z izotoničnimi tekočinami Hipotonična evolemična hiponatriemija – ukinitev povzročiteljskih zdravil, omejitev vnosa vode Hipotonična hipervolemična hiponatriemija – omejitev vnosa vode in natrija	Serumski Na najmanj vsakih 24 h	Ocenite volumski status za določitev etiologije hiponatriemije Zdravljenje osnovnih bolezni in ukinitev zdravil, ki prispevajo k motnji Omejitev vnosa vode, običajno na 1000–1500 ml/dan. Zdravila iv, raztopine za PP in pripravke za EP je treba, kolikor je mogoče, koncentrirati
Hiponatriemija	Huda in/ali simptomatska (< 125 mmol/L)	Hipertonična raztopina NaCl, dana kot kontinuirana iv infuzija ali intermitentni iv bolusi. Priporočena je hitra infuzija 150 ml 3% NaCl v 20 min. Ponavljajte, dokler ne pride do zvišanja koncentracije Na v serumu za 5 mmol/L. Nato nadaljujemo s počasno infuzijo 0,9% NaCl.	Serumski Na 20 min po bolusnih odmerkih 3 % raztopine, najmanj na 2–4 h med kontinuirano iv infuzijo 3 % raztopine in najmanj na 6–12 h, ko je koncentracija Na stabilna	Izogibajte se prekomerni korekciji – zvišanje omejite na 10 mmol/L v 24 h pri akutni hiponatriemiji in 6–8 mmol/L v 24 h pri kronični hiponatriemiji Pri zmerno hudih simptomih evropske smernice predlagajo manj agresivno zdravljenje: 150 ml 3 % NaCl v 20 min s ciljnim zvišanjem 5 mmol/L v 24 h in največjim zvišanjem 10 mmol/L v prvih 24 h, nato 8 mmol/L na dan, dokler serumski natrij ni ≥ 130 mmol/L Pri hudih simptomih evropske smernice predlagajo 150 ml 3 % NaCl (ali 2 ml/kg, če je to manjši volumen) v 20 min, ki mu sledi ponovni bolusni odmerek. To se lahko ponovi dvakrat, dokler se serumski natrij ne zviša za 5 mmol/L. Če se simptomi izboljšajo, se hipertonična raztopina lahko ukine in se zdravi posamezni tip hiponatriemije.
Hipernatriemija	Blaga (> 145 mmol/L) do huda (> 160 mmol/L)	Hipovolemična hipernatriemija – nadomeščanje proste vode Evolemična hipernatriemija – zdravljenje vzroka, nadomeščanje proste vode Hipervolemična hipernatriemija – omejitev natrija, ukinitev povzročiteljskih zdravil	Serumski Na najmanj vsakih 12 h	Izogibajte se prekomerni korekciji – znižanje običajno omejite na 8–10 mmol/L v 24 h

Literatura

1. Bachmann KF, Hess B, Koitmäe M, Bloch A, Regli A, Reintam Blaser A. Electrolyte disorders in the critically ill: a retrospective analysis. Sci Rep. 22. april 2025;15(1):13943. doi:10.1038/s41598-025-98677-7
2. Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh YK, Lee JB, idr. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 1. januar 2021;181(1):81–92. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5519
3. Lee JW. Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically Ill Patients. Electrolytes Blood Press E BP. december 2010;8(2):72–81. doi:10.5049/EBP.2010.8.2.72
4. Dockrell L, McClure J. Electrolyte disorders in the critically ill. Anaesth Intensive Care Med. 1. februar 2023;24(2):123–30. doi:10.1016/j.mpaic.2022.12.011

POSEBNOSTI MOTENJ TEKOČINSKEGA IN ELEKTROLITSKEGA RAVNOVESJA PRI OTROCIH

Tanja Dukić Vuković

Povzetek

Motnje tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja se pri otrocih razvijejo hitreje in so precej bolj nevarne kot pri odraslih, saj imata njihova anatomija in metabolizem specifične lastnosti, ki zmanjšujejo toleranco za izgubo tekočin. Na oddelku za intenzivno medicino novorojenčkov in otrok so neravnovesja tekočin in elektrolitov lahko posledica bolezni enega ali več organov, travme ali posegov. Zgodnje prepoznavanje in takojšnje popravljanje motenj tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja lahko zmanjšata obolevnost in izboljšata preživetje.

Motnje tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja pri novorojenčkih in otrocih

Uvod

Uravnavanje tekočin in elektrolitov pri novorojenčkih in otrocih se razlikuje od uravnavanja pri odraslih zaradi večjega deleža telesne vode, večjega deleža zunajcelične tekočine, večje relativne telesne površine, hitrejšega bazalnega metabolizma in nezrelosti ledvic. Novorojenčki, zlasti nedonošenčki, so zato bolj dovzetni za dehidracijo, izgube natrija in preobremenitev s tekočino.

Glede na serumsko koncentracijo natrija ločimo izotonično dehidracijo (135–145 mmol/L), pri kateri sta izguba vode in elektrolitov sorazmerni, hipotonično dehidracijo (pod 135 mmol/L), ki lahko povzroči možganski edem, in hipertonično dehidracijo (nad 145 mmol/L), pri kateri je izguba vode večja od izgube elektrolitov.

Pri novorojenčkih je tekočinsko ravnovesje odvisno predvsem od gestacijske starosti, porodne teže in prilagajanja na življenje zunaj maternice. Nedonošenčki imajo lahko 80–85 % telesne vode, predvsem v zunajceličnem prostoru. V prvih dneh življenja se ta prostor fiziološko zmanjša, kar spremlja izguba telesne teže, ki znaša približno 5–10 % pri donošenih in do 15 % pri nedonošenih novorojenčkih. Nezrela in prepustna koža nedonošenčkov, zlasti ob uporabi grelcev ali fototerapije, povečuje neopazne izgube vode. Nezrele ledvice imajo omejeno sposobnost koncentriranja urina, zadrževanja natrija in izločanja presežne vode. Tekočinske potrebe se spreminjajo skozi preddiuretično in diuretično fazo ter poznejše obdobje rasti.

Pri kritično bolnih otrocih so motnje tekočin in elektrolitov pogosto posledica odpovedi organov, travme ali kirurških posegov. Zdravljenje vključuje izbiro ustrezne intravenske raztopine, prilagajanje tekočinskega vnosa hemodinamskemu stanju in preprečevanje preobremenitve. Čeprav je fiziološka raztopina široko uporabna, lahko velika obremenitev s kloridom povzroči neželene učinke; uravnotežene kristaloidne raztopine so lahko v določenih okoliščinah primernejše. Pri vztrajnem presežku tekočine lahko uporabimo omejitev vnosa, diuretike in po potrebi nadomestno ledvično zdravljenje.

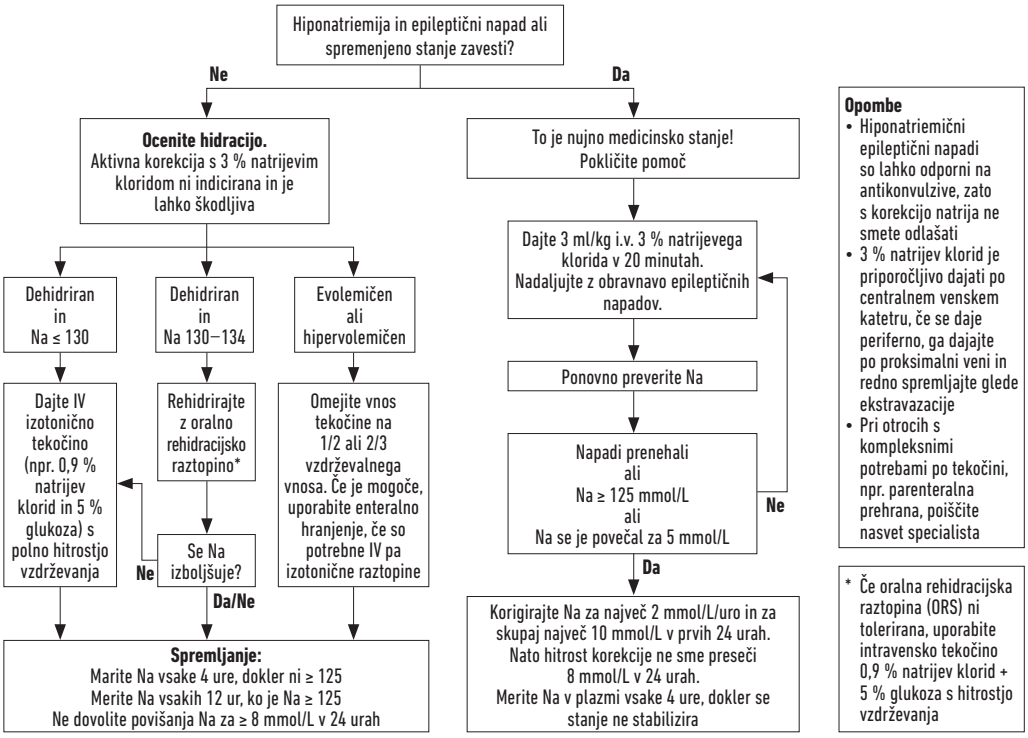
Posebnosti elektrolitskih motenj pri otrocih

Hiponatriemija

Hiponatriemija je ena najpogostejših elektrolitskih motenj pri kritično bolnih otrocih in se pojavlja pri 50–60 % bolnikov. Pogosti vzroki so sistemsko vnetje, uporaba hipotoničnih tekočin in sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Tveganje je večje pri otrocih z boleznimi ledvic, jeter ali srca, po operacijah ter pri boleznih osrednjega živčevja in dihalni odpovedi. Huda ali hitro nastala hiponatriemija lahko povzroči možganski edem, epileptične napade, komo in trajno nevrološko okvaro.

Algoritem za obravnavo hiponatriemije pri otrocih (plazemski natrij < 135 mmol/L) zahteva hitro oceno nevroloških simptomov, natančno opredelitev volumskega statusa in strogo nadzorovano hitrost korekcije.

Pristop k obravnavi



Diagnostika poteka po korakih, s katerimi izključimo lažno hiponatriemijo in opredelimo etiologijo: ocena osmolalnosti plazme in urina, ocena volumskega statusa in *Na* v urinu.

Pri odločanju o zdravljenju sta ključna hitrost nastanka hiponatriemije ter prisotnost nevroloških simptomov in znakov (glavobol, epileptični napadi, motnja zavesti). Zdravljenje mora biti prilagojeno vzroku in volumskemu statusu. Akutno nastala simptomatska hiponatriemija zahteva hitro začetno zvišanje natrija, da se zmanjša tveganje za napredovanje možganskega edema. Po začetni stabilizaciji mora biti nadaljnja korekcija nadzorovana (glej algoritem).

Hipernatriemija

Hipernatriemija nastane, kadar je izguba vode večja od izgube natrija ali kadar pride do presežka natrija. Zaradi povečane zunajcelične osmolalnosti voda prehaja iz celic, kar povzroča celično dehidracijo. Pri otrocih so pogosti vzroki bruhanje, driska, nezadosten vnos proste vode, vročina, povečane izgube skozi kožo in dihala ter ledvične izgube. Posebej ogroženi so nedonošenčki in dojenčki zaradi nezrelih ledvic, večje relativne telesne površine in neopaznih izgub vode.

Ledvične izgube lahko nastanejo pri centralnem ali nefrogenem diabetesu insipidusu, osmotski diurezi zaradi hiperglikemije ali manitola ter povečanem izločanju sečnine. Centralni diabetes insipidus se lahko razvije po poškodbi glave, intrakranialnem posegu, okužbi ali hipoksični poškodbi možganov. Hipernatriemija zaradi presežka natrija je pri kritično bolnih pogosto iatrogena, na primer po uporabi hipertoničnega natrijevega bikarbonata.

Klinični znaki vključujejo razdražljivost, letargijo, spremembe zavesti, povečan mišični tonus in epileptične napade. Pri hudi hipernatriemiji lahko pride do kome in hudih nevroloških zapletov.

Zdravljenje hipernatriemije

Zdravljenje je usmerjeno v odpravo osnovnega vzroka in postopno nadomeščanje primanjkljaja vode. Pri cirkulatornem kolapsu je najprej potrebna stabilizacija krvnega obtoka z ustreznimi izotoničnimi tekočinami. Ko je bolnik hemodinamsko stabilen, se primanjkljaj vode nadomešča postopoma, ob upoštevanju vzdrževalnih potreb in nadaljnjih izgub.

Pri hipernatriemiji, ki traja že nekaj ur, mora biti korekcija počasna, saj lahko prehitro zniževanje natrija povzroči možganski edem in herniacijo. Praviloma naj korekcija traja najmanj 48 ur, ob rednem spremljanju natrija, tekočinske bilance in nevrološkega stanja. Pri sumu na centralni diabetes insipidus, zlasti ob velikem izločanju razredčenega urina po poškodbi glave ali intrakranialnem posegu, lahko uporabimo vazopresin ali dezmopresin. Odmerjanje je treba individualno prilagoditi odzivu in skrbno spremljati.

Hipokaliemija

Hipokaliemija pri otrocih lahko nastane zaradi nezadostnega vnosa, prebavnih izgub, povečanega ledvičnega izločanja ali premika kalija v celice. Med vzroki so driska, bruhanje, izgube prek nazogastrične sonde, diuretiki, hiperaldosteronizem, tubulne bolezni, pomanjkanje magnezija in okrevanje po akutni ledvični odpovedi.

Porazdelitev kalija je odvisna tudi od kislinsko-bazičnega ravnovesja, inzulina, kateholaminov in magnezija. Acidemija praviloma zvišuje, alkalemija pa znižuje serumsko koncentracijo kalija. Pri diabetični ketoacidozi so lahko serumske vrednosti pred zdravljenjem normalne ali povišane kljub zmanjšanim celotnim telesnim zalogam kalija. Inzulin in beta-adrenergični agonisti spodbujajo njegov prehod v celice.

Hipokaliemija lahko povzroči mišično oslabelost, ileus, poliurijo in motnje srčnega ritma. Na EKG se lahko pojavijo sploščeni ali obrnjeni valovi T, depresija segmenta ST in valovi U. Pri hudi motnji sta možni paraliza in dihalna odpoved.

Zdravljenje hipokaliemije

Pri otrocih brez življenjsko nevarnih zapletov ima praviloma prednost enteralno nadomeščanje kalija, če je prebavna absorpcija ustrezna in ledvična funkcija ohranjena. Odmerek se prilagodi telesni masi, stopnji pomanjkanja in kliničnemu stanju.

Intravensko zdravljenje je potrebno pri življenjsko nevarnih aritmijah, hudi mišični oslabelosti, rabdomiolizi ali dihalni stiski ter kadar enteralno nadomeščanje ni mogoče. Med zdravljenjem

spremljamo koncentracijo kalija, ledvično funkcijo in po potrebi EKG. Sočasno hipomagneziemijo je treba prepoznati in zdraviti, saj lahko ovira korekcijo hipokaliemije.

Terapevtski algoritem zdravljenja hipokaliemije pri otrocih:

Resnost / Simptomi	Izbira poti (Prehranska / Enteralna / IV)	Priporočeno odmerjanje in protokoli
Blaga in asimptomatska (K^+ 3,0 – 3,4 mmol/L)	**Peroralna / enteralna pot** (vedno ima prednost, če je stabilen)	**Odmerek:** 1–2 mmol/kg/dan peroralno (razdeljeno na 2–3 odmerke). • Maksimalni enkratni peroralni odmerek: 20 mmol. • Spodbujanje prehrane, bogate s kalijem (banane, špinača, leča).
Zmerna (K^+ 2,5 – 2,9 mmol/L)	**Peroralna pot** (če otrok tolerira) ali **vzdrževalna IV infuzija**	**Peroralno:** 1–2 mmol/kg/odmerek. **Vzdrževalna IV tekočina:** Uporabi že pripravljene raztopine, npr. z 20 mmol/L ali 40 mmol/L KCl v infuzijski vrečki.
Huda ali simptomatska (K^+ < 2,5 mmol/L ali spremembe v EKG)	**Intravenska (IV) infuzija** (Visoko rizično zdravljenje! Zahteva infuzijsko črpalko)	**Akutno IV nadomeščanje:** • **Odmerek:** 0,5–1 mmol/kg (maksimalno 20 mmol) aplicirano skozi **6–12 ur**. • **Hitrost infuzije:** - *Brez EKG monitorja:* maks. **0,2 mmol/kg/uro**. - *Z EKG monitorjem (intenzivna nega):* maks. **0,5 mmol/kg/uro**.

Hiperkaliemija

Hiperkaliemija lahko nastane zaradi povečanega vnosa kalija, zmanjšanega izločanja ali prehoda kalija iz celic. Pri dojenčkih in otrocih je treba upoštevati tudi psevdohiperkaliemijo zaradi hemolize vzorca, zlasti pri odvzemu iz pete ali skozi kateter majhnega premera. Ob sumu na laboratorijski artefakt je treba vrednost preveriti, ne da bi pri klinično ogroženem otroku odlašali z nujnim zdravljenjem.

Med pomembne vzroke spadajo ledvična odpoved, zdravila, ki vplivajo na Na^+/K^+-ATPazo ali adrenergične receptorje, ter sukcinilholin. Pri otrocih z opeklinami, mišičnimi ali hrbtenjačnimi poškodbami in nekaterimi živčno-mišičnimi boleznimi se je sukcinilholinu treba izogibati zaradi tveganja za življenjsko nevarno hiperkaliemijo. Sindrom tumorske lize lahko povzroči hiperkaliemijo skupaj s hiperfosfatemijo, hipokalciemijo, acidozo in ledvično okvaro.

Zdravljenje hiperkaliemije

Zdravljenje vključuje odpravo vzroka, stabilizacijo miokarda, začasen premik kalija v celice in odstranitev kalija iz telesa.

1. Stabilizacija miokarda: **10-odstotna raztopina kalcijevega glukonata: 0,5 ml/kg intravensko** (maksimalno 20 ml), apliciran počasi, v 5–10 minutah.
2. Premik kalija v celice:
   - **inzulin + glukoza,** hitro delujoči inzulin **0,1 enote/kg IV** skupaj z glukozo **(0,5–1 g/kg** glukoze, običajno 10-odstotna raztopina),
   - **salbutamol (inhalacije): 2,5 mg** (za otroke < 5 let) ali **5 mg** (za otroke > 5 let),
   - **8,4-odstotna raztopina natrijevega bikarbonata: 1–2 mmol/kg intravensko** v 20–30 minutah (v primeru hude metabolne acidoze).
3. Izločanje kalija iz telesa:
   - **diuretiki (furosemid): 1 mg/kg IV,**
   - **ionsko izmenjevalne smole (npr. Calcium Resonium/Kayexalate): 0,25–1 g/kg** peroralno ali rektalno,
   - **dializa (hemodializa ali CVVH)** pri refraktarni hiperkaliemiji, odpovedi ledvic ali hudih poškodbah tkiv.

Hipokalciemija in hipomagneziemija

Hipokalciemija je pogosta pri kritično bolnih novorojenčkih, zlasti ob sepsi in po masivnih transfuzijah. Povzroči lahko zmanjšano krčljivost miokarda, hipotenzijo, motnje srčnega ritma in povečano živčno-mišično vzdražljivost.

Hipomagneziemija pogosto spremlja hipokaliemijo in hipokalciemijo. Pojavi se lahko zaradi motene absorpcije v prebavilih, sepse, ledvične bolezni, zunajtelesnega krvnega obtoka, diabetične ketoacidoze ali uporabe zdravil, kot so diuretiki, ciklosporin in inzulin. Klinični znaki vključujejo mišično oslabelost, dihalno odpoved in aritmije. Pri ugotovljenih motnjah je treba oceniti vse tri elektrolite, saj je lahko za uspešno korekcijo kalija in kalcija nujno tudi nadomeščanje magnezija.

Zaključek

Uravnavanje tekočin in elektrolitov je zaradi posebnosti fiziologije bistven del zdravljenja novorojenčkov in otrok. Večji delež telesne vode, nezrelost ledvic in povečane neopazne izgube tekočine povečujejo tveganje za dehidracijo, disnatriemije in druge elektrolitske motnje. Kritično bolni otroci so dodatno ogroženi zaradi odpovedi organov, travme, okužb in kirurških posegov.

Uspešno zdravljenje zahteva razumevanje starostno specifičnih potreb po tekočini, sprotnih izgub, porazdelitve telesnih tekočin in fizioloških funkcij elektrolitov. Nadomeščanje in korekcija morata biti prilagojena vzroku motnje, hemodinamskemu stanju, ledvični funkciji in hitrosti nastanka sprememb. Redno klinično in laboratorijsko spremljanje je ključno za preprečevanje zapletov ter zagotavljanje stabilnega notranjega okolja, ki omogoča normalno delovanje organov in rast.

Literatura

1. Jotterand Chaparro C, Laurens M, Tume L, Valla FV, Schlapbach LJ, Buysse C, et al. ESPNIC clinical practice guidelines: intravenous maintenance fluid therapy in acute and critically ill children—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2022 Dec;48(12):1691–1707.
2. Alharbi A. A. D., Alalawi F. M., Dabash S. H. Y., Alotaibi M. D. A., Alsadah A. M. A., Alshammari M. N., Alshamry A. N. S., Alosaimi M. A., Hemili O. M. A., Messawa H. Y. H., Albesher S. A., Al-Dhafiri A. F. J., Tukruni H. A. Q. O., Almutiry W. A. A., Alhrbi S. O. Electrolyte Imbalances and Dehydration in Children: Biochemical Insights and Nursing Interventions in ICU Settings-An Updated Review. J. Med. Chem. Sci. 2024;7(11):1708–1721.

3. Mehta A, Fatima M, Yadav AK. Prevalence and risk factors of hyponatremia in hospitalized critically ill children: an observational study. Sudan J Paediatr. 2024;24(1):49–55.
4. Zieg J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. Front Pediatr. 2017 Oct 16;5:213.
5. Didsbury M, See EJ, Cheng DR, Kausman J, Quinlan C. Correcting Hypernatremia in Children. Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Mar 1;18(3):306-314. Hoque, Md & Yusuf, Mir & Ahmed, Nawshad. (2020).
6. Cummings BM, Macklin EA, Yager PH, Sharma A, Noviski N. Potassium Abnormalities in a Pediatric Intensive Care Unit: Frequency and Severity. Journal of Intensive Care Medicine. 2014;29(5):269–274. doi:10.1177/0885066613491708
7. Singhi SC, Singh J, Prasad R. Hypocalcaemia in a paediatric intensive care unit. J Trop Pediatr. 2003 Oct;49(5):298–302.
8. Amar S, Acedo SM, Rodríguez-Tubio S, Olalla C, De Ángeles C, Zamorano JÁ, Pérez R, Ramírez B, López-Herce J, González R. Magnesium disturbances in critically ill children. Sci Rep. 2025 May 21;15(1):17620.

MOTNJE KOAGULACIJE

PATOFIZIOLOGIJA HEMOSTAZE

Vesna Sok

Povzetek

Hemostaza je dinamičen proces, ki po žilni poškodbi omeji krvavitev, hkrati pa ohranja pretočnost krvi v nepoškodovanem žilju. Vključuje vazokonstrikcijo, primarno hemostazo s trombocitno adhezijo, aktivacijo in agregacijo, sekundarno hemostazo z nastankom trombina in fibrina ter fibrinolizo. Sodobni celični model poudarja potek koagulacije na površini celic, ki izražajo tkivni faktor, in aktiviranih trombocitov; sestavljajo ga faze iniciacije, amplifikacije in propagacije. Antitrombin, protein C, protein S in TFPI (angl. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) omejujejo koagulacijo, fibrinolitični sistem pa razgrajuje fibrin. Poznavanje teh mehanizmov omogoča usmerjeno obravnavo perioperativne, travmatske in intenzivistične krvavitve oziroma tromboze.

Uvod

Hemostaza je dinamičen, prostorsko in časovno natančno uravnan fiziološki proces, ki po poškodbi žilne stene omeji izgubo krvi, hkrati pa ohranja kri v tekočem stanju v nepoškodovanem žilju. Ne gre za zaporedje osamljenih dogodkov, temveč za tesno povezano delovanje žilne stene in endotelija, trombocitov, koagulacijskih faktorjev, naravnih antikoagulantnih poti in fibrinolitičnega sistema. Končni cilj je nastanek lokaliziranega, dovolj stabilnega hemostatskega čepa, ki zapre mesto žilne poškodbe, ne da bi povzročil obsežno znotrajžilno trombozo.

Za klinično prakso v anesteziologiji in intenzivni medicini je hemostaza pomembna zlasti zato, ker so perioperativna krvavitev, travma, šok, sepsa, hipotermija, hemodilucija, acidoza, vnetje, transfuzijsko zdravljenje in zunajtelesni krvni obtok stanja, v katerih se fiziološko ravnovesje hitro poruši. Posledica je lahko krvavitev zaradi nezadostne tvorbe ali stabilnosti strdka, tromboza zaradi prekomerne aktivacije koagulacije oziroma kombiniran fenotip, kot ga pogosto opazujemo pri sepsi in hudi travmi.

Tradicionalno delimo hemostazo na primarno hemostazo, sekundarno hemostazo in fibrinolizo. Takšna delitev je za didaktične in diagnostične namene uporabna, vendar poenostavljena. Sodobnejši celični model koagulacije poudarja, da koagulacija poteka na specifičnih celičnih površinah, predvsem na celicah, ki izražajo tkivni faktor, in na aktiviranih trombocitih. Model ločuje prekrivajoče se faze iniciacije, amplifikacije in propagacije ter bolje pojasni nastajanje trombina *in vivo*.

Sestavni deli hemostaze

Za učinkovito hemostazo so potrebni funkcionalna žilna stena, ustrezno število in delovanje trombocitov, zadostne koncentracije koagulacijskih faktorjev, učinkoviti fiziološki antikoagulantni mehanizmi in uravnotežena fibrinoliza. Motnja katerekoli komponente lahko povzroči krvavitev ali trombozo.

1. Endotelij in žilna stena

Ohranjen in nepoškodovan endotelij ima pretežno antitrombotičen fenotip. V normalnih okoliščinah preprečuje adhezijo in aktivacijo trombocitov ter omejuje aktivacijo koagulacijskih faktorjev. Endotelijske celice sproščajo dušikov oksid (NO) in prostaciklin (angl. prostacyclin ali prostaglandin I_2, PGI_2), ki povzročata vazodilatacijo in zavirata aktivacijo ter agregacijo trombocitov. Z ektonukleotidazami odstranjujejo adenozin-difosfat (ADP), pomemben aktivator trombocitov. Površinski heparan-sulfat pospešuje antitrombinsko delovanje, endotelij pa izraža tudi trombomodulin, endotelijski receptor za protein C in inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI).

Ob poškodbi žile se antitrombotični fenotip lokalno spremeni v prohemostatskega. Izpostavijo se subendotelijske strukture, zlasti kolagen, laminin, fibronektin in vezani von Willebrandov faktor (vWF). Hkrati pride do vazokonstrikcije zaradi nevrogenih refleksov, lokalnega miogenega odziva, sproščanja endotelina in tromboksana A_2 iz aktiviranih trombocitov. Vazokonstrikcija sama po sebi običajno ne zagotovi hemostaze, vendar zmanjša pretok skozi poškodovano področje in omogoči učinkovitejšo tvorbo trombocitnega čepa.

Endotelij ima torej dvojno vlogo: v nepoškodovanem stanju preprečuje trombozo, po poškodbi pa omogoči lokalno adhezijo trombocitov, izpostavitev tkivnega faktorja in nastanek fibrina. Klinično je to bistveno pri endotelijski disfunkciji, denimo pri sepsi, ishemijsko-reperfuzijski poškodbi, travmi, diabetični mikroangiopatiji, preeklampsiji in po zunajtelesnem krvnem obtoku. V teh stanjih je ravnovesje pogosto premaknjeno proti generalizirani aktivaciji koagulacije, mikrovaskularni trombozi in sekundarni porabi hemostatskih komponent.

2. Trombociti

Trombociti so anuklearni fragmenti megakariocitov s povprečno življenjsko dobo približno 7–10 dni. Njihova osnovna naloga je tvorba primarnega hemostatskega čepa, vendar so hkrati ključna prokoagulantna površina za nastanek trombina. Aktivirani trombociti izpostavijo negativno nabite fosfolipide, predvsem fosfatidilserin, na katerih se nadalje sestavljajo encimski kompleksi koagulacije.

3. Primarna hemostaza

Primarna hemostaza ustvari začasni trombocitni čep in je najpomembnejša pri krvavitvah iz kapilar, venul in sluznic. Poteka v treh funkcionalno povezanih korakih (tabela 1).

Adhezija se začne z vezavo vWF na izpostavljeni subendotelijski kolagen. Pri visokem strižnem stresu, zlasti v arterijskem obtoku, vWF omogoči začetno vezavo trombocita prek receptorja GPIb-IX-V. Ta interakcija je zlasti pomembna pri poškodbi majhnih arterij in arteriol. Stabilnejšo adhezijo posredujejo trombocitni kolagenski receptorji, predvsem GPVI in integrin $\alpha_2\beta_1$.

Po adheziji sledi **aktivacija** trombocitov. Trombocit spremeni obliko iz diskoidne v sferično celico s psevdopodiji, aktivira znotrajcelične signalne poti, mobilizira kalcij in sprosti vsebino granul. Iz gostih granul se sproščajo ADP, kalcij, serotonin in polifosfati; iz alfa-granul pa med drugim fibrinogen, vWF, faktor V, fibronektin, P-selektin in rastni faktorji. ADP prek receptorjev $P2Y_{12}$ in $P2Y_1$, tromboksan A_2 (TXA_2) ter trombin prek proteazno aktiviranih receptorjev dodatno rekrutirajo in aktivirajo trombocite.

Ključni končni dogodek v **agregaciji** trombocitov je aktivacija integrina GPIIb/IIIa. Ta receptor veže fibrinogen in vWF ter poveže sosednje trombocite v agregat. Nastali trombocitni čep je sprva krhek in reverzibilen; stabilizira ga šele fibrinska mreža, nastala med sekundarno hemostazo.

Tabela 1. *Koraki primarne hemostaze.*

Korak	Mehanizem	Klinični pomen
Adhezija	vWF poveže izpostavljeni kolagen s trombocitnim receptorjem GPIb-IX-V	Motnja: von Willebrandova bolezen, Bernard-Soulierjev sindrom
Aktivacija	Trombocit spremeni obliko, aktivira membrano in iz zrnc sprosti ADP, serotonin, Ca^{2+}; sintetizira TXA_2	Rekrutacija dodatnih trombocitov
Agregacija	Fibrinogen povezuje aktivirane receptorje GPIIb/IIIa na sosednjih trombocitih	Motnja: Glanzmannova trombastenija; učinek zaviralcev $P2Y_{12}$ in GPIIb/IIIa

Motnje primarne hemostaze povzročajo predvsem mukokutane krvavitve: petehije, purpuro, epistakso, gingivalno krvavitev, menoragijo in takojšnjo krvavitev po posegu. Tipični vzroki so trombocitopenija, kvalitativne motnje trombocitov zaradi uremije ali zdravil, zlasti acetilsalicilne kisline, $P2Y_{12}$ inhibitorjev in nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil ter von Willebrandova bolezen.

4. Sekundarna hemostaza

Sekundarna hemostaza vključuje nastanek trombina in pretvorbo fibrinogena v fibrin. Fibrin nato polimerizira, se z delovanjem faktorja XIIIa navzkrižno poveže in stabilizira trombocitni čep. Klasični koagulacijski model deli proces na zunanjo, notranjo in skupno pot. Zunanja pot vključuje tkivni faktor in faktor VII, notranja pot faktorje XII, XI, IX in VIII, skupna pot pa faktorje X, V, II oziroma protrombin in fibrinogen. Čeprav je model uporaben za razumevanje laboratorijskih testov, kot sta protrombinski čas (angl. prothrombin time, PT/ angl. international normalized ratio, INR) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (angl. activated partial thromboplastin time, aPTT), ne opisuje zadovoljivo koagulacije in vivo.

Sodobni celični model poudarja, da je koagulacija organizirana na celičnih membranah in poteka v treh prekrivajočih se fazah: iniciaciji, amplifikaciji in propagaciji.

Iniciacija poteka na celicah, ki po poškodbi žilne stene izražajo ali izpostavijo tkivni faktor (TF), npr. subendotelijskih fibroblastih, pericitih in gladkomišičnih celicah. TF se veže na aktivirani faktor VIIa (a za številko faktorja pomeni, da je faktor aktiviran). Kompleks TF–VIIa aktivira faktor X v Xa in v manjši meri faktor IX v IXa. Faktor Xa v kompleksu s faktorjem Va na TF-nosilni celici tvori manjšo količino trombina. Nastali trombin v tej fazi še ni zadosten za masivno tvorbo fibrina, vendar je ključen za aktivacijo trombocitov in koagulacijskih kofaktorjev.

Amplifikacija se začne, ko majhne količine trombina aktivirajo trombocite ter faktorje V, VIII in XI. Aktivirani trombociti se vežejo na mesto žilne poškodbe, izločajo prokoagulantne mediatorje in na svoji membrani izpostavijo fosfatidilserin. Faktor VIIIa se veže na aktivirani faktor IXa in tvori intrinzični tenazni kompleks, faktor Va pa omogoči sestavo protrombinaznega kompleksa s faktorjem Xa.

Propagacija poteka predvsem na površini aktiviranih trombocitov. Tenazni kompleks IXa–VIIIa učinkovito aktivira velike količine faktorja X. Nastali Xa skupaj z Va v protrombinaznem kompleksu sodeluje v izrazito povečani tvorbi trombina, tako imenovani *trombinski izbruh.* Trombinski izbruh je osrednji dogodek stabilne hemostaze: trombin pretvori fibrinogen v fibrin, aktivira faktor XIII, ki fibrinske polimere navzkrižno poveže ter dodatno aktivira trombocite in faktorje V, VIII in XI. Nastane gost, navzkrižno povezan fibrinski skelet, v katerega so vgrajeni trombociti in eritrociti.

Po nastanku fibrina aktivirani trombociti s kontrakcijo aktinsko-miozinskega citoskeleta povzročijo retrakcijo strdka. S tem se zmanjša volumen strdka, iztisne serum, približajo robovi rane in poveča mehanska stabilnost hemostatskega čepa.

Trombin ima izrazito pleiotropne lastnosti. V prokoagulantnem okolju pretvarja fibrinogen v fibrin, aktivira faktor XIII in aktivira trombocite. Ko se veže na trombomodulin na nepoškodovanem endoteliju, pa spremeni funkcionalni profil: aktivira protein C, ki skupaj s proteinom S proteolitično inaktivira faktorja Va in VIIIa. Trombin je zato hkrati prokoagulanten, antikoagulanten in posredno profibrinoliticen oziroma antifibrinoliticen, odvisno od lokalnega celicnega okolja in koncentracije.

5. Naravni antikoagulantni sistemi

Fiziološka hemostaza zahteva omejitev koagulacije na mesto poškodbe. Brez zaviralnih mehanizmov bi lokalna aktivacija hitro napredovala v nenadzorovano trombozo. Tromboza je pogosto posledica premočne prokoagulantne aktivnosti, oslabljenih antikoagulantnih poti ali zmanjšane fibrinolize.

Najpomembnejši sistemi so antitrombin, sistem protein C-protein S in TFPI.

Antitrombin je serpin, ki primarno inaktivira trombin in faktor Xa, deluje pa tudi na faktorje IXa, XIa in XIIa. Njegovo delovanje pomembno pospešijo heparan-sulfat na endoteliju in terapevtski heparini. Znižana koncentracija antitrombina, npr. pri sepsi, hudi bolezni jeter, nefrotskem sindromu ali potrošni koagulopatiji, lahko prispeva k hiperkoagulabilnosti in zmanjšanemu odzivu na heparin.

Sistem protein C se aktivira na endotelijski površini. Trombin, vezan na trombomodulin, aktivira protein C; endotelijski receptor za protein C ta proces dodatno pospeši. Aktivirani protein C ob prisotnosti kofaktorja proteina S inaktivira faktorja Va in VIIIa ter tako zavre protrombinazni in tenazni kompleks.

TFPI zavira začetno aktivacijo koagulacije po poti tkivnega faktorja. Najprej zavre faktor Xa, nato pa kompleks TF–VIIa. S tem omejuje iniciacijo koagulacije in preprečuje, da bi lokalna izpostavitev TF povzročila sistemsko aktivacijo trombina.

Klinično lahko pri sepsi opazujemo izrazito prizadetost vseh treh sistemov: zmanjšanje antitrombina zaradi porabe in degradacije, zmanjšanje aktivnosti proteina C zaradi endotelijske disfunkcije in porušeno regulacijo TFPI. Hkrati se poveča izražanje oziroma izpostavljenost tkivnega faktorja, kar spodbuja mikrovaskularno trombozo in disfunkcijo organov.

6. Fibrinoliza

Fibrinoliza je proces razgradnje fibrinskega strdka po vzpostavljeni hemostazi in začetku celjenja žilne stene. Ni zgolj pozna faza odstranjevanja strdka, temveč se aktivira že med nastajanjem fibrina. Njena naloga je preprečiti prekomerno rast tromba, omogočiti rekanalizacijo in po celjenju odstraniti začasni fibrinski matriks.

Osrednji encim fibrinolize je plazmin, serinska proteaza, ki nastane iz plazminogena. Plazminogen se veže na fibrin in se predvsem pod vplivom tkivnega aktivatorja plazminogena (angl. tissue plasminogen activator, tPA) pretvori v plazmin. tPA sprošča pretežno endotelij, njegova aktivnost pa je posebej učinkovita, kadar sta tPA in plazminogen vezana na fibrin. Plazmin razgrajuje fibrin v topne razgradne produkte, med katerimi so D-dimeri, kadar gre za razgradnjo navzkrižno povezanega fibrina.

Fibrinolizo omejuje več inhibitorjev:

- inhibitor aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1) zavira tPA in urokinazni aktivator plazminogena;
- α_2-antiplazmin neposredno inaktivira plazmin ter je najpomembnejši fiziološki inhibitor plazmina;
- TAFI (angl. thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), inhibitor fibrinolize, aktiviran s trombinom, odstranjuje lizinske ostanke s fibrina in tako zmanjša vezavo plazminogena ter tPA na fibrin.

Ravnovesje med tvorbo fibrina in fibrinolizo je klinično zelo pomembno. Hiperfibrinoliza lahko povzroči masivno krvavitev, zlasti pri hudi poškodbi, porodniški krvavitvi, operacijah jeter, kardiokirurgiji in nekaterih onkoloških ali hematoloških stanjih. Nasprotno lahko hipofibrinoliza, značilna za številna vnetna stanja in sepso, prispeva k obstojnosti mikrovaskularnih fibrinskih depozitov in trombotičnim zapletom.

V perioperativni in intenzivni medicini je motena hemostaza praviloma večfaktorska (tabela 2). Pri masivni krvavitvi se pogosto hkrati pojavijo izguba trombocitov in faktorjev, hemodilucija, hipotermija, acidoza, hipokalciemija, hipoperfuzija in aktivacija oziroma izčrpanje fibrinolize. Zato je izolirana interpretacija enega laboratorijskega parametra pogosto nezadostna.

Tabela 2. *Osnovni mehanizmi in značilne manifestacije posameznih motenj hemostaze.*

Prevladujoča motnja	Mehanizem	Značilna manifestacija
Primarna hemostatska motnja	Trombocitopenija, trombocitna disfunkcija, vWF motnja, vaskularna motnja	Petehije, sluznična krvavitev, takojšnja krvavitev
Koagulopatija	Pomanjkanje ali inhibicija koagulacijskih faktorjev, npr. hemofilija, antikoagulanti, jetrna odpoved	Hematomi, hemartroze, globoka ali zapoznela pooperativna krvavitev
Hiperkoagulabilnost	Presežek prokoagulantov, pomanjkanje antitrombina/proteina C/S, vnetje, malignom, staza	Venska ali arterijska tromboza
DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija	Sistemska aktivacija koagulacije z mikrotrombozo in porabo trombocitov/faktorjev	Sočasna tromboza in krvavitev
Hiperfibrinoliza	Prekomerna aktivacija plazmina in razgradnja fibrina/fibrinogena	Difuzna ali kirurška krvavitev, hitro razpadanje strdka

Klinična povezava z laboratorijem

- PČ (protrombinski čas)/INR: PČ je predvsem občutljiv za faktor VII ter faktorje skupne poti. INR je standardiziran način izražanja PČ, namenjen predvsem spremljanju zdravljenja z antagonisti vitamina K; zunaj tega konteksta njegova interpretacija zahteva previdnost.
- aPTČ (aktiviran pacialni tromboplastinski čas): ocenjuje intrinzično in skupno pot; podaljšan je lahko pri hemofiliji A/B, zdravljenju z nefrakcioniranim heparinom, lupusnem antikoagulantu ter pomanjkanju faktorjev XII, XI, IX ali VIII. Izolirano pomanjkanje faktorja XII praviloma ne povzroča klinične krvavitve, lupusni antikoagulant pa je kljub podaljšanemu aPTČ pogosteje povezan s trombotičnim kot krvavitvenim tveganjem.
- Fibrinogen: nizek pri porabi, hudi krvavitvi, hiperfibrinolizi ali zmanjšani sintezi; pri vnetju je protein akutne faze in je lahko navidezno normalen/visok.
- D-dimer: marker tvorbe in razgradnje zamreženega fibrina; nespecifično naraste pri trombozi, sepsi, travmi, operaciji in DIK.

PČ/INR in aPTČ ocenjujeta čas do začetka tvorbe fibrina v plazmi, ne ocenjujeta pa ustrezno prispevka trombocitov, funkcionalnosti fibrinogena, aktivnosti faktorja XIII, stopnje retrakcije strdka ali fibrinolize. Viskoelastične metode, kot sta tromboelastografija in rotacijska tromboelastometrija, omogočajo dinamičnejšo oceno tvorbe, čvrstosti in razgradnje strdka v polni krvi. Njihova vrednost je zlasti v hitro usmerjenem zdravljenju perioperativne in travmatske krvavitve, kjer lahko razlikujemo pomanjkanje fibrinogena, trombocitno disfunkcijo, zmanjšano tvorbo trombina in hiperfibrinolizo.

Pomembno je razlikovati med laboratorijsko koagulopatijo in klinično pomembno motnjo hemostaze. Na primer, podaljšan INR pri stabilnem bolniku z jetrno boleznijo ne pomeni nujno izoliranega hemoragičnega fenotipa, saj so ob zmanjšanih prokoagulantnih faktorjih pogosto znižani tudi naravni antikoagulanti. Pogosto gre za spremenjeno, nestabilno ravnovesje, ki se lahko dodatno ob okužbi, akutni ledvični okvari, invazivnem posegu ali krvavitvi hitro poruši.

Zaključek

Hemostaza je integriran odziv žilne stene, trombocitov, plazemskih koagulacijskih proteinov, naravnih antikoagulantov in fibrinolitičnega sistema. Ključna je praktična ugotovitev, da krvavitev ni le posledica pomanjkanja koagulacijskih faktorjev. Lahko izhaja iz motnje primarne hemostaze, nezadostne tvorbe trombina, hipofibrinogenemije, motnje polimerizacije in navzkrižnega povezovanja fibrina, prekomerne fibrinolize ali kombinacije teh mehanizmov. Enako velja za trombozo, ki ni zgolj posledica preveč koagulacije, temveč tudi odpovedi lokalnih antikoagulantnih in fibrinolitičnih omejevalnih mehanizmov. Razumevanje hemostaze kot dinamičnega celičnega sistema zato omogoča bolj smiselno interpretacijo laboratorijskih in viskoelastičnih testov ter bolj ciljno, patofiziološko utemeljeno zdravljenje krvavitve in tromboze. Laboratorijskega odstopanja ne smemo enačiti s krvavitvenim ali trombotičnim tveganjem brez podatkov o anamnezi, kliničnem stanju, zdravilih in dinamiki bolezni.

Literatura

1. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001;85(6):958-965.
2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. Physiol Rev. 2013;93(1):327-358.
3. Sierra C, Moreno M, García-Ruiz JC. The physiology of hemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis. 2022;33(Suppl 1):S1-S2.
4. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet physiology. Semin Thromb Hemost. 2024;50(8):1173-1186.
5. van Hinsbergh VWM. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation. Semin Immunopathol. 2012;34(1):93-106.
6. Risman RA, Kirby NC, Bannish BE, Hudson NE, Tutwiler V. Fibrinolysis: an illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(2):100081.
7. Iba T, Connors JM, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. Life (Basel). 2023;13(2):350.
8. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: second update 2022. Eur J Anaesthesiol. 2023;40(4):226-304.
9. de Maat MPM, Verschuren L, van der Poll T. The role of fibrinolytic system in health and disease. Int J Mol Sci. 2022;23(9):5262.
10. Curry N, Davenport R, Pavord S, Mallett SV, Kitchen D, Klein AA, et al. The management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition European guideline. Crit Care. 2023;27:80.

TROMBOCITOPENIJA PRI KRITIČNO BOLNEM – ETIOLOGIJA IN ZDRAVLJENJE

Dragoslav Leković, Adela Stecher

Povzetek

Pri kritično bolnih je trombocitopenija pogosto stanje, povzročeno s številnimi dejavniki. Diagnosticiramo jo na podlagi anamneze, klinične slike in laboratorijskih preiskav. Takšen pristop nam omogoča ugotavljanje etiologije in ustrezno zdravljenje. Krvavitve pri omenjeni skupini bolnikov lahko nastanejo kot posledica trombocitopenije in obratno: trombocitopenija se lahko razvije sekundarno – kot posledica masivne krvavitve. Pri določenih oblikah trombocitopenije je bolnik kljub zmanjšanemu številu trombocitov nagnjen k trombozam, v teh primerih je zdravljenje z nadomeščanjem trombocitov v večini primerov kontraindicirano. Ravno zato trombocitopenijo zdravimo v širšem kontekstu klinične slike in ne samo z upoštevanjem laboratorijske vrednosti števila trombocitov.

Uvod

Trombociti predstavljajo celične fragmente megakariocitov, ki po dozorevanju in diferenciaciji prehajajo v cirkulacijo. Povprečna življenjska doba trombocitov v periferni krvi znaša od 8 do 10 dni, nato jih odstrani retikuloendotelni sistem. Približno dve tretjini se nahajata v cirkulaciji, ena tretjina pa je normalno sekvestrirana v vranici. Trombocitopenija predstavlja zmanjšanje števila trombocitov v periferni krvi pod 150 x 10^9/L. Ob normalni funkciji trombocitov postane klinično pomembna, ko njihovo število upade pod 100 x 10^9/L. O hudi trombocitopeniji govorimo, kadar je število trombocitov pod 50 x 10^9/L, ob takšnih vrednostih so možne krvavitve predvsem po kirurških posegih. Pri številu trombocitov nad 50 x 10^9/L so krvavitve redke tudi po kirurških posegih, razen če so hkrati prisotni dodatni dejavniki, ki motijo hemostazo (okvarjena funkcija trombocitov, pomanjkanje koagulacijskih faktorjev, hiperfibrinoliza itn.). Spontane krvavitve so verjetne pri številu trombocitov pod 10 x 10^9/L oziroma pod 20 x 10^9/L, če so prisotni dodatni dejavniki tveganja (npr. sepsa ali druga kritična bolezen).

Epidemiologija

Trombocitopenija je prisotna pri eni tretjini do eni polovici vseh internističnih bolnikov v enoti za intenzivno terapijo (EIT). Število trombocitov pod 100 x 10^9/L je prisotno pri eni četrtini teh bolnikov, pod 50 x 10^9/L pa pri 15 %. Incidenca je še višja pri kirurških bolnikih in poškodovancih: približno 40 % jih ima število trombocitov pod 100 x 10^9/L. Število trombocitov pod 50 x 10^9/L je povezano s štiri- do petkrat višjim tveganjem za krvavitve, okoli 90 % kritično bolnih s spontanimi intrakranialnimi krvavitvami ima število trombocitov pod 100 x 10^9/L. Trombocitopenija je ob sprejemu na EIT prisotna pri 20 do 30 % bolnikov, pri približno enakem odstotku se razvije med zdravljenjem pri bolnikih s predhodno normalnim številom trombocitov. Številne raziskave so identificirale trombocitopenijo kot neodvisen napovedni dejavnik umrljivosti. Trombocitopenija, ki traja dlje kot 4 dni, ali padec števila trombocitov za več kot 50 % med bivanjem v EIT sta povezana s štiri- do šestkratnim povečanjem umrljivosti.

Etiologija in patogeneza trombocitopenije

Mehanizmi nastanka trombocitopenije pri kritično bolnih so našteti v tabeli 1.

Tabela 1. *Mehanizmi nastanka trombocitopenije*

Hemodilucija	• infuzije kristaloidnih in/ali koloidnih raztopin, transfuzija eritrocitov ali SZP (ob veliki izgubi krvi)
Povečana poraba trombocitov	• masivna krvavitev, sepsa, septični šok, DIK (travma, šok, opekline, okužba, akutna promielocitna levkemija, zapleti med nosečnostjo – HELLP, maligne bolezni, veliki hemangiomi in aortne anevrizme), hiperfibrinoliza (ciroza jeter, karcinom prostate), trombotične mikroangiopatije (TTP, HUS), hemofagocitni sindrom – HPS (sindrom aktivacije makrofagov – MAS, hemofagocitna limfohistiocitoza – HLH), zunajtelesni krvni obtok in znotrajžilni vsadki/naprave (IABČ, VAD), obsežne tromboze/pljučna embolija
Povečan razpad trombocitov	• različne okužbe (sepsa, hemoragične mrzlice, malarija), imunske reakcije (avtoimunska trombocitopenija – ITP, posttransfuzijska purpura/aloprotitelesa), z zdravili povzročena trombocitopenija
Zmanjšano nastajanje trombocitov	• toksičen vpliv na kostni mozeg (zdravila, toksini), hude okužbe (bakterijski toksini), mielodisplazija, levkemija, aplastična anemija, maligna infiltracija kostnega mozga, kronična jetrna in ledvična bolezen, pomanjkanje folatov in vitamina $B_{12,}$ radioaktivno sevanje
Povečana sekvestracija trombocitov	• hipersplenizem

Razredčitev in povečana poraba sta pogosti po poškodbah, krvavitvah in diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), povečan razpad trombocitov je značilen za imunske mehanizme. Psevdotrombocitopenija je navidezna trombocitopenija, ki je posledica nastajanja trombocitnih skupkov *in vitro* v vzorcu krvi, če je kot antikoagulant uporabljena EDTA.

Klinična slika

Tipična manifestacija so kožne in sluznične krvavitve (petehije in ekhimoze) ter podaljšan čas krvavitve po majhnih poškodbah. Nastanek hematomov oziroma globokih krvavitev ni tipičen za trombocitopenijo in kaže na prizadetost koagulacijske kaskade (sekundarne hemostaze). Spontane krvavitve (epistaksa, meno/metroragija, prebavila, osrednje živčevje (OŽ)) se praviloma pojavljajo pri hudi trombocitopeniji, s številom trombocitov pod 10–20 x 10^9/L. Trombocitopenije pri mikroangiopatski hemolitični anemiji (MAHA)/trombotični mikroangiopatiji (TMA), DIK, trombocitopeniji, povzročeni s heparinom (HIT), (katastrofičnem) antifosfolipidnem sindromu (C)APS in paroksizmalni nočni hemoglobinuriji (PNH) spremlja nagnjenost k trombozam.

Diagnostika in diferencialna diagnoza

Za diagnozo zadošča hemogram z najdbo znižanega števila trombocitov (pod 150 x 10^9/L). Preden začnemo diagnostično obravnavo in zdravljenje, moramo izključiti psevdotrombocitopenijo. Poleg standardnega vzorca z EDTA analiziramo še vzorec krvi s citratom. Normalno število trombocitov v citratnem vzorcu izključuje diagnozo prave trombocitopenije. Že v zgodnji fazi opravimo pregled perifernega krvnega razmaza, saj lahko odkrije trombocitne agregate pri psevdotrombocitopeniji oziroma shizocite, značilne za TMA. Vedno kontroliramo teste hemostaze (PČ/INR, aPTČ, fibrinogen, D-dimer). V naslednji fazi poiščemo dokaze hemolize (povišan LDH, znižan

haptoglobin, povišan indirektni bilirubin, anemija z retikulocitozo). Če ima bolnik normalne koagulacijske teste, hemolizno anemijo in so ob tem v perifernem razmazu prisotni shizociti, posumimo na MAHA/TMA. Gre za redke in nevarne sindrome z visoko umrljivostjo in specifičnim zdravljenjem. Če etiologija ni jasna, je smiselno preveriti koncentracijo folatov in vitamina B_{12}, hepatogram, ledvično funkcijo, pri ženskah v generativni dobi pa še test na nosečnost (če je negativen, izključuje diagnozo zapletov nosečnosti, kot je sindrom HELLP). Včasih so potrebni dodatni, specifični testi (ob sumu na HLH/MAS, (C)APS, SLE itn). Pri obravnavi bolnika v EIT je treba upoštevati, kdaj se je trombocitopenija pojavila, kolikšno je bilo najmanjše število trombocitov in kakšna je njihova dinamika.

Po večjih operativnih posegih število trombocitov ponavadi pade v prvih 2–4 dneh, nato sledi ponoven porast do začetne vrednosti in pogosto reaktivna trombocitoza. Takšen odziv govori o ohranjenih fizioloških kompenzacijskih mehanizmih. Počasen in postopen upad števila trombocitov v več dneh kaže, da je mehanizem njegovega nastanka povečana poraba trombocitov ali odpoved kostnega mozga. Nenaden in hiter upad števila trombocitov nakazuje imunske vzroke. Pri bolnikih v EIT po kirurških posegih, travmah ali krvavitvi je padec števila trombocitov najpogosteje posledica povečane porabe. Pri bolnikih s sepso je trombocitopenija ponavadi zmerna (50–100 x 10^9/L), kadar je število trombocitov pod 50 x 10^9/L, pa je treba posumiti na DIK. Drugi vzroki, kot so avtoimunske trombocitopenije, TMA in zdravila, so redkejši. Če je ob trombocitopeniji hkrati prisoten trombotični zaplet, je treba v diferencialno diagnozo vključiti (C)APS, MAHA/TMA, DIK, PNH in HIT pri bolnikih, izpostavljenih heparinu. Če je hkrati prisotna bicitopenija ali pancitopenija, ki ni posledica sepse, je treba posumiti na infiltrativno obolenje kostnega mozga. Postopen padec števila trombocitov ob multiorganski odpovedi, podaljšanih koagulacijskih časih, hipofibrinogenemiji in povišanem D-dimerju lahko kaže na DIK. Če etiologija ni jasna in je klinična slika težka, moramo vedno izključiti vzroke, ki zahtevajo specifično zdravljenje, kot so: TMA, HIT, CAPS, ITP in sindrom HELLP.

Trombocitopenija pri kritično bolnih je večinoma posledica sočasnega vpliva več dejavnikov in je zato marker resnosti bolezni. Najpogostejša vzroka sta sepsa in DIK, redkeje masivna izguba krvi, zdravila, TMA, imunski mehanizmi, HIT.

Trombocitopenija, povzročena s sepso, in DIK

Gre za najpogostejša vzroka trombocitopenije pri kritično bolnih, ki sta velikokrat prisotna sočasno. Trombocitopenija spremlja do 75 % vseh epizod sepse. Ko število trombocitov upade pod 50 x 10^9/L, je treba biti pozoren na DIK kot spremljajoče stanje. Vzroki pri sepsi so povečana poraba, moteno nastajanje in povečana sekvestracija. DIK kot sindrom sistemske intravaskularne aktivacije koagulacije privede do tvorjenja trombina (močan aktivator trombocitov) in nastanka mikrovaskularnih tromboz. Pri DIK beležimo hiter padec števila trombocitov in hkrati patološke teste koagulacije (podaljšan PČ, podaljšan aPTČ, povišan D-dimer in hipofibrinogenemijo, kar je značilno za napredovalo porabnostno koagulopatijo). Poudariti je treba, da je fibrinogen lahko pri sepsi sprva normalen ali povišan kot protein akutne faze. Bolj kot posamezna vrednost je povedna dinamika trombocitov, fibrinogena, testov koagulacije in označevalcev razgradnje fibrina.

Treba je poudariti, da so pri DIK pogosto prisotni še MAHA s povišanim LDH in negativnim direktnim Coombsovim testom (DAT) ter organska disfunkcija, podobno kot pri TMA. Za razliko od DIK so testi hemostaze pri TMA praviloma normalni. Pri trombocitopeniji, povzročeni z DIK, so transfuzije koncentrata trombocitov (KT) indicirane le v primeru klinično pomembnih krvavitev.

Trombocitopenija, povzročena z zdravili

Pri kritično bolnih je tretji najpogostejši vzrok trombocitopenije. Ugotavljanje odgovornega zdravila je v praksi težavno, saj bolniki prejemajo številna zdravila, hkrati pa imajo lahko več možnih vzrokov za trombocitopenijo. Pogost mehanizem nastanka je imunsko posredovana reakcija. Trombocitopenija se pojavi od nekaj dni do dva tedna po uvedbi zdravila, ob predhodni senzibilizaciji lahko tudi hitreje. Število trombocitov hitro upade, trombocitopenija je pogosto huda. Povzročitelji so številni: antibiotiki (beta-laktami, fluorokinoloni, makrolidi, vankomicin, linezolid, daptomicin, rifampin, aminoglikozidi), flukonazol, NSAR, digoksin, amiodaron, kaptopril, furosemid, spironolakton, benzodiazepini, antiepileptiki, H_2-antagonisti, jodni kontrasti, antihistaminiki, lidokain, morfin, zaviralci GP IIb/IIIa, kinin, prokainamid, antituberkulotiki, tiazidni diuretiki, sulfonamidi, trimetoprim itn. Med najpogostejše povzročitelje sodijo ceftriakson, linezolid, piperacilin/tazobaktam, abciksimab, eptifibatid, tirofiban, nivolumab, oksaliplatin, pembrolizumab, karbamazepin, fenitoin, valproat, kinidin. Za razliko od večine drugih zdravil zaviralci GP IIb/IIIa lahko povzročijo trombocitopenijo zelo hitro po uvedbi, prav tako je možna psevdotrombocitopenija. Posamezna zdravila povzročajo trombocitopenijo prek mielosupresije.

Do izboljšanja ponavadi pride v enem tednu po ukinitvi odgovornega zdravila. Hudo trombocitopenijo lahko zdravimo s kortikosteroidi in/ali intravenskimi imunoglobulini (IVIG). Transfuzija KT je indicirana, če bolnik krvavi ali obstaja nevarnost spontanih krvavitev.

Redkejši vzroki trombocitopenije v EIT

V tej skupini so trombocitopenije, ki so redke in je njihovo zdravljenje specifično oziroma transfuzija TP ni zdravljenje prve izbire.

1. Posttransfuzijska purpura je imunsko posredovano obolenje, število trombocitov lahko pade pod 10 x 10^9/L. Pojavi se do 14 dni po transfuziji krvnih derivatov. Povzročena je s trombocitnimi aloprotitelesi proti humanemu trombocitnemu antigenu HPA-1a. Učinkovito je zdravljenje z IVIG.

2. Trombocitopenija, povzročena s heparinom (HIT), je bolezen, ki jo pogosto iščemo, a redko najdemo (približno 0,5 % vseh bolnikov s trombocitopenijo v EIT). Tipično se pojavi 5–10 dni od izpostavljenosti heparinu. Število trombocitov je ponavadi med 50 in 150 x 10^9/L, izjemoma pade pod 20 x 10^9/L. Pri bolnikih, ki so v zadnjih 100 dneh prejemali heparin, lahko nastane v 24 urah od uvedbe heparina. Razvije se zaradi vezave heparina na trombocitni faktor 4 (PF4). Kompleks heparin/PF4 nato povzroči nastajanje protiteles. Protitelesa IgG se vežejo na kompleks heparin/PF4 na površini trombocitov. Pride do aktivacije in agregacije trombocitov ter interakcije z endotelijem, kar aktivira koagulacijsko kaskado in nastajanje trombina. Celoten proces vodi v trombocitopenijo in trombotične zaplete (venske in redkeje arterijske tromboze), ki bolnika ogrožajo bolj kot trombocitopenija. Nefrakcionirani heparin povzroča HIT pogosteje kot nizkomolekularni, kirurški bolniki so bolj ogroženi kakor internistični. Trombocitopenija je večinoma zmerna, redko je število trombocitov pod 50 x 10^9/L. Ob sumu vedno izračunamo 4T seštevek (tabela 2). Če je vrednost seštevka 0–3 točke, gre za nizko verjetnost HIT in dodatno laboratorijsko testiranje načeloma ni potrebno. Ob zmerni (4–5 točk) in veliki (6–8 točk) verjetnosti opravimo laboratorijsko testiranje. Najprej naredimo imunološki test ELISA, ki meri titer protiteles proti kompleksu heparin/PF4. Odsotnost protiteles govori proti diagnozi, njihova prisotnost pa je ne potrjuje. Kot potrditveni test uporabimo funkcionalni test sproščanja serotonina (angl. *serotonin release assay, SRA*). Pozitiven SRA potrjuje diagnozo, negativen jo izključuje, razen v izjemno redkih primerih. Pri zmerni ali veliki klinični verjetnosti (4T seštevek ≥ 4) heparin ukinemo že pred izvidom laboratorijskega testiranja in uvedemo neheparinski antikoagulant v terapevtskem

oziroma profilaktičnem odmerku glede na verjetnost diagnoze in tveganje za krvavitev. Vsi bolniki z dokazanim HIT morajo biti antikoagulirani ne glede na prisotnost tromboz, saj je tveganje nastanka tromboz brez antikoagulacije več kot 50-odstotno. Transfuzije KT so indicirane samo, če gre za jasne, vitalne indikacije. Za antikoagulacijo lahko uporabimo argatroban, bivalirudin ali fondaparinuks. Kumarinskih antikoagulantov v zgodnji fazi ne uporabljamo, saj lahko privedejo do gangrene okončin zaradi deplecije proteina C. Varfarin se lahko uvede, ko je število trombocitov nad 150 x 10^9/L in je bolnik že terapevtsko antikoagulirani z enim od omenjenih zdravil.

Tabela 2. *4T točkovnik za oceno predtestne verjetnosti za nastanek HIT-a*

Točke:	**2**	**1**	**0**
Trombocitopenija	>50% padec Tr **in** Tr≥20 x 10^9/L	30–50% padec Tr **ali** Tr 10-19 x 10^9/L **oz.** >50% padec Tr po kirurškem posegu **in** Tr≥20 x 10^9/L	<30% padec **ali** Tr<10 x 10^9/L
Pojav trombocitopenije (čas v dnevih)	5–10 **ali** ≤1 ob predhodni izpostavljenosti heparinu (30 dni)	>10 **ali** ≤1 ob nedavni izpostavljenosti heparinu (31–100 dni)	≤4 (brez predhodne izpostavljenosti heparinu)
Tromboza ali druge posledice	Nove tromboze, kožne nekroze na mestu aplikacije heparina, akutna sistemska reakcija po iv aplikaciji heparina	Napredovanje ali ponovitev tromboze, eritematozne lezije na mestu aplikacije heparina, sum na trombozo	Niso prisotni
Drugi vzroki za trombocitopenijo	Niso prisotni	Možni	Prisotni

3. Trombotične mikroangiopatije (TMA). Znotraj sindroma primarnih TMA ločimo tri entitete: trombotično trombocitopenično purpuro (TTP), hemolitično-uremični sindrom (HUS) in atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS) oziroma s komplementom posredovana TMA (CM-TMA). Za vse tri entitete sta značilni trombocitopenija in MAHA (zvišan LDH, znižan haptoglobin, zvišan indirektni bilirubin, anemija z retikulocitozo in prisotnimi shizociti) z negativnim DAT. Testi koagulacije so večinoma normalni.

Pri TTP disfunkcija ali odsotnost metaloproteaze ADAMTS13 (zaradi pridobljenih avtoprotiteles ali prirojene odsotnosti encima) privede do akumulacije ultra velikih multimerov vWF in aktivacije koagulacijskega sistema s porabnostno koagulopatijo in nastankom intravaskularnih trombocitnih agregatov v mikrocirkulaciji, kar povzroča okvare tarčnih organov. Klasično je opisana pentada: MAHA z negativnim DAT, trombocitopenija, nevrološka simptomatika, ledvična okvara in febrilnost. Večina bolnikov nima vseh naštetih znakov, febrilnost je redka, ledvična funkcija je večinoma ohranjena ali le blago okvarjena, pogosteje je prisotna prizadetost CŽS in srca. Serumski kreatinin > 150–200 mcmol/L in/ali število trombocitov > 30 x 10^9/L govorita proti diagnozi, je pa ne izključujeta. V prid diagnozi govori nivo ADAMTS13 < 10 %. Za začetek usmerjenega zdravljenja s plazmaferezami zadoščajo nenaden pojav značilne, hemolitične anemije (MAHA) in trombocitopenije s shizociti v perifernem razmazu krvi. Pomagamo si lahko s točkovniki, kot je PLASMIC. Prisotnost vsake od naslednjih sedmih lastnosti prinese po eno točko:

- trombocitopenija < 30 x 10^9/L,
- katerikoli od naštetih indikatorjev hemolize (retikulociti >2,5 % ali nezaznaven haptoglobin ali indirektni bilirubin > 34 µmol/L),

- brez aktivnega raka v prejšnjem letu,
- brez anamneze transplantacije,
- MCV < 90 fL,
- INR < 1,5,
- kreatinin < 177 mcmol/L.

Če je seštevek od 0 do 4, gre za nizko tveganje pomanjkanja ADAMTS13, seštevek 5 govori za srednje tveganje in seštevek 6 ali 7 za visoko tveganje. Pri seštevku 5 ali več začnemo zdravljenje s plazmaferezo še pred izvidom ADAMTS13, vendar tudi seštevek pod 5 diagnoze TTP ne izključuje. Kot je že povedano, za začetek zdravljenja s plazmaferezo zadošča nenaden pojav MAHA in trombocitopenije s shizociti v perifernem razmazu. Pred zdravljenjem odvzamemo kri za določitev ADAMTS13 in protiteles. Aktivnost ADAMTS13 je uporabna za ločevanje TTP od preostalih TMA sindromov. Zdravljenje prve izbire pri TTP so terapevtske izmenjave plazme (plazmafereze). Plazmafereza ima dvojni učinek: odstranjuje protitelesa in nadomešča ADAMTS13. Brez plazmaferez je umrljivost 90-odstotna. Pred prvo plazmaferezo je treba odvzeti vzorce za nabor preiskav, ki zajema: testiranje komplementa, ANCA protitelesa, ADAMTS13, lupusni antikoagulant, Coombsov test, imunoserologijo, monoklonske imunoglobuline, serologijo na hantaviruse in leptospire, teste hemostaze. Glukokortikoidi imajo mesto kot adjuvantno zdravljenje. V zadnjem času je na voljo še kaplacizumab, monoklonski fragment protitelesa proti vWF. V refraktarnih primerih se dodatno uporablja še rituksimab (monoklonsko protitelo proti CD20). Transfuzije KT so indicirane le pri vitalnih indikacijah.

HUS se tipično pojavi pri otrocih z drisko, povzročeno z bakterijami, ki proizvajajo Shiga toksin. Klasična klinična slika zajema MAHA, trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro. Poleg tega za diagnozo tipičnega HUS potrebujemo dokaz Shiga toksina v stolici. Zdravljenje je podporno, pogosto je potrebno nadomestno ledvično zdravljenje.

Atipični HUS/CM-TMA povzroča disregulacija in nekontrolirana aktivacija alternativne poti komplementa, spremlja ga ledvična prizadetost. Ekstrarenalne manifestacije so prisotne pri 20 % bolnikov. Diagnoza aHUS je izključitvena (ne gre za TTP ali tipični HUS). Ekulizumab (monoklonsko protitelo proti C5 komplementu) je terapija izbire za aHUS. Na voljo je še ravulizumab.

Pri majhnem številu bolnikov TMA lahko sprožijo zdravila (DITMA): klopidogrel, tiklopidin, kinin, mitomicin C, ciklosporin in nekateri citostatiki.

Sekundarne TMA so lahko prisotne pri preeklampsiji, sindromu HELLP, maligni arterijski hipertenziji, sistemskih okužbah, razširjenih malignih boleznih, SLE, CAPS, sistemski sklerozi itn. Zahtevajo prepoznavo in ustrezno nujno zdravljenje osnovne bolezni.

4. Imunsko posredovane trombocitopenije niso tipične za kritično bolne v EIT. Imunska trombocitopenija (ITP) je avtoimunsko obolenje, kjer so avtoprotitelesa (IgG) usmerjena proti trombocitom, ki so posledično destruirani s strani retikuloendotelnega sistema, predvsem v vranici. Diagnoza je izključitvena. Zdravljenje je s kortikosteroidi, IVIG so indicirani ob krvavitvi ali če ni odziva na kortikosteroide. Transfuzije KT so rezervirane za vitalne indikacije. Adjuvantno se pri kritični krvavitvi lahko uporabi še traneksaminska kislina. Neodzivne paciente zdravimo z agonisti trombopoetinskih receptorjev (romiplostim, eltrombopag, avatrombopag), rituksimabom ali s splenektomijo.

Zdravljenje s transfuzijo KT

Indikacije za zdravljenje s KT:

- število trombocitov pod 10 x 10^9/L pri bolnikih s hipoproliferativno trombocitopenijo – potrebna je profilaktična transfuzija KT pri vseh bolnikih, saj zmanjšuje tveganje spontanih krvavitev,

- število trombocitov pod 10 x 10^9/L – profilaktična transfuzija KT pred vstavitvijo osrednjega venskega katetra v vene dostopne ročni kompresiji, v skladu s smernicami Association for the Advancement of Blood and Biotherapies in International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (AABB in ICTMG) – pogojno priporočilo z zmerno do zelo nizko gotovostjo dokazov,
- število trombocitov pod 20 x 10^9/L – individualno odločanje o profilaktični transfuziji KT pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za spontano krvavitev (npr. sepsa, DIK), čeprav smernice AABB in ICTMG iz leta 2025 v podobnih primerih svetujejo profilaktično transfuzijo pri številu trombocitov pod 10 x 10^9/L (pogojno priporočilo z zelo nizko gotovostjo dokazov),
- število trombocitov pod 20 x 10^9/L – transfuzija KT pred diagnostičnimi endoskopskimi posegi in pred interventnimi radiološkimi posegi z majhnim tveganjem krvavitve; ta sprožilnik naj bi veljal tudi za lumbalno punkcijo po smernicah AABB in ICTMG,
- bolniki s številom trombocitov pod 50 x 10^9/L potrebujejo transfuzijo KT v primeru krvavitve oziroma v primeru načrtovanih večjih invazivnih posegov (vključno s terapevtskimi endoskopskimi in interventnimi radiološkimi posegi z velikim tveganjem krvavitve),
- bolniki z normalnim številom trombocitov in prisotno trombocitno disfunkcijo v primeru krvavitve,
- bolniki, ki bodo operirani, potrebujejo število trombocitov v krvi nad 50 x 10^9/L, če bo operacija v »kritičnih« področjih (OŽ, zadnji segment očesa), pa nad 100 x 10^9/L, prav tako so tarčne vrednosti nad 100 x 10^9/L v primeru krvavitev/poškodb OŽ.

Transfuzije KT so učinkovitejše v primeru trombocitopenije, ki so posledica povečane porabe ali zmanjšanega nastajanja trombocitov. V primerih povečane destrukcije (imunske trombocitopenije) je učinkovitost nižja, kar zaznamo z neustreznim porastom števila trombocitov po transfuziji KT.

Zaključek

Trombocitopenija je pogosta motnja pri kritično bolnih s številnimi mehanizmi nastanka. Ugotavljanje etiologije zahteva sistematičen pristop ter omogoča ustrezno in pravočasno zdravljenje.

Literatura

1. Vincent JL, Castro P, Hunt BJ, Praga M et al. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know. Crit Care 2018;22:158
2. Walter JM. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit. In: Hyzy RC, McSparron J, eds. Evidence-Based Critical Care. Cham, Springer, 2020: 621-629
3. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017(1):660-666
4. Ostadi Z, Shadvar K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Saghaleini SH. Thrombocytopenia in the intensive care unit. Pak J Med Sci. 2019;35(1):282-287
5. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients?. Br. J. Haematol. 2017;177: 27–38
6. Preložnik Zupan I, Gorjup V. Trombocitopenija. In: Kremžar B, Grosek Š, Voga G, eds. Intenzivna Medicina: Učbenik. Ljubljana, Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM), 2019: p.649-653

7. Kothari J, Scully M. Thrombocytopenia 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.1295-97
8. Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. Transfusion. 2020;60(9):2047
9. Metcalf RA, Nahirniak S, Guyatt G, et al. Platelet Transfusion: 2025 AABB and ICTMG International Clinical Practice Guidelines. JAMA 2025;334(7):606–617

MOTNJE HEMOSTAZE PRI KRITIČNEM BOLNIKU

Adela Stecher, Dragoslav Leković

Povzetek

Metabolna acidoza, podhladitev in hipokalciemija pomembno vplivajo na hemostazo, saj upočasnijo aktivnost dejavnikov koagulacije, spremenijo funkcijo trombocitov, vplivajo na zmanjšano sintezo in povečano razgradnjo fibrinogena. Mediatorji vnetja, ki se sproščajo pri sepsi, so tesno povezani z aktivacijo koagulacije, obratno sistem koagulacije vpliva na vnetni odgovor. Koagulopatijo označujejo mikrotromboze ali nalaganje fibrina v mikrocirkulaciji, kar vodi v večorgansko odpoved, pri dekompenzirani obliki lahko tromboze spremljajo tudi krvavitve. Pri poškodovancih je koagulopatija posledica poškodbe tkiva in šoka, ki aktivirata endotelij, trombocite, dejavnike koagulacije in imunski sistem. Zgodnjo, s poškodbo izzvano koagulopatijo označuje hipokoagulabilno stanje s krvavitvami, pozno pa hiperkoagulabilno stanje s trombembolizmi in večorgansko odpovedjo.

Uvod

V fizioloških pogojih se hemostaza odraža kot ravnovesje med sistemom koagulacije, antikoagulacije, fibrinolize in inhibicije. Številna patološka stanja pri kritično bolnih privedejo do porušenja homeostaze in posledičnega povečanega nagnjenja h krvavitvam ali trombozam. Pri posamičnih obolenjih sta obe motnji lahko prisotni hkrati. Stresni hormoni, citokini in drugi mediatorji, ki se sproščajo ob kritičnem obolenju, namreč vplivajo na posamezne dejavnike koagulacijske kaskade in fibrinolize. Trombociti, trombin in fibrinogen imajo osrednjo vlogo pri tvorbi stabilnega strdka. Adhezijo trombocitov na žilni endotelij omogoča njihova vezava s von Willebrandovim faktorjem (vWF). Fibrinogen omogoča agregacijo trombocitov z vezavo na trombocitni glikoprotein IIa/IIIb receptor. Ob vezavi trombina na fibrinogen se ta cepi na fibrinske monomere, ki polimerizirajo in so sposobne vezati faktor XIII, kar omogoča verižno prepletanje fibrina in tvorbo trdne fibrinske mreže. V stanju šoka se iz endotelnih celic izločajo velike količine tkivnega aktivatorja plazminogena (tPA), ki aktivira pretvorbo plazminogena v plazmin, ta pa razgrajuje fibrinogen in fibrin. Na površini endotelnih celic se kopiči trombomodulin, ki vezan na trombin aktivira protein C. Ta skupaj s svojim kofaktorjem, proteinom S, inhibira koagulacijski faktor VIIIa, Va in inhibitor aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1), ki je sicer glavni antagonist tPA. Visoke koncentracije tPA in nizke PAI-1 privedejo do hiperfibrinolize. Zmanjšan pretok krvi v venskem ožilju, okvara žilne stene in hiperkoagulabilnost krvi (Virchowa triada) pa so dejavniki, ki pri kritično bolnih privedejo do pogosto nastalega venskega trombembolizma (VTE), ki vključuje globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE). Motnje hemostaze zaznavamo klinično in laboratorijsko. S slednjimi se motnje lahko kažejo s trombocitopenijo, podaljšanimi vrednostmi standardnih testov hemostaze, z visokimi vrednostmi razgradnih produktov fibrina/fibrinogena in s patološkim izvidom trombelastografa (TEG) ali rotacijskega trombelastometra (ROTEM). Patološki je lahko le posamičen laboratorijski parameter, pri zelo hudi motnji pa je patoloških več ali vsi zasledovani parametri. Hitra diagnoza motnje je ključnega pomena, saj vsaka motnja zahteva specifično strategijo zdravljenja.

Patofiziologija motenj hemostaze

1. Vpliv metabolne acidoze, podhladitve in hipokalciemije na hemostazo

Metabolna acidoza, podhladitev in hipokalciemija pomembno povečajo obolelost in umrljivost krvavečih bolnikov.

a) Metabolna acidoza

V študiji TEM so z elastometrijo ugotovili, da pH krvi v razponu od 7,4 do 6,8 povzroči podaljšanje časa tvorbe strdka (angl. clot formation time, CFT), pri pH < 6,8 pa se zmanjša največja čvrstost strdka (angl. maximum clot firmness, MCF). Dokazano je, da je pri pH 7,0 aktivnost aktiviranega faktorja VII (F VIIa) znižana za 90 %, aktivnost kompleksa tkivni faktor (TF)/F VIIa za 55 % in aktivnost protrombinaze kompleksa (F Xa/F Va) za 70 %, zaradi česar je tvorba trombina zmanjšana. Podaljšana sta protrombinski čas (PČ) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ). Pri acidozi (pH 7,1) je koncentracija fibrinogena zaradi povečane razgradnje znižana, število trombocitov je zmanjšano zaradi njihove spremenjene oblike in strukture ter zato lažjega prehajanja iz cirkulacije. Agregacija trombocitov je okrnjena. Zaradi navedenega infuzija bikarbonata ne privede do popolne poprave akutne, z acidozo povzročene koagulopatije. Zato je poleg poprave acidoze z bikarbonatom pomembno nadomeščanje koncentriranih faktorjev koagulacije po priporočilih Evropskega združenja za anesteziologijo.

b) Hipotermija

Pri temperaturi < 36 °C se motnje hemostaze poglabljajo. Pri telesni temperaturi med 36 in 25 °C je podaljšan čas začetka strjevanja krvi (angl. clotting time, CT) in CFT. Pri temperaturi ≤ 28 °C je zmanjšan MCF. Hipotermija oslabi sposobnost agregacije in adhezije trombocitov. Dokazano je, da sta pri temperaturi < 33 °C okrnjena funkcija trombocitov in celotna koagulacijska kaskada. Z zaviralnim vplivom na aktivnost TF/F VIIa in protrombinaze kompleksa hipotermija upočasni nastajanje trombina. Acidoza in hipotermija vplivata na hemostazo sinergistično. Motnje so reverzibilne z ogrevanjem bolnikov in dezmopresinom, ko je acidoza korigirana. Dezmopresin namreč privede do povišane plazemske koncentracije F VII, vWF, tPA in izboljša adhezijo trombocitov. Pri temperaturi okoli 32 °C je sinteza fibrinogena zmanjšana. Na že nastali strdek hipotermija nima vpliva. Metaanaliza, ki jo je opravil Rajagopalan et al., je dokazala, da spremlja blago hipotermijo (35,6 °C) statistično značilno večja izguba krvi in večja potreba po transfuziji krvi v primerjavi z normotermijo.

c) Vpliv acidoze in hipotermije na prokoagulantna zdravila

Za protrombin kompleks, zdravilo, namenjeno konverziji učinka od vitamina K odvisnih oralnih antikoagulantov, še ni znano, ali acidoza vpliva na njegov učinek. Nekaj študij dokazuje, da hipotermija ne zmanjšuje njegovega delovanja. Traneksamična kislina (angl. tranexamic acid, TXA), antifibrinolitično zdravilo, oslabi učinek acidoze, ki pospeši fibrinolizo. Hipotermija (33 °C) zmanjša fibrinolizo, ki jo TXA dodatno zavira. Acidoza zavira učinkovitost rekombinantnega faktorja VIIa (rF VIIa), medtem ko hipotermija nanj nima vpliva.

d) Hipokalciemija

Citrat, ki je dodan krvnim derivatom, veže kalcij in tako znižuje serumski nivo ioniziranega kalcija. Ker se citrat dokaj hitro metabolizira v jetrih, vsaka motnja v delovanju jeter predstavlja tveganje za hipokalciemijo. Hipotermija, hemodilucija, šokovno stanje in ishemija so dejavniki tveganja,

ki privedejo do hipokalciemije zlasti pri poškodovancih. Hipokalciemija pri krvavečih bolnikih je statistično značilno povezana s povečano umrljivostjo. Prisotnost acidoze in transfuzije velikih količin sveže zmrznjene plazme (SZP) sta dejavnika tveganja za resno nizko raven ioniziranega kalcija. Kalcij ima pomembno vlogo pri pretvorbi fibrinogena v fibrin. Z in vitro študijami so dokazali, da je tvorba trombina zavrta pri koncentraciji kalcija ≤ 0,25 mmol/l in da je za tvorbo strdka potrebna koncentracija ioniziranega kalcija ≥ 0,56 mmol/l. Ker so pri masivnih krvavitvah poleg hipokalciemije prisotni tudi acidoza, hipotermija in hemodilucija, ki povzročajo motnje v strjevanju krvi, Evropsko združenje za anesteziologijo priporoča vzdrževanje kalcija ≥ 0,9 mmol/l.

2. Motnje hemostaze pri septičnih bolnikih in poškodovancih

Nova dognanja poudarjajo, da je pri septičnih bolnikih in poškodovancih poškodba endotelija ključni dejavnik, ki privede do koagulopatije. Vzrok je razpad glikokaliksa in s tem izguba antitrombotične površine, sproščanje syndecana-1, heparan sulfata ter povečana propustnost žilne stene. Vse več raziskav potrjuje močno povezavo med koagulacijo in imunskim sistemom.

a) Motnje hemostaze pri septičnih bolnikih

Vnetni odgovor s provnetnimi in protivnetnimi mediatorji je tesno povezan s sistemom koagulacije in po pozitivnem povratnem mehanizmu delujeta drug na drugega. Pomembne motnje koagulacije so prisotne pri 50–70 % bolnikov s sepso, 35 % bolnikov pa razvije diseminirano znotrajžilno koagulacijo (angl. disseminated intravascular coagulation, DIC). Koagulopatija pri akutni sepsi (angl. coagulopathy of acute sepsis, CAS), imenovana tudi s sepso izzvana koagulopatija (angl. sepsis-induced coagulopathy, SIC), predstavlja zgodnji stadij s sepso povezane DIC. Klinično se kaže kot trombembolično obolenje ali kot nalaganje fibrina v mikrocirkulaciji. Za sepso je značilen tip DIC z oslabljeno fibrinolizo in močno aktivirano koagulacijo, zaradi česar nastajajo mikrotromboze. Periferna ishemična gangrena okončin je tipičen viden primer z mikrotrombi okrnjene cirkulacije. V poznem, nekompenziranem stadiju bolezni se kljub oslabljeni fibrinolizi lahko pojavljajo gastrointestinalne, intrakranialne krvavitve, krvavitve na mestu vboda, kar pogosto pomeni smrtni izid. Mikrotrombi so v glavnem sestavljeni iz nevtrofilcev in trombocitov ter pogojujejo razvoj večorganske odpovedi. Ključni mehanizem koagulopatije pri sepsi je aktivirana koagulacija. Provnetni DAMPs (angl. damage associated molecular patterns) in PAMPs (angl. pathogen associated molecular patterns), ki nastajajo pri okužbi, sprožijo izločanje provnetnih citokinov iz monocitov, citokini pa privedejo do izločanja TF iz monocitov/makrofagov in endotelnih celic. TF tvori s faktorjem VIIa kompleks TF/F VIIa, ki aktivira faktor X (F X) in faktor IX (F IX), kar privede do tvorbe trombina, ki omogoča tvorbo fibrina in aktivira trombocite. Citokini pospešujejo agregacijo trombocitov, poškodujejo glikokaliks ter privedejo do izločanja nevtrofilnih zunajceličnih pasti (angl. neutrophil extracellular traps, NETs) iz nevtrofilcev. Pomembno vlogo pri motnji hemostaze imajo mikropartikli (MPs), ki se izločajo iz membran aktiviranih ali apoptoičnih celic v stanju vnetja. Najpogosteje izhajajo iz trombocitov, endotelnih celic, eritrocitov in monocitov. Membrana MPs vsebuje dva prokoagulanta, fosfatidilserin in TF, ki povečuje tvorbo trombina po zunanji poti. Fosfatidilserin poveča aktivnost kompleksa F Va /F Xa na membrani MPs in tako pospeši tvorbo trombina ter pripomore k protrombotičnemu stanju v sepsi. Nastali trombin aktivira trombocite, ki izločajo na svoji membrani P-selektin, ta pospeši vezavo trombocitov na levkocite in endotelne celice ter izločanje TF iz monocitov. Poleg omenjenega se prek P-selektina na fosfolipidno membrano trombocitov vežejo s TF bogati MPs in z njo tvorijo kompleks. Ker poteka koagulacijska kaskada zlasti na fosfolipidni membrani trombocitov, je na ta način tvorba trombina povečana, kar povečuje protrombotično stanje. Nevtrofilci povečujejo tvorbo mikrotromboz, saj sproščajo znotrajcelične delce, kot so DNA, histoni in proteini,

ki tvorijo NETs. Te služijo kot lovilec mikroorganizmov. Sočasno pa so NETs tudi nosilci TF, kar privede do lokalizirane aktivacije koagulacije. NETs delujejo baktericidno, protrombotično in citotoksično. NETs, trombociti in endotelij tvorijo imunotromboze pri sepsi.

Endotelij z glikokaliksom, ki ga prekriva, delujeta v fizioloških pogojih antitrombotično. V sepsi sta poškodovana, zato se iz endotelija izloča TF, vWF in faktor VIII, kar vodi do SIC. Ob aktivirani koagulaciji je v sepsi zmanjšana aktivnost fizioloških antikoagulantov. Sinteza antitrombina (AT) je upočasnjena, razgradnja z elastazo je povečana, prav tako je povečana poraba zaradi vezave AT s trombinom. Zmanjšana je tudi sinteza proteina C, njegova razgradnja in poraba aktiviranega proteina C (aPC) sta povečani. Plazemski nivo inhibitorja poti TF (angl. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) je v sepsi znižan, njegova funkcija pa okrnjena. Endotelne celice uravnavajo fibrinolizo z izločanjem tPA in PAI-1. Oba aktivira trombin. Za septično koagulopatijo je značilno porušeno ravnovesje med fibrinolizo in inhibicijo fibrinolize v prid povečane tvorbe PAI-1, kar povečuje tvorbo strdkov v mikrocirkulaciji. Pomemben razlog razvoja koagulopatije/DIC je povečana aktivnost s trombinom aktiviranega inhibitorja fibrinolize (angl. thrombin--activable fibrinolysis inhibitor, TAFI), encima proteaze, katerega tvorbo spodbuja trombin in povečuje trdnost krvnega strdka. Plazemski nivo TAFI pri sepsi je znižan, kar naj bi bila posledica njegove povečane aktivacije in porabe. Ker trombin aktivira številne pomembne poti koagulacije/fibrinolize, velja, da je glavni povezovalec med koagulacijo, fibrinolizo in vnetjem. Za postavitev lažje diagnoze motenj hemostaze pri sepsi je Mednarodno združenje ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) izdelalo diagnostične kriterije za potrditev SIC in absolutnega DIC. Za razliko od standardnih laboratorijskih testov v prvih 48 urah po potrditvi sepse so testi z ROTEM in TEG pogosto v normalnih mejah. Čeprav uporabnost TEG ali ROTEM pri sepsi še ni bila potrjena z nobeno obsežno kohortno študijo, posamezne raziskave dokazujejo, da je lahko hiperkoagulabilno stanje ob sprejemu v pomoč pri zgodnjem odkrivanju SIC. Zdravljenje motenj hemostaze pri sepsi še ni dorečeno. Nefrakcionirani heparin (NFH) in nizkomolekularni heparin (NMH) sta najpogosteje uporabljeni antikoagulantni zdravili za vrsto trombemboličnih obolenj. Tako NFH kot NMH naj bi oslabila toksični učinek nekaterih mediatorjev pri sepsi, imela naj bi tudi ugoden imunomodulatorni učinek in zaščitni učinek na glikokaliks. Zato ju številni avtorji predlagajo kot zdravilo izbora pri motnjah hemostaze pri sepsi s prevladujočimi trombozami in večorgansko odpovedjo. Drugo zdravilo, ki je še vedno predmet številnih raziskav, je AT. Na Japonskem je koncentrat AT najpogosteje uporabljen pri bolnikih z zmanjšano AT aktivnostjo. V večini drugih dežel je njegova uporaba omejena, saj je obsežna študija Kyber Sept dokazala, da je ob zdravljenju z AT povečana nevarnost krvavitev. Uporabo rekombinantnega trombomodulina (rTM) pri zdravljenju DIC so najbolj proučevali Japonci. Ugotovitve so podprle uporabo rTM za zdravljenje DIC in SIC pri septičnih bolnikih na Japonskem. Dekompenzirano septično koagulopatijo s krvavitvami zdravimo s transfuzijami SZP in trombocitne plazme, koncentratom fibrinogena, protrombin kompleksom ter z antifibrinolitičnimi zdravili.

b) Motnje hemostaze pri poškodovancih

Patofiziologija s poškodbo izzvane koagulopatije (angl. trauma induced coagulopathy, TIC) še ni popolnoma dognana. Vzroka zgodnje umrljivosti (znotraj 6 ur od poškodbe) sta nenadzorovana krvavitev in prolongirani šok, vzrok pozne umrljivosti (več kot 24 ur po poškodbi) pa hiperkoagulabilno stanje, ki vodi v trombembolične dogodke (GVT, PE) ali v akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) in večorgansko odpoved. Prehod iz hipokoagulabilnega v hiperkoagulabilno stanje se lahko zgodi v nekaj minutah ali urah, lahko pa v nekaj dneh. Po obvladani krvavitvi zaradi hipokoagulabilnega stanja preide večina poškodovancev v hiperkoagulabilno stanje že v 24 urah. Pogosto se motnje koagulacije pri TIC zamenjujejo za DIC. Vendar nastajajo krvni strdki pri TIC na mestu poškodbe endotelija, medtem ko je za DIC značilna sistemska hiperkoagulacija.

TIC ima več fenotipov. Ločimo fenotip z izraženo krvavitvijo, ki ga označuje hipokoagulabilno stanje s hiperfibrinolizo, trombocitno disfunkcijo, znižano ravnjo fibrinogena in zmanjšano tvorbo trombina. Pri mešanem fenotipu TIC zaznavamo hiperfibrinolizo, znižano raven fibrinogena, zmanjšano tvorbo trombina, pa tudi okrnjeno funkcijo trombocitov, vendar se to počasi prevesi v povečano tvorbo trombina in hiperfibrinogenemijo z zavrto fibrinolizo. Za trombotični fenotip je značilno hiperkoagulabilno stanje s povečano tvorbo trombina, hiperfibrinogenemijo, aktivacijo trombocitov in zavrto fibrinolizo. Pri TIC imajo ključno vlogo trombociti in endotelne celice, ki regulirajo koagulacijo. Hemoragični šok, ki privede do hipoperfuzije, hipoksije in metabolne acidoze, poškodba tkiv, hemodilucija, hipotermija in znižana raven faktorjev koagulacije so ključni za nastanek TIC. Hipoperfuzija tkiv naj bi pospešila aktivacijo proteina C. aPC inaktivira PAI-1, zato ta ni učinkovit inhibitor tPA, ki se ob hipoperfuziji pod vplivom adrenalina in vazopresina izloča v ogromnih količinah iz endotelnih celic ter vodi do fibrinolitičnega tipa TIC. Poškodba tkiva privede do sproščanja TF iz poškodovanega endotelija in tako do aktivacije koagulacije. Hkrati se iz poškodovanega tkiva sproščajo DAMPs, ki stimulirajo izločanje številnih mediatorjev vnetja, ki vplivajo na proces hemostaze. Poškodba tkiva in hipoperfuzija zaradi šoka običajno potekata skupaj. Poškodba organov, ki vsebujejo velike količine tPA, kot so pankreas, pljuča in urogenitalni sistem, privede do fibrinolitične aktivnosti, čeprav še ni raziskano, koliko prispevajo k motnji hemostaze pri TIC. Poškodba tkiva je po drugi strani direktno povezana z inhibicijo fibrinolize, ki jo povzročijo produkti, sproščeni iz poškodovanih celic. Inhibicija fibrinolize lahko traja tudi tedne, označujejo pa jo sistemske tromboze in mikrotromboze. S poškodbo izzvana okvara endotelija, zlasti glikokaliksa, imenovana tudi poškodbena endoteliopatija (ang. Endotheliopathy of trauma, EOT), ki jo sprožijo hipoperfuzija, kateholamini in oksidativni stres, privede do izgube njene zaščitne funkcije in do aktivacije endotelnih celic, kar vodi v koagulopatijo, do nastanka mikro- in makrotromboz ter do odpovedi organov. Zaradi poškodbe izpostavljena negativno nabita žilna stena privede do aktivacije notranje poti koagulacije, bradikinin, ki nastane ob tem, pa aktivira sproščanje TF, tPA, vWF in provnetnega mediatorja, ki aktivira trombocite (angl. platelet activating factor, PAF). Pri večini bolnikov s TIC je število trombocitov ohranjeno, aktivirani trombociti pa imajo okrnjeno sposobnost agregacije. Fenomen imenujemo izčrpanost trombocitov in je posledica endotelijskega sproščanja TF, PAF in vWF, ki aktivirajo trombocite bolj, kot je to potrebno za primarno hemostazo. Ob tem trombociti izločajo svoje prokoagulantne in antikoagulantne faktorje in se ob tem »izčrpajo«, zato bazen takih trombocitov ne more sodelovati pri primarni hemostazi. Slednje je povezano s krvavitvami pri zgodnjem TIC, medtem ko imunoregulatorni učinek trombocitov povezujejo s poznim, hiperkoagulabilnim TIC. Tvorba trombina je lahko spremenjena zaradi dilucije ob vnosu tekočin, porabe faktorjev koagulacije v zgodnjem obdobju po poškodbi, acidoze in hipotermije. Poškodovanci imajo znižano raven FV, FVII, FX in fibrinogena že kmalu po poškodbi. Fibrinogen je najobilnejši koagulacijski faktor v krvi (24 g/l) in pri krvavitvi prvi doseže kritično raven. Hipofibrinogenemija je posledica hemodilucije, krvavitve, porabe za tvorbo krvnega strdka, hipotermije (zmanjšana sinteza), fibrinogenolize in acidoze (povečana razgradnja). Hiperfibrinolitično stanje, ki se pojavi že nekaj minut po poškodbi, lahko traja več ur. Vzrok tega stanja je izredno veliko sproščanje tPA iz poškodovanega endotelija, ki je večje, kakor je razpoložljivost inhibitorja PAI-1. Tako pride do prezgodnje razgradnje fibrina v krvnem strdku in do povečane razgradnje fibrinogena. Hiperfibrinolizo spremlja tudi znižana raven inhibitorja TAFI in FXIII, ki ima pomembno vlogo pri premreženju fibrinskih vlaken in stabilnosti krvnega strdka. Pri številnih poškodovancih je fibrinoliza inhibirana (angl. fibrinolysis shutdown) zaradi velikega porasta PAI-1 in se pojavi že v dveh urah po poškodbi. Inhibicija fibrinolize običajno nastopi po začetni zgodnji hiperfibrinolizi. Natančen mehanizem inhibicije fibrinolize še ni razjasnjen. Domneva raziskovalcev je, da se na plazminogen veže protein S 100-A 10, ki se izloča v cirkulacijo in onemogoča vezavo tPA. Smrtnost pri teh bolnikih je statistično značilno višja.

Laboratorijsko TIC potrdimo s standardnimi testi hemostaze, ki pa ne ponujajo vpogleda v prisotnost hiperfibrinolize. To omogočata preiskavi polne krvi TEG ali ROTEM, ki upoštevata tudi delovanje trombocitov v procesu hemostaze. TIC je kompleksen proces, pri katerem sodelujejo žilni endotelij, trombociti, dejavniki koagulacije in imunski sistem. Žal pa še ni na voljo preiskava, ki bi upoštevala vse sodelujoče dejavnike. Začetno zdravljenje TIC je usmerjeno v zmanjševanje hemoragičnega šoka z ustavljanjem krvavitve in obnavljanjem izgubljenega volumna krvi. Velik volumen kristaloidnih raztopin sicer lahko poviša sistemski krvni tlak, hkrati pa poslabša koagulopatijo in odplavi stvarjeni krvni strdek. Permisivna hipotenzija z manjšimi volumni tekočin se je pri poškodovancih, razen pri tistih s poškodbo glave, izkazala za učinkovito, vse dokler ni krvavitev dokončno obvladana. TXA izboljša preživetje poškodovancev, ki krvavijo, če je aplicirana čim prej po poškodbi, najpozneje v treh urah. Nadaljnje zdravljenje vključuje nadomeščanje krvi s koncentriranimi eritrociti (KE), SZP v razmerju 1:1 v primerjavi s KE, dokler niso na voljo laboratorijski testi in ROTEM ali TEG, ko začnemo s ciljanim nadomeščanjem koncentriranih faktorjev koagulacije in antifibrinolitikov.

Zaključek

Hemostaza je subtilen mehanizem, katerega homeostazo poruši že majhno patološko dogajanje v organizmu. Pri kritičnih bolnikih je patofiziologija raznolika, pomemben pa je medsebojni vpliv hemostaze in vnetnega odgovora organizma, kar lahko, odvisno od osnovnega obolenja, privede do motenj, ki se kažejo kot hiperkoagulabilno ali hipokoagulabilno stanje ali kot kombinacija obeh. Zgodnja diagnoza motnje hemostaze in pravilno zdravljenje lahko učinkovito izboljšata preživetje.

Literatura

1. De Robertis E, Kozek Langenecker SA, Tufano R, Romano GM, Piazza O, Marinosci GZ. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. Minerva Anestesiol 2015;81:65–75.
2. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care, N Engl J Med 2014; 370: 847–59.
3. Scarlatescu E, Tomescu D, Arama SS. Sepsis-Associated Coagulopathy. J Crit Care Med (Targu Mures). 2016;2(4):156–163.
4. Iba T, Umemura Y, Wada H, Levy JH. Roles of Coagulation Abnormalities and Microthrombosis in Sepsis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Arch Med Res. 2021;52(8):788–797.
5. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. J Clin Med. 2019;8(5):728.
6. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. Ann Intensive Care. 2017;7(1):117.
7. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: the past, present, and future. JThromb Haemost. 2019;17:852–62.
8. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ et al. Trauma induced coagulopathy. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):30.
9. Savioli G, Ceresa IF, Caneva L, Gerosa S, Ricevuti G. Trauma-Induced Coagulopathy: Overview of an Emerging Medical Problem from Pathophysiology to Outcomes. Medicines (Basel). 2021;8(4):16.
10. Cardenas JC, Dong JF, Kozar RA. Injury-induced endotheliopathy: What you need to know. J Trauma Acute Care Surg. 2023;95(4):454–463.
11. Iba T, Levy JH, Maier CL, et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. J Thromb Haemost. 2025;23(7):2356–2362.

POSEBNOSTI MOTENJ KOAGULACIJE PRI KRITIČNO BOLNIH OTROCIH

Kaja Silič, Urška Mahne

Povzetek

S prispevkom opredelimo motnje strjevanja krvi pri otrocih, ki se zdravijo v enotah pediatrične intenzivne medicine, s poudarkom na najnovejših smernicah za zdravljenje venskih tromboz pri novorojenčkih in otrocih. Del prispevka bo namenjen obravnavi tromboz pri pediatričnih onkoloških bolnikih. Prispevek sledi zadnjim smernicam ASH (American Society of Hematology) in ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

Uvod

V uvodu naštevamo motnje koagulacije, s katerimi se srečujemo v enotah pediatrične intenzivne medicine. Najpogostejše med motnjami, povezanimi s hudo krvavitvijo ali visoko verjetnostjo zanjo, so: diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), ki je največkrat povezana s sepso, koagulopatija, povezana z boleznijo jeter, pomanjkanje vitamina K ter motnje števila in delovanja trombocitov. Med najpogostejša stanja, povezana z nastajanjem strdkov, spadajo: globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza možganskih venskih sinusov. Naštete bolezni so v otroški populaciji redke, zato pri njih izključujemo prirojena trombofilna stanja. Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek tromboz pa so prisotnost centralnega venskega pristopa (CVP), prirojene srčne bolezni, levkemija (in zdravljenje s kemoterapijo), poškodba in daljša imobilizacija.

Trombotični in tromboembolični zapleti pri novorojenčkih in otrocih

V neonatalni in pediatrični populaciji so trombotični in tromboembolični zapleti redki (incidenca znaša 0,07–0,14/10.000 otrok), pričakovano pa incidenca znatno poraste pri hospitaliziranih otrocih (≥58/10.000 hospitalizacij). Največje tveganje za venske tromboze/tromboembolizme (v nadaljevanju VTE) imajo otroci, hospitalizirani zaradi operacije na srcu, hudega akutnega srčnega popuščanja, Kawasakijeve bolezni, hude akutne poškodbe, terapije z asparaginazo, akutnega izbruha vnetne črevesne bolezni in nefrotskega sindroma. VTE se v pediatrični populaciji pojavljajo v dveh vrhovih: v obdobju novorojenčka in pri mladostnikih. Pri novorojenčkih so VTE v skoraj 90 % povezani s CVP, ki so pri zdravljenju nujni, v večini primerov pa so večfaktorski: tveganje za VTE se poveča ob sočasno prisotnih drugih dejavnikih tveganja, ki jih delimo v več skupin: otrokovi dejavniki tveganja (nedonošenost, prirojene srčne napake, policitemija, okužbe, mehanska ventilacija, perinatalna asfiksija idr.), materini dejavniki tveganja (sladkorna bolezen, preeklampsija, hipertenzija) in fiziološki dejavnik, t. i. razvojna hemostaza. Ker se pri novorojenčku hemostaza še razvija, so koncentracije večine pro- in antikoagulantnih beljakovin fiziološko znižane. Med seboj sicer ostajajo v ravnovesju, vendar pa je zlasti v prvem tednu življenja rezerva koagulacijskega sistema izrazito majhna, zato takrat pogosteje pride do tromboz ob prisotnosti zunanjega sprožilca.

Tudi drugi vrh pojava VTE je večinoma povezan s CVP (> 60 %), vendar se pri mladostnikih že odražajo dejavniki tveganja za nastanek VTE, ki jih ugotavljamo pri odraslih. Glavni dejavnik tveganja v vseh starostnih skupinah otrok ostajajo CVP.

Venske tromboze in tromboembolizmi pri otrocih

Antikoagulantne učinkovine, ki jih uporabljamo v pediatrični populaciji, so: nizkomolekularni heparin (NMH), nefrakcionirani (standardni) heparin (SH), direktni oralni antikoagulanti (DOAK) in antagonist vitamina K (varfarin).

Trombolitična terapija z rekombinantnim tkivnim aktivatorjem plazminogena (alteplaza) je zelo redko indicirana; v poštev pride v redkih primerih zapore večjih žil, ki ogrozi okončino ali organ.

Indikacije in trajanje antikoagulantne terapije (v nadaljevanju AKT): Zdravljenje VTE je odvisno od obsežnosti tromboze ter opredelitve, ali je šlo za trombozo ob znanem, reverzibilnem dejavniku tveganja ali je šlo za neizzvano trombozo, brez znanega dejavnika tveganja zanjo. Zdravimo globoke venske tromboze.

Za skupino bolnikov z izzvano trombozo in nizkim tveganjem za njeno ponovitev ter zaplete je priporočeno šesttedensko zdravljenje. V to skupino spadajo bolniki, ki ustrezajo vsem naslednjim kriterijem: anamneza brez predhodne tromboze, bolnik nima pljučne embolije (PE), VTE ni huda ali življenjsko ogrožajoča; dejavnik tveganja, ki je izzval trombozo, je prehoden: CVP, nedavni kirurški poseg, imobilizacija, poškodba in ga po 6 tednih ni več; tromb se je stopil ali je po 6 tednih neokluziven.

Za trombozo, povezano s CVP, se smernice niso spremenile: uvedemo AKT, nato pa je čas odstranitve CVP odvisen od tega, ali je tromboza simptomatska, če je CVP še vedno nujen, če deluje, če imamo možnost nastavitve novega CVP na drugo mesto. CVP največkrat odstranimo 3–5 dni po začetku AKT, vendar dokazov temu v prid ni veliko. Pri bolnikih, pri katerih CVP ob trombozi ne odstranimo, po začetnem terapevtskem odmerjanju nadaljujemo s profilaktično AKT, dokler CVP ne odstranimo.

Skupina bolnikov z izzvano trombozo s standardnim tveganjem ali s pljučno embolijo: v tej skupini so otroci z izzvano trombozo, ki ne dosegajo vseh kriterijev za nizko tveganje: če imajo trombozo, izzvano z vztrajajočim dejavnikom tveganja (malignom, SLE), tisti z obsežno, življenjsko ogrožajočo trombozo, in vsi s PE. Pri njih je priporočena 3-mesečna AKT.

Otroci z neizzvano trombozo: priporočeno trajanje AKT je 6 do 12 mesecev. Pri teh otrocih iščemo prirojene trombofilije.

Pljučna embolija (PE) pri otrocih: za začetno zdravljenje (5–10 dni) uporabimo NMH ali SH, nato zdravljenje nadaljujemo z DOAK, NMH ali varfarinom. PE z znanim dejavnikom tveganja zdravimo 3 mesece, brez znanega dejavnika tveganja pa od 6 do 12 mesecev. Bolnike z obsežno trombozo, ki povzroča hemodinamsko nestabilnost, pri katerih prideta v poštev trombolitična terapija ali trombektomija, zaradi zelo omejenih izkušenj obravnavamo individualno.

Cerebralna venska tromboza (CVT): Priporočeno trajanje AKT je od 3 do 6 mesecev, ne glede na to, ali je tromboza povezana z znanim dejavnikom tveganja ali ne. Če poznamo dejavnik tveganja in je ta trajen, je priporočena tudi trajna AKT.

Izbira antikoagulanta je odvisna od tega, ali gre za začetno zdravljenje (prvih 5 do 10 dni) ali za nadaljevalno zdravljenje. V začetni fazi priporočajo vsaj 5 dni parenteralne aplikacije antikoagulanta, ponavadi NMH; prav tako pa se uporablja SH, posebno v enotah za intenzivno medicino, pri bolnikih z ledvično odpovedjo. V poštev pride tudi fondaparinuks.

Izbira učinkovine za nadaljevalno zdravljenje je odvisna od starosti bolnika: Za mladostnike, stare več kot 12 let, uporabimo enega od DOAK (rivaroksaban, dabigatran ali apiksaban). Njihovi prednosti sta peroralno jemanje in odsotnost potrebe po pogostem laboratorijskem sledenju, njihova učinkovitost in tveganje za krvavitev pa sta primerljiva z drugimi AK.

Za otroke, stare od 1 do 12 let, priporočajo bodisi DOAK ali NMH. Odločitev je odvisna od preferenc zdravnika, staršev, pridruženih bolezni in drugih dejavnikov. DOAK se, predvsem pri

nezapletenih VTE, uporabljajo vedno pogosteje zaradi njihovih ugodnih lastnosti, čeprav gre za relativno nove učinkovine v pediatrični praksi.

VTE pri dojenčkih, starih od 1 do 12 mesecev, zdravimo z NMH. Učinkovitost in varnost DOAK pri dojenčkih ostajata nedokazana, v pediatrične študije je bilo vključenih premalo otrok te starostne skupine. Kljub temu pa DOAK predstavljajo razumno alternativo v posebnih primerih (potreba po dolgotrajni AKT). NMH ima prednost tudi pred varfarinom zaradi nepredvidljivega vnosa vitamina K pri dojenčkih.

Venske tromboze in tromboembolizmi pri novorojenčku

Pri novorojenčkih se odločitve o zdravljenju VTE večinoma sprejemajo individualno. Zlati standard antikoagulantnega zdravljenja ostajata NMH in SH. Zaradi pomembnih razlik pri odmerjanju NMH med odraslo in otroško populacijo bolnikov navajamo odmerjanje NMH – pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih uporabljamo enoksaparin: pri novorojenčkih (donošenih in nedonošenih) ter dojenčkih do 3 mesecev starosti kot profilakso apliciramo 75 i.e./kg/12ur, nato pa glede na raven antiXa; za zdravljenje apliciramo 150–170 i.e./kg/12 ur (po nekaterih virih do 200 i.e./kg/12 ur) in nato glede na raven antiXa. Priporočen odmerek enoksaparina se nato s starostjo znižuje. Oba potrebujeta za svoje delovanje antitrombin, ki je pri novorojenčkih fiziološko znižan. Pred začetkom antikoagulantnega zdravljenja je priporočen odvzem krvi za izhodiščni hemogram in koagulogram, opredelitev dejavnikov tveganja za krvavitev in drugih kontraindikacij ter izhodiščni UZ glave za izključitev morebitne krvavitve.

V obdobju novorojenčka je večina VTE povezanih s CVP in pogosto poteka asimptomatsko. Velikokrat jih odkrijemo naključno med ultrazvočno diagnostiko. Uvedba AKT je odvisna od mesta tromboze in prisotnosti simptomov. Smernice pri asimptomatskih VTE, povezanih s CVP, ne priporočajo rutinskega antikoagulantnega zdravljenja in svetujejo ultrazvočno spremljanje. Prav tako je odsvetovano profilaktično dajanje AKT. Pri širjenju tromboze ali pri simptomatskih VTE, povezanih s CVP, se za zdravljenje odločimo takrat, ko je v ospredju jasna korist, saj se v nasprotnem primeru močno poveča tveganje za hude krvavitve. VTE, povezane s CVP, zdravimo z NMH ali SH (slednjega pozneje zamenjamo za NMH) 6 tednov. Če je CVP nedelujoč oziroma ni več potreben, se priporoča odstranitev v 3 do 5 dneh po uvedbi AKT.

Pri zdravljenju tromboze ledvične vene odločitev temelji na tem, ali je tromboza eno- ali obojestranska, ali je prisotna ledvična prizadetost in ali se tromboza širi v spodnjo votlo veno. Pri enostranski trombozi ledvične vene z normalno ledvično funkcijo se svetuje AKT, če ni dejavnikov tveganja za krvavitev, v nekaterih centrih pa stanje le ultrazvočno spremljajo. Pri obojestranski trombozi, z ledvično prizadetostjo in širitvijo v spodnjo votlo veno, se svetuje antikoagulantna terapija vsaj 3 mesece.

Tromboza portalne vene pri novorojenčku je skoraj vedno povezana z umbilikalnim venskim pristopom (UVP). Večina tromboz spontano izzveni brez zdravljenja, po odstranitvi katetra. AKT se svetuje pri okluzivni trombozi portalne vene ali pri širitvi tromboze v spodnjo votlo veno.

Pri trombozi v desnem preddvoru, ki je povezana s CVP, je potrebno CVP odstraniti in začeti z antikoagulantnim zdravljenjem. Pri večjih, mobilnih trombih, ki povzročajo hemodinamsko nestabilnost, je potreben razmislek o agresivnejšem pristopu (kirurška odstranitev ali tromboliza).

Za trombozo centralnih venskih sinusov nova priporočila svetujejo uvedbo AKT (NMH ali SH, s poznejšo menjavo za NMH) ne glede na prisotnost intrakranialne krvavitve v trajanju najmanj 3 mesece. Raziskave kažejo, da AKT izboljša nevrološki izid in zmanjša umrljivost. Individualno odločanje glede zdravljenja se svetuje pri nedonošenih novorojenčkih z že prisotno hudo intrakranialno krvavitvijo in pri novorojenčkih s porodnimi poškodbami glave.

V redkih primerih je treba VTE hitro razrešiti (ogrožen ud, organ ali življenje, obojestranska tromboza ledvičnih ven, tromboza venskih sinusov z nevrološkim slabšanjem, globoka venska tromboza z ishemijo, hemodinamska nestabilnost zaradi intrakardialnega tromba, masivna pljučna embolija). Takrat lahko uporabimo trombolizo (najpogosteje z alteplazo) ali trombektomijo, vendar se za ta postopka v praksi odločajo zelo redko.

Arterijske tromboze pri novorojenčkih in otrocih

V primeru TE, povezane s perifernim arterijskim dostopom, se priporoča njegova takojšnja odstranitev; za simptomatske TE je indicirana AKT. V primeru akutne tromboze femoralne arterije ima prednost SH v primerjavi z NMH ali aspirinom; terapevtska antikoagulacija naj traja od 5 do 7 dni (v tem času se lahko SH zamenja za NMH).

Tromboze pri otrocih z rakom

Študije pri otrocih z malignimi boleznimi kažejo na večje tveganje za simptomatske VTE v primerjavi s hospitaliziranimi otroci brez maligne bolezni, od 4 do 8 % v primerjavi z od 0,2 do 0,6 %. Tveganje za tromboembolične dogodke je odvisno od vrste maligne bolezni. Za ALL, najpogostejšo obliko raka otroške dobe, velja naslednje: incidenca VTE pri otrocih z ALL je med 3 in 15 %. Dejavniki tveganja so: CVP, starost, T-celični imunofenotip, kemoterapija z asparaginazo, kortikosteroidi, antraciklini, prirojena trombofilija, ne-O krvna skupina in debelost. V primerjavi z levkemijami in solidnimi tumorji so pri tumorjih centralnega živčevja VTE redki.

Odkrivanje VTE v tej populaciji otrok je lahko zahtevno zaradi prekrivanja kliničnih znakov, povezanih z boleznijo oziroma neželenimi učinki zdravil, zato je treba zgodaj posumiti nanje. Prav tako je zahtevna terapevtska antikoagulacija zaradi povečanega tveganja tako za trombozo kot krvavitve zaradi s KT povezane trombocitopenije in koagulopatije. Pri zdravljenju VTE si prizadevamo za ravnovesje med tveganjem za napredovanje ali ponovitev tromboze in tveganjem za krvavitev. Poleg tega so to otroci, pri katerih pogosteje izvajamo invazivne posege (lumbalno punkcijo, aspiracijo in biopsijo kostnega mozga, kirurške posege), z večjim tveganjem za krvavitev. Kot začetno zdravljenje uporabimo NMH, od 5 do 10 dni, v nadaljevalnem zdravljenju pa NMH ali DOAK, s katerimi imamo vedno več kliničnih izkušenj in raziskovalnih podatkov (študija EINSTEIN-Jr), 3 mesece ali več, odvisno od dejavnikov tveganja.

Klinično pomembna trombocitopenija je med zdravljenjem onkoloških bolnikov pogosta. Vrednosti trombocitov pod 30000/µL pomenijo pomembno tveganje za krvavitev med AKT. Če se pomembna trombocitopenija pojavi v prvih 2 do 4 tednih AKT, damo trombocitno plazmo, odmerka antikoagulanta pa ne spreminjamo. Če pride do trombocitopenije pozneje (ko je tromboza stabilizirana ali izzveneva), damo pri vrednostih nad 30.000/µL poln odmerek, pri trombocitih med 20.000 in 30.000/µL damo polovico odmerka, pri vrednostih pod 20000/µmikroL pa antikoagulanta ne damo.

Zdravljenje z asparaginazo: Asparaginaza je ena ključnih učinkovin pri zdravljenju otrok z ALL in je povezana s hemoragičnimi in katastrofičnimi trombotičnimi zapleti. V primeru pojava VTE in prekinitve zdravljenja z asparaginazo, uvedbe antikoagulanta in nadaljevanja z asparaginazo, ko se klinično stanje in laboratorijski izvidi stabilizirajo, se tveganje za neuspešno zdravljenje poveča. Alternativni pristop je uvedba bodisi terapevtskega bodisi profilaktičnega odmerka antikoagulanta z antitrombinom ali brez njega in nadaljevanje zdravljenja z asparaginazo.

Asimptomatska tromboza desnega atrija: Priporočila pregledne študije za ukrepanje ob naključno ugotovljeni trombozi DA so naslednja: ob nizkem tveganju (velikost tromba < 2 cm, ne-

mobilen, nepecljat) lahko zdravimo konservativno, kar pa ne velja za manjše otroke. Odstranimo CVP in otroka spremljamo. Pri bolnikih, pri katerih CVP ne moremo odstraniti, in pri bolnikih z visokim tveganjem, uvedemo AKT.

Zaključek

V enotah za pediatrično intenzivno medicino se pogosto srečujemo z motnjami strjevanja krvi. Nekatere med njimi so podobne kot pri odraslih, nekatere pa so v tej populaciji veliko pogostejše. Obravnava motenj koagulacije pri večjih otrocih je podobna tisti pri odraslih, saj se uporabljajo enaka zdravila oziroma krvni pripravki. Pri novorojenčkih in dojenčkih je izbor zdravil omejen, saj učinkovitost in varnost nekaterih zdravil še vedno ostajata nedokazana. Pri zdravljenju kritično bolnih otrok in novorojenčkov je pomembno poznati podrobnosti in posebnosti, v katerih se obravnava otrok pomembno razlikuje od odraslih. Pred zdravljenjem trombotičnih zapletov pri otrocih je vedno treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja za čim bolj varno in učinkovito obravnavo. V prispevku smo zato poudarili smernice za obravnavo trombotičnih zapletov, ki veljajo za novorojenčke in otroke.

Literatura

1. Parker RI, Nichols DG. Coagulation Issues in the PICU. In: Nichols DG, Shaffner DH: Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. Wolters Kluwer, 2016: 1946–68
2. Betensky M, Azzam M, Bercovitz R et al. ASH/ISTH 2026 guidelines for anticoagulant prophylaxis in pediatric patients at risk of venous thromboembolism. Blood Adv. 2026; 10(12): 4303–4333
3. Albisetti M, Chan A. (2026): Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children; Thromboembolism in children with cancer; Cerebral venous thrombosis. UpToDate. Pridobljeno septembra 2026 z uptodate.com
4. Rihar E, Mahne U, Kotnik Faganel B: Posebnosti motenj koagulacije pri kritično bolnih otrocih. ŠIM 2. letnik, 2022: (69–73)
5. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U et al: Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e737S–e801S

ANTIAGREGACIJSKA IN ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA PRI KRITIČNO BOLNIH (VKLJUČNO Z VARNOSTJO POSEGOV)

Marko Miklič

Povzetek

Protitrombotična zdravila so temeljna zdravila pri zdravljenju tromboemboličnih zapletov pri številnih boleznih, s katerimi se zdravniki v enotah za intenzivno medicino srečamo vsak dan. Kombinirana antiagregacijska terapija in antikoagulacijsko zdravljenje povečata tveganje za krvavitev ob invazivnih posegih, ki so pri kritično bolnih pogosto neizogibni. S poznavanjem načina delovanja zdravil, njihove farmakokinetike in vpliva na koagulacijske teste lahko načrtujemo varno izvedbo invazivnih posegov, upoštevati pa je treba stopnjo nujnosti posega, tveganje za krvavitev in tveganje za trombembolični zaplet ob opustitvi protitrombotičnega zdravljenja. V primeru neodložljivih posegov ali velikih krvavitev uporabimo tudi zdravila za zavoro učinka protitrombotičnih zdravil.

Uvod

Antiagregacijska zdravila so temeljna terapija za preprečevanje aterotrombotičnih zapletov pri širokem spektru srčno-žilnih bolezni, medtem ko antikoagulacijska zdravila uporabljamo predvsem za preprečevanje in zdravljenje trombemboličnih zapletov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, vensko trombembolijo ter pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami. Ker so omenjene bolezni pogosto spremljevalec ali celo vzrok kritičnega stanja bolnika in ker ta zdravila neizogibno povečajo tveganje za krvavitev, se pri obravnavi bolnikov v enotah za intenzivno medicino pogosto srečamo z vprašanjem varnosti protitrombotičnega zdravljenja in izbire varne priprave bolnika na invazivni poseg. Za ustrezno oskrbo bolnikov je zato treba poznati način delovanja teh zdravil, njihovo farmakokinetiko in ukrepe za zavoro njihovega protitrombotičnega učinka. Z vse pogostejšo uporabo novejših antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil se izkušnje kopičijo, priporočila pa sproti posodabljajo.

Antiagregacijska terapija

V klinični praksi se najpogosteje srečamo s štirimi antiagregacijskimi zdravili: aspirinom, klopidogrelom, prasugrelom in tikagrelorjem. Aspirin ireverzibilno zavre encim ciklooksigenaza 1 (COX-1) in s tem sintezo tromboksana A2, medtem ko preostala delujejo prek zavore ADP-receptorja P2Y12. Zaradi medsebojno različnega, a sinergističnega učinka lahko s kombinirano protitrombotično terapijo dosežemo močnejšo zavoro agregacije trombocitov. Učinek zdravil traja toliko časa, kolikor je življenjska doba trombocita, pri reverzibilnih zaviralcih pa je krajši. Lastnosti zaviralcev ADP-receptorja P2Y12 so predstavljene v tabeli 1. Intravenska antiagregacijska zdravila, kot so kangrelor in zaviralci GP IIb/IIIa (npr. eptifibatid), uporabljamo redko, večinoma le pri zapletenih perkutanih koronarnih posegih (PCI) z velikim trombotičnim bremenom. Kangrelor je indiciran pri bolnikih, ki pred PCI še niso prejeli peroralnega zaviralca P2Y12-receptorja in pri katerih takojšnje peroralno zdravljenje ni mogoče oziroma se pričakuje zapoznela biorazpoložljivost teh zdravil (npr. pri kardiogenem šoku, globoko sediranem bolniku, bolniku, ki ne more

požirati ali bruha). Kangrelor apliciramo v obliki intravenskega bolusa v odmerku 30 µg/kg pred začetkom PCI, temu pa sledi infuzija v odmerku 4 µg/kg na minuto do konca posega ali še dve uri po posegu, kar traja dlje. Glede na klinične okoliščine lahko infuzijo podaljšamo do štiri ure. Za ohranitev zaviranja trombocitov po prekinitvi infuzije kangrelorja nato apliciramo peroralni zaviralec P2Y12-receptorjev na naslednji način: klopidogrel v odmerku 600 mg takoj po prekinitvi infuzije kangrelorja, prasugrel 60 mg pol ure pred ali takoj po prekinitvi infuzije oziroma tikagrelor 180 mg kadarkoli med infuzijo kangrelorja ali takoj po njeni prekinitvi. Prednost intravenskih zdravil je njihov hiter začetek in konec učinka, kar lahko s pridom izkoristimo tudi pri perioperativni premostitvi bolnikov, ki potrebujejo predčasno prekinitev antiagregacijskega zdravljenja s peroralnimi zaviralci P2Y12-receptorja zaradi nujnega posega in imajo veliko tveganje za ishemične zaplete (znotraj 3 mesecev po AKS ali 1 mesec po elektivni PCI).

Tabela 1. *Lastnosti zaviralcev ADP receptorja P2Y12*

	klopidogrel	**prasugrel**	**tikagrelor**	**kangrelor**
zavora P2Y12	ireverzibilna	ireverzibilna	reverzibilna	reverzibilna
predzdravilo	da	da	ne	ne
čas do največjega učinka	2 ure	30 minut	30 minut	2 minuti
konec učinka	7–10 dni	7–10 dni	3–5 dni	1 ura
interakcije z zdravili prek encimov CYP450	CYP2C19	ne	CYP3A4 ali CYP3A5	ne
interakcije z zdravili prek p-GP transporterja	da	ne	da (šibek zaviralec)	ne
izločanje prek ledvic	ne	ne	ne	58 %

Legenda: P2Y12: purinergični receptor P2Y12; CYP450: citokrom P450; p-GP: p-glikoprotein; CYP2C19: citokrom P2C19; CYP3A4: citokrom P3A4; CYP3A5: citokrom P3A5

Antikoagulacijska zdravila

Pri kritično bolnih večinoma uporabljamo le parenteralna antikoagulacijska zdravila, peroralna pa uvedemo, ko je klinično stanje bolnika stabilno. Kljub temu je treba dobro poznati tudi peroralna zdravila, saj se pogosto srečamo s kritično bolnimi, ki so pred sprejemom v intenzivno enoto jemali peroralna antikoagulacijska zdravila in sedaj potrebujejo nujni invazivni poseg. Med parenteralnimi antikoagulanti najpogosteje izberemo nefrakcionirani heparin in nizkomolekularne heparine, redkeje (npr. v primeru s heparinom povzročene trombocitopenije – HIT) pa pridejo v poštev fondaparinuks, bivalirudin in argatroban.

Nefrakcionirani heparin ima kratko razpolovno dobo (60–90 minut) in se ne kopiči pri ledvični okvari, vendar zahteva redno laboratorijsko spremljanje učinka in sprotno prilagajanje odmerka. Nizkomolekularni heparini se lahko odmerjajo enkrat ali dvakrat dnevno, ne potrebujejo rednih laboratorijskih kontrol in so enako ali celo bolj učinkoviti pri preprečevanju ter zdravljenju trombotičnih zapletov. V primeru ledvične okvare je treba odmerke ustrezno zmanjšati. Fondaparin v odmerku 2,5 mg enkrat dnevno subkutano je zdravilo prvega izbora za bolnike s povrhnjo vensko trombozo in za bolnike z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST-spojnice, medtem ko pri bolnikih s HIT uporabljamo višje odmerke (od 5 do 10 mg dnevno glede na bolnikovo telesno maso). Zaradi dolge razpolovne dobe zdravila (17–21 ur) in očistka preko ledvic fondaparina pogosto ni mogoče varno uporabljati pri kritično bolnih; v tem primeru se svetuje uporaba intravenskih neposrednih zaviralcev trombina. Argatroban ima kratko razpolovno dobo (40–50 minut) in se ne izloča prek ledvic. Pri kritično bolnih je običajni začetni odmerek 0,5 µg/kg/min,

nato pa ga prilagodimo do dosežene vrednosti aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), ki je od 1,5- do 3-krat nad referenčno vrednostjo laboratorija, pri čemer vrednost ne sme preseči 100 sekund. Bivalirudin se pogosteje kot pri bolnikih s HIT uporablja za preprečevanje trombotičnih zapletov ob PCI namesto heparina. Priporočeni odmerek zdravila je sprva i. v. bolus 0,75 mg/kg, ki mu nato sledi infuzija 1,75 mg/kg/uro še štiri ure po posegu. Pri ledvični okvari se odmerek zmanjša na 1 mg/kg/uro. Ker učinek zdravila ni odvisen od vezave na antitrombin, je zelo učinkovito antikoagulacijsko zdravilo, ki v primerjavi s heparinom povzroča manj hemoragičnih zapletov ob PCI. Njegovo širšo uporabo pa v primerjavi s heparinom omejujeta slabša dostopnost zdravila in odsotnost antidota.

Med peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili smo imeli vrsto let na voljo le zaviralce vitamina K (varfarin in acenokumarol). Ta zdravila onemogočajo karboksilacijo faktorjev strjevanja krvi II, VII, IX in X ter tako zmanjšajo njihov antikoagulacijski učinek. Zaradi dolge razpolovne dobe, številnih interakcij z drugimi zdravili in hrano ter težko predvidljivega učinka so potrebne redne laboratorijske kontrole in prilagajanje odmerka. V zadnjih letih vse več bolnikov prejema neposredne peroralne antikoagulante (NOAK), kot so dabigatran, rivaroksaban, apiksaban in edoksaban. Lastnosti NOAK so predstavljene v tabeli 2. NOAK z enostavnim odmerjanjem in predvidljivim delovanjem ne zahtevajo rednih laboratorijskih kontrol, hkrati pa enako ali celo bolj učinkovito preprečujejo trombembolične zaplete pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali vensko trombembolijo. Ob zdravljenju z NOAK je za polovico manj intrakranialnih krvavitev kot pri zdravljenju z varfarinom. NOAK so kontraindicirani pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami.

Tabela 2. *Lastnosti neposrednih peroralnih antikoagulantov (NOAK)*

	dabigatran	**rivaroksaban**	**apiksaban**	**edoksaban**
mesto delovanja	faktor IIa	faktor Xa	faktor Xa	faktor Xa
odmerjanje	dvakrat dnevno	enkrat dnevno	dvakrat dnevno	enkrat dnevno
čas do maksimalne koncentracije	1–3 ure	2–4 ure	3–4 ure	1–2 ure
razpolovni čas	12–17 ur	5–13 ur	12 ur	10–14 ur
ledvični očistek (%)	80 %	33 %	27 %	50 %
interakcije z encimi CYP450	ne	CYP3A4 ali CYP2Y2	CYP3A4 (šibko)	ne
interakcije z p-GP transporterjem	da	da	da	da

Legenda: CYP450: citokrom P450; p-GP: p-glikoprotein; CYP2Y2: citokrom P2Y2; CYP3A4: citokrom P3A4

Laboratorijski testi za merjenje učinka protitrombotičnih zdravil

V primeru hemoragičnih zapletov ali nujnih invazivnih posegov moramo vedeti, v kolikšni meri je še prisoten učinek protitrombotičnih zdravil. Upoštevajoč čas od zadnjega odmerka zdravila, razpolovno dobo zdravila in ledvično funkcijo bolnika lahko ocenimo, ali je učinek zdravila še prisoten v klinično pomembni meri. Za oceno antiagregacijskih zdravil lahko uporabimo več testov, kot so npr. merjenje zapiralnih časov, VerifyNow®, Multiplate®, ROTEM® in TEG® agregometrija. Omenjene preiskave lahko ločijo učinek aspirina od zaviralcev ADP P2Y12 receptorjev ter nam podajo podatek o stopnji zavore agregacije trombocitov.

Učinek nefrakcioniranega heparina spremljamo z meritvijo aPTČ ali meritvijo zavore aktiviranega faktorja Xa (antiXa), medtem ko je za oceno učinka nizkomolekularnih heparinov preiskava izbora le antiXa. Učinek intravenskih neposrednih zaviralcev trombina (bivalirudina in

argatrobana) spremljamo z meritvijo aPTČ. Medtem ko bivalirudin nima pomembnega učinka na protrombinski čas (PČ) in INR (angl. international normalised ratio), pa lahko argatroban znatno oteži prehod na varfarin, saj je INR ob prisotnosti argatrobana lažno povišan. Meritev INR, ki je standard za oceno učinka zaviralcev vitamina K, je slabo povedna tudi pri bolnikih z napredovalo jetrno okvaro.

Za oceno učinka NOAK so klasični testi koagulacije malo uporabni, saj tudi normalne vrednosti aPTČ in PČ ne izključujejo klinično pomembnega učinka NOAK. Izjema je le trombinski čas (TČ), ki je podaljšan že pri majhnih koncentracijah dabigatrana. Plazemsko koncentracijo NOAK lahko natančno ocenimo s specifičnimi preiskavami, kot so prilagojen trombinski čas (pTČ) za dabigatran ter umerjeni antiXa za zaviralce faktorja Xa, vendar omenjene preiskave še niso povsod dostopne. Zavedati se moramo tudi, da našteti testi ne pokažejo vseh možnih motenj hemostaze pri kritično bolnih, kot sta fibrinoliza in stabilnost krvnega strdka, zato je rezultate vedno treba vrednotiti v sklopu celovite klinične slike bolnika.

Farmakološka tromboprofilaksa pri kritično bolnih

Kritično bolni imajo zaradi nepokretnosti, sistemskega vnetja in disfunkcije organov veliko tveganje za vensko trombembolijo, zato se farmakološka tromboprofilaksa priporoča pri večini bolnikov. Zdravniki moramo rutinsko določiti intenzivnost tromboprofilakse, pri tem pa uravnotežiti preprečevanje trombemboličnih zapletov in tveganje krvavitev. V praksi se pogosto uporabljajo tako nefrakcionirani heparin kot nizkomolekularni heparini, vendar optimalni odmerek zdravil pri kritično bolnih ostaja nejasen, hkrati pa ni trdnih dokazov o koristi prilagajanja odmerka glede na laboratorijske kontrole anti-Xa ali glede na bolnikovo telesno težo. Randomizirane raziskave, ki so primerjale ti dve vrsti heparina, so pokazale primerljivo pogostost hudih krvavitev in manjšo pojavnost pljučne embolije pri uporabi nizkomolekularnega heparina. Večina smernic priporoča, da se pri kritično bolnih za farmakološko tromboprofilakso daje prednost nizkomolekularnim heparinom.

Priprava na invazivni poseg

Pri obravnavi kritično bolnih v enotah za intenzivno zdravljenje se ne moremo izogniti invazivnim posegom. Ob sočasnem jemanju protitrombotičnih zdravil lahko s posegi povzročimo krvavitev, ob morebitni opustitvi zdravil pa se poveča tveganje za trombotične zaplete. Oboje lahko poslabša izid zdravljenja in poveča umrljivost kritično bolnih. Z ustrezno pripravo na poseg zmanjšamo tveganje za zaplete, zato je smiselno upoštevati priporočila in v primeru hemoragičnih zapletov poznati tudi ukrepe za zavoro učinka protitrombotičnih zdravil. V klinični praksi nam je v pomoč razdelitev posegov glede na stopnjo nujnosti in periproceduralno tveganje za krvavitev, upoštevati pa je treba tudi bolnikovo ogroženost za trombembolijo, ki je bila v osnovi povod za uvedbo protitrombotičnih zdravil.

Večino invazivnih posegov lahko opravimo brez prekinitve aspirina, medtem ko se pri DAPT tveganje za krvavitev močno poveča. Manjše posege (npr. plevralno punkcijo) večinoma opravimo brez prekinitve DAPT, pri večjih posegih z zmernim tveganjem (npr. bronhoskopija z biopsijo) ali velikim tveganjem za krvavitev (npr. lumbalna punkcija) pa je smiselna začasna prekinitev zdravljenja z zaviralcem ADP-receptorjev P2Y12. Če je invazivni poseg možno odložiti, se priporoča ukinitev prasugrela 7 dni, klopidogrela 5 dni in tikagrelorja vsaj 3 dni pred posegom. Čas prekinitve lahko optimiziramo z laboratorijskimi preiskavami za oceno trombocitne funkcije. Pri bolnikih z veliko ogroženostjo za trombotični zaplet se lahko v tem času odločimo za premostitev

z intravenskimi antiagregacijskimi zdravili. Eptifibatid je treba uvesti vsaj 72 ur po ukinitvi peroralnih zdravil in ga prekiniti 6 ur pred posegom. Z infuzijo kangrelorja 0,75 μg/kg/min začnemo 2–3 dni po ukinitvi peroralnega zaviralca receptorjev P2Y12 in jo nadaljujemo do 1 ure pred kirurškim posegom, ko infuzijo prekinemo. Antiagregacijska zdravila ponovno uvedemo 6 ur po posegu oziroma glede na doseženo hemostazo. Pri neodložljivih posegih z velikim tveganjem za krvavitev lahko učinek aspirina, klopidogrela in prasugrela zavremo s transfuzijo svežih trombocitov, medtem ko je slednja neučinkovita pri zdravljenju s tikagrelorjem.

Pri bolnikih na parenteralnih antikoagulacijskih zdravilih moramo pri pripravi na poseg upoštevati kratko razpolovno dobo zdravil. Infuzijo nefrakcioniranega heparina ustavimo 4–6 ur pred posegom z velikim ali zmernim tveganjem za krvavitev, po aplikaciji terapevtskega odmerka nizkomolekularnega heparina pa je smiselno počakati vsaj 24 ur. Pri neodložljivih posegih lahko učinek nefrakcioniranega heparina popolnoma zavremo s protamin sulfatom, zavora učinka nizkomolekularnega heparina s protamin sulfatom pa je nepopolna (60–70 %).

Zaviralce vitamina K ukinemo pet dni pred predvidenimi invazivnimi posegi, njihov učinek pa spremljamo z meritvijo INR. Večino posegov lahko opravimo pri INR < 1,5, posege z velikim tveganjem za krvavitev pa šele pri INR < 1,3. Pri večini bolnikov premostitev s parenteralnimi antikoagulanti ni indicirana, zanjo se odločimo le pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za trombembolijo (npr. pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, antifosfolipidnim sindromom ali svežo vensko trombembolijo). Učinek zaviralcev vitamina K lahko zmanjšamo z dodatkom vitamina K, vendar se njegov učinek pokaže šele po 6–12 urah. V primeru nujnih neodložljivih posegov se priporoča sočasna aplikacija koncentrata protrombinskega kompleksa, ki v minutah popravi hemostazo, lahko pa povzroči protrombotično stanje.

Pri zdravljenju z NOAK, ki imajo kratko razpolovno dobo, je prekinitev pred posegom lahko kratka, zato premostitev s parenteralnimi antikoagulacijskimi zdravili ni potrebna. Manjše posege lahko opravimo 12–18 ur po zadnjem odmerku NOAK, pri večjih posegih pa je treba ta čas podaljšati glede na bolnikovo ledvično funkcijo. Pri posegih z zmernim tveganjem za krvavitev in sočasni blagi ledvični okvari z oGF > 50 ml/min naj od zadnjega odmerka mine vsaj 24 ur, pri zmerni ledvični okvari z oGF 30–50 ml/min pa vsaj 48 ur. Pri posegih z velikim tveganjem za krvavitev naj od zadnjega odmerka mine vsaj 48 ur oziroma v primeru dabigatrana in zmerne ledvične okvare vsaj 96 ur. V primeru neodložljivih velikih posegov ali ob nastopu velike krvavitve lahko učinek dabigatrana popolnoma in hitro zavremo z aplikacijo idarucizumaba. Andeksanet alfa je v Sloveniji odobren le za zavoro učinka rivaroksabana ali apiksabana ob pojavu življenjsko ogrožajoče krvavitve, nima pa indikacije za zavoro učinka teh zdravil v sklopu priprave na nujni invazivni poseg in tudi ne za zavoro edoksabana ob nastopu krvavitve. Pomemben zadržek za uporabo andeksaneta alfa je tudi podatek, da so pri njegovi uporabi pogostejši trombembolični zapleti v primerjavi s standardno oskrbo bolnikov s spontano intracerebralno krvavitvijo. V primeru neodložljivih posegov z velikim tveganjem za krvavitev zato priporočamo uporabo koncentrata protrombinskega kompleksa v odmerku 25–50 enot/kg. Če so na voljo specifične laboratorijske metode za merjenje koncentracij NOAK, je pred posegi z velikim tveganjem za krvavitev smiselno opraviti ustrezne preiskave. Natančne vrednosti, pri katerih je izvedba invazivnega posega še varna, niso znane, ocenjuje pa se, da so posegi varni pri izmerjeni koncentraciji zdravil < 30 μg/L. Med velikim posegom oziroma operacijo lahko s trombelastografijo dodatno opredelimo motnjo v hemostazi in z ustrezno korekcijo zmanjšamo izgube krvi in potrebo po nadomestnem zdravljenju s krvnimi pripravki.

Po opravljenem invazivnem posegu je vedno treba razmisliti o ponovni uvedbi protitrombotičnih zdravil. Odločitev o ponovni uvedbi zdravil naj temelji na individualni klinični oceni tveganja za krvavitev in tromboembolijo.

Zaključek

Antiagregacijska in antikoagulacijska zdravila so med najpogosteje uporabljenimi zdravili, s katerimi se srečamo pri obravnavi kritično bolnih. Invazivni posegi ob tem predstavljajo velik izziv, saj se ob njih močno poveča tveganje za hemoragične in hkrati trombembolične zaplete. Z razumevanjem načina delovanja protitrombotičnih zdravil, njihovega vpliva na koagulacijske teste ter upoštevanjem priporočil za pripravo na poseg lahko tudi tej zelo ogroženi skupini bolnikov nudimo varno in učinkovito zdravljenje.

Literatura

1. Kumbhani DJ, Gibson CM, Kinlay S, Peterson ED, Pollak AW, Tamis-Holland JE, et al. Antiplatelet Therapy in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2026 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2026;88:1284-313.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.
3. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022 Oct 14;43(39):3826-3924.
4. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537.
5. Shaw JR, Abdulrehman J, Stella SF, Leontiadis GI, Steffel J, Ntalouka MP, et al. Surgical and procedural bleed risk stratification for anticoagulated patients undergoing planned surgery: guidance from the ISTH SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. J Thromb Haemost. 2026;24:2640-55.
6. Sandner S, Gaudino M, Agewall S, Bonalumi G, Bonaros N, Czerny M, et al. Antithrombotic therapy after coronary artery bypass graft surgery: a Clinical Consensus Statement of the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery, the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2026 May 21;47(20):2419-36.
7. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. Eur J Anaesthesiol. 2024;41:327-50.
8. Vallejo MC, Kennedy LS, Dengler B, Barthol C, Belley-Cote EP, Burns JD, et al. Treatment of Antithrombotic-Associated Intracranial Hemorrhage in Adults: A Focused Guideline Update from the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. Neurocrit Care. 2026 Sep 24. doi: 10.1007/s12028-026-02601-4. Epub ahead of print.
9. Levy JH, Shaw JR, Siegal DM, Callum J, Frere C, Karkouti K, et al. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the ISTH SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. J Thromb Haemost. 2026 Nov;24(11):3853-3864.
10. Kataria S, Juneja D, Singh O. Redefining haemostasis: Role of rotational thromboelastometry in critical care settings. World J Crit Care Med. 2025 Jun 9;14(2):102521.

BOLEZNI DIHAL

ZUNAJBOLNIŠNIČNA PLJUČNICA

Matjaž Jereb

Izvleček

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je akutna okužba pljuč, ki nastane v domačem okolju ali do 48 ur po sprejemu v bolnišnico. Je pomemben vzrok zbolevnosti in umrljivosti. Od 10 do 20 % bolnikov potrebuje bolnišnično zdravljenje, med njimi pa jih od 10 do 20 % sprejmejo na oddelek za intenzivno medicino (OIM). Kljub učinkovitim protimikrobnim zdravilom in sodobnim možnostim podpornega zdravljenja smrtnost ostaja visoka. Enotna definicija hude ZBP ni splošno sprejeta; večina avtorjev jo opredeljuje kot ZBP, ki zahteva intenzivno zdravljenje. Merila za sprejem na OIM se med bolnišnicami razlikujejo, na odločitev pa poleg teže bolezni vplivajo tudi organizacijske razmere in razpoložljivost postelj.

Epidemiologija

Na svetu vsako leto obravnavajo najmanj 200 milijonov bolnikov s pljučnico, ki nastane zunaj bolnišničnega okolja. V Sloveniji ambulantno zdravimo od 20.000 do 30.000 bolnikov z ZBP na leto, zaradi težjega poteka pa jih od 5.000 do 7.000 sprejmemo v bolnišnico. Med hospitaliziranimi bolniki je od 60 do 70 % starejših od 65 let, do 10 % pa jih potrebuje zdravljenje na OIM. Delež hospitalizacij je največji pri predšolskih otrocih, bolnikih s pridruženimi boleznimi in starejših osebah.

Pljučnica je glavni vzrok smrti pri otrocih, mlajših od 5 let. Po statističnih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je pljučnica leta 2015 povzročila 920.136 smrti otrok, pri čemer je bil pnevmokok najpogostejši bakterijski povzročitelj. Incidenca bakterijske ZBP je pri odraslih bolnikih približno 10 na 1.000 prebivalcev na leto. Okoli 40 % jih je starejših od 65 let, v tej skupini se incidenca giblje od 20 do 40 na 1.000 prebivalcev. Velik delež bolnišnično obravnavanih bolnikov s pljučnico je starejših od 80 let. Pri starejših od 75 let je pljučnica kar devetkrat pogostejša kot v starosti od 15 do 44 let in petkrat pogostejša kot pri 44- do 64-letnikih. ZBP je tretja najpogostnejša diagnoza ob sprejemu v bolnišnico. Smrtnost hospitaliziranih bolnikov z ZBP je približno 10 %, pri bolnikih z dihalno odpovedjo, zdravljenih na OIM, pa dosega 20–50 %. Po 65. letu smrtnost strmo narašča. Pojavnost je sezonska in tesno povezana s kroženjem virusov gripe. Razlog za hospitalizacijo ali smrt je lahko neposredna posledica okužbe ali poslabšanja pridružene kronične bolezni. Povzročitelji se prenašajo predvsem kapljično in neposredno, lahko pa tudi posredno prek onesnaženih površin v bolnikovi okolici.

Invazivne okužbe dihal so pogostejše pri majhnih otrocih, starejših odraslih, osebah z imunsko motnjo ali brez vranice, kadilcih, osebah s škodljivim pitjem alkohola ter bolnikih s kroničnimi boleznimi pljuč, srca, ledvic ali jeter in s sladkorno boleznijo.

Etiologija in patofiziološke osnove

Streptococcus pneumoniae je najpogostejši povzročitelj hude bakterijske ZBP. Pri 20–25 % bolnikov s pnevmokokno pljučnico bakterije osamimo iz krvi. Bakteriemična pljučnica praviloma poteka težje in je povezana z večjo smrtnostjo. Pri približno 5 % bolnikov se okužba zaplete z

empiemom zaradi neposrednega širjenja iz pljučnega tkiva v plevralni prostor ali hematogenega razsoja. Najpomembnejši virulenčni dejavnik *S. pneumoniae* je polisaharidna kapsula, na podlagi katere pnevmokoke razvrščamo v približno 100 serotipov. Približno 20–25 prevladujočih serotipov povzroča večino primerov invazivne bolezni. Serotipsko specifična protitelesa proti kapsularnemu polisaharidu skupaj s komplementom omogočajo opsonizacijo, fagocitozo in odstranjevanje bakterij. Nekatera protitelesa navzkrižno reagirajo s sorodnimi kapsularnimi antigeni in lahko zagotovijo dodatno zaščito.

Težji potek ZBP lahko povzročijo tudi *Legionella pneumophila, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae* in *Pseudomonas aeruginosa*; redkeje drugi po Gramu negativni enterični bacili, anaerobne bakterije, atipične bakterije (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*) in respiratorni virusi, zlasti virus gripe, respiratorni sincicijski virus, virus parainfluence in virus varicella-zoster. Med pandemijo covida-19 je bil SARS-CoV-2 pogost vzrok ZBP, dihalne odpovedi in sprejema na OIM. Danes covid-19 ogroža predvsem bolnike z izrazito imunsko motnjo.

Bakterijska okužba spodnjih dihal je običajno posledica aspiracij z bakterijami poseljenih ustnožrelnih izločkov, zlasti med spanjem ali ob moteni zavesti. Prenos okužbe iz oddaljenega vnetnega žarišča po krvi, aerogena okužba z inhalacijo ali neposrednim vdorom mikroorganizmov skozi rano predrtega prsnega koša so redkejše možnosti. Razvoj in potek pljučnice krojijo mikroorganizmi (glede na koncentracijo in virulentnost), ki vstopajo v spodnje dele dihal, ter obrambni mehanizmi (mehanski in imunski), ki posameznika ščitijo pred okužbo. Spodnja dihala imajo razvit izredno zapleten obrambni sistem za vzdrževanje sterilnega okolja. Predvsem je pomembna mehanična obramba, ki jo opravljajo refleks poklopca, refleks glasilk, kašelj in mukociliarni epitel. Bakterije, ki premagajo prvo linijo mehanske obrambe, se prilepijo na sluznično površino sapničnobronhialnega vejevja. Sledi faza imunske obrambe, v kateri najpomembnejšo vlogo igrajo imunoglobulini, komplement, proteolitični encimi, nevtrofilci in alveolarni makrofagi. Alveolarni makrofagi fagocitirajo mikroorganizme, delujejo pa tudi kot posrednik vnetja in s sproščanjem provnetnih citokinov aktivirajo sistemski imunski odziv. Z raziskavami na živalih so dokazali, da so alveolarni makrofagi kot najpomembnejši nosilci imunske obrambe sposobni odstraniti do 10^5 CFU/ml bakterij, kot je *S. aureus*. Koncentracija bakterij 10^7 CFU/ml ali več kljub gostiteljevi normalni obrambi običajno povzroči aktualno okužbo. Pri tem pa ni jasno, ali na hujši potek pljučnice odločilno vplivajo koncentracija in virulenca bakterij ali okrnjena bolnikova imunska obramba. Vdor bakterij v pljučno tkivo sproži lokalni vnetni odziv, ki mu lahko sledi razširitev vnetja po pljučih in razsoj v kri. Klinična slika je v prvem delu blaga z minimalnimi radiološkimi spremembami, po razširitvi vnetja pa se lahko razvije septični šok z obsežnimi vnetnimi spremembami na rentgenski sliki pljuč. Obsežno vnetje pljučnega tkiva povzroči nesorazmerje med ventilacijo in perfuzijo, hipoksemijo ter akutno dihalno odpoved; v najtežjih primerih je potrebno mehansko predihavanje (MP).

Pomemben dejavnik tveganja za bakterijsko ZBP je predhodna okužba z virusom gripe, ki vpliva na fiziologijo pljuč, poslabša mukociliarni očistek in oslabi imunski odziv gostitelja. Smrtnost zaradi gripe običajno znaša manj kot 0,1 %, ob zapletih pa je pomembno višja. Sekundarne bakterijske okužbe dihal so pomemben vzrok sprejema v bolnišnico, na OIM in smrti. Ocenjujejo, da je 25 % smrti pri bolnikih z gripo povezanih s sočasno bakterijsko okužbo. Predhodna virusna okužba dihal olajša bakterijsko poselitev sluznične površine dihal in vstop bakterij v celice. Nevraminidazna virusna bodica (NA) virusa influence neposredno razgrajuje sialično kislino iz virusne ovojnice in s površine epitelnih celic v dihalnih poteh. NA na eni strani prepreči zlepljenje virusa in omogoči izstop virusa iz okuženih celic, na drugi strani pa izpostavi receptorje gostiteljskih celic, na katere se vežejo patogene bakterije. Imunski odziv gostitelja na virusno okužbo poveča izražanje nekaterih molekul receptorjev na epiteliju, ki jih bakterije lahko uporabljajo za vezavo. Dokazali so povečano prisotnost receptorja za faktor aktivacije trombocitov (angl. *platelet activating factor,*

PAF), ki ga nekatere bakterije (*S. pneumoniae*) lahko uporabijo za pritrditev in poselitev. Receptor PAF olajša tudi prehod/širjenje bakterij v kri in je dejavnik tveganja za invazivno bolezen.

Klinična slika

Na okužbo spodnjih dihal pomislimo pri bolniku s kašljem in vsaj enim dodatnim znakom: gnojnim izmečkom, dispnejo, plevritično bolečino v prsnem košu ali fizikalnimi znaki prizadetosti pljučnega parenhima. Pri starejših je klinična slika pogosto neznačilna. Vročina in produktivni kašelj sta lahko odsotna; v ospredju so zmedenost, omotica, zmanjšan apetit in vnos tekočine, slabša odzivnost ali poslabšanje osnovne kronične bolezni. Zgodnji znak okužbe je lahko le nepojasnjena tahipneja ali tahikardija.

Resnost bolezni in tveganje za neugoden izid ocenjujemo s prognostičnimi lestvicami. Najpogosteje uporabljamo indeks resnosti pljučnice (Pneumonia Severity Index, PSI) in lestvico CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age ≥ 65 years). PSI vključuje 20 spremenljivk in je razmeroma zapleten. Pri starejših bolnikih s kroničnimi boleznimi lahko preceni potrebo po hospitalizaciji. CURB-65 je preprostejši in upošteva zmedenost, koncentracijo sečnine > 7 mmol/L, frekvenco dihanja ≥ 30/min, sistolični krvni tlak < 90 mm Hg ali diastolični krvni tlak ≤ 60 mm Hg ter starost ≥ 65 let. Neposreden sprejem na OIM potrebujejo bolniki s septičnim šokom ali akutno dihalno odpovedjo. Na odločitev vplivajo tudi klinična, laboratorijska in radiološka merila iz preglednice 1. Prisotnost najmanj treh pomožnih meril napoveduje hud potek in praviloma zahteva intenzivno spremljanje oziroma zdravljenje.

Preglednica 1. *Merila za hudo zunajbolnišnično pljučnico*

Pomožna merila pri sprejemu
• frekvenca dihanja $\geq$ 30/min
• razmerje PaO2/FiO2 $\leq$ 33 kPa
• prizadetost več pljučnih režnjev
• zmedenost
• sečnina $\geq$ 7,1 mmol/l
• levkociti < 4 x 10^9/l
• trombociti < 100 x 10^9/l
• telesna temperatura < 36 °C
• hipotenzija s potrebo po tekočinskem oživljanju
Glavna merila pri sprejemu ali med boleznijo
• dihalna odpoved s potrebo po mehanskem predihavanju (invazivnem ali neinvazivnem)
• septični šok s potrebo po vazoaktivnih zdravilih

Diagnoza, diferencialna diagnoza in prognoza

Diagnoza pljučnice temelji na anamnezi, kliničnem pregledu in slikovni diagnostiki. Povzročitelja opredeljujemo z mikrobiološkimi preiskavami, pri presoji pa pomagajo tudi biomarkerji. Z mikroorganizmom povezani biomarkerji so specifični antigeni ali deli genoma, ki jih dokazujemo v različnih bioloških vzorcih in lahko usmerjajo izbiro protimikrobnega zdravljenja. Biomarkerji odziva gostitelja so nespecifične beljakovine v krvi ali izločkih dihal; uporabljamo jih kot podporo pri presoji bakterijske etiologije, oceni prognoze in spremljanju odziva na zdravljenje.

Levkocitoza ali levkopenija, nevtrofilija s pomikom v levo in zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) govorijo v prid bakterijski okužbi. Pri zdravih je koncentracija CRP praviloma < 5 mg/L; ob vnetju se lahko podvoji približno vsakih osem ur in doseže vrh v 36–50 urah. Ker CRP ni specifičen, so lahko visoke vrednosti prisotne tudi pri virusnih okužbah, sistemskih boleznih veziva, malignomih, po večji poškodbi ali operaciji. Neustrezen porast CRP je lahko posledica jetrne ciroze ali znižane koncentracije serumskih beljakovin. Rezultati raziskav kažejo, da je koncentracija CRP pri bolnikih s tipično bakterijsko pljučnico (najpogosteje *S. pneumoniae*) večja kot pri bolnikih z atipično ali virusno pljučnico. Med povzročitelji atipične pljučnice je koncentracija CRP pri bolnikih z legionelozo običajno večja.

Prokalcitonin (PCT) je za bakterijsko okužbo praviloma bolj specifičen kot CRP, vendar lahko poraste tudi pri nekaterih virusnih okužbah, sistemskih vnetnih in avtoimunskih boleznih, poškodbah ali po obsežnih operacijah. Najvišjo vrednost doseže približno šest ur po dražljaju, razpolovni čas pa je 22–35 ur. Jetrna okvara njegove koncentracije praviloma ne spremeni, pri ledvični okvari pa so vrednosti lahko višje. Nizka začetna koncentracija PCT ne izključuje pljučnice in sama po sebi ne sme biti razlog za opustitev začetnega antibiotičnega zdravljenja pri klinično in radiološko potrjeni ZBP. Višje ter vztrajno povišane vrednosti so lahko povezane s težjim potekom in slabšo prognozo.

Z rentgenskim slikanjem pljuč opredelimo morfološke spremembe v pljučnem parenhimu ter nadziramo napredovanje bolezni in morebitne dodatne zaplete. Rentgenska preiskava je pomembna, ker omogoča ločevati druge vzroke prizadetosti pljuč od okužbe. Ultrazvočna preiskava pljuč (UZ pljuč) ima pomembno mesto v začetni in obposteljni slikovni diagnostiki ZBP. Pri odraslih s sumom na ZBP je lahko sprejemljiva diagnostična alternativa rentgenskemu slikanju prsnega koša v okoljih, kjer so na voljo ustrezno usposobljeni izvajalci; priporočilo je pogojno in temelji na dokazih nizke kakovosti. UZ pljuč je uporaben za prikaz perifernih, s plevro povezanih konsolidacij, dinamičnih zračnih bronhogramov in plevralnega izliva ter omogoča ponavljajoče spremljanje brez ionizirajočega sevanja. Negativen izvid ZBP ne izključuje, predvsem kadar je žarišče centralno in ne sega do plevre. Preiskava je odvisna od izvajalčevega znanja, telesne konstitucije in dostopnosti prsne stene, zato mora biti vključena v klinično presojo in po potrebi dopolnjena z rentgenskim slikanjem ali računalniško tomografijo.

Povzročitelja pljučnice lahko osamimo iz izpljunka, vzorca, odvzetega z aspiratom iz sapnice, ali vzorcev, odvzetih z invazivnimi diagnostičnimi metodami. Predvsem izločki iz zgornjih dihal pogosto niso reprezentativni, saj so lahko lažno negativni ali zaradi lokalne poselitve z bakterijami lažno pozitivni. Med invazivnimi diagnostičnimi metodami se pri kritično bolnih najpogosteje odločamo za bronhoskopijo z bronhoalveolarno lavažo (BAL), pa še to običajno pri bolnikih z ZBP in okrnjeno imunostjo. Pomembno je, da endoskopsko odvzete vzorce kvantitativno kultiviramo. Za diagnozo je pomembna količina osamljenih mikroorganizmov ($\geq 10^4$/ml pri BAL). Ključnega pomena pri načrtovanju endoskopske diagnostike je 24-urna dostopnost preiskave, saj predhodno antibiotično zdravljenje značilno zmanjša verjetnost osamitve povzročitelja. Zanesljiva diagnoza temelji na osamitvi povzročitelja iz krvi, plevralne tekočine ali likvorja, ob sočasnem dokazu radioloških sprememb v pljučnem parenhimu in prisotnosti z diagnozo skladnih kliničnih znakov pljučnice.

Serološke preiskave uporabljamo redkeje, saj pogosto omogočajo le retrospektivno diagnozo in so pomembnejše za epidemiološko spremljanje. Atipične bakterije in viruse dokazujemo z molekularnimi metodami. Dokaz legionelne pljučnice je prisotnost specifičnega antigena v seču. Test je specifičen za dokaz okužbe z *L. pneumophila* tip 1, ki je vzrok pljučnice v približno 90 %. Občutljivost testa je od 70 do 100 % in specifičnost od 95 do 100 %. Antigen dokažemo v seču v treh dneh po začetku bolezni in je lahko v zgodnjem poteku okužbe še lažno negativen. Pri bolnikih z obsežno legionelno pljučnico in težjim potekom je specifični antigen v urinu lahko prisoten

še več tednov ali mesecev. Pozitiven izvid lahko pomembno usmeri protimikrobno zdravljenje in je del diagnostike hude ZBP.

Pnevmokokni antigen v seču ima omejeno občutljivost in visoko specifičnost (občutljivost 50–80 %, specifičnost > 90 %). Test je pri nosilcih *S. pneumoniae* v nosno-žrelnem prostoru lahko lažno pozitiven. Tudi po cepljenju je lahko antigenski test lažno pozitiven še pet dni. Po pnevmokokni okužbi ostane pozitiven več tednov, pri 35 % bolnikov je pozitiven še dva meseca, pri 17 % štiri mesece in pri 6 % bolnikov več kot šest mesecev. Pri otrocih zaradi visokega deleža »nosilcev« test ni uporaben. Tudi pri kritično bolnih je njegova klinična uporaba vprašljiva, saj pozitiven izvid pri tej skupini bolnikov ne vpliva na izbiro antibiotika ali na spremembo izkustveno predpisanega protimikrobnega zdravila.

Podobno klinično in radiološko sliko lahko povzročijo srčno popuščanje, pljučna embolija, imunski ali postinfekcijski vnetni zapleti, toksični učinki zdravil, inhalacijska poškodba, karcinomatoza pljuč, vaskulitisi in druge bolezni.

Na potek vplivajo starost, dedni dejavniki, pridružene kronične bolezni ter pravočasnost in ustreznost začetnega protimikrobnega zdravljenja. Z večjo smrtnostjo so povezani moški spol, sladkorna bolezen, malignom, bolezni osrednjega živčevja, tahipneja, hipotenzija, hipotermija, levkopenija, bakteriemija in multilobarna prizadetost. Smrtnost hospitaliziranih bolnikov z ZBP v različnih raziskavah znaša od 2 do 30 %, pri bolnikih, sprejetih na OIM, pa 20–53 %.

Zdravljenje

Priporočila za antibiotično zdravljenje bakterijske ZBP se med okolji razlikujejo. Na izbiro protimikrobnih zdravil odločilno vplivajo lokalni epidemiološki podatki in odpornost bakterij proti posameznim antibiotikom. Za bolnika s pljučnico, sprejetega na OIM, je pomembno, da z izbranim antibiotikom izkustveno pokrijemo *S. pneumoniae*, tudi seve, odporne proti penicilinu, *Legionello spp*. in na Gramu negativne bakterije. Če okužba s *Ps. aeruginosa* ni verjetna (pri bolniku, ki predhodno ni bil zdravljen v bolnišnici, ni prejemal antibiotikov, nima kroničnih pljučnih bolezni niti po Gramu negativnih bakterij v neposrednem razmazu izločkov iz dihal), zdravljenje izkustveno začnemo s kombinacijo betalaktamskega antibiotika (z dobrim učinkom na pnevmokoke) in makrolida; alternativa je kombinacija betalaktama in respiratornega fluorokinolona. Zdravljenje vedno začnemo s parenteralno obliko zdravila, ki jo po kliničnem izboljšanju lahko zamenjamo za peroralno obliko. Merila kliničnega izboljšanja prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. *Merila klinične stabilnosti*

• telesna temperatura ≤ 37,8 °C
• frekvenca srca ≤ 100/min
• frekvenca dihanja < 24/min
• sistolični krvni tlak ≥ 90 mm Hg
• nasičenost arterijske krvi s kisikom ≥ 90 % ali pO_2 ≥ 60 mm Hg na sobnem zraku
• možnost uživanja zdravil v peroralni obliki
• normalen mentalni status

Že enkraten odmerek ustreznega antibiotika v 24 urah pomembno zmanjša količino vseh bakterij, ki najpogosteje povzročajo ZBP. Hujši potek in večja umrljivost sta povezana s prepoznim začetkom zdravljenja ali neustrezno izbiro antibiotika. Pri večini odraslih z nezapleteno ZBP naj zdravljenje traja najmanj pet dni; pred ukinitvijo mora biti bolnik 48–72 ur brez vro-

čine in klinično stabilen. Zdravljenje podaljšamo ob neustreznem začetnem kritju, počasnem odzivu ali zapletih, kot so bakteriemija z oddaljenim žariščem, endokarditis, meningitis ali empiem.

V skladu z zadnjimi spoznanji in obstoječo literaturo bolnike z izpolnjenimi merili hude ZBP adjuvantno zdravimo z glukokortikoidi. Z adjuvantnim zdravljenjem začnemo čim prej oziroma v 24 urah po prepoznanih vključitvenih kriterijih in preverjenih izključitvenih dejavnikih. Po odvzemu kužnin in uvedbi protimikrobnega zdravljenja uvedemo hidrokortizon v odmerku 200 mg/24 ur intravensko v kontinuirani infuziji. Četrti dan ocenimo klinično stanje in v primeru izboljšanja (spontano dihanje in ocena po točkovniku SOFA (angl. Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) enaka ali nižja kot ob začetku zdravljenja in PaO2/FiO2 > 26 kPa) zdravljenje s hidrokortizonom prekinemo, sicer zdravljenje nadaljujemo skupno sedem dni.

Preprečevanje

Pnevmokokne okužbe učinkovito preprečujemo s cepljenjem. Na voljo so polisaharidno cepivo PPV23 in več konjugiranih cepiv (PCV), ki so praviloma bolj imunogena. Polisaharidna cepiva niso imunogena pri otrocih, mlajših od dveh let. Aktivirajo B limfocite, ne generirajo pa T celic pomagalk in ne inducirajo dolgotrajnega imunskega spomina. Imajo zelo omejen vpliv na nosnožrelno klicenoštvo. Na drugi strani so konjugirana cepiva imunogena tudi pri mlajših od dveh let, generirajo imunski odziv, odvisen od T celic pomagalk, in dolgotrajni imunski spomin ter sprožijo močnejši in dolgotrajnejši sekundarni imunski odziv. Pomembno vplivajo in zmanjšajo tudi bacilonoštvo pnevmokokov na sluznični površini zgornjih dihal. V Sloveniji smo leta 2015 uvedli redno cepljenje otrok s PCV10 in ga leta 2019 zamenjali s PCV13. Cepljenje je priporočeno otrokom od treh mesecev do petega leta starosti. Od decembra 2024 imamo v Sloveniji cepivo PCV20, ki vsebuje polisaharidne antigene 20 pogostih serotipov, od septembra 2026 pa cepivo PCV21 z drugačnim pokritjem serotipov. Otroke danes cepimo s PCV20, cepljenje se izvaja v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ). Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam se priporoča tudi vsem otrokom, starejšim od pet let, in odraslim z dejavniki tveganja (kronične bolezni, po splenektomiji, z likvorno fistulo, polževim vsadkom in imunsko motnjo) ter vsem starejšim od 65 let. Cepimo jih s PCV20 in cepljenje gre v breme OZZ. Cepljenje s PCV21 je samoplačniško. Tudi za zdrave osebe, stare od 5 do 64 let, je cepljenje s PCV20 ali PCV21 samoplačniško.

Cepljenje proti gripi zmanjšuje tveganje za težji potek gripe in posredno tudi možnost sekundarne bakterijske pljučnice. Ne zagotavlja popolne zaščite pred okužbo, zmanjšuje pa tveganje za hospitalizacijo, zdravljenje na OIM in smrt.

Zaključek

ZBP je pomemben vzrok zbolevnosti in umrljivosti ter razmeroma pogost vzrok dihalne odpovedi ali hemodinamske nestabilnosti, ki zahtevata zdravljenje na OIM. Pravočasna diagnoza, ustrezno protimikrobno in podporno zdravljenje ter zgodnje prepoznavanje hudega poteka pomembno vplivajo na pojav zapletov in prognozo. Odločitev o sprejemu na OIM mora biti strokovno utemeljena in pravočasna. Cepljenje proti pnevmokoku in gripi pomembno prispeva k zmanjšanju pojavnosti bolezni, hospitalizacij in smrti.

Literatura

1. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, Hutton P, Gordon AC, Rello J, et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. Crit Care. 2014;18:R58.
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:e45–e67.
3. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243–250.
4. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58:377–382.
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 2:S27–S72.
6. Chaudhuri D, Nei AM, Rochwerg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, et al. 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2024;52:e219–e233.
7. Sgrulletti M, Mastrototaro MF, Beni A, Mantuano G, Costagliola G, Santilli V, et al. Toward universal protection: a comprehensive review of pneumococcal disease, emerging vaccination challenges and future perspectives. Vaccines. 2025;13:1237.
8. Jones BE, Ramirez JA, Oren E, Soni NJ, Sullivan LR, Restrepo MI, et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2026;212:24–44.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia: diagnosis and management. NICE guideline NG250. 2025.

AKUTNO POSLABŠANJE ASTME IN ZDRAVLJENJE V ENOTI INTENZIVNE MEDICINE

Vladimir Dimitrić

Povzetek

Akutno življenjsko ogrožajoče poslabšanje astme je potencialno reverzibilno stanje, vendar lahko zaradi izrazite bronhialne obstrukcije, dinamične hiperinflacije in utrujenosti dihalnih mišic hitro napreduje v ventilacijsko odpoved. Bolniki, pri katerih se stanje kljub začetnemu zdravljenju ne izboljšuje in imajo naraščajoče dihalno delo, motnjo zavesti, hipoksemijo, progresivno hiperkapnijo ali acidozo, potrebujejo zdravljenje v enoti intenzivne medicine (EIM). Farmakološko zdravljenje temelji na intenzivni bronhodilatatorni terapiji, sistemskih kortikosteroidih, nadzorovani oksigenoterapiji in po potrebi intravenskem magnezijevem sulfatu. Neinvazivna ventilacija (NIV) se lahko poskusi pri skrbno izbranih bolnikih, vendar ne sme odložiti intubacije. Pri invazivni mehanski ventilaciji je glavni cilj omejiti dinamično hiperinflacijo in intrinzični pozitivni tlak ob koncu izdiha (PEEPi oziroma avto-PEEP), ne normalizirati parcialnega tlaka ogljikovega dioksida v arterijski krvi ($PaCO_2$).

Akutno hudo poslabšanje astme kot intenzivistično stanje

Pri akutnem poslabšanju astme, ki se ne odzove zadovoljivo na začetno standardno zdravljenje, obstaja nevarnost razvoja respiratorne odpovedi. V intenzivistični obravnavi ni najpomembnejše natančno razvrščanje poslabšanja po spirometričnih kriterijih, temveč pravočasna prepoznava bolnika, ki se klinično slabša in izgublja sposobnost kompenzacije.

Alarmantni znaki so izrazito povečano dihalno delo, uporaba pomožnih dihalnih mišic, nezmožnost govorjenja zaradi dispneje, izčrpanost, zmanjševanje frekvence dihanja pri predhodno tahipnoičnem bolniku, motnja zavesti, cianoza, izrazito oslabljen dihalni šum oziroma »tih prsni koš«, hemodinamska nestabilnost in slab odziv na intenzivno začetno zdravljenje. Normalen ali naraščajoč $PaCO_2$ pri bolniku, ki je bil sprva izrazito tahipnoičen, je lahko znak zmanjševanja alveolarne ventilacije in utrujenosti dihalnih mišic ter zato neugoden znak. Pri vsakem bolniku, pri katerem razmišljamo o sprejemu v EIM, je potrebna analiza arterijske krvi z oceno pH, $PaCO_2$ in parcialnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2). Pomembnejši od ene same vrednosti je trend. Progresivna hiperkapnija in respiracijska acidoza ob vztrajajočem velikem dihalnem delu kažeta na napredovanje ventilacijske odpovedi. Sočasno moramo izključiti pomembne diferencialne diagnoze in zaplete, predvsem pnevmotoraks, pljučnico, anafilaksijo, aspiracijo, pljučno embolijo in zaporo zgornjih dihal.

Patofiziologija

Pri hudi astmi bronhokonstrikcija, edem sluznice in povečano nastajanje sluzi izrazito povečajo upor v dihalnih poteh. Ker je omejitev pretoka najizrazitejša med izdihom, se ekspirij podaljša. Pri tahipneji se naslednji vdih začne, še preden se je predhodni izdih zaključil, zato nastaneta ujetje zraka in dinamična hiperinflacija.

Povečan volumen pljuč ob koncu izdiha povzroči nastanek intrinzičnega pozitivnega tlaka ob koncu izdiha (PEEPi oziroma avto-PEEP). Diafragma je sploščena in deluje v mehansko neugodnem položaju, bolnik pa mora ob vsakem vdihu najprej premagati PEEPi. Dihalno delo hitro naraste, poveča se ventilacija mrtvega prostora, nastopijo utrujenost dihalnih mišic, hiperkapnija in respiracijska acidoza.

Dinamična hiperinflacija ima pomembne hemodinamske posledice. Visok intratorakalni tlak zmanjša venski priliv in polnitev desnega prekata ter lahko povzroči izrazito hipotenzijo.

Zdravljenje v EIM

Bronhodilatatorno zdravljenje nadaljujemo intenzivno tudi po sprejemu v EIM. Osnova je inhalacijski kratkodelujoči agonist receptorjev beta-2, praviloma salbutamol, v ponavljajočih odmerkih oziroma pri zelo hudi obstrukciji kontinuirano. Pri hudem poslabšanju dodamo kratkodelujoči antiholinergik ipratropij. Pri intubiranem bolniku bronhodilatator apliciramo prek ustreznega vmesnika v inspiratorni krak ventilatorja, pri čemer je pomembna pravilna tehnika aplikacije.

Sistemske kortikosteroide uvedemo zgodaj. Pri odraslih GINA 2026 (angl. Global Strategy for Asthma) praviloma priporoča ekvivalent prednizolona do 50 mg dnevno za 5–7 dni. Sama intubacija ni razlog za avtomatično podaljšanje zdravljenja ali uporabo zelo visokih odmerkov. Pri bolniku, ki je po 5–7 dneh še vedno mehansko ventiliran zaradi vztrajajoče bronhialne obstrukcije, trajanje zdravljenja individualno podaljšamo glede na klinični potek. Rutinsko določanje fiksnega 10- ali 14-dnevnega režima samo zaradi intubacije ni utemeljeno.

Pri nezadostnem odzivu na intenzivno začetno bronhodilatatorno zdravljenje uporabimo intravenski magnezijev sulfat v enkratnem odmerku 2 g intravensko v 20 minutah. Adrenalin ni rutinsko zdravilo za astmo in ima pomembno mesto predvsem pri sočasni anafilaksiji. Antibiotiki niso indicirani brez utemeljenega suma na bakterijsko okužbo. Kisik titriramo glede na oksigenacijo.

Neinvazivna dihalna podpora

Dokazi za uporabo neinvazivne ventilacije (NIV) pri akutni hudi astmi so manj trdni kot pri akutnem poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni. Novejši sistematični pregled kaže možnost zmanjšanja potrebe po intubaciji in hitrejšega kliničnega izboljšanja, vendar je kakovost dokazov nizka do zelo nizka. NIV lahko zato poskusimo pri izbranem, sodelujočem, hemodinamsko stabilnem bolniku brez pomembne motnje zavesti, pri katerem ni neposredne indikacije za intubacijo. Poskus mora potekati v EIM z možnostjo takojšnje intubacije in ob zelo tesnem kliničnem nadzoru.

Visokopretočna nosna oksigenoterapija (angl. HFNO, high-flow nasal oxygen) lahko izboljša oksigenacijo in zmanjša občutek dispneje, vendar ni dokazano zdravljenje napredujoče ventilacijske odpovedi pri asmatskem statusu. Niti NIV niti HFNO ne smeta odložiti intubacije pri bolniku, ki se klinično slabša.

Intubacija

Odločitev za intubacijo je predvsem klinična in ne temelji na eni sami vrednosti $PaCO_2$ ali pH. Glavne indikacije so respiratorni ali kardiorespiratorni zastoj, napredujoča motnja zavesti, izčrpanost z nezmožnostjo vzdrževanja zadostne ventilacije, refraktorna hipoksemija, hemodinamska nestabilnost ter progresivna hiperkapnija in acidoza ob neuspehu maksimalnega zdravljenja.

Intubacija bolnika s hudim poslabšanjem astme je poseg z velikim tveganjem. Zaradi hipovolemije, vazodilatacijskega učinka zdravil za indukcijo, izrazite dinamične hiperinflacije in prehoda na ventilacijo s pozitivnim tlakom lahko po intubaciji nastopi huda hipotenzija ali celo cirkulatorni zastoj. Pred posegom je treba optimizirati oksigenacijo in hemodinamiko, zagotoviti ustrezen žilni pristop ter pripraviti vazopresor za takojšnjo uporabo. Ob hipovolemiji je smiselno previdno nadomeščanje tekočin glede na hemodinamsko stanje bolnika. Pri intubaciji in začetni ventilaciji moramo upoštevati zmanjšan venski priliv zaradi pozitivnega intratorakalnega tlaka in dinamične hiperinflacije. Izbira indukcijskega zdravila mora temeljiti predvsem na hemodinamskem stanju bolnika.

Invazivna mehanska ventilacija

Glavni cilj invazivne mehanske ventilacije pri akutni hudi astmi je preprečiti dodatno dinamično hiperinflacijo. Normalizacija $PaCO_2$ ni primarni cilj in poskus doseganja normokapnije z veliko minutno ventilacijo je lahko nevaren. Previsoka frekvenca dihanja skrajša ekspiratorni čas, poveča ujetje zraka, PEEPi, alveolarne tlake ter tveganje za barotravmo in hemodinamski kolaps. Dihalni volumen (angl. VT, tidal volume) praviloma nastavimo približno 6–8 ml/kg predvidene telesne mase, frekvenco dihanja približno 8–12/min in visok inspiratorni pretok, pogosto 60–100 l/min. Inspirij naj bo kratek, ekspirij pa čim daljši; razmerje med inspirijem in ekspirijem je pogosto 1: 3 do 1: 5 ali daljše. Najpomembnejši ukrep za zmanjšanje hiperinflacije je običajno zmanjšanje frekvence dihanja.

Redno spremljamo tlak platoja (Pplat), ki bolje od maksimalnega inspiratornega tlaka odraža alveolarni tlak. Visok maksimalni tlak je pri astmi pogosto posledica izrazito povečanega upora v dihalnih poteh in sam po sebi ne pomeni nujno nevarne alveolarne distenzije. Praviloma poskušamo vzdrževati Pplat pod 30 cm H_2O. Zunanji pozitivni tlak ob koncu izdiha (angl. PEEP, positive end-expiratory pressure) uporabljamo previdno in ga individualno prilagajamo, saj lahko prevelik zunanji PEEP dodatno poveča hiperinflacijo.

Zmanjšanje minutne ventilacije povzroči hiperkapnijo. Permisivna hiperkapnija je zato pričakovan del varne ventilacijske strategije. Pomembnejša od absolutne vrednosti $PaCO_2$ sta klinična toleranca in pH. Pri hemodinamsko stabilnem bolniku brez posebnih kontraindikacij lahko sprejmemo zmerno respiracijsko acidozo, pogosto s pH nad približno 7,20–7,25, če s tem zmanjšamo nevarno hiperinflacijo. Cilj je varna ventilacija, dokler bronhialna obstrukcija ne izzveni, ne hitro popravljanje krvnih plinov.

Sedacija, relaksacija in nenadno poslabšanje

V zgodnji fazi invazivne ventilacije je pogosto potrebna globlja analgosedacija, saj spontani visok dihalni nagon in asinhronija z ventilatorjem povečujeta minutno ventilacijo in hiperinflacijo. Nevromišična blokada ni rutinska terapija; uporabimo jo, kadar kljub ustrezni sedaciji ni mogoče zagotoviti varne ventilacije ali ob izraziti asinhroniji. Trajanje naj bo čim krajše zaradi tveganja za mišično oslabelost, zlasti ob sočasni uporabi sistemskih kortikosteroidov.

Ob nenadni hipotenziji ali desaturaciji pri ventiliranem astmatiku moramo takoj pomisliti na izrazito dinamično hiperinflacijo, tenzijski pnevmotoraks, zaporo endotrahealnega tubusa ali drugo akutno mehansko težavo. Pri sumu na kritično hiperinflacijo lahko začasni odklop od ventilatorja in omogočanje popolnega pasivnega izdiha hitro zmanjšata intratorakalni tlak in izboljšata venski priliv. Hkrati je treba nemudoma izključiti pnevmotoraks in preveriti prehodnost dihalne poti.

Refraktorna astma

Pri redkih bolnikih ostane ventilacija kljub optimalni bronhodilatatorni terapiji, sistemskim kortikosteroidom, ustrezni sedaciji in ventilacijski strategiji nevarna. Bronhoskopija ni rutinska preiskava pri asmatskem statusu, lahko pa je smiselna pri sumu na pomembno zaporo dihal s čepi sluzi oziroma pri lobarni ali segmentni atelektazi.

Pri refraktorni hiperkapnični respiracijski odpovedi, pri kateri zaradi izrazite hiperinflacije, nevarnih tlakov, barotravme ali hude acidoze ni več mogoče zagotoviti varne konvencionalne ventilacije, je pri izbranem bolniku v izkušenem centru možna venovenska zunajtelesna membranska oksigenacija kot premostitveno zdravljenje do izboljšanja bronhialne obstrukcije.

Zaključek

Akutno hudo poslabšanje astme v EIM zahteva predvsem pravočasno prepoznavo ventilacijske odpovedi in dobro razumevanje obstruktivne respiratorne mehanike. Pri kandidatu za intenzivno zdravljenje je analiza arterijske krvi obvezni del ocene, odločitev za intubacijo pa ostaja predvsem klinična. Pri mehansko ventiliranem bolniku je najpomembnejše omejevanje dinamične hiperinflacije: nizka frekvenca dihanja, majhen dihalni volumen, kratek inspirij, dolg ekspirij in dopuščanje hiperkapnije so pomembnejši od normalizacije $PaCO_2$. Po skoraj smrtnem poslabšanju je potrebna sistematična nadaljnja obravnava, ki vključuje optimizacijo protivnetnega zdravljenja, pri izbranih bolnikih pa tudi fenotipizacijo težke astme in uvedbo biološkega zdravljenja.

Literatura

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2026 update. GINA; 2026.
2. Mein SA, Ferrera MC. Management of Asthma and COPD Exacerbations in Adults in the ICU. CHEST Crit Care. 2025;3(1):100107.
3. Gayen S, Dachert S, Lashari BH, et al. Critical Care Management of Severe Asthma Exacerbations. J Clin Med. 2024;13(3):859.
4. Abedi P, Chupp G, Wilson G, Zaeh S, Chichra A. Acute Severe Asthma in the Intensive Care Unit: From Bronchodilators to Extracorporeal Membrane Oxygenation. J Intensive Care Med. 2026. Online ahead of print.
5. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Diagnosis and Management. GINA Severe Asthma Guide. 2026.

AKUTNO POSLABŠANJE KOPB IN ZDRAVLJENJE V ENOTI INTENZIVNE MEDICINE

Vladimir Dimitrić

Povzetek

Akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni (AEKOPB) je pomemben dogodek v naravnem poteku bolezni. Pri najtežje prizadetih bolnikih se razvije akutna oziroma akutna respiratorna odpoved, nacepljena na kronično, ki zahteva zdravljenje v enoti intenzivne medicine (EIM). Ključni patofiziološki mehanizem je povečana ekspiratorna omejitev pretoka z nastankom dinamične hiperinflacije in intrinzičnega pozitivnega tlaka ob koncu izdiha (angl. intrinsic PEEP oziroma avto-PEEP), kar povečuje dihalno delo ter vodi v hiperkapnijo in respiratorno acidozo. Zdravljenje vključuje kontrolirano oksigenoterapijo, bronhodilatatorje, sistemske glukokortikoide, ob ustrezni indikaciji tudi antibiotike in respiratorno podporo. Pri akutni hiperkapnični respiratorni odpovedi z acidozo ostaja neinvazivna ventilacija (NIV) zdravljenje prve izbire. Pri neuspehu NIV je potrebna pravočasna intubacija, pri invazivni ventilaciji pa je ključnega pomena preprečevanje dodatne dinamične hiperinflacije.

Ključne besede: KOPB, akutno poslabšanje, hiperkapnična respiratorna odpoved, NIV, HFNO, mehanska ventilacija.

Uvod in patofiziologija

Pri akutnem poslabšanju KOPB-ja se zaradi bronhokonstrikcije, vnetja, edema sluznice in povečanega izločanja sluzi poveča upor v dihalnih poteh. Omejitev ekspiratornega pretoka onemogoči popoln izdih pred začetkom naslednjega dihalnega cikla. Posledica so air trapping, povečanje končnega ekspiratornega pljučnega volumna, dinamična hiperinflacija in intrinzični PEEP.

Bolnik mora pred začetkom naslednjega vdiha premagati pozitivni alveolarni tlak, kar dodatno poveča dihalno delo. Hiperinflacija postavlja diafragmo v mehansko neugoden položaj, tahipneja pa še dodatno skrajša čas izdiha in povečuje zadrževanje zraka. Ko dihalna mišična črpalka ne zmore več vzdrževati ustrezne alveolarne ventilacije, $PaCO_2$ narašča, razvijeta pa se hiperkapnija in respiratorna acidoza.

Pri oceni težavnosti respiratorne odpovedi je pomembnejši trend pH in $PaCO_2$ kot izolirana vrednost $PaCO_2$. Upoštevamo tudi dihalno frekvenco, uporabo pomožnih dihalnih mišic, paradoksno dihanje, stanje zavesti in hemodinamiko. Dinamična hiperinflacija lahko zaradi povečanja intratorakalnega tlaka zmanjša venski priliv in minutni volumen, kar je posebno pomembno pri invazivno ventiliranem bolniku.

Začetna obravnava in farmakološko zdravljenje

Ob sprejemu je treba poleg ocene respiratorne odpovedi iskati sprožilec poslabšanja in upoštevati diferencialne diagnoze, kot so srčno popuščanje, pljučna embolija in pnevmotoraks.

Kisik dovajamo kontrolirano, s ciljno vrednostjo SpO_2 88–92 %. Prekomerna oksigenacija lahko poveča $PaCO_2$ predvsem zaradi poslabšanja ventilacijsko-perfuzijskega razmerja in Haldanovega učinka, zato je po spremembi kisikove terapije potrebna kontrola plinske analize arterijske krvi.

Osnovo bronhodilatatornega zdravljenja predstavljajo kratkodelujoči agonisti β2-adrenergičnih receptorjev, praviloma v kombinaciji s kratkodelujočimi antiholinergiki. Sistemski glukokortikoidi ostajajo standard zdravljenja zmernega in hudega AEKOPB. Pri večini bolnikov zadostuje ekvivalent 40 mg prednizona dnevno pet dni. Akutna poslabšanja KOPB niso homogena in vsi bolniki na glukokortikoide ne odgovorijo enako.

Krvni eozinofilci predstavljajo najpomembnejši biomarker za oceno verjetnosti steroidnega odziva. Zanimiv prihodnji pristop predstavljajo biološka zdravila. V raziskavi faze 2 ABRA je bil pri eozinofilnih poslabšanjih astme ali KOPB z vrednostjo krvnih eozinofilcev ≥300 celic/μL proučevan benralizumab, monoklonsko protitelo proti receptorju α za interlevkin-5.

Antibiotike uvedemo predvsem ob verjetni bakterijski etiologiji, zlasti ob gnojnem izmečku, pljučnici, znakih sistemske okužbe oziroma pri težkem poslabšanju, ki zahteva ventilatorno podporo.

Neinvazivna ventilacija

NIV predstavlja zdravljenje prve izbire pri AEKOPB z akutno oziroma akutno hiperkapnično respiratorno odpovedjo, nacepljeno na kronično, in respiratorno acidozo, kadar ni indikacije za takojšnjo intubacijo. Zmanjšuje dihalno delo, izboljšuje alveolarno ventilacijo, blaži acidozo ter zmanjšuje potrebo po intubaciji in umrljivost.

ERS/ATS (angl. European Respiratory Society/American Thoracic Society) priporočata NIV pri respiratorni acidozi s pH ≤ 7,35 in zvišanim $PaCO_2$. Nizek pH sam po sebi ni absolutna kontraindikacija, vendar z naraščajočo stopnjo acidoze narašča tudi tveganje neuspeha, zato mora biti omogočena takojšnja intubacija.

Najpogosteje uporabljamo dvonivojsko tlačno podporo. NIV običajno začnemo z IPAP 12–16 cm H_2O in EPAP 4–6 cm H_2O, nato pa nastavitve individualno prilagajamo glede na klinični odziv, dihalno delo in plinsko analizo arterijske krvi. Inspiratorno tlačno podporo postopoma prilagajamo glede na dihalno delo, frekvenco dihanja, dihalni volumen, toleranco in plinsko analizo. Ustrezen EPAP (angl. expiratory positive airway pressure) lahko delno kompenzira intrinsic PEEP in zmanjša inspiratorno obremenitev. FiO_2 titriramo do ciljne SpO_2 88–92 %. Za uspeh so pomembni tudi ustrezen vmesnik, zmanjšanje puščanja in dobra sinhronizacija bolnika z ventilatorjem.

Odgovor na NIV ocenimo že v prvi uri. Zmanjšanje dihalne frekvence in uporabe pomožne muskulature, izboljšanje zavesti, porast pH ter znižanje $PaCO_2$ govorijo v prid uspehu. Vztrajanje ali poglabljanje acidoze, povečano dihalno delo, slabšanje zavesti, hemodinamska nestabilnost ali nezadostna oksigenacija opozarjajo na neuspeh NIV.

Hiperkapnična motnja zavesti ni nujno absolutna kontraindikacija za NIV, če bolnik lahko varuje dihalno pot in je zagotovljen stalen nadzor. Vztrajanje z neučinkovito NIV pa ne sme odložiti potrebne intubacije.

Visokopretočna nazalna oksigenoterapija (HFNO)

HFNO zmanjšuje anatomski mrtvi prostor, zagotavlja majhen pozitiven tlak in jo bolniki praviloma dobro prenašajo. Kljub temu pri AEKOPB z akutno hiperkapnično respiratorno odpovedjo in acidozo ne nadomešča NIV kot zdravljenja prve izbire. Smernice ERS priporočajo poskus NIV pred HFNO. V randomizirani raziskavi bolnikov s pH 7,25–7,35 in $PaCO_2$ ≥ 50 mmHg HFNO ni dosegla neinferiornosti v primerjavi z NIV. Neuspeh zdravljenja je bil pogostejši pri HFNO (25,7 % proti 14,3 %), prav tako potreba po intubaciji (14,2 % proti 5,4 %). HFNO ima zato predvsem mesto pri izbranih bolnikih z blažjo respiratorno odpovedjo, pri slabši toleranci NIV oziroma med prekinitvami NIV.

Invazivna mehanska ventilacija

Intubacija je potrebna ob neuspehu optimalno izvedene NIV, nezmožnosti zaščite dihalne poti, progresivni motnji zavesti, hudi hemodinamski nestabilnosti, refraktorni hipoksemiji ali kardiorespiratornem zastoju. Sama vrednost $PaCO_2$ ni indikacija za intubacijo. Zaradi dinamične hiperinflacije in zmanjšanega venskega priliva je bolnik s KOPB ob intubaciji posebej izpostavljen tveganju za hudo hipotenzijo oziroma cirkulatorni kolaps. Pred indukcijo je zato potrebna optimizacija hemodinamskega stanja, priprava vazopresorja in izbira indukcijskega zdravila glede na hemodinamski status bolnika.

Glavni cilj mehanske ventilacije pri KOPB ni normalizacija $PaCO_2$, temveč zagotavljanje zadostne ventilacije ob čim manjši dinamični hiperinflaciji. Prevelika minutna ventilacija skrajša ekspiratorni čas in poveča avto-PEEP, zato je pogosto sprejemljiva določena stopnja permisivne hiperkapnije. Začetni dihalni volumen praviloma nastavimo na 6–8 ml/kg predvidene telesne mase, uporabimo relativno nizko frekvenco dihanja ter zagotovimo dolg čas izdiha. Višji inspiratorni pretok skrajša inspiratorni čas in podaljša čas za ekspirij.

Merimo skupni PEEP oziroma avto-PEEP ter spremljamo tlak platoja. Visok maksimalni inspiratorni tlak pri hudi bronhialni obstrukciji pogosto odraža predvsem povečan upor v dihalnih poteh, zato je za oceno alveolarne distenzije pomembnejši tlak platoja.

Zunanji PEEP prilagajamo individualno. Pri spontano dihajočem bolniku lahko delna kompenzacija intrinzičnega PEEP zmanjša napor za proženje ventilatorja, previsok PEEP pa lahko dodatno poveča hiperinflacijo.

Pri nenadni hipotenziji po intubaciji moramo pomisliti tudi na izrazito ujetje zraka (angl. air trapping). Povečan intratorakalni tlak zmanjša venski priliv in minutni volumen. Potrebna je takojšnja prilagoditev ventilacije in podaljšanje izdiha; pri izraziti hemodinamski prizadetosti lahko kratkotrajna prekinitev ventilacije omogoči izpraznitev ujetega zraka.

Odvajanje od ventilatorja in ekstubacija

Odvajanje se začne čim prej po obvladanju sprožilca poslabšanja in izboljšanju respiratornega stanja. Ko so izpolnjeni pogoji, opravimo preizkus spontanega dihanja. Pogoji za preizkus spontanega dihanja vključujejo izboljšanje vzroka respiratorne odpovedi, ustrezno oksigenacijo ob nizki ventilacijski podpori, hemodinamsko stabilnost in sposobnost spontanega dihanja. Pri bolnikih s kronično hiperkapnijo normalizacija $PaCO_2$ ni potrebna, če je pH sprejemljiv in je bolnik klinično stabilen.

Bolniki s KOPB, predvsem s kronično hiperkapnijo, imajo večje tveganje za neuspeh ekstubacije. Pri skrbno izbranih bolnikih ima zato pomembno mesto načrtovana ekstubacija z neposrednim prehodom na NIV. NIV se lahko pri hiperkapnični respiratorni odpovedi uporablja tudi za skrajševanje trajanja invazivne ventilacije.

Pomembno je razlikovati preventivno NIV po ekstubaciji pri bolniku z visokim tveganjem od zdravljenja že razvite hude postekstubacijske respiratorne odpovedi, pri kateri NIV ne sme odložiti ponovne intubacije.

Zaključek

Zdravljenje AEKOPB v EIM temelji na razumevanju dinamične hiperinflacije, povečanega dihalnega dela in odpovedovanja dihalne mišične črpalke. Kontrolirana oksigenoterapija, bronhodilatatorji in sistemski glukokortikoidi ostajajo osnova zdravljenja, krvni eozinofilci pa omogočajo postopno personalizacijo steroidne terapije.

Pri akutni hiperkapnični respiratorni odpovedi z acidozo ostaja NIV zdravljenje prve izbire. Njen uspeh je treba oceniti zgodaj in pravočasno prepoznati potrebo po intubaciji. HFNO je dopolnilna možnost pri izbranih bolnikih, vendar pri acidotični hiperkapnični odpovedi ne predstavlja enakovredne alternative NIV.

Pri invazivni ventilaciji cilj ni normalizacija $PaCO_2$, temveč preprečevanje dodatne dinamične hiperinflacije z omejitvijo minutne ventilacije in zagotavljanjem dovolj dolgega časa za izdih. Po stabilizaciji je potrebno zgodnje odvajanje od ventilatorja, pri izbranih bolnikih pa načrtovana ekstubacija na NIV.

Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2026 Report. GOLD; 2026.
2. Mein SA, Ferrera MC. Management of asthma and COPD exacerbations in adults in the ICU. CHEST Crit Care. 2025;3(1):100107.
3. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017;50(2):1602426.
4. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2019;7:699–709.
5. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2). Lancet Respir Med. 2024;12:67–77.
6. Ramakrishnan S, Russell REK, Mahmood HR, et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a randomised trial. Lancet Respir Med. 2025;13:59–68.
7. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. Eur Respir J. 2022;59:2101574.
8. Tan D, Wang B, Cao P, et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for acute exacerbations of COPD with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: a randomized controlled non-inferiority trial. Crit Care. 2024;28:250.

PLEVRALNI IZLIV

Janko Vlaović

Povzetek

Plevralni izliv nastane zaradi porušenega ravnovesja med nastajanjem in resorpcijo tekočine v plevralnem prostoru. Ključ do uspešnega zdravljenja je opredelitev vzroka. Pri bolnikih z novim, nepojasnjenim ali atipičnim izlivom je pogosto potrebna ultrazvočno vodena torakocenteza. Diagnozo postavljamo na podlagi klinične slike, ultrazvoka, makroskopskega videza ter biokemičnih, citoloških in mikrobioloških preiskav. Pri parapnevmoničnem izlivu je za odločitev o drenaži pomembna predvsem vrednost plevralnega pH v povezavi z drugimi kliničnimi in radiološkimi podatki. Pri okuženem izlivu je poleg antibiotikov ključna ustrezna drenaža, ob rezidualni kolekciji pa lahko pride v poštev intraplevralna kombinacija tPA in DNaze.

Uvod

Plevralni prostor omejujeta visceralna in parietalna plevra. Med njima je majhna količina serozne tekočine, ki zmanjšuje trenje pri premikanju pljuč med dihanjem. Tekočina nastaja predvsem v višje ležečih predelih parietalne plevre, resorbira pa se prek limfatičnih odprtin. Plevralni izliv nastane, ko je ravnovesje med nastajanjem in odstranjevanjem tekočine porušeno. Klinično se kaže predvsem z dispnejo in tiščanjem ali bolečino v prsnem košu. Pri pregledu lahko ugotovimo oslabljeno dihanje in zamolklino nad izlivom. Rentgensko slikanje prsnega koša in ultrazvok omogočata potrditev izliva, ultrazvok pa je posebej uporaben za oceno njegove količine, septacij in varno izvedbo punkcije oziroma drenaže. Velikost izliva je klinično pomembna, vendar sama po sebi ne določa etiologije ali potrebe po drenaži.

Preiskave plevralnega izliva

Če želimo izliv uspešno zdraviti, moramo opredeliti vzrok njegovega nastanka. V nekaterih primerih, na primer pri tipičnem izlivu ob dekompenziranem srčnem popuščanju, diagnostična punkcija ni vedno potrebna. Torakocentezo opravimo pri novem ali nepojasnjenem izlivu, zlasti kadar je enostranski, asimetričen, atipičen, spremljan z vročino ali bolečino oziroma vztraja kljub zdravljenju osnovne bolezni. Pri intervenciji naj ima prednost ultrazvočno voden pristop, saj zmanjša tveganje zapletov in omogoča izbiro primernega mesta punkcije.

Biokemične preiskave

Plevralne izlive biokemično delimo na transudate in eksudate. Transudat nastane predvsem zaradi sprememb hidrostatskih ali onkotskih pritiskov, brez primarne spremembe prepustnosti plevre. Eksudat nastane zaradi povečane prepustnosti plevre in/ali kapilar, zmanjšane limfne drenaže ali prehajanja tekočine iz drugih telesnih prostorov. Med vzroki so vnetja, malignomi, imunološke bolezni, limfne motnje, iatrogeni vzroki in bolezni v trebuhu.

Za razlikovanje uporabimo Lightove kriterije. O eksudatu govorimo, če je izpolnjen vsaj eden od naslednjih kriterijev:

- razmerje beljakovin plevralnega izliva in seruma > 0,5;
- razmerje LDH plevralnega izliva in seruma > 0,6;
- LDH v plevralnem izlivu > 2/3 zgornje normalne vrednosti LDH v serumu.

Lightovi kriteriji so zelo občutljivi za prepoznavanje eksudata, vendar lahko kot eksudat opredelijo tudi manjši delež transudatov, zlasti pri bolnikih z zdravljenim srčnim popuščanjem. Pri takih bolnikih lahko pomagajo gradient albumina ali beljakovin med serumom in plevralnim izlivom ter klinični kontekst.

Tabela 1. *Pogostejši vzroki plevralnega izliva – praktična etiološka razvrstitev*

Transudati	Eksudati
Srčno popuščanje	Malignom
Ciroza jeter/jetrna odpoved	Parapnevmonični izliv in empiem
Nefrotski sindrom/hipoalbuminemija	Pljučna embolija
Peritonealna dializa	Tuberkuloza
Atelektaza	Revmatoidni in drugi avtoimunski plevritisi
Mitralna stenoza	Pankreatitis in subfrenični procesi
	Poškodba, operacija, obsevanje, zdravila, hilotoraks

Poleg beljakovin in LDH v plevralnem izlivu glede na klinično vprašanje določamo pH, glukozo, trigliceride in holesterol, amilazo oziroma lipazo, hematokrit, adenozin-deaminazo in diferencialno krvno sliko. Ob torakocentezi vedno ocenimo tudi makroskopski videz. Svetlorumen izliv je nespecifičen, krvav izliv pa zahteva razmislek o malignomu, pljučni emboliji, travmi in drugih vzrokih. Gnojna in smrdeča tekočina govori za empiem, mlečno bela za hilotoraks, rumenozelen izliv pa lahko spremlja revmatoidni plevritis. Pri sumu na hematotoraks je pomembna primerjava hematokrita plevralne tekočine in periferne krvi.

Plevralni pH in glukoza

Plevralni pH je posebej pomemben pri sumu na plevralno okužbo. Pri parapnevmoničnem izlivu pH ≤ 7,2 pomeni visoko verjetnost zapletenega parapnevmoničnega izliva oziroma plevralne okužbe in je ob ustrezni količini tekočine indikacija za interkostalno drenažo. Pri pH > 7,2 in < 7,4 gre za vmesno tveganje; takrat odločitev temelji na LDH, glukozi, kliničnem poteku in slikovnih znakih, kot so septacije na ultrazvoku ali plevralno zadebeljenje oziroma kontrastno poudarjanje na CT. Pri pH ≥ 7,4 je tveganje za zapleten potek manjše. Če pH ni mogoče takoj zanesljivo izmeriti, lahko glukoza < 3,3 mmol/l podpira odločitev za drenažo v ustreznem kliničnem kontekstu. Pri odvzemu je treba preprečiti kontaminacijo z lokalnim anestetikom ali heparinom in meritev opraviti čim prej.

Nizek pH in glukoza nista specifična za okužbo. Podobne spremembe lahko vidimo pri revmatoidnem plevritisu, malignomu, tuberkulozi, lupusu in rupturi požiralnika. Zato je odločitev o drenaži vedno klinična in slikovna, ne zgolj laboratorijska.

Citološke preiskave

Citološka analiza plevralne tekočine je pomembna začetna preiskava pri sumu na sekundarni maligni izliv. Občutljivost je odvisna od vrste tumorja in kakovosti vzorca; negativna citologija zato malignoma ne izključi. Pri vztrajnem sumu je potrebna nadaljnja diagnostika, pogosto z biopsijo plevre, ki naj bo slikovno vodena ali torakoskopska. Pri odvzemu je smiselno zagotoviti

zadostno količino tekočine za citološki pregled in pripravo citobloka, vzorec pa naj bo svež in čim prej dostavljen v laboratorij.

Diferencialna celična slika je lahko diagnostično usmerjevalna. Nevtrofilna prevlada je značilna za akutno vnetje, predvsem parapnevmonični izliv. Limfocitna prevlada zahteva razmislek predvsem o malignomu in tuberkulozi, pa tudi o limfomu, revmatoidnem plevritisu in hilotoraksu. Eozinofilija >10 % je nespecifična in jo lahko spremljajo zrak ali kri v plevralnem prostoru, zdravila, paraziti, glivične okužbe, malignom in druge bolezni.

Mikrobiološke preiskave

Ob sumu na plevralno okužbo vzorec pošljemo na mikrobiološko kultivacijo in Gramovo barvanje. Pri plevralni okužbi je kultura lahko negativna, zlasti po predhodnem zdravljenju z antibiotiki, zato negativna kultura ne izključi okužbe. Pri sumu na tuberkulozni plevritis je občutljivost neposrednega dokazovanja mikobakterij v tekočini omejena; v ustreznem kliničnem kontekstu pridejo v poštev ADA oziroma interferon-gama ter predvsem tkivni vzorec za kulturo in histologijo. Molekularni testi so lahko dopolnilo, vendar negativni rezultat sam po sebi ne izključi bolezni.

Specifična stanja, pri katerih je pomembna torakalna drenaža

Parapnevmonični izliv

Parapnevmonični izliv spremlja bakterijsko pljučnico, lahko pa se pojavi tudi ob pljučnem abscesu ali okuženih bronhiektazijah. Majhen, prost in biokemično ugoden izliv lahko spremljamo ob antibiotičnem zdravljenju osnovne okužbe. Pri sumu na zapleten parapnevmonični izliv odločitev temelji na pH, LDH, glukozi, videzu tekočine, količini in slikovnih znakih. Gnojna tekočina ali pozitiven mikrobiološki izvid kažeta na plevralno okužbo. Pri indicirani drenaži je danes praviloma ustrezna začetna izbira manjši torakalni dren, pogosto ≤14 F, ob ultrazvočnem vodenju.

Če po začetni drenaži ostane pomembna rezidualna kolekcija, je pri izbranih bolnikih priporočljiva kombinacija intraplevralnega tPA in DNaze. Uporaba posameznega fibrinolitika ali DNaze same ni priporočena. Uveljavljen režim je tPA 10 mg in DNaza 5 mg dvakrat dnevno tri dni; odmerek tPA se lahko v izbranih okoliščinah zmanjša zaradi večjega tveganja krvavitve. Pred zdravljenjem je treba oceniti krvavitveno tveganje. Ob neuspešni medicinski obravnavi je potrebna zgodnja vključitev torakalnega kirurga in razmislek o videotorakoskopskem posegu.

Kontraindikacije in ocena tveganja krvavitve pri intraplevralni uporabi tPA in DNaze

Pred uvedbo intraplevralne fibrinolitične terapije je treba oceniti tveganje krvavitve, preveriti antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje ter pojasniti bolniku pričakovane koristi in možna tveganja. Pomembno je razlikovati med priporočili smernic in kontraindikacijami, ki jih navajajo posamezni bolnišnični protokoli.

Smernice British Thoracic Society (BTS) 2023 ne določajo formalnega, univerzalnega seznama absolutnih in relativnih kontraindikacij za intraplevralni tPA/DNazo. Izrecno opozarjajo na možnost krvavitve in priporočajo informirano soglasje. Pri bolnikih z večjim tveganjem krvavitve, na primer ob terapevtski antikoagulaciji, ki je začasno ni mogoče prekiniti, je mogoče razmisliti o zmanjšanem odmerku tPA (5 mg namesto 10 mg na aplikacijo).

Tabela 2. *Stanja, pri katerih se zdravljenju s tPA in DNazo praviloma izognemo, oziroma stanja, ki zahtevajo izjemno previdnost*

Stanje	Klinični pomen
Aktivna pomembna krvavitev ali nedavna večja krvavitev	Zaradi nevarnosti poslabšanja krvavitve je intraplevralna fibrinoliza praviloma neprimerna.
Nedavna večja operacija, večja poškodba ali intrakranialna krvavitev	Možna je krvavitev iz operativnega oziroma poškodovanega področja; odločitev zahteva presojo časovnega odmika in klinične nujnosti.
Pomembna nepopravljiva koagulopatija	Če motnje hemostaze ni mogoče odpraviti, je tveganje krvavitve lahko nesprejemljivo.
Nedavni hematotoraks ali poškodba medrebrne arterije	Obstaja tveganje ponovne ali vztrajajoče krvavitve v plevralni prostor.
Znana preobčutljivost na alteplazo ali DNazo	Zdravila ne uporabimo ob znani resni preobčutljivosti.
Predhodna pnevmonektomija na prizadeti strani ali bronhoplevralna fistula	Nekateri lokalni protokoli ti stanji navajajo kot kontraindikaciji; BTS ju ne opredeljuje kot univerzalni absolutni kontraindikaciji.

Dejavniki povečanega tveganja – individualna presoja

- Terapevtska antikoagulacija (varfarin, neposredni peroralni antikoagulanti ali terapevtski heparin): če je klinično mogoče, jo med intraplevralnim zdravljenjem začasno prekinemo. Če prekinitve ni mogoče varno izvesti, je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem; BTS dopušča razmislek o zmanjšanem odmerku tPA.
- Trombocitopenija, nepopravljena koagulopatija ali pomembno odstopanje INR/aPTČ: ocenimo stopnjo motnje in možnost korekcije. Pragovi trombocitov in INR, ki jih določajo posamezni protokoli, niso enotno sprejeti v smernicah BTS.
- Antiagregacijska terapija, zlasti dvojna antiagregacijska terapija ali klopidogrel: ocenimo indikacijo, možnost začasne prekinitve in dodatne dejavnike krvavitve.
- Huda ledvična ali jetrna okvara ter predhodna intraplevralna krvavitev: zahtevata individualno presojo, saj lahko spremljajo motnje hemostaze ali povečano tveganje krvavitve.

Praktična opomba: v veliki večcentrični opazovalni kohorti je bila plevralna krvavitev zabeležena pri 6,9 % bolnikov, ki so med zdravljenjem prejemali terapevtsko antikoagulacijo, in pri 3,6 % bolnikov brez antikoagulacije.

Empiem plevre

Empiem lahko diagnosticiramo že makroskopsko, ko dobimo gnojno vsebino; pozitivna kultura ni pogoj za diagnozo. Zdravimo ga z učinkovito drenažo in antibiotikom. Ultrazvok in po potrebi CT pomagata opredeliti septacije, lokulacije in varno mesto drenaže. Ločene kolekcije lahko zahtevajo več drenaž. Antibiotično zdravljenje začnemo čim prej, sprva empirično, nato ga prilagodimo mikrobiološkim izvidom. Pri zunajbolnišnični okužbi moramo pokriti predvsem streptokoke in anaerobe, pri bolnišnični okužbi pa glede na epidemiologijo in dejavnike tveganja tudi gramnegativne bakterije, vključno s Pseudomonas aeruginosa, ter MRSA. Izbira antibiotika in odmerek morata upoštevati lokalna priporočila, ledvično funkcijo, alergije in mikrobiološke izvide. Trajanje zdravljenja je individualno in je odvisno predvsem od uspešnosti drenaže, kliničnega odgovora in obsega okužbe.

Tabela 3. *Okvirna empirična protimikrobna usmeritev pri plevralni okužbi; končna izbira je odvisna od izvora okužbe, lokalne odpornosti in mikrobiologije.*

Klinični kontekst	Usmeritev
Zunajbolnišnična plevralna okužba	β-laktam z zaviralcem β-laktamaz oziroma drug režim z zanesljivim pokritjem streptokokov in anaerobov.
Bolnišnična/zdravstveno povezana okužba	Širokospektralno zdravljenje z upoštevanjem tveganja za okužbo z bakterijo pseudomonas in MRSA; nato čimprejšnja deeskalacija.
Alergija na β-laktame	Alternativo izberemo glede na vrsto alergije, lokalna priporočila in mikrobiološke podatke.

Hematotoraks

Hematotoraks nastane zaradi poškodbe prsnega koša ali posegov v prsnem košu; pomembne so lahko tudi poškodbe večjih žil in hilarnih struktur. Ultrazvok je hiter in občutljiv za zaznavo plevralne krvi, CT pa pri stabilnem bolniku pomaga opredeliti vir krvavitve in spremljajoče poškodbe. Osnovni ukrep pri pomembnem travmatskem hematotoraksu je drenaža plevralnega prostora in hkratna ocena hemodinamskega stanja ter obsega krvavitve. O potrebi po operativnem zdravljenju odločamo glede na hemodinamsko nestabilnost, vztrajajočo krvavitev, odziv na začetno zdravljenje in celoten klinični kontekst; sama absolutna meja iztoka 1500 ml oziroma 200 ml/h ne sme nadomestiti klinične presoje. Pri stabilnih bolnikih z zadržanim hematotoraksom ima zgodnja VATS pomembno mesto, pri aktivni arterijski krvavitvi pa je lahko možnost tudi angiografska embolizacija.

Zaključek

Diagnostika in zdravljenje plevralnega izliva zahtevata povezovanje klinične slike, ultrazvočne in druge slikovne diagnostike ter ciljane analize plevralne tekočine. Lightovi kriteriji ostajajo temelj za razlikovanje transudata in eksudata. Pri sumu na plevralno okužbo je ključna pravilna interpretacija plevralnega pH v povezavi z LDH, glukozo in slikovnimi znaki. Kadar je drenaža potrebna, naj bo izvedena pravočasno in praviloma pod ultrazvočnim nadzorom. Pri rezidualni okuženi kolekciji je kombinacija tPA in DNaze možnost za izbrane bolnike, ob neuspehu pa je potrebna zgodnja kirurška obravnava. Uspešno zdravljenje je zato odvisno od hitre etiološke opredelitve, dobre tehnike plevralnih posegov in tesnega sodelovanja pulmologa, intenzivista, radiologa, mikrobiologa in torakalnega kirurga.

Literatura

1. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. Thorax. 2023;78(Suppl 3):s1-s42.
2. Asciak R, Bedawi EO, Bhatnagar R, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on pleural procedures. Thorax. 2023;78(Suppl 3):s43-s68.
3. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med. 1972;77(4):507-13.
4. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. N Engl J Med. 2011;365(6):518-26.
5. Patel NJ, Dultz L, Ladhani HA, et al. Management of simple and retained hemothorax: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. Am J Surg. 2021; 221(5):873-84.

6. Akulian J, Bedawi EO, Abbas H, et al. Bleeding Risk With Combination Intrapleural Fibrinolytic and Enzyme Therapy in Pleural Infection. Chest. 2022;162(6):1384-1392.
7. Worcestershire Acute Hospitals NHS Trust. Policy for management of pleural infection with intrapleural tPA and DNase. WAHT-RES-029. Dostopno na: https://apps.worcsacute.nhs.uk/KeyDocumentPortal/Home/DownloadFile/3360.

PLJUČNE BOLEZNI PRI KRITIČNO BOLNIH OTROCIH

Petja Fister

Povzetek

Akutna dihalna stiska in dihalna odpoved sta med najpogostejšimi razlogi za zdravljenje otroka na oddelku za intenzivno medicino (OIM). Zaradi anatomskih in fizioloških posebnosti dihal lahko pri otroku dihalna stiska hitro napreduje v odpoved. V prispevku so predstavljene najpogostejše pljučne bolezni pri kritično bolnih otrocih: dihalna stiska novorojenčka, bronhiolitis, hudo poslabšanje astme, pljučnica in pediatrični akutni respiratorni distresni sindrom (PARDS) ter sindromi puščanja zraka. Poudarjena so sodobna načela respiratorne podpore, predvsem pravočasna uporaba neinvazivnega predihavanja, zaščitno mehansko predihavanje (MP) in preprečevanje z MP povzročene poškodbe pljuč. Pri najtežji refraktarni hipoksemični dihalni odpovedi je treba pravočasno razmišljati o zdravljenju z zunajtelesno membransko oksigenacijo (angl. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO).

Uvod

Pri otroku se lahko dihalna stiska poglablja zelo hitro, zato je zgodnje prepoznavanje kliničnega poslabšanja pomembnejše od posamezne laboratorijske ali slikovne preiskave. Otroške dihalne poti imajo manjši premer kot odrasle. Majhen edem sluznice pomembno poveča upor pretoku zraka. Pri mlajših otrocih je prsni koš bolj podajen, funkcionalna rezidualna kapaciteta manjša, dihalne mišice se hitreje utrudijo, poraba kisika glede na telesno maso je večja. Pri novorojenčku k temu prispevata tudi nezrelost dihalnega centra in večja nagnjenost k apneji. Klinični znaki dihalne stiske so tahipneja, povečano dihalno delo z ugrezanjem prsnega koša, širjenjem nosnih kril, stokanje, uporaba pomožnih dihalnih mišic, paradoksno dihanje in spremembe avskultatornega izvida. Poglabljanje vodi v hipoksemijo, hiperkapnijo, acidozo, izčrpanost, motnje zavesti in apnejo.

Dihalna odpoved je lahko posledica bolezni pljučnega parenhima, zapore dihalnih poti, motnje pljučnega žilja, bolezni prsnega koša ali motnje centralnega nadzora dihanja. Hkrati lahko sistemska bolezen in stanja, kot so sepsa, šok in presnovna motnja, pomembno vpliva na dihanje. Cilj zdravljenja je dvojni: zdravljenje osnovne bolezni in zagotavljanje ustrezne izmenjave plinov z najmanjšo možno dodatno poškodbo pljuč.

Dihalna stiska novorojenčka

To je najpogostejši razlog za zdravljenje na oddelku za intenzivno medicino (OIM). Klinična slika različnih bolezni je lahko podobna, zato so pri diferencialni diagnostiki pomembni nosečnostna starost, perinatalna anamneza, čas nastanka znakov, klinični potek, analiza plinov in slikovna diagnostika. Med pomembnejšimi vzroki so sindrom dihalne stiske (RDS) oziroma bolezen hialinih membran (BHM), prehodna tahipneja, sindrom aspiracije mekonija, perzistentna pljučna hipertenzija (PPHN), pljučnica ali sepsa ter prirojene nepravilnosti pljuč in dihalnih poti (tabela 1).

Bolezen hialinih membran (sindrom dihalne stiske) je posledica pomanjkanja surfaktanta in se najpogosteje pojavlja pri nedonošenčkih. Pomanjkanje surfaktanta povzroči povečano površinsko napetost, zmanjšano podajnost pljuč, zmanjšanje funkcionalne rezidualne kapacitete in nastanek

Tabela 1. *Pljučne bolezni pri kritično bolnih novorojenčkih in večjih otrocih glede na nosečnostno starost, ultrazvočne in rentgenogramske najdbe ter njihovo zdravljenje.*

Pljučna bolezen	Nosečnostna starost	Ultrazvočni pregled pljuč	Rentgenogram prsnega koša	Zdravljenje
Bolezen hialinih membran (sindrom dihalne stiske)	nedonošeni	intersticijski, alveolarni vzorec, vmes normalno, dvojna pljučna točka, zadebeljena plevralna linija	difuzni simetrični retikulogranularni vzorec	CPAP/NIPPV, zgodnji surfaktant (LISA), po potrebi zaščitna mehanska ventilacija
Bronhopulmonalna displazija	nedonošeni, postmenstrualno > 36 tednov	izključitev zapletov, kot so plevralni izliv, atelektaza, pnevmotoraks	difuzni retikularni vzorec, lucentna področja, hiperinflacija pljuč	optimalna prehrana in rast, kisik, postopno zmanjševanje respiratorne podpore; pri izbranih diuretiki, bronhodilatatorji, inhalacijski glukokortikoidi
Prehodna tahipneja	donošeni > nedonošeni	generaliziran alveolarno-intersticijski vzorec, zadebeljena in iregularna plevralna linija, majhne subpleuralne konsolidacije	blaga simetrična hiperinflacija pljuč, perihilarne intersticijske zgostitve, lahko majhen plevralni izliv, poudarjena pljučna žilna risba, blaga kardiomegalija	podporno zdravljenje, kisik, po potrebi CPAP
Perzistentna pljučna hipertenzija	donošeni > nedonošeni	normalen	normalen	zdravljenje vzroka, optimizacija oksigenacije in hemodinamike, iNO; pri refraktarni odpovedi ECMO
Sindrom aspiracije mekonija	donošeni in prenošeni	bilateralni difuzen iregularen alveolarno-intersticijski vzorec, konsolidacije z bronhogrami, vmes lahko normalno, atelektaze	hiperinflacija pljuč s sploščenimi hemidiafragmami, asimetrična krpasta zasenčenja zaradi subsegmentnih atelektaz, plevralni izliv, pnevmotoraks ali pnevmomediastinum, multifokalna zasenčenja	respiratorna podpora, zdravljenje PPHN, po potrebi ECMO
Prirojene nepravilnosti pljuč	donošeni > nedonošeni	različno: hipoehogene ciste, multipli hipoehogeni iregularni vzorci in konsolidacije, diagnoza večinoma s prenatalnim UZ ali MR preiskavo	trebušni organi v prsnem košu, lucentne spremembe ali homogena zasenčenja (s tekočino izpolnjene ciste, učinek mase, npr. premik mediastinuma)	respiratorna stabilizacija; glede na nepravilnost specialistična/kirurška obravnava
Pljučnica	vse starostne skupine ne glede na nosečnostno starost	konsolidacija z bronhogramom, področja z alveolarno-intersticijskim sindromom, zadebelitev ali nepravilnosti plevralne linije, plevralni izliv, majhne subpleuralne in večje konsolidacije	nehomogena ali homogena zasenčenja z zračnim bronhogramom po lobarnem vzorcu, nehomogena ali homogena nodularna ali retikulonodularna zasenčenja, plevralni izliv, kavitacije	antibiotično zdravljenje glede na klinično sliko in povzročitelja, respiratorna in hemodinamska podpora; pri empiemu/zapletenem izlivu drenaža

Pediatrični akutni respiratorni distres sindrom	vse starostne skupine ne glede na nosečnostno starost	bilateralni difuzen iregularen alveolarno-intersticijski vzorec, konsolidacije z bronhogrami, vmes lahko normalno	nizki pljučni volumni, difuzne in obojestranske simetrične zrničaste zgostitve, zračni bronhogram	zdravljenje vzroka, zaščitna mehanska ventilacija, individualiziran PEEP, po potrebi pronacija/HFOV; pri refraktarni odpovedi ECMO
Sindromi puščanja zraka v prsnem košu	vse starostne skupine ne glede na nosečnostno starost	odsotnost drsenja pljuč, parenhimski znaki, znak stratosfere, premik srca iz parasternalne linije	visceralni plevralni rob viden kot zelo tanka, ostro omejena bela črta, periferno od te črte ni normalnega pljučnega parenhima (radiolucentno področje), kolabirano pljučno krilo, lucentna področja v mehkih tkivih prsnega koša (subkutani emfizem) in pnevmomediastinum	pri klinično pomembnem/ tenzijskem pnevmotoraksu takojšnja dekompresija in torakalna drenaža; zmanjšanje ventilacijskih pritiskov

Legenda: CPAP, stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh; ECMO, zunajtelesna membranska oksigenacija; HFOV, visokofrekvenčna oscilacijska ventilacija; iNO, inhalacijski dušikov oksid; LISA, manj invazivna administracija surfaktanta; MR, magnetna resonanca; NIPPV, neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom; PEEP, pozitivni tlak ob koncu izdiha; PPHN, perzistentna pljučna hipertenzija; UZ, ultrazvok.

difuznih atelektaz. Pljučna poškodba je heterogena, kar poveča tveganje za ventilatorno povzročeno poškodbo. Zbolevnost in umrljivost zaradi BHM sta se z uporabo prenatalnih glukokortikoidov in postnatalnega zdravljenja s surfaktantom pomembno znižali. Sodobno zdravljenje temelji na izogibanju nepotrebni intubaciji, kadar je to varno, zgodnji uporabi neinvazivne respiratorne podpore in selektivnem zgodnjem zdravljenju s surfaktantom. Evropske smernice iz leta 2025 pri spontano dihajočih nedonošenčkih kot začetno podporo v izogib intubaciji priporočajo dovajanje stalnega pozitivnega tlaka 6–8 cm H_2O v dihalnih poteh (angl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) ali sinhronizirano neinvazivno predihavanje s pozitivnim tlakom (NIPPV). Pri poslabšanju je treba surfaktant dati zgodaj, pri čemer ima pri spontano dihajočem otroku prednost manj invazivno dajanje surfaktanta s tankim katetrom (angl. Less Invasive Surfactant Administration, LISA). Kisik z visokim pretokom (angl. High-Flow Nasal Cannula, HFNC) damo pri odvajanju od neinvazivne podpore. Če je potrebno MP, naj bo to čim krajše in zaščitno. Pri nedonošenčkih je priporočena uporaba predihavanja z nadzorovanim oziroma ciljnim dihalnim volumnom. Cilj je zmanjšati volutravmo, barotravmo in oksidativno poškodbo.

Bronhopulmonalna displazija (BPD) je kronična pljučna bolezen, ki je najpogostejša pri skrajno nedonošenih. Patogeneza sodobne oblike BPD je povezana predvsem z motenim razvojem alveolov in pljučnega žilja ter z dodatno poškodbo zaradi vnetja, okužbe, kisika in mehanskega predihavanja (MP). V primerjavi s klasično BPD imajo otroci s sodobno obliko pogosto manjše število večjih in bolj preprostih alveolov ter moteno rast pljučnega žilja. BPD je povezana s povečanim tveganjem za pljučno hipertenzijo. Pri opredeljevanju stopnje BPD ocenjujemo stopnjo respiratorne podpore in potrebo po kisiku. Sodobna klasifikacija temelji na vrsti respiratorne podpore pri 36. tednu postmenstrualne starosti in bolje napoveduje poznejšo respiratorno obolevnost kot tradicionalne definicije, ki temeljijo samo na trajanju zdravljenja s kisikom. Zdravljenje vključuje optimizacijo prehrane in rasti, preprečevanje okužb, racionalno uporabo kisika in zmanjševanje potrebe po MP. Diuretiki, bronhodilatatorji in inhalacijski glukokortikoidi se uporabljajo pri izbranih bolnikih glede na klinično stanje.

Prehodna tahipneja novorojenčka nastane zaradi zapoznelega odstranjevanja tekočine iz pljuč po rojstvu. Pogostejša je pri donošenih in po carskem rezu. Klinično se kaže predvsem s tahipnejo in povečanim dihalnim delom, običajno brez pomembne progresije. Zdravljenje je podporno. Pri večini otrok zadostuje dodatek kisika, pri izrazitejši dihalni stiski pa lahko uporabimo CPAP. Pomembno je izključiti pomembnejše vzroke dihalne stiske, zlasti pljučnico, BHM in PPHN.

Perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčka nastane zaradi nezadostnega zmanjšanja pljučnega žilnega upora po rojstvu. Posledica je zmanjšan pljučni krvni pretok in desno-levi spoj prek odprtega ovalnega okna in/ali arterioznega duktusa. PPHN je pogosto sekundarna posledica pljučnih bolezni, kot so sindrom aspiracije mekonija, pljučnica ali BHM, lahko pa je povezana s hipoplazijo pljuč, prirojeno diafragmalno kilo ali primarno motnjo razvoja pljučnega žilja. Pri otroku z nepojasnjeno hudo hipoksemijo je pomembna ehokardiografska ocena. Zdravljenje vključuje optimalno predihavanje in oksigenacijo, popravo acidoze, hipotermije, hipoglikemije, hipokalcemije in drugih dejavnikov, ki povečujejo pljučni žilni upor. Pomembna je tudi ustrezna sistemska hemodinamika. Pri donošenih in pozno nedonošenih s PPHN in hipoksemično dihalno odpovedjo je inhalacijski dušikov oksid (iNO) uveljavljena oblika selektivne pljučne vazodilatacije. Rutinska uporaba iNO pri nedonošenčkih brez dokazane pljučne hipertenzije ni priporočena. Pri refraktarni hipoksemični dihalni odpovedi ali hudi odpovedi desnega prekata je treba pravočasno razmišljati o zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO).

Sindrom aspiracije mekonija je predvsem bolezen donošenih in prenošenih novorojenčkov. Mekonij povzroča mehansko zaporo dihalnih poti, kemični pnevmonitis in lahko pomembno vpliva na pljučno žilje ter povzroči PPHN. Zdravljenje je podporno in temelji na vzdrževanju ustrezne oksigenacije in ventilacije. Pri MP je pomembno preprečevanje prekomerne hiperinflacije in ventilatorno povzročene poškodbe. Pri težki bolezni s pomembno PPHN je lahko potrebno zdravljenje z iNO, pri refraktarni respiratorni odpovedi pa ECMO.

Bronhiolitis

Bronhiolitis je najpogostejša akutna okužba spodnjih dihal v prvih dveh letih življenja, najpogostejši povzročitelj je respiratorni sincicijski virus (RSV). Za bronhiolitis so značilni edem in vnetje malih dihalnih poti, poškodba epitelija ter povečano nastajanje sluzi. Težji potek je verjetnejši pri zelo mladih dojenčkih, nedonošenčkih ter otrocih s pomembno prirojeno srčno napako, kronično pljučno boleznijo ali imunskimi boleznimi. Zdravljenje je podporno: zagotavljanje ustrezne oksigenacije, hidracije in prehodnosti zgornjih dihalnih poti. Rutinska uporaba bronhodilatatorjev, sistemskih ali inhalacijskih glukokortikoidov ter antibiotikov brez dokazane bakterijske okužbe ni priporočena. Pri otroku s hipoksemijo je indiciran dodatek kisika. Pri napredovanju dihalne stiske z vztrajajočo hipoksemijo ali povečanim dihalnim delom otroka lahko zdravimo s HFNC. Začetni pretoki pri dojenčkih so 1,5–2 l/kg/min. Lahko uporabimo obliko neinvazivnega predihavanja, kot sta CPAP ali BiPAP, ki ju damo otroku z refraktarno hipoksemijo ali znaki bližajoče se dihalne odpovedi. Če otrok kljub neinvazivni podpori razvije izčrpanost, apnejo, progresivno hiperkapnijo, pomembno hipoksemijo ali motnjo zavesti, je potrebna intubacija in MP, s katerim omogočimo dovolj dolg čas izdiha, zmanjšamo dinamično hiperinflacijo ter uporabljamo zaščitne dihalne volumne. Pri izraziti obstrukciji dovolimo določeno stopnjo permisivne hiperkapnije, če ni kontraindikacij: normalen pH, odsotnost pomembne pljučne hipertenzije, intrakranialne patologije in hemodinamske nestabilnosti.

Hudo poslabšanje astme

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti, za katero so značilni variabilni simptomi in znaki ter variabilna omejitev pretoka zraka. Hudo poslabšanje astme je lahko življenjsko ogrožajoče. Osnova zdravljenja je ponavljajoče ali kontinuirano inhaliranje kratkodelujočega β_2-agonista, pri zmernem in hudem poslabšanju dodamo ipratropij in sistemski glukokortikoid. Pri otrocih s hudim poslabšanjem je pomembno zgodnje zdravljenje, saj lahko odlašanje z bronhodilatatorjem in

glukokortikoidom vodi v progresivno utrujenost dihalnih mišic. Pri refraktarnem bronhospazmu lahko uporabimo intravenski magnezij.

Intubaciji se poskušamo izogniti. MP je pri hudem bronhospazmu zahtevno, ker lahko pozitivni tlak v dihalnih poteh poveča dinamično hiperinflacijo in povzroči hipotenzijo. Za ustrezno sedacijo se izogibamo zdravilom, ki poslabšajo hipotenzijo ali povzročajo sproščanje histamina (morfij). Pri hemodinamsko ogroženem otroku je ketamin lahko ustrezen za indukcijo in sedacijo, ima tudi bronhodilatatorni učinek. Tudi midazolam lahko povzroči hipotenzijo. Po potrebi uporabimo tudi mišični relaksans. Pred indukcijo ocenimo intravaskularni volumen in hemodinamiko. Za preprečevanje hipotenzije lahko otrok, preden začnemo s premedikacijo, prejme bolus tekočin (10 ml/kg TT). Z nastavitvami MP poskušamo minimizirati dinamično hiperinflacijo in ujetje zraka: skrajšamo čas vdiha, podaljšamo čas izdiha, znižamo frekvenco dihanja in uporabimo majhne dihalne volumne, dovolimo permisivno hiperkapnijo s ciljem zagotavljanja zadostne ventilacije ob preprečevanju dinamične hiperinflacije. Pri težkem poslabšanju so v izkušenih centrih možni inhalacijski anestetiki, ki imajo bronhodilatatorne učinke, npr. heliox (mešanica kisika in helija), ki z omogočanjem bolj laminarnega pretoka plinov znižuje upor v majhnih dihalnih poteh. Omenjeno zdravljenje izvedemo kot reševalno, saj so dokazi o delovanju omejeni. V skrajnih primerih je potrebno zdravljenje z ECMO.

Pljučnica

Pljučnica je okužba pljučnega parenhima, ki jo povzročajo virusi, bakterije in redkeje drugi povzročitelji. Pri kritično bolnem otroku je pomembno razlikovati med nezapleteno in zapleteno pljučnico z bakteriemijo, sepso, parapnevmoničnim izlivom, empiemom, nekrotizirajočo pljučnico ali pljučnim abscesom.

Pri otroku s sumom na bakterijsko pljučnico je treba čim prej odvzeti ustrezne mikrobiološke vzorce in začeti izkustveno antibiotično zdravljenje glede na starost, epidemiologijo, klinično sliko, lokalne podatke o odpornosti in morebitne pridružene bolezni. Pri kritično bolnem otroku z dihalno odpovedjo je poleg zdravljenja okužbe potrebna ustrezna respiratorna in hemodinamska podpora.

Plevralni izliv je pogost zaplet bakterijske pljučnice. Pri otroku z zmernim ali velikim parapnevmoničnim izlivom je ultrazvočna preiskava prsnega koša prednostna metoda za oceno velikosti in kompleksnosti izliva. Računalniška tomografija praviloma ni potrebna. Pri klinično pomembnem zapletenem izlivu ali empiemu je potrebno ustrezno dreniranje. Zdravljenje vključuje antibiotik in glede na velikost, kompleksnost izliva ter klinično stanje drenažo, pogosto v kombinaciji z intraplevralnim fibrinolitikom, pri izbranih bolnikih pride v poštev kirurško zdravljenje. Pri hudi nekrotizirajoči pljučnici lahko pride do obsežne destrukcije pljučnega parenhima, abscesov in bronhoplevralnih fistul. Pri takšnih bolnikih je potrebno multidisciplinarno zdravljenje.

Pediatrični akutni respiratorni distres sindrom (PARDS)

PARDS je sindrom akutne poškodbe pljuč, pri katerem zaradi motnje alveolno-kapilarne bariere nastanejo pljučni edem, zmanjšana podajnost pljuč in motena izmenjava plinov. Nastane zaradi neposredne poškodbe pljuč, kot so pljučnica, aspiracija ali inhalacijska poškodba, ali zaradi posredne poškodbe, na primer pri sepsi, šoku, pankreatitisu ali drugih sistemskih vnetnih stanjih. Pomembna novost je druga mednarodna definicija PARDS (PALICC-2), ki je nadomestila uporabo Berlinske definicije pri otrocih (tabela 2). Pri otroku na nosni NIV ali HFNC lahko ob ustreznih kriterijih govorimo o morebitnem (angl. possible) PARDS. Pri HFNC mora pretok znašati vsaj

Tabela 2. *Diagnostična merila in načela zdravljenja pediatričnega akutnega respiratornega distres sindroma (PARDS). Povzeto po PALICC-2.*

Področje	**Merilo**
Starost	otroci < 18 let brez aktivne perinatalne pljučne bolezni
Čas	začetek dihalne stiske znotraj 7 dni po znanem kliničnem sprožilcu
Izvor edema	ni v celoti razložljiv s srčnim popuščanjem ali tekočinsko preobremenitvijo
Slikovna diagnostika	nove pljučne zgostitve, ki so skladne z akutno parenhimsko boleznijo pljuč in niso primarno posledica atelektaz ali plevralnega izliva
Invazivna ventilacija	OI ≥ 4 ali OSI ≥ 5
Neinvazivna ventilacija	PaO_2/FiO_2 ≤ 300 ali SpO_2/FiO_2 ≤250, morebiten (possible) PARDS
Huda oblika pri invazivni ventilaciji	OI ≥ 16 ali OSI ≥ 12
Čas ocene resnosti	najmanj 4 ure po začetni diagnozi
OI = srednji tlak v dihalnih poteh × FiO_2 × 100 / PaO_2 Če arterijski plini niso na voljo, lahko uporabimo OSI: OSI = srednji tlak v dihalnih poteh × FiO_2 × 100 / SpO_2	
Načela zdravljenja	
Ventilacija	zaščitna; praviloma Vt 6–8 ml/kg predvidene telesne mase pri ohranjeni podajnosti dihalnega sistema; pri zmanjšani podajnosti se uporabi nižji Vt, prilagojen doseganju priporočenih omejitev tlaka. Vt pod 6 ml/kg je lahko potreben pri težki restriktivni pljučni bolezni, vendar zahteva individualno presojo, pri težji obliki 3–6 ml/kg
Pplato, delovni tlak	Pplato naj bo praviloma ≤28 cm H_2O; višja meja, do približno 32 cm H_2O, je lahko sprejemljiva ob pomembno zmanjšani podajnosti prsne stene; delovni tlak ≤ 15 cm H_2O
PEEP	individualno titriran glede na oksigenacijo, mehaniko in hemodinamiko
Oksigenacija	SpO_2 približno 92–97 %, pri hudem PARDS po optimizaciji PEEP lahko sprejmemo nižji SpO_2 (pod 92 %); izogibamo se hipoksemiji in hiperoksiji (pod 88 % ali nad 97 %)
pH krvi	Permisivna hiperkapnija (pH > 7,20)
Dodatne metode	pronacija pri izbranih bolnikih; HFOV kot reševalna možnost
Refraktarna odpoved	zgodnja in ponavljajoča ocena za ECMO (VV ali VA)

Legenda: ECMO, zunajtelesna membranska oksigenacija; FiO2, koncentracija kisika v vdihanem zraku; HFOV, visokofrekvenčna oscilacijska ventilacija; PaO_2, delni tlak kisika v arterijski krvi; PEEP, pozitivni tlak ob koncu izdiha; Pplato, tlak platoja med vdihom; PPHN, perzistentna pljučna hipertenzija; SpO_2, nasičenost arterijske krvi s kisikom; Vt, dihalni volumen.

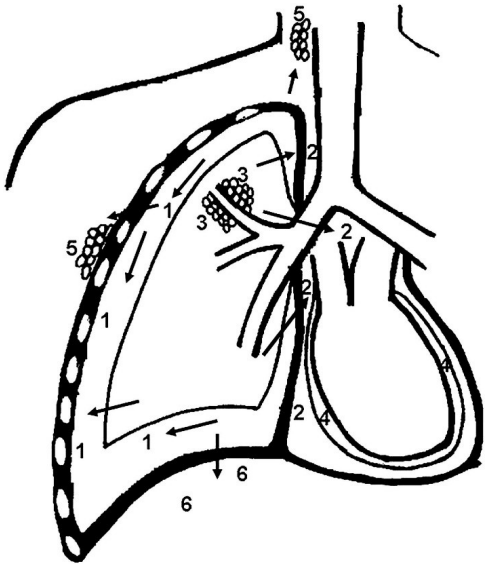
1,5 l/kg/min ali 30 l/min. PALICC-2 posebej poudarja, da otroka z izolirano obstrukcijo dihalnih poti, na primer pri kritični astmi, ne smemo opredeliti kot PARDS.

Zdravljenje PARDS temelji na zdravljenju osnovne bolezni, optimizaciji hemodinamike ter zaščitni respiratorni podpori. Pri otroku brez jasnih indikacij za intubacijo lahko ob poslabšanju uporabimo časovno omejen poskus NIV. Otrok na NIV mora biti skrbno nadzorovan, saj lahko odlašanje z intubacijo pri napredujoči dihalni odpovedi poslabša izid. Pri invazivnem MP je cilj zmanjšati ventilatorno povzročeno poškodbo pljuč. Dokazi ne podpirajo rutinske uporabe ene same ventilacijske strategije pri vseh bolnikih s PARDS; način ventilacije je treba prilagoditi fenotipu bolezni in odzivu posameznega otroka.

Sindromi puščanja zraka v prsnem košu

Med sindrome puščanja zraka uvrščamo intersticijski emfizem, pnevmotoraks, pnevmomediastinum, pnevmoperikard, pnevmoperitonej in podkožni emfizem (slika 1). Najpogosteje nastanejo zaradi kombinacije poškodbe pljučnega parenhima in povišanih transpulmonalnih tlakov. Pogosti so pri nedonošenčkih z BHM, lahko pa se pojavijo tudi pri otrocih z bronhiolitisom, astmo, pljučnico ali med mehansko ventilacijo.

Slika 1. *Sindromi puščanja zraka v prsnem košu*



1) pnevmotoraks, 2) pnevmomediastinum, 3) pljučni intersticijski emfizem, 4) pnevmoperikard, 5) subkutani emfizem, 6) pnevmoperitonej. Puščice prikazujejo smeri puščanja zraka. Z dovoljenjem profesorja Jen-Tiena Wunga.

Pnevmotoraks lahko nastane spontano ali iatrogeno. Klinično pomemben je predvsem tenzijski pnevmotoraks, pri katerem naraščajoči intraplevralni tlak povzroči kolaps pljuč, zmanjšan venski priliv in kardiovaskularni kolaps. Pri nenadnem poslabšanju oksigenacije in hemodinamike pri ventiliranem otroku je treba na pnevmotoraks pomisliti takoj. Ultrazvočni pregled pljuč omogoča hitro obposteljno diagnostiko, pri nestabilnem otroku pa zdravljenje ne sme biti odloženo zaradi dodatnih slikovnih preiskav. Pri hemodinamsko pomembnem pnevmotoraksu je indicirana takojšnja dekompresija in nato torakalna drenaža. Pri MP otroku je treba sočasno zmanjšati ventilacijske pritiske in volumne, kolikor to dopušča izmenjava plinov.

Osnovna načela respiratorne podpore pri kritično bolnem otroku

Respiratorna podpora mora biti individualizirana glede na osnovno bolezen, starost, mehaniko pljuč, hemodinamiko in odziv na zdravljenje. Tako hipoksemija kot nepotrebna in dolgotrajna izpostavljenost visokim koncentracijam kisika sta škodljivi. FiO_2 titriramo glede na ciljno SpO_2 in klinično stanje. Za zdravljenje PARDS se po priporočilih PALICC-2 izogibamo tako hipoksemiji kot hiperoksiji. Pri nedonošenčkih so ciljne vrednosti SpO_2 drugačne zaradi tveganja retinopatije in oksidativne poškodbe organov.

Pri spontano dihajočem otroku, ki nima jasne indikacije za intubacijo, začnemo z neinvazivno podporo. Izbira med nizkopretočnim kisikom, HFNC, CPAP in predihavanjem na dveh tlačnih nivojih je odvisna od osnovne bolezni in mehanizma dihalne odpovedi. HFNC omogoča dovajanje ogretega in navlaženega plina z visokim pretokom. Pri dojenčkih lahko zmanjša dihalno delo, vendar njegova uporaba ne sme povzročiti zamude pri intubaciji. CPAP je posebno pomemben pri boleznih, pri katerih je problem zmanjšana funkcionalna rezidualna kapaciteta (BHM).

Odločitev za intubacijo temelji na celotni klinični sliki: progresivna hipoksemija kljub ustrezni neinvazivni podpori, progresivna hiperkapnija in respiratorna acidoza, apneja, izčrpanost dihalnih mišic, nezmožnost zaščite dihalne poti, motnja zavesti, hemodinamska nestabilnost, potreba po zaščiti dihalne poti zaradi drugih razlogov. Pri otroku s pljučno boleznijo je intubacija lahko tvegana. Pred intubacijo omogočimo ustrezno oksigenacijo, pripravimo aparat za MP, zdravila, opremo za aspiracijo, rezervno opremo in načrt za težko intubacijo.

Pri MP preprečujemo prekomerno raztezanje pljuč in ponavljajoče se odpiranje in zapiranje nestabilnih alveolov. Zaščitno MP zajema: uporabo čim nižjega učinkovitega dihalnega volumna, omejevanje inspiratornih tlakov, ustrezen PEEP, preprečevanje hiperinflacije, spremljanje podajnosti in odpora dihalnega sistema, titracijo FiO_2, preprečevanje nepotrebne hiperoksije, individualizacijo ventilacijskega načina. Pri obstruktivnih boleznih, kot sta astma in bronhiolitis, je posebno pomembno preprečevanje dinamične hiperinflacije in zagotovitev zadostnega časa za izdih. Pri restriktivnih boleznih, kot je PARDS, sta pomembnejša preprečevanje volutravme in ustrezna uporaba PEEP.

Zaključek

Pljučne bolezni so eden najpogostejših vzrokov kritične bolezni pri otroku. Zaradi anatomskih in fizioloških posebnosti lahko dihalna stiska pri otroku hitro napreduje v dihalno odpoved, zato sta pomembna zgodnje prepoznavanje poslabšanja in pravočasna eskalacija respiratorne podpore. Pri večini bolezni je treba najprej zdraviti osnovni vzrok in hkrati zagotoviti ustrezno oksigenacijo in ventilacijo. Kadar je mogoče, ima prednost neinvazivna respiratorna podpora. Pri otroku, ki jo slabo prenaša ali se kljub njej stanje slabša, z intubacijo ne odlašamo. Če je potrebno MP, mora biti ta zaščitna in prilagojena osnovni pljučni patologiji. Pri obstruktivnih boleznih preprečujemo dinamično hiperinflacijo, pri PARDS pa prekomerno raztezanje pljuč in ventilatorno povzročeno poškodbo. Pri najtežji hipoksemični dihalni odpovedi je pomembno zgodnje prepoznavanje otroka, ki bi lahko potreboval zdravljenje z ECMO. Sodobna obravnava kritično bolnega otroka zato zahteva stalno ponovno ocenjevanje kliničnega stanja, odziva na respiratorno podporo in interakcije med pljuči, srcem in drugimi organskimi sistemi.

Literatura

1. American Heart Association, American Academy of Pediatrics. Part 8: Pediatric Advanced Life Support: 2025 American Heart Association and American Academy of Pediatrics Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2025.152(suppl 2):S479-S537.
2. Bhalla A, Baudin F, Takeuchi M, Cruces P on behalf of the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Monitoring in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2023;24:2(Suppl 1):S112–S23.

3. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. Lancet. 2020;396(10253):786–98.
4. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). Pediatr Crit Care Med. 2023;24(2):143–68.
5. Fernández A, Modesto V, Rimensberger PC, Korang SK, Iyer NP, Cheifetz IM on behalf of the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Invasive Ventilatory Support in Patients with Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2023;24(12 Suppl 2):S61–S75.
6. Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC, Soong WJ. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. J Chin Med Assoc. 2012;75(11):551–9.
7. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants: An Evidence-based Approach. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(6):751–9.
8. Kumar P, Committee on Fetus and Newborn. Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants. Pediatrics. 2014;133(1):164–170. Reaffirmed 2025.
9. Rambaud J, Barbaro RP, Macrae D, Dalton HJ on behalf of the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2023;24: 2 (Suppl 1): S124–S34.
10. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(1):17-35.
11. St Peter SD, Ampofo K, Brogan T, Cabana MD, Espinosa C, Florin TA et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America and the Pediatric Infectious Diseases Society: 2026 Guideline Update on The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older than 3 Months of Age. Clin Infect Dis. 2026; 186.
12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Lavizzari A et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2025. Neonatology. 2026;123:514-39.

ASPIRACIJSKA OKVARA PLJUČ

Katja Kopriva Pirtovšek

Povzetek

Aspiracija vsebine ustne votline, žrela ali prebavil v spodnja dihala lahko povzroči kemični pnevmonitis, bakterijsko pljučnico ali mehansko obstrukcijo dihalne poti. Razlikovanje med pnevmonitisom in pljučnico je pomembno za odločanje o zdravljenju z antibiotiki, čeprav se procesa lahko prekrivata. Pri kritično bolnih tveganje za aspiracijo povečujejo motena zaščita dihalne poti, intubacija, motnje požiranja in zastajanje želodčne vsebine. Huda aspiracijska poškodba lahko napreduje v akutni sindrom dihalne stiske (angl. Acute respiratory distress syndrome, ARDS). Obravnava vključuje podporno zdravljenje, premišljeno uporabo antibiotikov, preprečevanje ponovne aspiracije in pri kritično bolnih preprečevanje zapletov kritične bolezni.

Ključne besede: aspiracija, aspiracijski pnevmonitis, aspiracijska pljučnica, kritično bolni, ARDS

Uvod

Aspiracija pomeni prehod vsebine ustne votline, žrela ali prebavil v spodnja dihala. Posledice so odvisne od količine in sestave aspirata, njegove kislosti in bakterijske kontaminacije ter od bolnikovih obrambnih mehanizmov. Spekter aspiracijskih sindromov je širok; ponavljajoče se mikroaspiracije so povezane tudi z nekaterimi kroničnimi boleznimi dihal. V tem prispevku obravnavamo dve akutni obliki – aspiracijski pnevmonitis in aspiracijsko pljučnico, akutna aspiracija pa lahko povzroči tudi obstrukcijo dihalne poti.

Aspiracijski pnevmonitis

Aspiracijski pnevmonitis je akutna, primarno neinfekcijska kemična poškodba pljuč, ki nastane po aspiraciji vsebine prebavil, največkrat želodčne vsebine. Neposredni poškodbi epitelija dihalnih poti in alveolov sledi vnetni odziv z aktivacijo makrofagov in privabljanjem nevtrofilcev. Spremlja ga tudi lokalno prokoagulantno dogajanje. Povečana prepustnost alveolokapilarne membrane, edem in motnja delovanja surfaktanta povzročijo hipoksemijo ter zmanjšano komplianco pljuč. Obsežna poškodba lahko napreduje v ARDS.

Mendelson je leta 1946 poročal o bolnicah, ki so med splošno anestezijo ob porodu aspirirale želodčno vsebino, in izpostavil pomen kisline v patogenezi. Tak kemični pnevmonitis je zato znan tudi pod imenom Mendelsonov sindrom.

Klinični znaki se običajno pojavijo hitro po aspiracijskem dogodku: kašelj, tahipneja, bronhospazem in hipoksemija, lahko tudi vročina. Radiološki infiltrati niso specifični. Vročina, levkocitoza ali nov infiltrat neposredno po aspiraciji zato sami po sebi še ne dokazujejo bakterijske okužbe. Pri razlikovanju med kemičnim pnevmonitisom in aspiracijsko pljučnico je lahko v pomoč tudi prokalcitonin (PCT), vendar njegova diagnostična zanesljivost ni zadostna, da bi na njegovi vrednosti temeljila odločitev glede protimikrobnega zdravljenja; pomembnejša sta klinična slika in časovni potek.

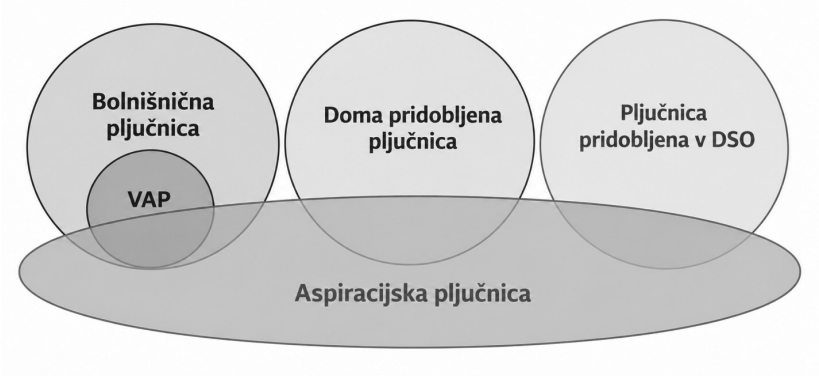
Zdravljenje obsega zagotovitev prehodnosti dihalne poti, ustrezno oksigenacijo in po potrebi mehansko predihavanje. Pri kemičnem pnevmonitisu brez znakov bakterijske okužbe antibiotičnega zdravljenja praviloma ne uvedemo. Pomembno je spremljanje kliničnega poteka in ponovno ocenjevanje potrebe po takšnem zdravljenju, saj se pri približno četrtini bolnikov z aspiracijskim pnevmonitisom naknadno razvije sekundarna bakterijska pljučnica.

Rutinska uporaba glukokortikoidov pri kemičnem aspiracijskem pnevmonitisu ni priporočljiva, saj njihova korist pri tej indikaciji ni dokazana. Če pa se po aspiraciji razvije ARDS, o glukokortikoidih odločamo po priporočilih za zdravljenje ARDS; smernice ATS (angl. American Thoracic Society) iz leta 2024 njihovo uporabo pogojno priporočajo.

Aspiracijska pljučnica

Aspiracijska pljučnica je opredeljena z mehanizmom nastanka in se lahko pojavi kot doma pridobljena pljučnica, bolnišnična pljučnica ali pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem.

Slika 1. *Umestitev aspiracijske pljučnice med doma pridobljeno (oziroma pridobljeno v domu starejših občanov, DSO) in bolnišnično pljučnico ter pljučnico, povezano z mehanskim predihavanjem (angl. ventilator-associated pneumonia, VAP). Prirejeno po: Diamantis in sod.*



Nastane po aspiraciji s patogenimi bakterijami kolonizirane vsebine iz ustne votline, žrela ali zgornjih prebavil, vključno z želodcem.

Nanjo pomislimo ob klinični in radiološki sliki pljučnice ter ob podatkih o aspiraciji, disfagiji ali drugih dejavnikih tveganja. Aspiracija je sicer velikokrat neopažena, posamezen klinični znak ali biomarker pa ne omogoča zanesljivega razlikovanja med pljučnico in kemičnim pnevmonitisom.

Izkustveno antibiotično zdravljenje izberemo glede na vrsto pljučnice (doma pridobljena pljučnica, bolnišnična pljučnica ali pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem), težo bolezni, lokalno epidemiologijo in bolnikovo tveganje za odporne povzročitelje. Sodobni mikrobiološki podatki ne podpirajo stare predstave, da pri nezapleteni aspiracijski pljučnici praviloma prevladujejo anaerobi. Prav tako ni jasnih dokazov o koristi rutinskega dodatnega anaerobnega kritja. V veliki opazovalni raziskavi bolnikov z doma pridobljeno aspiracijsko pljučnico razširjeno anaerobno kritje ni zmanjšalo bolnišnične smrtnosti, povezano pa je bilo z več okužbami s Clostridium difficile.

Trajanje antibiotičnega zdravljenja prilagodimo kliničnemu odzivu in morebitnim zapletom. Francoske smernice pri nezapleteni aspiracijski pljučnici z ugodnim potekom priporočajo petdnevno zdravljenje, pri zapletenem poteku pa trajanje zdravljenja določimo individualno.

Pan in sodelavci na podlagi raziskav pri bolnikih s hudo doma pridobljeno pljučnico opozarjajo na možno korist zdravljenja z glukokortikoidi, zlasti pri bolnikih z izrazitim vnetnim odzivom, vendar poudarjajo, da za njihovo uporabo pri aspiracijski pljučnici še ni dovolj dokazov.

Aspiracija pri kritično bolnih

Pri kritično bolnih k aspiraciji prispevajo motnja zavesti, oslabljen kašelj, motnje požiranja, ležeč položaj, enteralno hranjenje in posegi v dihalno pot. Endotrahealni tubus ne prepreči prehajanja izločkov mimo mešička, zato je mikroaspiracija koloniziranih ustnožrelnih izločkov eden od pomembnih mehanizmov nastanka pljučnice, povezane z mehanskim predihavanjem. Kljub temu te pljučnice ne moremo enačiti z aspiracijsko pljučnico.

Zaradi možne disfagije je pri bolnikih po dolgotrajnem mehanskem predihavanju ali s traheostomo povečano tveganje za aspiracijo, zlasti ob ponovnem uvajanju hranjenja skozi usta.

Nov infiltrat po opaženi aspiraciji sam po sebi ne omogoča razlikovanja med kemično poškodbo in bakterijsko okužbo. O mikrobiološki diagnostiki in antibiotičnem zdravljenju se odločamo glede na celotno klinično sliko, časovni potek in verjetnost, da gre za bolnišnično pljučnico oziroma pljučnico, povezano z mehanskim predihavanjem. Če se razvije ARDS, uporabimo načela zdravljenja ARDS, predvsem protektivno ventilacijo in pri hudi obliki pronacijo, kadar je indicirana.

Preprečevanje aspiracije pri kritično bolnih

Pri mehansko ventiliranih bolnikih tveganje zmanjšujemo z dvigom vzglavja na 30–45°, kadar ni kontraindikacij, z redno ustno higieno s ščetkanjem ter ukrepi, ki omogočajo čim krajše trajanje sedacije in invazivne ventilacije. Če pričakujemo, da bo intubacija trajala od 48 do 72 ur, je smiselno razmisliti o tubusu s cevko za subglotično aspiracijo. Rutinska uporaba klorheksidina za ustno nego ni priporočena.

Pri kirurških bolnikih z vztrajno parezo prebavil je treba pravočasno prepoznati zastajanje želodčne vsebine, zlasti ob distenziji, slabosti ali bruhanju. Če pareza vztraja, je smiselno razmisliti o nazogastrični sondi za dekompresijo želodca, še preden lahko pride do obsežne aspiracije. Sondo vstavimo selektivno glede na klinično stanje in potrebo po njej redno ponovno ocenimo; rutinsko vstavljanje po vsaki operaciji ni priporočeno. Pri motenem praznjenju želodca in velikem tveganju za aspiracijo pride v poštev postpilorično hranjenje.

Po ekstubaciji in pri bolnikih s traheostomo je pred začetkom hranjenja skozi usta pomembna ocena požiranja. Motnja požiranja lahko vztraja tudi potem, ko se dihalna funkcija že izboljša.

Vloga bronhoskopije po aspiraciji

Bronhoskopija omogoča neposreden pregled dihalnih poti, odstranitev vidnega aspiriranega materiala in odvzem vzorcev za mikrobiološko analizo iz spodnjih dihal. Mikrobiološki izvid lahko pri izbranih bolnikih pomaga pri uvedbi, prilagoditvi ali ukinitvi antibiotikov. Pri aspiraciji trdnih delcev oziroma ob sumu na obstrukcijo je njena diagnostična in terapevtska vloga jasna. Pri kritično bolnih z obsežno aspiracijo in hudo respiratorno odpovedjo pa o zgodnji bronhoskopiji presodimo individualno. Majhna odprta randomizirana raziskava pri 76 mehansko ventiliranih bolnikih je pokazala manjši delež naknadno ugotovljenih pljučnic in izboljšanje nekaterih kazalnikov pljučne funkcije po bronhoskopiji, opravljeni v prvih 24 urah po aspiraciji. Rezultati so spodbudni, vendar ne zadoščajo za priporočilo rutinske bronhoskopije po vsaki aspiraciji. Korist rutinske bronhoalveolarne lavaže pri aspiraciji kisle tekoče vsebine ni dokazana. Tekoči aspirat

se hitro razprši v periferna dihala, kemična poškodba epitelija pa nastane že ob stiku z aspirirano vsebino, zato poznejše izpiranje nastale poškodbe ne more odpraviti, dodatni vnos tekočine pa lahko še poslabša izmenjavo plinov.

Zaključek

Aspiracijska okvara pljuč obsega različne sindrome, zato opaženega aspiracijskega dogodka ne smemo samodejno enačiti z bakterijsko pljučnico. Kemični pnevmonitis zdravimo predvsem podporno, antibiotično zdravljenje pa uvedemo ob utemeljenem sumu na bakterijsko pljučnico oziroma ob njeni potrditvi. Glukokortikoidov ne uvajamo rutinsko zaradi same aspiracijske poškodbe; če se razvije ARDS, njihovo uporabo presodimo po priporočilih za ARDS. Bronhoskopija lahko pri izbranih bolnikih pomaga pri oceni in čiščenju dihalnih poti ter mikrobiološki diagnostiki. Pri kritično bolnih moramo poleg zdravljenja respiratorne odpovedi prepoznati dejavnike tveganja za ponovne aspiracije, posebej disfagijo in zastajanje želodčne vsebine, ter poskrbeti za preprečevanje zapletov kritične bolezni.

Literatura

1. Košutova P, Mikolka P. Aspiration syndromes and associated lung injury: incidence, pathophysiology and management. Physiol Res. 2021;70(Suppl 4):S567–S583.
2. Pan D, Isaacs B, Niederman MS. Therapy of aspiration: out-of-hospital and in-hospital-acquired. Semin Respir Crit Care Med. 2024;45(6):701–8.
3. Darie AM, Stolz D. Is there a role for bronchoscopy in aspiration pneumonia? Semin Respir Crit Care Med. 2024;45(6):650–8.
4. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(1):24–36.
5. Diamantis S, Fraisse T, Bonnet E, Prendki V, Andréjak C, Auquier M, et al. Aspiration pneumonia guidelines – Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française 2025. Infect Dis Now. 2025; 55(5):105081.
6. Yoshimatsu Y, Aga M, Komiya K, Haranaga S, Numata Y, Miki M, et al. The clinical significance of anaerobic coverage in the antibiotic treatment of aspiration pneumonia: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2023;12(5):1992.
7. Bai AD, Srivastava S, Digby GC, Girard V, Razak F, Verma AA. Anaerobic antibiotic coverage in aspiration pneumonia and the associated benefits and harms: a retrospective cohort study. Chest. 2024;166(1):39–48.
8. Osorio B, Krakora R, Epping G, Wright D, Rajwani K. Aspiration after critical illness: role of endotracheal tube, tracheostomy, and swallowing disorders. Semin Respir Crit Care Med. 2024;45 (6):669–77.
9. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2022;43(6):687–713.
10. Scott MJ, Aggarwal G, Aitken RJ, Anderson ID, Balfour A, Foss NB, et al. Consensus guidelines for perioperative care for emergency laparotomy Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations part 2—emergency laparotomy: intra- and postoperative care. World J Surg. 2023;47(8):1850–80.
11. Megahed MM, El-Menshawy AM, Ibrahim AM. Use of early bronchoscopy in mechanically ventilated patients with aspiration pneumonitis. Indian J Crit Care Med. 2021;25(2):146–52.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PLJUČNE BOLEZNI V ENOTI ZA INTENZIVNO MEDICINO

Domen Plut, Slavojka Ponorac

Povzetek

Slikovne preiskave imajo osrednjo vlogo pri obravnavi bolnikov s pljučnimi boleznimi v enoti za intenzivno medicino (EIM). Rentgensko slikanje prsnih organov (RTG pc) ob bolniški postelji omogoča začetno oceno ter spremljanje pljučnih in plevralnih sprememb, prav tako pa tudi oceno položaja tubusov, sond, katetrov, drenov in podpornih sistemov. Računalniška tomografija (CT) je namenjena diagnostiki kompleksnejših kliničnih primerov. Ultrazvočna preiskava pljuč (UZ) omogoča hitro diagnostiko akutne dihalne odpovedi in oceno prezračenosti pljučnega parenhima. Magnetna resonanca (MR) se uporablja predvsem za oceno mediastinuma, prsne stene, plevre in žilnih struktur ter pri izbranih prirojenih in tumorskih boleznih otrok.

Uvod

Pljučne bolezni predstavljajo heterogeno skupino bolezni, ki lahko prizadenejo dihalne poti, pljučni parenhim, pljučno žilje in plevro. Radiološke slikovne preiskave imajo ključno vlogo pri začetnem odkrivanju bolezni in opredelitvi njene razširjenosti ter pri spremljanju zdravljenja, oceni zapletov in načrtovanju invazivnih oziroma kirurških posegov. Pri izbiri slikovne preiskave je treba najprej natančno opredeliti klinično vprašanje. Najprimernejša preiskava ni nujno tista, ki zagotavlja največ informacij, temveč tista, ki lahko odgovori na konkretno klinično vprašanje ob najmanjši možni obremenitvi bolnika. To je posebej pomembno pri otrocih in bolnikih, pri katerih so potrebne ponavljajoče se slikovne preiskave.

Rentgensko slikanje prsnega koša

RTG pc zaradi svoje široke dostopnosti, nizke doze ionizirajočega sevanja in možnosti izvedbe ob bolniški postelji ostaja temeljna slikovna preiskava pri obravnavi številnih bolezenskih stanj v prsnem košu. Rentgenogram se ocenjuje sistematično; najprej se oceni tehnična kakovost posnetka, vključno z inspirijem, rotacijo in ekspozicijo, nato pa sledijo ocena pljuč, hilusov, mediastinuma, srca, plevre, trebušne prepone in kosti.

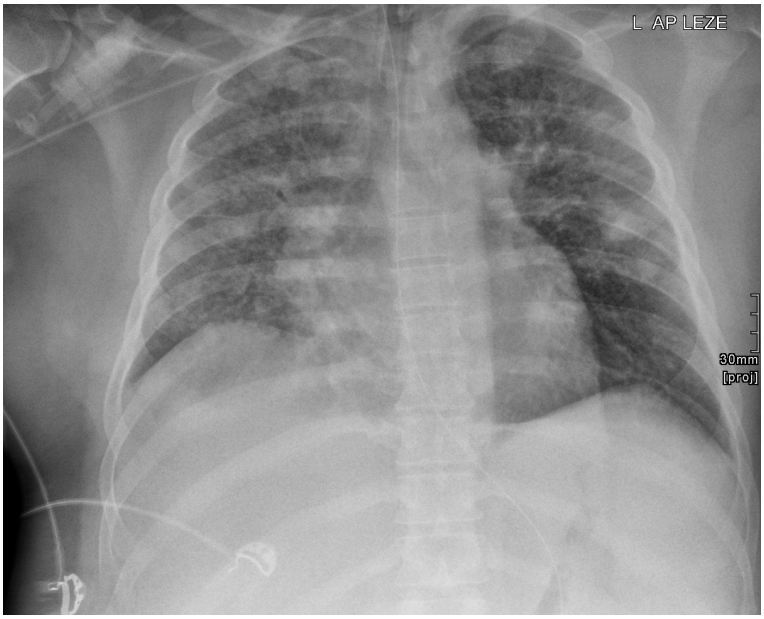
Pri interpretaciji RTG pc pri bolniku v ležečem položaju je treba upoštevati posebnosti in možne diagnostične pasti, povezane s projekcijo. Pri ležečem bolniku se zrak v plevralnem prostoru kopiči v anterosuperiornih oziroma anteromedialnih bazalnih delih hemitoraksa, ki predstavljajo najvišje ležeče predele plevralnega prostora, zato značilna visceralna plevralna linija v apikalnih predelih pljuč pogosto ni vidna. Namesto tega lahko ugotavljamo povečano radiolucentnost bazalnih delov hemitoraksa in nenavadno globok kostofrenični kot, kar opredeljujemo kot znak globokega sulkusa (angl. deep sulcus sign).

Tudi manjši do zmerni plevralni izlivi, ki so pri bolnikih v EIM pogosto transudativne narave, imajo lahko netipičen videz. Namesto značilnega meniskusa se lahko kažejo kot difuzna, tančici podobna zasenčenja spodnjih pljučnih polj ali kot apikalna kapica, pri čemer kostofrenični sinus lahko ostane ohranjen.

Zgostitve v pljučih pri bolnikih v EIM imajo široko diferencialno diagnozo, dokončna opredelitev pa je možna le v korelaciji s kliničnim potekom bolezni. Poleg pljučnega edema in pljučnice pridejo v poštev tudi atelektaza, aspiracija, pljučna krvavitev in neinfekcijske vnetne spremembe. Vztrajanje ali napredovanje pljučnih zgostitev lahko kaže na razvoj oziroma napredovanje pljučnice, zato je pri kritično bolnih pomembna serijska primerjava rentgenogramov. Z aparatom za mehansko predihavanje (MP) povezana pljučnica je pomemben zaplet, zlasti pri dolgotrajnem predihavanju.

Pri MP bolnikih lahko k razlikovanju med hidrostatskim pljučnim edemom in sindromom akutne dihalne stiske (ARDS) pripomore sistematična ocena velikosti srčne sence, širine žilnega peclja, razporeditve zgostitev v pljučih, prisotnosti zračnih bronhogramov in plevralnega izliva (slika 1). Pri hidrostatskem pljučnem edemu so spremembe v pljučih pogosteje centralno razporejene, bolj enakomerno porazdeljene in pogosto simetrične, medtem ko so pri ARDS lahko bolj periferne, nehomogene in asimetrične. Plevralni izliv je pogostejši pri hidrostatskem pljučnem edemu in manj značilen za ARDS. Pri tem je treba poudariti, da rentgenske značilnosti same po sebi pogosto ne omogočajo zanesljivega razlikovanja med obema stanjema, zato jih je treba vedno interpretirati v kliničnem kontekstu.

Slika 1. *Rentgenogram prsnega koša v AP projekciji pri bolniku z ARDS: nehomogene zgostitve, razporejene pretežno periferno v obeh v pljučnih krilih. Ni znakov večjega plevralnega izliva. Konici endotrahealnega tubusa in nazogastrične sonde sta na primernem mestu.*



Pri bolnikih v EIM RTG pc ni namenjen le oceni pljučnega parenhima, temveč tudi preverjanju položaja tubusov, nazogastrične sonde, žilnih katetrov, plevralnih drenov ter sistemov za pljučno in srčno-žilno podporo. Konica endotrahealnega tubusa mora biti praviloma nameščena 2–6 cm nad razcepiščem sapnika (karino). Prenizka lega konice lahko povzroči selektivno intubacijo glavnega bronha, posledično atelektazo nasprotnega pljučnega krila in povečano tveganje za pnevmotoraks, previsoka lega konice pa povečuje tveganje za nenamerno

ekstubacijo. Nazogastrična sonda mora potekati v srednji liniji skozi požiralnik, mimo razcepišča sapnika in prepone, njena konica pa mora segati približno 10 cm distalno od gastroezofagealnega prehoda. Nepravilna lega sonde v dihalnih poteh predstavlja tveganje za aspiracijo in druge zaplete. Konica centralnega venskega katetra mora biti nameščena v spodnjem delu zgornje votle vene (VCS), v bližini kavo-atrijskega stika. Nepravilna lega katetra vključuje njegovo uvajanje v desni preddvor, neparno veno (V. azygos) ali ekstravaskularno lego s perforacijo žilne stene in izstopom v plevralni prostor, mediastinum ali perikard. Torakalni dreni se glede na indikacijo usmerijo anterosuperiorno pri pnevmotoraksu oziroma posteroinferiorno pri plevralnem izlivu. Stranske drenažne odprtine morajo biti nameščene znotraj plevralnega prostora. Nepravilna lega drena s penetracijo v pljučni parenhim lahko povzroči raztrganino pljučnega tkiva in nastanek bronhoplevralne fistule. Konica pljučnega arterijskega katetra (Swan-Ganzovega katetra) ne sme segati distalno od proksimalnega dela interlobarne pljučne arterije. Preveč periferna lega katetra povečuje tveganje za raztrganje pljučne arterije in nastanek pljučnega infarkta.

Pri bolnikih na zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO) je treba na vsakodnevnih kontrolnih RTG pc preveriti lego obeh kanil. Pri veno-venski konfiguraciji (VV-ECMO) mora biti konica drenažne kanile nameščena v jetrnem delu spodnje votle vene (VCI), konica povratne kanile pa v bližini kavo-atrijskega stika. Med konicama kanil mora biti približno 10 cm razdalje, kar zmanjšuje tveganje za recirkulacijo krvi. Z vsakodnevnim rentgenskim spremljanjem je mogoče pravočasno zaznati morebitno migracijo oziroma spremembo položaja kanil.

Čeprav je obremenitev z ionizirajočim sevanjem pri ponavljajočem se RTG pc slikanju majhna, mora biti vsaka ponovna preiskava utemeljena z ustrezno klinično indikacijo. Povprečna efektivna doza RTG pc v EIM znaša približno 0,15 mSv na preiskavo, ocenjeno povečanje individualnega tveganja za nastanek raka pa tudi pri dolgotrajno MP bolnikih le približno 0,01–0,07 %.

Računalniška tomografija prsnega koša

Računalniška tomografija (CT) prsnega koša je slikovna preiskava, ki omogoča najnatančnejši prikaz pljučnega parenhima, dihalnih poti, plevre, mediastinuma in žilja. Aktualna priporočila poudarjajo uporabo tankih rezin (praviloma ≤1,5 mm) ter po potrebi dopolnitev preiskave s slikanjem v ekspiriju.

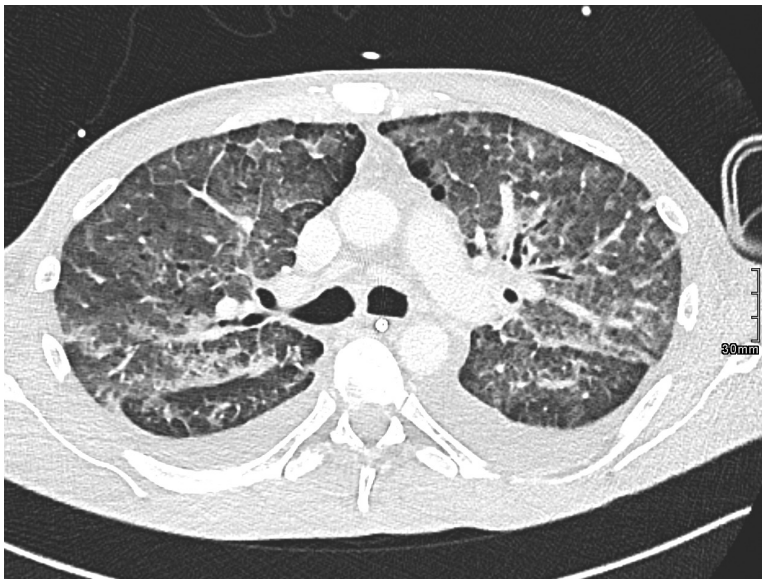
Pri CT interpretaciji pljuč je treba najprej določiti dominantni vzorec patoloških sprememb in njegovo razporeditev. Med najpomembnejšimi vzorci so zgostitve mlečnega stekla, konsolidacije, retikulacije, zadebelitve interlobarnih sept, noduli, bronhiektazije, satast preustroj pljuč, emfizem, mozaična atenuacija parenhima, ujetost zraka in spremembe na malih dihalnih poteh. Razporeditev sprememb je lahko v zgornjih ali spodnjih pljučnih poljih, centralno ali periferno, subplevralno ali peribronhovaskularno, pomembna pa je tudi simetričnost. Prav kombinacija vzorca in razporeditve pogosto omogoči zoženje diferencialno diagnostičnih možnosti.

CT je pri bolnikih v EIM praviloma namenjen obravnavi kompleksnejših in diagnostično zahtevnejših kliničnih primerov. Ker je transport kritično bolnega, pogosto MP bolnika do CT-aparata povezan z dodatnimi tveganji, mora odločitev za preiskavo temeljiti na skrbni presoji hemodinamske in respiratorne stabilnosti bolnika, potreb po monitoriranju in vazopresorni podpori, varnosti dihalne poti ter pričakovanega vpliva izvida na nadaljnje zdravljenje.

Pri ARDS CT pljuč poda natančnejšo oceno razporeditve in obsega sprememb v pljučih ter opredelitev eksudativne, proliferativne in fibrotične faze bolezni (slika 2).

CT ima pomembno vlogo tudi pri diferencialni diagnostiki zgostitev v pljučih. Pljučnico od atelektaze praviloma razlikujemo po odsotnosti znakov zmanjšanja volumna prizadetih pljuč.

Slika 2. *Računalniška tomografija prsnega koša (pljučno okno) v aksialni ravnini pri istem bolniku z ARDS: zgostitve videza mlečnega stekla, ponekod v kombinaciji z zadebeljenimi interlobarnimi septi, obojestransko difuzno v pljučih, brez konsolidacij ali znakov fibrozacije pljuč. Majhen plevralni izliv obojestransko.*



Na podlagi vzorca in razporeditve patoloških sprememb v pljučih lahko nekoliko zožimo diferencialne možnosti, vendar sta za dokončno opredelitev povzročitelja ključna potek bolezni in mikrobiološka potrditev. Kavitarne spremembe, prizadetost zgornjih režnjev oziroma superiornih segmentov ter vzorec »vejice s popki« govorijo v prid reaktivaciji tuberkuloze, medtem ko so številni periferno razporejeni noduli značilni za septične emboluse. Pri aspiraciji CT pogosto pokaže zgostitve videza mlečnega stekla in konsolidacije, pri okužbi z anaerobnimi mikroorganizmi pa se lahko pojavijo tudi nekroza, kavitacije in vzorec »vejice s popki«. Pri MP bolnikih je CT pomemben tudi pri oceni lokuliranih zračnih kolekcij, ki nastanejo kot posledica barotravme. CT omogoča natančno opredelitev obsega in lokalizacije zračnih kolekcij ter je v pomoč pri načrtovanju optimalne lege torakalnega drena, zlasti pri vztrajajočem pnevmotoraksu.

Slikanje s kontrastnim sredstvom

Aplikacija intravenskega kontrastnega sredstva je potrebna pri oceni zapletov okužbe v pljučih ali plevralnem prostoru, pri tumorjih ter pri oceni vaskularnih struktur. CT omogoča natančen prikaz lokuliranih oziroma septiranih tekočinskih kolekcij v plevralnem prostoru. Zadebeljena visceralna in parietalna plevra, ki se po aplikaciji kontrastnega sredstva izraziteje obarvata, pa govorita v prid empiemu. Povečana atenuacija plevralne tekočine na nativni CT preiskavi, običajno v območju 35–70 HU, je značilna za hemotoraks. Vrednosti atenuacije krvi so odvisne od koncentracije hemoglobina v krvi in so pri anemičnih bolnikih značilno nižje tudi pri hemotoraksu (povprečna atenuacija nad 20 HU).

CT angiografija pri sumu na pljučno embolijo zahteva prilagoditev protokola za optimalen prikaz pljučnih arterij. Poleg ocene obsega pljučne trombembolije in prisotnosti znakov obremenitve desnega srca ta preiskava omogoča tudi natančno analizo pljučnega parenhima.

V preglednem članku *Radiation Overuse in Intensive Care Units*, objavljenem leta 2024, so avtorji opozorili na pomemben prispevek CT-preiskav h kumulativni izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju pri kritično bolnih. To potrjuje tudi raziskava Moloney in sod., ki je vključila 421 bolnikov. Rentgensko slikanje prsnih organov je kljub največji pogostosti predstavljalo le 2,7 % kumulativne efektivne doze, medtem ko so CT-preiskave, ki so predstavljale 16 % vseh slikovnih preiskav, prispevale kar 97 % celotne kumulativne efektivne doze.

Ultrazvok pljuč

Ultrazvok (UZ) pljuč ob bolniku je postal ena od temeljnih slikovnih preiskav v EIM. Glavni indikaciji za UZ preiskavo pljuč sta akutna dihalna odpoved in zmanjšana prezračenost pljučnega parenhima, pri čemer je treba UZ najdbe, kot so razporeditev in število B-linij ter prisotnost subplevralnih konsolidacij, vrednotiti v povezavi s klinično sliko. UZ ima pomembno vlogo tudi pri odkrivanju in UZ vodeni drenaži plevralnih izlivov, vključno s kompleksnimi oziroma septiranimi izlivi, ter pri diagnostiki pnevmotoraksa, zlasti pri poškodovancih in kritično bolnih.

Osnovni UZ znaki izvirajo iz prikaza plevralne linije. Pri normalno prezračenih pljučih je značilno drsenje plevralnih listov (*lung sliding*), ki se pri prikazu v načinu M (M-mode) odraža v značilnem znaku morske obale (*seashore sign*). Prisotne so tudi A-linije, ki predstavljajo horizontalne, hiperehogene artefakte, vzporedne s plevralno linijo.

Patološke spremembe se kažejo z različnimi artefakti in spremembami ultrazvočne morfologije. B-linije so vertikalni, hiperehogeni artefakti, ki izvirajo iz plevralne linije, segajo do spodnjega roba UZ prikaza in se med dihalnim ciklom premikajo skupaj z drsenjem plevralnih listov. Pojavljajo se pri pljučnem edemu, ARDS, intersticijskih pljučnih boleznih in pljučnici. Subplevralne konsolidacije se prikažejo kot hipoehogene, tkivu podobne spremembe (znak *hepatizacije pljuč*) in so lahko posledica pljučnice, atelektaze, pljučne embolije s pljučnim infarktom ali pljučne kontuzije. Plevralni izliv se praviloma prikaže kot anehogena oziroma hipoehogena tekočinska kolekcija v plevralnem prostoru, pri kompleksnih izlivih pa lahko ugotavljamo notranje odboje, fibrinske pregrade in septacije.

Za pnevmotoraks so značilni odsotnost drsenja plevralnih listov (*absence of lung sliding*), znak črtne kode oziroma stratosfere (*barcode sign* oziroma *stratosphere sign*) pri prikazu v načinu M ter, kadar ga lahko prikažemo, znak pljučne točke (*lung point*), ki predstavlja prehod med območjem brez stika plevralnih listov in območjem ohranjenega stika.

Kljub številnim prednostim ima UZ preiskava pljuč tudi pomembne omejitve. Zaradi izrazite razlike v akustični impedanci med mehkim tkivom in zrakom se ultrazvočni valovi na meji med plevro in zrakom skoraj v celoti odbijejo, zato je neposreden prikaz omejen predvsem na plevralno površino in patološke spremembe, ki segajo do nje. V sedečem položaju bolnika je mogoče pregledati približno 70 % površine pljuč. UZ preglednost dodatno zmanjšujejo debelost, emfizem, obsežne obloge oziroma povoji ter neustrezna namestitev bolnika. Zanesljivost preiskave je odvisna predvsem od usposobljenosti preiskovalca, poznavanja ultrazvočne semiotike ter ustrezne tehnike izvedbe in interpretacije preiskave.

Slikanje z magnetno resonanco

MR ima pri pljučih zaradi nizke gostote protonov in artefaktov, povezanih z dihanjem, precej manjšo vlogo kot CT. Razvoj hitrih sekvenc, respiratornega proženja in novih tehnik pa postopoma širi njeno uporabnost. MR je posebej zanimiv pri otrocih, saj omogoča diagnostiko brez ionizirajočega sevanja. Pomemben je tudi pri oceni mediastinuma, stene prsnega koša, plevre in

žilnih struktur ter pri nekaterih prirojenih in tumorskih boleznih. Kljub napredku MR za večino vprašanj, povezanih s spremembami pljučnega parenhima, še vedno ne nadomešča CT.

Posebnosti pri otrocih

Pediatrična torakalna radiologija zahteva poznavanje razvojnih značilnosti pljuč, dihalnih poti in prsnega koša. Zaradi manjšega premera dihalnih poti imajo lahko relativno majhne spremembe pomembne klinične posledice. Hkrati so otroci pogosto manj sposobni sodelovati pri dihalnih navodilih, kar vpliva na kakovost preiskave.

Rentgensko slikanje in UZ sta pogosto prvi korak pri akutnih stanjih. CT je pomemben pri prirojenih anomalijah pljuč in dihalnih poti, zapletenih okužbah, bronhiektazijah, intersticijskih boleznih (slika 3), poškodbah in predoperativnem načrtovanju. Pri otroku je treba pred vsako CT-preiskavo oceniti, ali bo njen rezultat spremenil zdravljenje oziroma nadaljnjo obravnavo. Takšen pristop je pomemben del sodobnega koncepta optimizacije in zmanjševanja nepotrebne izpostavljenosti sevanju.

Slika 3. *Rentgenogram prsnega koša pri otroku v KOITO. Spremembe v pljučih v sklopu razvijajoče se kronične bolezni po pomanjkanju surfaktanta: pljuča so difuzno blago hiperinflirana (razširjeni medrebrni prostori) z izrazito zadebeljenim intersticijem. Večjih konsolidacij ali atelektaz ni. Konici endotrahealnega tubusa in nazogastrične sonde sta na primernem mestu. Konture srca in mediastinuma brez posebnosti. Ni plevralnega izliva ali pnevmotoraksa.*



Zaključek

Slikovna diagnostika pljučne bolezni v EIM temelji na premišljeni izbiri slikovne preiskave in interpretaciji patoloških najdb v korelaciji s kliničnim kontekstom.

Literatura

1. Schaefer-Prokop C. Critical Care Radiology. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011: 9–112.
2. Dolenšek IM. Radiološke preiskave prsnega koša bolnikov v enotah intenzivne nege. Šola intenzivne medicine; 2022.
3. Rubinowitz A, Siegel M, Tocino I. Thoracic imaging in the ICU. Crit Care Clin. 2007;23(3):539–573.
4. Lohan R. Imaging of ICU patients. In: Chawla A, editor. Thoracic imaging: basic to advanced. Singapore: Springer; 2019. p. 173–194.
5. Zanon C, Bini C, Toniolo A, Benetti T, Quaia E. Radiation overuse in intensive care units. Tomography. 2024;10(2):193–202.
6. Mohsin M, Farooq MU, Akhtar W, Mustafa W, Rehman TU, Malik J, et al. Echocardiography in a critical care unit: a contemporary review. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2022;20(1):55–63.
7. Di Serafino M, Dell'Aversano Orabona G, Caruso M, Camillo C, Viscardi D, Iacobellis F, et al. Point-of-care lung ultrasound in the intensive care unit-the dark side of radiology: where do we stand? J Pers Med. 2023;13(11):1541.
8. Tárnoki DL, Karlinger K, Ridge CA, Kiss FJ, Györke T, Grabczak EM, et al. Lung imaging methods: indications, strengths and limitations. Breathe. 2024;20(3):230127.
9. Robba C, Wong A, Poole D, Al Tayar A, Arntfield RT, Chew MS, Corradi F, Douflé G, Goffi A, Lamperti M, et al. Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2021;47(12):1347–1367.
10. Lichtenstein D. Novel approaches to ultrasonography of the lung and pleural space: where are we now? Breathe. 2017;13(2):100–111. doi:10.1183/20734735.004717

BOLEZNI SRCA

DEKOMPENZIRANO SRČNO POPUŠČANJE

Roman Parežnik

Povzetek

Dekompenzirano srčno popuščanje označuje hiter začetek ali poslabšanje simptomov in znakov srčnega popuščanja. Povzroči ga lahko nova okvara srca, pogosteje pa do dekompenzacije kronične srčne okvare privedejo različni sprožilni dejavniki. V diagnostični obravnavi klinično oceno dopolnjujejo preiskave: EKG, rentgenogram prsnih organov, ultrazvok srca in pljuč ter laboratorijske preiskave krvi. Invazivna hemodinamska ocena je lahko v pomoč pri izbranih primerih hemodinamsko nestabilnih bolnikov. Nekatere vzroke in sprožilce je nujno takoj ugotoviti in ciljano zdraviti (npr. akutni koronarni sindrom). Zdravljenju z zdravili (diuretiki, vazodilatatorji, inotropi) in kisikom je včasih treba dodati tudi neinvazivno ali invazivno ventilacijsko podporo, nadomeščanje ledvične funkcije in pri neodzivnih primerih mehanično podporo cirkulaciji.

Uvod

Dekompenzirano srčno popuščanje (DSP) pomeni hiter ali postopen začetek ali poslabšanje simptomov in znakov srčnega popuščanja, ki zahteva začetek ali intenziviranje zdravljenja. Lahko gre za prvi pojav srčnega popuščanja, mnogo pogosteje pa za akutno dekompenzacijo kroničnega srčnega popuščanja. Najhujša oblika DSP je kardiogeni šok z znaki nezadostne tkivne prekrvitve zaradi majhnega minutnega srčnega iztisa. DSP povzroči nova okvara srca (akutna okvara miokarda, zaklopk, tamponada perikarda) ali pa različni sprožilni dejavniki povzročijo dekompenzacijo pri kronični srčni okvari (okužba, nenadzorovana hipertenzija, motnje srčnega ritma, nesodelovanje bolnika).

Razvrstitve

Različne razvrstitve DSP temeljijo na različnih merilih in se med sabo tudi prekrivajo. V praksi so najbolj uporabne tiste, ki temeljijo na klinični sliki ob sprejemu bolnika ter omogočajo prepoznavo bolj ogroženih bolnikov in usmerjajo takojšnje zdravljenje.

Glede na prisotnost pljučne oziroma sistemske kongestije razlikujemo med levostranskim in desnostranskim srčnim popuščanjem. Desnostransko srčno popuščanje je najpogosteje posledica levostranskega srčnega popuščanja, redkeje je izolirano.

Glede na vrednosti sistoličnega arterijskega tlaka lahko bolnike z DSP razvrstimo na tiste s povečanim (> 140 mmHg, hipertenzivno DSP) ali normalnim sistoličnim arterijskim tlakom (90–140 mmHg). Mnogo redkejši, vendar bolj ogroženi so bolniki z nizkim sistoličnim arterijskim tlakom (< 90 mmHg, hipotenzivno DSP), še zlasti, če je hipotenziji pridružena nezadostna tkivna prekrvitev.

Glede na vzrok ali sprožilni dejavnik ga lahko razvrstimo na DSP ob akutnem koronarnem sindromu (AKS), hipertenzivnih nujnih stanjih, motnjah srčnega ritma, mehaničnih vzrokih in pljučni emboliji.

Glede na prisotnost simptomov in kliničnih znakov kongestije (vlažno ali suho) oziroma periferne nezadostne prekrvitve (toplo ali hladno) ga razvrstimo v štiri klinične slike s predvidenim različnim zdravljenjem: toplo/suho, toplo/vlažno, hladno/suho in hladno/vlažno.

Diagnoza in začetna ocena prognoze

Diagnostično obravnavo je treba začeti v predbolnišničnem okolju, saj je pogoj za takojšnje nujno zdravljenje in smiselno nadaljevanje diagnostike v bolnišničnem okolju. Klinično oceno dopolnjujejo preiskave: EKG, rentgenogram prsnih organov, ultrazvok srca in pljuč ter laboratorijske preiskave krvi.

S *kliničnim pregledom* ugotavljamo simptome in znake pljučne kongestije (obremenitvena dispneja, ortopneja, paroksizmalna nočna dispneja, zastojni poki nad pljuči), sistemske kongestije (periferni edemi, prekomerno napolnjene vratne vene, kongestivna hepatomegalija, hepatojugularni refluks, ascites) ter zmanjšanega minutnega srčnega iztisa z znaki nezadostne periferne prekrvitve (utrujenost, hladne in potne okončine, oligurija, zmedenost, omotičnost).

EKG preiskava je ob DSP redko povsem normalna (visoka negativna napovedna vrednost). Omogoča prepoznavo vzroka in morebitnih sprožilcev DSP (akutni koronarni sindrom, motnje srčnega ritma).

Ultrazvočna preiskava srca je nepogrešljiva pri diagnostiki DSP. Takoj jo je treba izvesti, kadar je bolnik hemodinamsko nestabilen (zlasti v kardiogenem šoku) in kadar sumimo na ogrožajočo strukturno ali funkcionalno srčno okvaro (mehanični zapleti). Pri manj ogrožajočih stanjih jo lahko opravimo odloženo. Potrebna je pri bolnikih z novim srčnim popuščanjem, pa tudi pri bolnikih z akutno dekompenzacijo kroničnega srčnega popuščanja, če srčna funkcija ni znana. Z meritvijo iztisnega deleža levega prekata srčno popuščanje razvrstimo v dve skupini: srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem in srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem. V zadnjem času ultrazvočno preiskavo srca čedalje pogosteje dopolnjuje *ultrazvočna preiskava pljuč* (odkrivanje pljučnega edema in plevralnega izliva). Obe preiskavi lahko po potrebi ponavljamo ob poslabšanjih stanja ali neustreznem odzivu na zdravljenje.

Rentgenogram prsnih organov je še vedno pomembna preiskavna metoda pri DSP. Odkrijemo lahko pljučno vensko kongestijo, plevralni izliv, intersticijski oziroma alveolarni pljučni edem in kardiomegalijo. Pomembno se je zavedati, da normalen rentgenogram prsnih organov ne izključuje srčnega popuščanja. Koristen je tudi pri diferencialni diagnostiki nesrčnih vzrokov bolnikovih simptomov (pljučnica, pnevmotoraks …).

Laboratorijske preiskave krvi so potrebne pri vseh bolnikih z DSP. Nizke vrednosti *natriuretičnih peptidov* (angl. brain natriuretic peptide, BNP in N-terminal pro b-type natriuretic peptide, NT-proBNP) so v pomoč pri izključevanju DSP kot vzroka akutne dispneje (BNP < 100 pg/ml oziroma NT – proBNP < 300 pg/ml). Težja je interpretacija povečanih vrednosti, saj so pogosto prisotne zaradi drugih srčnih in izvensrčnih vzrokov. Nepričakovano nizke vrednosti lahko dobimo pri dekompenzirani napredovali fazi kroničnega srčnega popuščanja, debelosti, hitro nastalem pljučnem edemu ali desnostranskem dekompenziranem srčnem popuščanju. Večje vrednosti od pričakovanih najdemo pri atrijski fibrilaciji in/ali zmanjšani ledvični funkciji. *Laktat in pH* določimo pri bolnikih s kardiogenim šokom za oceno njihovega stanja.

Z določitvijo *krvnega sladkorja, ledvičnih retentov, elektrolitov in jetrnih testov* opredelimo stopnjo okvare organov in zaplete zdravljenja z zdravili (elektrolitne motnje, dehidracija). *Plinska analiza arterijske krvi* je potrebna pri bolnikih, pri katerih pulzna oksimetrija ni izvedljiva, ali pri bolnikih z akutno respiracijsko odpovedjo.

Srčne troponine določamo za potrjevanje AKS kot vzroka DSP. Pri tem se moramo zavedati, da dobimo povečane vrednosti pri večini bolnikov z DSP tudi brez očitne miokardne ishemije ali

akutnega koronarnega dogodka. Določitev *D dimera* je smiselna ob sumu na pljučno embolijo kot vzrok ali sprožilec DSP. *Označevalci vnetja* (levkociti, C reaktivni protein, prokalcitonin) so v pomoč pri ugotavljanju okužbe kot vzroka ali sprožilca DSP. Z določitvijo *ščitničnih hormonov* izključimo disfunkcijo ščitnice, ki lahko sproži DSP. *Transferin in feritin* določimo pred odpustom bolnikov za oceno prognoze in morebitno zdravljenje pomanjkanja železa.

Invazivna hemodinamska ocena s pljučnim arterijskim katetrom, arterijskim ali centralnim venskim katetrom praviloma ni potrebna za postavitev diagnoze srčnega popuščanja. V pomoč je lahko pri izbranih hemodinamsko nestabilnih bolnikih.

Zdravljenje

Ker gre za življenjsko ogrožajoče stanje, je treba začeti farmakološko in nefarmakološko zdravljenje vzporedno z diagnostično obravnavo. Za zagotavljanje varnosti med obravnavo je potreben takojšen neprekinjen neinvazivni nadzor: kontinuirani EKG, neinvazivni nadzor arterijskega tlaka, frekvence dihanja, pulzne oksimetrije in diureze.

Obravnava vzrokov in sprožilcev, ki potrebujejo takojšnje zdravljenje:

- *Akutni koronarni sindrom*: ne glede na to, ali gre za STEMI ali NSTEMI, je pridruženo DSP povezano z visokim tveganjem, zato je potrebna takojšnja invazivna strategija z namenom revaskularizacije, ne glede na spremembe na EKG ali vrednosti srčnih troponinov.
- *Hipertenzivno nujno stanje*: praviloma se kaže kot akutni pljučni edem. Hitro je treba znižati arterijski tlak za 25 % v nekaj urah z uporabo intravenskih vazodilatatorjev in diuretikov Henlejeve pentlje.
- *Tahikardne ali bradikardne motnje srčnega ritma*: če menimo, da je motnja ritma vzrok DSP, je potrebno takojšnje zdravljenje motnje srčnega ritma (antiaritmiki, elektrokonverzija, začasna elektrostimulacija). Če menimo, da je motnja ritma posledica DSP, zdravimo vzrok ali sprožilec DSP.
- *Akutni mehanični vzroki*: zapleti AKS, poškodbe srca, zapleti srčnih operacij, akutne okvare zaklopk, disekcija aorte in obstrukcija (srčni tumorji) zahtevajo medikamentozno ali invazivno mehanično cirkulacijsko podporo do perkutanega ali kirurškega zdravljenja.
- *Akutna pljučna embolija*: bolnike z velikim tveganjem (obstruktivni šok ali hipotenzija) zdravimo s takojšnjo reperfuzijo (tromboliza, katetrska ali kirurška embolektomija).

Merila za sprejem na intenzivni oziroma koronarni oddelek:

- slabšanje respiracijske odpovedi: huda vztrajna dispneja, vztrajanje saturacije arterijske krvi < 90 % kljub dodajanju kisika, frekvenca dihanja > 25/min z uporabo pomožnih dihalnih mišic, potreba po intubaciji.
- prisotnost cirkulacijske odpovedi: simptomi in znaki nezadostne prekrvitve, frekvenca srca < 40/min ali > 130/min, sistolični arterijski tlak < 90 mmHg, ponavljajoče se aritmije, pridružen AKS.

Zdravljenje DSP

Kisik dodajamo le hipoksičnim bolnikom (saturacija < 90 %) in zlasti previdno bolnikom s pridruženo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Po potrebi delež vdihanega kisika povečujemo do 100 % in se pri tem izogibamo hiperoksiji. Pri bolnikih z vztrajanjem dihalne stiske (saturacija arterijske krvi < 90 % kljub dodajanju kisika, frekvenca dihanja > 25/min z uporabo pomožnih dihalnih mišic) čim prej uporabimo *neinvazivno mehanično ventilacijsko podporo (NIV)*. V

predbolnišničnem okolju priporočajo uporabo enostavnejšega načina, kot je CPAP, ali nosne kanile z visokim pretokom (angl. high-flow nasal oxygenation, HFNO), v bolnišnici pa je bolje uporabiti način Bi-level ali PS-PEEP, še zlasti pri bolnikih s hiperkapnijo, znaki utrujenosti ali anamnezo pridružene KOPB. Uporaba NIV-a olajša dispnejo ter zmanjša potrebo po invazivni mehanični ventilaciji in smrtnost. Če kljub NIV vztrajajo hipoksemija, hiperkapnija in acidoza (PaO_2 < 8,0 kPa, $PaC0_2$ > 6,65 kPa, pH < 7,35), ne smemo odlašati z intubacijo in invazivno umetno ventilacijo. Umetna ventilacija ima poleg odvzema dihalnega dela še druge ugodne hemodinamične učinke pri srčnem popuščanju (zmanjšanje tako polnitve kot tudi upora proti iztisu srca). Pri desnostranskem srčnem popuščanju se moramo zavedati, da lahko mehanična ventilacija poslabša hemodinamiko zaradi povečanja pljučnega žilnega upora in posledično upora proti iztisu desnega prekata.

Intravenski diuretiki Henlejeve pentlje izboljšajo simptome pri hipervolemičnih bolnikih. Povečajo ledvično izločanje vode in soli ter imajo tudi blag vazodilatacijski učinek. Pri bolnikih z DSP in nezadostno prekrvitvijo je njihovo uporabo treba odložiti do zagotovitve zadostne prekrvitve. Če arterijski tlak to dovoljuje, jih kombiniramo z vazodilatatorji. Ob njihovi uporabi je treba skrbno nadzorovati simptome, diurezo, ledvično funkcijo in elektrolite v krvi. Pri novo nastalem DSP in akutni dekompenzaciji kroničnega srčnega popuščanja brez predhodnega diuretičnega zdravljenja je običajni začetni odmerek furosemida 20–40 mg intravensko. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z diuretiki, je običajni začetni intravenski odmerek enak predhodnemu oralnemu odmerku. Diuretike lahko dajemo v obliki enkratnih odmerkov ali pa v neprekinjeni infuziji in njihove odmerke prilagajamo klinični sliki. Želen učinek diuretikov je diureza več kot 100–150 ml/h in izločanje Na v urinu več kot 50–70 mEq/l po 2–6 urah. Pri bolnikih z upornimi oteklinami in vztrajnimi simptomi lahko diuretike Henlejeve pentlje kombiniramo s tiazidnimi diuretiki, acetazolamidom ali spironolaktonom.

Intravenski vazodilatatorji so namenjeni izboljšanju simptomov. Zmanjšajo polnitev (venodilatatorji) in upor proti iztisu srca (arteriolodilatatorji) in s tem povečajo utripni volumen srca. Posebej so koristni pri hipertenzivnem DSP, pri hipotenzivnem DSP pa jih odsvetujejo. Odmerjanje je treba skrbno uravnavati skladno z nadzorom simptomov in arterijskega tlaka. Posebej moramo biti previdni pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata in pomembno mitralno ali aortno stenozo. Odmerke intravenskih vazodilatatorjev prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1. *Intravenski vazodilatatorji za zdravljenje akutnega srčnega popuščanja (prirejeno po (1))*

Vazodilatator	Odmerek	Glavni stranski učinek	Opozorilo
Nitroglicerin	od 0,6 mg/h do 12 mg/h	hipotenzija, glavobol	razvoj tolerance
Natrijev nitroprusid	od 0,3 µg/kg/min do 5 µg/kg/min	hipotenzija, toksičnost izocianata	občutljiv na svetlobo

Inotrope uporabljamo le pri bolnikih z znaki nezadostnega minutnega srčnega iztisa, kar najpogosteje srečamo pri hipotenzivnem DSP. Njihovo uporabo odsvetujejo, dokler ne popravimo morebitne hipovolemije ali drugega potencialno popravljivega dejavnika. Začnemo z nizkimi odmerki, ki jih postopoma povečujemo ob spremljanju želenih in neželenih učinkov. Ponavadi je prvi inotrop dobutamin. Levosimendan ima prednost pred dobutaminom pri bolnikih z DSP, ki so se predhodno zdravili z beta zaviralci. Ker je tudi vazodilatator, ga je pri hipotenzivnih bolnikih treba kombinirati z drugimi inotropi ali vazopresorji. Priporočajo previdno uporabo pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih, zlasti ob prisotnosti aritmij. Inotropi, še posebej beta adrenergični agonisti, povzročajo sinusno tahikardijo ter lahko sprožijo ishemijo miokarda in aritmije. Ob njihovi uporabi je potreben neprekinjen nadzor EKG. Pri natančnejšem odmerjanju so nam lahko v pomoč metode za merjenje minutnega srčnega iztisa in njegove zadostnosti.

Vazopresorji so pri hipotenzivnem DSP potrebni za normalizacijo arterijskega tlaka in prerazporeditev krvi k vitalnim organom, vendar hkrati povečajo upor proti iztisu krvi iz srca. Najpogosteje v ta namen uporabljamo noradrenalin, pri določenih stanjih pa tudi vazopresin, na primer pri majhnem sistemskem žilnem uporu, tahiaritmijah, desnostranskem srčnem popuščanju, stresni kardiomiopatiji, hudi aortni stenozi, mitralni stenozi in dinamični obstrukciji iztočnega trakta. Dopamin čedalje bolj opuščamo. Adrenalin je rezerviran za bolnike, ki so neodzivni na druge vazopresorje, in za kardiopulmonalno oživljanje. Za njihovo varno odmerjanje je potreben invaziven nadzor arterijskega tlaka. Inotropna in vazopresorna zdravila za zdravljenje DSP prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. *Inotropna in vazopresorna zdravila za zdravljenje DSP (prirejeno po (1))*

Zdravilo	Začetni enkratni odmerek	Hitrost infuzije
Dobutamin	ne	2–20 µg/kg/min
Dopamin	ne	3–5 µg/kg/min (inotrop) > 5 µg/kg/min (inotrop + vazopresor)
Milrinon	25–75 µg/kg v 10–20 min	0,375–0,75 µg/kg/min
Levosimendan	ne	0,05–0,2 µg/kg/min
Noradrenalin	ne	0,1–1,0 µg/kg/min
Vazopresin	ne	0,01–0,03 IE/min
Adrenalin	1 mg i.v. med reanimacijo na 3–5 min	0,05–0,5 µg/kg/min

Opiati zmanjšajo dispnejo in anksioznost. Priporočajo jih le pri izraziti dispneji, zlasti pri pljučnem edemu in med NIV. Neželeni učinki so odvisni od odmerka: slabost, hipotenzija, bradikardija, depresija dihanja. Pripisujejo jim povečanje potrebe po sprejemu na intenzivni oddelek, povečanje potrebe po invazivni mehanični ventilaciji, podaljšanje hospitalizacije in povečanje smrtnosti.

Digoksin uporabljamo za nadzorovanje srčne frekvence pri atrijski fibrilaciji s tahikardnim odgovorom prekatov (> 110 utr/min). Če ga bolniki niso prejemali že pred tem, je običajni odmerek 0,2–0,4 mg metildigoksina intravensko. Pri zmerni ali hudi ledvični okvari zadošča polovični odmerek. Pravilni vzdrževalni odmerek je težko predvideti pri starejših bolnikih in pri bolnikih s pridruženimi boleznimi ali zdravili, ki vplivajo na presnovo digoksina, zato je potrebno določanje njegove koncentracije v krvi.

Zdravljenje s temeljnimi in dodatnimi zdravili za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja je treba prilagoditi:

- zmanjšanje odmerkov ali začasna ukinitev ob hipotenziji, bradikardiji, hiperkaliemiji ali hudi ledvični okvari,
- odmerek beta blokatorja ostane enak ali prepolovljen, razen ob kardiogenem šoku,
- po končani epizodi DSP na novo ali ponovno uvedemo temeljna oziroma dodatna zdravila za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.

Zunajtelesno odstranjevanje tekočine z ultrafiltracijo pride v poštev pri hipervolemičnih bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje z diuretiki. Za nadomestno ledvično zdravljenje se odločimo pri vztrajni oliguriji, na diuretike neodzivni hipervolemiji, hudi hiperkaliemiji (K^+ > 6,6 mmol/l), hudi acidozi (pH < 7,2) ali uremiji (urea > 25 mmol/l, kreatinin > 300 µmol/l).

Pri bolnikih z DSP in plevralnim izlivom lahko s punkcijo ali drenažo izboljšamo respiratorno funkcijo in ublažimo simptome. Izpraznilna punkcija ali drenaža ascitesa izboljša simptomatiko, z zmanjšanjem tlaka v trebušni votlini pa tudi izboljša ledvično funkcijo.

Mehanična podpora cirkulaciji pri refraktarnem DSP in kardiogenem šoku razbremeni srce in zagotovi zadostno prekrvitev organov. S kratkoročno podporo pridobimo čas do okrevanja,

odločitve ali dokončnega zdravljenja. Izboljšanje preživetja bolnikov je pričakovati le takrat, kadar multidisciplinarni tim pretehta pričakovane ugodne hemodinamične učinke z možnimi resnimi zapleti. Med klasične indikacije za podporo z znotrajaortno črpalko (angl. intra-aortic balloon pump, IABP) sodijo premostitev do kirurške korekcije akutnih mehaničnih zapletov (npr. mitralna insuficienca, ruptura interventrikularnega septuma), hud akutni miokarditis ter izbrani primeri akutne miokardne ishemije ali infarkta (pred perkutano ali kirurško revaskularizacijo, med njo ali po njej). Pri bolnikih s kardiogenim šokom ob akutnem miokardnem infarktu pa tudi pri kardiogenem šoku zaradi napredovalega srčnega popuščanja podpora z IABP ne izboljša preživetja, zato njena uporaba ni indicirana. Naprave za podporo prekatom (angl. ventricular asssist device, VAD) in druge oblike mehanične podpore cirkulaciji, kot sta mikroaksialna črpalka (Impella) in zunajtelesna membranska oksigenacija (angl. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), se priporočajo pri bolnikih s kardiogenim šokom za premostitev obdobja do sprejetja odločitve o nadaljnjem zdravljenju, uvrstitve na seznam za presaditev srca, presaditve ali okrevanja ter za dolgotrajno podporo pri izbranih bolnikih. Pri kardiogenem šoku ob akutnem miokardnem infarktu priporočajo uporabo mikroaksialne črpalke, kadar ni tveganja za ishemično možgansko okvaro.

Zaradi slabe prognoze z visoko smrtnostjo je pomemben del celostne obravnave bolnikov z DSP tudi paliativna oskrba ob koncu življenja. Vključuje naj ob upoštevanju želja bolnika in svojcev jasno postavljene cilje zdravljenja in prepoznavanje brezupnosti. Poleg skupnega odločanja o različnih možnostih zdravljenja in vnaprejšnjega načrtovanja je potrebno poskrbeti tudi za bolnikove čustvene, duhovne in psihološke potrebe. Namen paliativne oskrbe je čim večja korist za bolnika in njegovo družino ob zmanjšanju škode zaradi nepotrebnih in potencialno brezupnih posegov.

Zaključek

Dekompenzirano srčno popuščanje je življenjsko ogrožajoče stanje, ki ob takojšnji diagnostični obravnavi zahteva hkratno nujno zdravljenje. Poleg vzroka je treba odkriti in zdraviti tudi morebitne sprožilne dejavnike. Zdravljenju z zdravili in kisikom je pri hujših oblikah treba dodati tudi neinvazivno ali invazivno ventilacijsko podporo, nadomeščanje ledvične funkcije in pri najhujših primerih mehanično podporo cirkulaciji. Kadar postane stanje brezupno, je pomembna celostna paliativna oskrba ob koncu življenja.

Literatura

1. Køber L, Adamo M, Ruwald A-C, Tomasoni D, Anderson LJ, Andersson C, et. al. 2026 ESC guidelines for the management of heart failure. European Heart Journal. 2026;47(38):1–122.
2. Jung C, Romano Bruno R, Jumean M, Price S, Krychtiuk KA, Ramanathan K, et. al. Management of cardiogenic shock: state-of-the-art. Intensive Care Med. 2024;50(11):1814–1829.
3. Cook DJ, Webb S, Proudfoot A. Assessment and management of cardiovascular disease in the intensive care unit. Heart. 2022;108(5):397–405.
4. Filomia S, Del Buono MG, Saponara G, d`Aiello A, Pedicino D, Moroni F, et. al. Vasopressin in cardiogenic shock: pathophysiology, clinical evidence, and therapeutic perspectives. ESC Heart Failure 2026;13(1):xvag053.
5. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. Crit Care Med. 2006;34(8):2140–4.

MOTNJE RITMA IN VSADNE SRČNE NAPRAVE

Franc Svenšek

Povzetek

Bradikardne in tahikardne motnje srčnega ritma lahko vodijo v nenadni srčni zastoj ali so prisotne po vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka. Pri zdravljenju bradikardnih in tahikardnih motenj srčnega ritma uporabljamo ob izključitvi reverzibilnih vzrokov in upoštevanju indikacij vsadne srčne naprave, med katere prištevamo trajne srčne spodbujevalnike, resinhronizacijske srčne spodbujevalnike in vsadne kardioverter-defibrilatorje. Zapleti so redki in vključujejo hematom ležišča pulznega generatorja vsadne srčne naprave, premaknitev (dislokacijo) elektrodnih katetrov, vnetje in nekrozo kože nad pulznim generatorjem vsadne srčne naprave ter okužbo sistema vsadne srčne naprave. Elektromagnetno valovanje lahko povzroči motnje v delovanju vsadnih srčnih naprav (elektromagnetna interferenca), v večini primerov gre za prehodne motnje v času izpostavljenosti elektromagnetnemu valovanju.

Uvod

Fiziološki ritem sinusnega vozla imenujemo sinusni ritem, med aritmije prištevamo vsak srčni ritem, ki ni fiziološki ritem sinusnega vozla. Normalna frekvenca sinusnega ritma je določena in je 60–99/min, počasnejši srčni utrip imenujemo bradikardija, hitrejši srčni utrip pa tahikardija.

Bradikardija predstavlja srčni ritem < 60/min, ne glede na vzrok. Sinusna bradikardija je lahko fiziološka ali pa je znak bolezni (npr. pri podhladitvi, hipotirozi). Bradikardne motnje srčnega ritma imenujemo bradiaritmije.

Tahikardija je srčni ritem ≥ 100/min, sinusna tahikardija je lahko fiziološka (npr. ob naporu) ali pa je znak bolezni (npr. pri povišani telesni temperaturi, akutnem dihalnem popuščanju, hipovolemiji, slabokrvnosti, hipertirozi). Tahikardne motnje srčnega ritma imenujemo tahiaritmije. Aritmije so najpogosteje posledica osnovne bolezni srca, lahko pa so samostojna bolezen brez jasnih patoloških sprememb na srcu.

Osnovna razdelitev motenj srčnega ritma

Motnje srčnega ritma lahko razdelimo na tiste, ki povzročijo nenadni srčni zastoj (arestne), in tiste, ki lahko vodijo v nenadni srčni zastoj ali so prisotne po vzpostavitvi spontanega krvnega obtoka po nenadnem srčnem zastoju (periarestne). Med arestne motnje srčnega ritma prištevamo *prekatno (ventrikularno) fibrilacijo*, *prekatno (ventrikularno) tahikardijo brez pulza*, *asistolijo* in *električno aktivnost brez pulza (angl. pulseless electrical activity – PEA)*. Med periarestne motnje srčnega ritma prištevamo *bradikardne* in *tahikardne motnje srčnega ritma (1)*.

Bradikardne motnje srčnega ritma (bradiaritmije)

Bradiaritmije predstavljajo motnje srčnega ritma s frekvenco prekatov pod 60/min, o hudi bradiaritmiji pa govorimo pri frekvenci prekatov pod 40/min. Bradiaritmije so posledica motenega nastanka in/ali motenega prevajanja električnega impulza v prevodnem sistemu srca.

Moteno nastajanje električnega impulza v sinusnem vozlu se kaže kot bolezen sinusnega vozla. Bolezen sinusnega vozla je največkrat posledica degenerativnih sprememb v sinusnem vozlu. V standardnem elektrokardiogramu (EKG) se lahko kaže s sinusno bradikardijo, sinoatrijskim blokom, sinusnim zastojem in s posledičnimi tahiaritmijami (bradikardno-tahikardni sindrom), ki so posledice sočasne bolezni preddvora.

Zaradi motenega prevajanja električnega impulza med preddvori (atriji) in prekati (ventrikli) pride do nastanka atrio-ventrikularnih (AV) blokov, ki so lahko prirojeni ali pridobljeni. Pridobljeni AV-bloki so pogostejši pri starejših bolnikih, kar je posledica degenerativnih sprememb v prevodnem sistemu. Glede na standardni EKG ločimo tri stopnje AV-blokov:

a) *AV-blok prve stopnje (podaljšana doba PQ > 200 ms);*
b) *AV-blok druge stopnje:*
   - *Mobitz I ali Wenckebachova periodika (postopno podaljševanje dobe PQ do izpada kompleksa QRS);*
   - *Mobitz II (nepredvidljivi izpadi kompleksov QRS, konstantna doba PQ je lahko podaljšana ali normalna);*
   - *napredovalni AV-blok (izpad dveh ali več kompleksov QRS, konstantna doba PQ je lahko podaljšana ali normalna);*
c) *AV-blok tretje stopnje (popolna prekinitev prevajanja, prekati delujejo v ritmu nadomestnega centra vodiča).*

Bradiaritmije se lahko pojavljajo v sklopu drugih bolezni, v tem primeru govorimo o možnih reverzibilnih vzrokih. Med možnimi reverzibilnimi vzroki so lahko akutni srčni (miokardni) infarkt, elektrolitske (npr. hiperkaliemija) in metabolne motnje, zastrupitve z zdravili (npr. digitalis, blokatorji receptorjev beta, kalcijevi antagonisti), hipotiroza, okužbe (npr. virusni miokarditis, Lymska bolezen) in poškodbe srca.

Bolniki z bradiaritmijami so lahko asimptomatski, brez simptomov in znakov, ali simptomatski z motnjami zavesti, s simptomi in znaki srčnega popuščanja, z bolečinami v prsnem košu, z arterijsko hipotenzijo ali s šokom. Pri *simptomatskih* bolnikih začnemo zdravljenje z atropinom v odmerku 0,5 mg intravenozno (i. v.) do maksimalnega skupnega odmerka 3 mg i. v. Če zdravljenje z atropinom ni učinkovito, lahko uporabimo zdravila drugega izbora (npr. izoprenalin, adrenalin). V primeru neuspešnega zdravljenja z zdravili je potrebno zdravljenje z začasno elektrostimulacijo srca (angl. temporary pacing). Začasna elektrostimulacija srca je lahko *neinvazivna* prek kože (angl. transcutaneous pacing) ali *invazivna* s prekovensko vstavitvijo elektrodnega katetra v desni prekat (angl. transvenous pacing). Bolniki z visokim tveganjem za asistolijo so bolniki s predhodno asistolijo, bolniki z AV-blokom druge stopnje Mobitz II, bolniki z AV-blokom tretje stopnje in širokimi kompleksi QRS (QRS > 120 ms) ter bolniki s pavzami prekatne aktivnosti več kot 3 sekunde. Pri *asimptomatskih* bolnikih, pri katerih ni visokega tveganja za asistolijo, takojšnje zdravljenje ni potrebno, nadaljujemo z monitoriranjem bolnika in iščemo morebitne reverzibilne vzroke *(1)*.

Tahikardne motnje srčnega ritma (tahiaritmije)

Tahiaritmije predstavljajo motnje srčnega ritma s frekvenco prekatov 100/min ali več in so pogosto simptomatske, zato bolniki največkrat poiščejo zdravniško pomoč. Ob prvem stiku z bolnikom

ga moramo ob anamnezi in kliničnem pregledu takoj priključiti na monitor oziroma defibrilator in čim prej posneti standardni EKG, če to dopušča klinično stanje bolnika.

Če so bolniki *simptomatski* z motnjami zavesti, s simptomi in znaki srčnega popuščanja, z bolečinami v prsnem košu, z arterijsko hipotenzijo ali s šokom, je potrebna takojšnja sinhronizirana elektrokardioverzija, pogosto tudi brez predhodno posnetega standardnega EKG. Če so bolniki *asimptomatski*, je treba najprej posneti standardni EKG in ugotoviti osnovno tahiaritmijo ter šele nato začeti z zdravljenjem. Največkrat uporabljamo zdravila – antiaritmike.

Tahikardne motnje srčnega ritma lahko klinično najprej razdelimo na podlagi širine kompleksa QRS in nato na podlagi ritma, ali je ritem reden oziroma nereden:

1. *tahikardije s širokimi kompleksi QRS (QRS > 120 ms):*
   a) *reden ritem (prekatna tahikardija, supraventrikularna tahikardija s kračnim blokom, supraventrikularna tahikardija z elektrostimulacijo prekatov, antidromna atrio-ventrikularna krožeča (re-entry) tahikardija – AVRT);*
   b) *nereden ritem (polimorfna prekatna tahikardija, atrijska fibrilacija ali undulacija s kračnim blokom).*
2. *tahikardije z ozkimi kompleksi QRS (QRS < 120 ms):*
   a) *ritem reden (neustrezna sinusna tahikardija, sino-atrijska krožeča tahikardija – SANRT, atrio-ventrikularna nodalna krožeča tahikardija – AVNRT, ortodromna atrio-ventrikularna krožeča tahikardija – AVRT, žariščna atrijska tahikardija, atrijska undulacija);*
   b) *ritem nereden (atrijska fibrilacija, atrijska undulacija, večžariščna (multifokalna) atrijska tahikardija).*

Trajni srčni spodbujevalniki

Sistem trajnega srčnega spodbujevalnika je sestavljen iz ohišja pulznega generatorja in iz enega ali dveh elektrodnih katetrov. V ohišju pulznega generatorja so litij-srebrova baterija, mikroprocesor in električno vezje. Srčne spodbujevalnike označujemo s petmestno NBG-kodo, ki sta jo vpeljali severnoameriško in britansko združenje za elektrofiziologijo – North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) in British Pacing and Electrophysiology group (BPEG). *Prva črka* označuje spodbujano votlino srca, *druga črka* votlino, v kateri srčni spodbujevalnik zaznava delovanje srca, *tretja črka* označuje način odgovora srčnega spodbujevalnika na zaznavo električne aktivnosti srca in *četrta črka* možnost programiranja frekvenčne prilagodljivosti srčnega spodbujevalnika. *Peta črka* se redko uporablja in se nanaša na prisotnost ali odsotnost stimulacije na več mestih (angl. multisite) v preddvorih in/ali prekatih *(2)*.

Najpogostejši indikaciji za vstavitev trajnega srčnega spodbujevalnika sta *bolezen sinusnega vozla* in *visokostopenjski in/ali simptomatski AV-blok*. Glede na priporočila so nedvomne indikacije (razred I) za vstavitev trajnega srčnega spodbujevalnika *(3, 4)*:

a) *bolezen sinusnega vozla:*
   - *sinusna bradikardija s simptomi, ki so jasno povezani z bradikardijo (običajno pod 40/min);*
   - *simptomatska kronotropna nezmožnost (maksimalni srčni utrip < 85 % predvidenega maksimalnega srčnega utripa glede na starost*);
b) *pridobljeni AV-blok:*
   - *AV-blok tretje stopnje;*
   - *napredovali AV-blok druge stopnje;*
   - *AV-blok druge stopnje Mobitz II;*
   - *simptomatski AV-blok druge stopnje Mobitz I;*
   - *z obremenitvijo izzvani AV-blok druge ali tretje stopnje brez motene prekrvavitve (ishemije) srčne mišice.*

Po ugotovitvi indikacije za vstavitev je potrebna izbira ustreznega tipa in načina delovanja srčnega spodbujevalnika. Izbira je odvisna od osnovne motnje srčnega ritma, psihofizične kondicije bolnika, pridruženih bolezni ter vpliva načina spodbujanja na potek bolezni in umrljivost bolnikov.

Po načinu delovanja delimo srčne spodbujevalnike v dve skupini:

- *enovotlinske, ki spodbujajo in zaznavajo s pomočjo enega elektrodnega katetra v preddvoru ali prekatu (AAI, VVI);*
- *dvovotlinske, ki spodbujajo in zaznavajo s pomočjo dveh elektrodnih katetrov v preddvoru in prekatu (DDD).*

Srčni spodbujevalnik VVI spodbuja prekat skozi elektrodni kateter, ki je nameščen v desnem prekatu. Skozi isti kateter zaznava prekatno električno aktivnost in ne sproži impulza, če srčni utrip presega nastavljeno osnovno frekvenco srčnega spodbujevalnika.

Srčni spodbujevalnik AAI spodbuja preddvor in zaznava preddvorno električno aktivnost skozi elektrodni kateter, ki je nameščen v desnem preddvoru. Uporabljamo bipolarne elektrodne katetre z aktivno fiksacijo, ki omogočajo ustrezno namestitev in stabilen položaj. Srčni spodbujevalnik AAI se lahko uporablja pri bolezni sinusnega vozla z normalnim prevajanjem iz preddvora v prekat. V primeru nastanka AV-bloka sta potrebni nadgradnja in vstavitev srčnega spodbujevalnika DDD.

Srčni spodbujevalnik DDD spodbuja preddvor in prekat, zaznava preddvorno in prekatno električno aktivnost, spodbuja prekat po zaznavi vala P in ne sproži impulza po zaznavi prekatne električne aktivnosti. Z načinom DDD so možne štiri vrste srčnega ritma:

- *normalni sinusni ritem;*
- *spodbujanje preddvora;*
- *s P-valom usklajeno spodbujanje prekata;*
- *preddvorno-prekatno sekvenčno spodbujanje.*

Srčni spodbujevalnik VDD ima dve elektrodi zliti znotraj enega elektrodnega katetra. Prekatni del elektrodnega katetra spodbuja in zaznava električno aktivnost v prekatu, medtem ko preddvorni bipol znotraj elektrodnega katetra zaznava preddvorno električno aktivnost. Zaradi nestabilnosti preddvornega dela elektrodnega katetra je lahko zaznava valov P nezadostna, kar povzroči krajšo ali daljšo izgubo usklajenosti med preddvorom in prekatom. Ob izgubi usklajenosti med preddvorom in prekatom srčni spodbujevalnik deluje z osnovno frekvenco na načinu VVI *(4)*.

Večina srčnih spodbujevalnikov je danes vstavljena s *prekovenskim (transvenskim)* pristopom z aktivno fiksacijo elektrodnega katetra na endokard srca. Če transvenski pristop ni izvedljiv, lahko uporabimo *epikardialni* pristop s pomočjo kirurškega posega. Od leta 2013 je v Evropi odobren srčni spodbujevalnik *brez elektrodnega katetra* (angl. leadless cardiac pacing), ki se večinoma vstavi skozi femoralno veno s pomočjo vodljivih katetrskih sistemov. Srčni spodbujevalniki brez elektrodnega katetra se lahko uporabljajo za prekatno spodbujanje, za s P-valom usklajeno spodbujanje prekata ali za preddvorno-prekatno sekvenčno spodbujanje. Povezani so z manjšim tveganjem za okužbo in za razliko od sistemov s transvenskimi elektrodami ne povzročajo trikuspidalne regurgitacije *(5)*.

Zapleti pri zdravljenju s srčnimi spodbujevalniki so redki. Zaradi pogostega sočasnega antikoagulacijskega in antiagregacijskega zdravljenja je možen nastanek *hematoma ležišča* pulznega generatorja srčnega spodbujevalnika, možna je *okužba in nekroza kože* nad pulznim generatorjem ter *okužba celotnega sistema* srčnega spodbujevalnika. *Premaknitev (dislokacija)* elektrodnega katetra je najpogostejša v prvih 24 urah po vstavitvi, po šestih tednih je dislokacija redkejša, saj se vrh elektrodnega katetra že vraste v srčno mišico.

Motnje v delovanju srčnih spodbujevalnikov obsegajo:

a) *neučinkovito spodbujanje srca ob prisotnem impulzu srčnega spodbujevalnika (angl. failure to capture).*
Pomeni normalno, vendar neučinkovito spodbujanje srca, saj impulz srčnega spodbujevalnika ne povzroči depolarizacije in krčenja srčne mišice ter pulznega odgovora. Vzrok za neučinkovito spodbujanje srca v prvih dneh po vstavitvi je lahko premaknitev elektrodnega katetra, ki ga lahko ugotovimo s pregledno in stransko rentgensko sliko prsnih organov. Drugi vzrok za neučinkovito spodbujanje srca je lahko predrtje elektrodnega katetra skozi steno desnega atrija ali prekata. Z ultrazvokom srca ugotavljamo nastanek perikardialnega izliva, v najslabšem primeru je lahko prisotna tamponada srca.

Vzrok za neučinkovito spodbujanje v prvih 4–6 tednih je pogosto prekomerni dvig praga draženja, ki nastane zaradi tkivne reakcije na mestu stika z elektrodnim katetrom. Med preostalimi vzroki za prekomerni dvig praga draženja in neučinkovito spodbujanje srca so lahko akutni srčni infarkt, elektrolitske in presnovne motnje, zdravila in redkeje okvara elektrodnega katetra;

b) *neučinkovito spodbujanje brez impulza srčnega spodbujevalnika (angl. failure to pace).*
V standardnem EKG-ju pogosto težko ugotavljamo prisotnost impulza zaradi nizke amplitude pri bipolarnem načinu spodbujanja. Popolna prekinitev ali premik elektrodnega katetra iz pulznega generatorja lahko privede do izostanka spodbujanja, kar se praviloma vidi na rentgenskem posnetku. Pri preveliki občutljivosti zaznavanja impulza srčni spodbujevalnik lahko zaznava električne potenciale zunaj ustrezne votline srca, kar zavre spodbujanje (srčni spodbujevalnik je inhibiran) in povzroči bradikardijo ali asistolijo. Spodbujanje srca lahko zavirajo električni potenciali prsnih mišic in prepone, močna električna polja, normalni valovi T in električni impulzi drugih votlin pri srčnih spodbujevalnikih DDD. Preveliko občutljivost zaznavanja odpravimo z zmanjšanjem občutljivosti;

c) *motnje zaznavanja (angl. failure to sense).*
Motnje zaznavanja (angl. sensing) delimo na *dejanske* – to sta premajhna in prevelika občutljivost zaznavanja – in *funkcionalne* motnje. Premajhna občutljivost pomeni nesposobnost zaznavanja normalnih srčnih potencialov, prevelika občutljivost pa neustrezno zaznavanje potencialov znotraj ali zunaj srca. Najpogostejši vzrok za motnje zaznavanja so neustrezna lega ali premik elektrodnega katetra, okvara izolacije katetra, delovanje elektromagnetnega valovanja in izčrpanost baterije. Funkcionalne motnje zaznavanja nastanejo, kadar srčni spodbujevalnik ne zazna srčnih potencialov, ki sovpadajo s programirano dobo neobčutljivosti *(4)*.

Resinhronizacijski (biventrikularni) srčni spodbujevalniki

Podatki iz retrospektivnih analiz in randomiziranih raziskav kažejo, da lahko elektrostimulacija desnega prekata poslabša simptome in znake srčnega popuščanja. Stimulacija desnega prekata povzroči, da se desni prekat skrči pred levim in s tem povzroči neusklajeno (dissinhrono) krčenje obeh prekatov. Usklajeno (sinhrono) krčenje obeh prekatov je še posebej pomembno pri bolnikih z okrnjenim iztisnim deležem levega prekata (angl. left ventricular ejection fraction – LVEF). Zdravljenje z resinhronizacijskim srčnim spodbujevalnikom (angl. cardiac resynchronization therapy – CRT) je metoda zdravljenja pri bolnikih z znižanim LVEF in motnjami prevajanja električnih impulzov ter z izčrpanim zdravljenjem z zdravili. Z usklajenim krčenjem obeh prekatov lahko izboljšamo srčno funkcijo in preživetje bolnikov v funkcijskih razredih New York Heart Association (NYHA) II–IV, predvsem pri bolnikih z LVEF ≤ 35 % in širokim kompleksom QRS (QRS ≥ 150 ms) zaradi levokračnega bloka. Pri vseh bolnikih s srčnim popuščanjem je potrebno najprej ustrezno zdravljenje z zdravili in izključitev morebitnih reverzibilnih vzrokov (npr. ishe-

mija srčne mišice). Z resinhronizacijskim srčnim spodbujevalnikom lahko izboljšamo preživetje pri bolnikih z LVEF ≤ 35 %, ki potrebujejo srčni spodbujevalnik in pri katerih je predvidenih več kot 40 % prekatne stimulacije.

Pri resinhronizacijskem srčnem spodbujevalniku je pri bolnikih v sinusnem ritmu sistem za spodbujanje sestavljen iz treh elektrodnih katetrov, in sicer elektrodnega katetra za spodbujanje desnega preddvora in dveh elektrodnih katetrov za spodbujanje desnega in levega prekata. Elektrodni kateter za spodbujanje levega prekata vstavimo prekovensko skozi koronarni sinus v eno izmed velikih srčnih ven.

Vsadni kardioverter-defibrilatorji

Prekatna fibrilacija (VF) in prekatna tahikardija (VT) brez pulza sta pogosta vzroka nenadnega srčnega zastoja. Za preprečevanje nenadnega srčnega zastoja in vstavitev vsadnih kardioverter--defibrilatorjev (angl. implantable cardioverter-defibrillator – ICD) se odločimo pri bolnikih v smislu sekundarne in primarne preventive:

a) sekundarna preventiva nenadnega srčnega zastoja obsega bolnike:
- *po nenadnem srčnem zastoju zaradi VF/VT ali hemodinamsko nestabilni obstojni VT, pri katerih ni mogoče ugotoviti jasnega reverzibilnega vzroka (izključeni so bolniki v prvih 48 urah po akutnem srčnem infarktu);*
- *z epizodami spontane obstojne VT ob prisotni bolezni srca (ishemična srčna bolezen, dilatativna in druge kardiomiopatije);*

b) primarna preventiva nenadnega srčnega zastoja obsega bolnike s povečano verjetnostjo VF/VT kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili:
- *bolniki s prebolelim akutnim srčnim infarktom pred najmanj 6 tedni in iztisnim deležem levega prekata LVEF ≤ 30 %;*
- *bolniki s kardiomiopatijo, funkcionalnim razredom II ali III po NYHA in LVEF ≤ 35 %;*
- *bolniki s sinkopami in strukturno boleznijo srca, pri katerih pri elektrofiziološki preiskavi lahko sprožimo obstojno VT ali VT s prehodom v VF;*
- *bolniki s prirojenim podaljšanjem dobe QT (angl. long QT syndrome), ki imajo ponavljajoče se sinkope in/ali polimorfno VT kljub zdravljenju z blokatorji receptorjev beta;*
- *bolniki s hipertrofično kardiomiopatijo in visokim tveganjem;*
- *bolniki z Brugada sindromom in visokim tveganjem.*

Vstavitev pulznega generatorja in elektrodnih katetrov poteka enako kot pri vstavitvi srčnega spodbujevalnika, enaki so tudi morebitni zapleti in vplivi elektromagnetnih valovanj. Vsadni kardioverter-defibrilator spodbuja srce v primeru bradikardije, uporabi antitahikardno spodbujanje ali kardioverzijo pri VT in defibrilacijo pri VF. Pri bolnikih, pri katerih vstavitev vsadnega kardioverter-defibrilatorja ni možna zaradi morebitnih anatomskih razmer, zapore ven ali okužb pulznega generatorja in elektrodnih katetrov, je možna vstavitev podkožnega kardioverter-defibrilatorja (angl. subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator – S-ICD), kjer ležita pulzni generator in elektrodni kateter zunaj prsnega koša. Podkožni kardioverter-defibrilator učinkovito uporabi kardioverzijo pri VT in defibrilacijo pri VF, ne more pa prekiniti VT s pomočjo antitahikardnega spodbujanja, ob bradikardiji je možno le kratkotrajno spodbujanje, ki pa je za bolnika zelo boleče.

Vpliv elektromagnetnega valovanja na srčni spodbujevalnik

Elektromagnetno valovanje biološkega ali drugega izvora, ki ga zaznavajo vsadne srčne naprave (ang. cardiac implantable electronic devices – CIED), lahko povzroči motnje v delovanju vsadnih srčnih naprav. Posledice vpliva elektromagnetnih motenj na vsadne srčne naprave imenujemo

elektromagnetna interferenca (EMI). EMI se lahko kaže v motnjah spodbujanja in zaznavanja, lahko povzroči spremembo programa in okvaro pulznega generatorja in/ali elektrodnih katetrov. V večini primerov gre za prehodne motnje v času izpostavljenosti elektromagnetnemu valovanju. Po prenehanju izpostavljenosti elektromagnetnemu valovanju se praviloma vzpostavi normalno delovanje vsadne srčne naprave.

Večina gospodinjskih aparatov in ročno orodje ne ustvarjata elektromagnetnega valovanja, ki bi lahko vplivalo na delovanje vsadnih srčnih naprav, vendar je treba preveriti njihov vpliv na delovanje ob bolnikovih težavah.

V bolnišnicah so najpogostejši viri elektromagnetnega valovanja elektrokavterizacija, elektrokonverzija, defibrilacija, litotripsija, radiofrekvenčna ablacija in magnetna resonanca (MR). Med operativnim posegom se v primeru inhibicije srčnega spodbujevalnika ob uporabi elektrokavterja lahko uporabi magnet in srčni spodbujevalnik s tem začasno nastavi v asinhroni načina delovanja, in sicer v način V00 pri enovotlinskem in D00 pri dvovotlinskem srčnem spodbujevalniku. Pri bolnikih z ICD uporaba magneta začasno prekine zaznavanje tahiaritmij in s tem posledično prekine delovanje antitahikardnih funkcij, vendar ne povzroči nastavitve ICD v asinhroni način delovnja. V zadnjih letih so na tržišču pulzni generatorji in elektrodni katetri, ki so primerni za preiskave z MR do 1,5 tesla (T), nekateri so primerni tudi za preiskave z MR do 3 T (ang. MRI-conditional). Tudi starejše vsadne srčne naprave so glede na priporočila Evropskega kardiološkega združenja (ESC – European Society of Cardiology) pod določenimi pogoji primerne za preiskave z MR do 1,5 T. Pri bolnikih, ki so odvisni od elektrostimulacije srca, je pred preiskavo z MR vsadno srčno napravo treba programirati na način V00 ali D00. Po preiskavi z MR je potrebno ponovno programiranje in testiranje vsadne srčne naprave.

Zaključek

Pri bolnikih z bradiaritmijami in s tahiaritmijami pri zdravljenju uporabljamo tudi vsadne srčne naprave. Pri bradiaritmijah je ob izključitvi reverzibilnih vzrokov in ob upoštevanju indikacij vstavitev trajnega srčnega spodbujevalnika edino ustrezno zdravljenje. Pri določenih skupinah bolnikov s srčnim popuščanjem se odločimo za vstavitev resinhronizacijskega srčnega spodbujevalnika. Za preprečevanje nenadnega srčnega zastoja je edino učinkovito zdravljenje vstavitev vsadnega kardioverter-defibrilatorja, kar velja predvsem v sekundarni preventivi bolnikov, v primarni preventivi bolnikov pa moramo upoštevati ustrezne indikacije.

Literatura

1. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Jiménez FC, Cimpoesu D, Cole G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Advanced Life Support. Resuscitation 2025;215 Suppl 1:110769.
2. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Lüderitz B, Reynolds DW, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25(2):260–4.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2021;42(35):3427–520.
4. Pehnec Z, Svenšek F. Srčni spodbujevalniki danes: indikacije in vodenje. Nenadna srčna smrt, sinkopa, srčni spodbujevalniki in defibrilatorji. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije 2003: 73–84.

5. Knops RE, Reddy VY, Ip JE, Doshi R, Exner DV, Defaye P, et al. Aveir DR i2i Study Investigators. A Dual-Chamber Leadless Pacemaker. N Engl J Med 2023;388(25):2360–70.
6. Russo AM, Desai MY, Do MM, Butler J, Chung MK, Epstein AE, et al. ACC/AHA/ASE/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR 2025 Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter-Defibrillators, Cardiac Resynchronization Therapy, and Pacing. J Am Coll Cardiol 2025;85(11):1213-85.
7. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA 2007;297(22):2502–14.
8. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2022;43(40):3997–4126.
9. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2018;72(14):e91–e220.

AKUTNO SRČNO POPUŠČANJE PRI OTROCIH

Tanja Krajnc Božič, Irena Vulićević

Povzetek

Akutno srčno popuščanje je pri otrocih redko, vendar predstavlja resno in potencialno življenjsko ogrožajoče stanje. Najpogosteje je posledica različnih prirojenih srčnih napak, kardiomiopatij ter sistemskih avtoimunskih in vnetnih bolezni. Obravnava akutnega srčnega popuščanja pri otrocih je zahtevna zaradi heterogenosti bolnikov in vzrokov zanj. Klinična slika je odvisna od otrokove starosti in je sprva nespecifična. Simptomatsko zdravljenje temelji na štirih kliničnih fenotipih, podobno kot pri odrasli populaciji. Tudi pri otrocih, vključno z dojenčki, sta ob neuspešnem medikamentoznem zdravljenju danes na voljo mehanska cirkulatorna podpora in presaditev srca.

Uvod

Akutno srčno popuščanje (ASP) je kompleksen klinični sindrom, ki nastane zaradi strukturne ali funkcionalne spremembe srca, ki vpliva na njegovo zmožnost polnjenja in/ali iztiskanja krvi. Pri otrocih je ASP redko, vendar predstavlja pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. Lahko gre za prvi pojav srčnega popuščanja ali za akutno dekompenzacijo kroničnega srčnega popuščanja, kar je pri otrocih pogostejši razlog. Taki otroci potrebujejo zdravljenje na oddelku za intenzivno medicino.

Etiologija in patogeneza ASP se pri otrocih razlikujeta od odraslih. Pri odraslih je prevladujoč vzrok ASP ishemija miokarda (akutni koronarni sindrom), pri otrocih pa je ASP večinoma posledica prirojenih srčnih napak (PSN) in kardiomiopatij. Tudi klinična slika ASP je pri otrocih drugačna kot pri odraslih in je odvisna predvsem od otrokove starosti. Simptomatsko zdravljenje ASP pri otrocih temelji na podobnih načelih kot pri odraslih bolnikih, vendar z določenimi posebnostmi, ki bodo predstavljene v tem prispevku.

Etiologija

Najpogostejši vzrok srčnega popuščanja pri otrocih so PSN, ki predstavljajo več kot 50 % vseh primerov. Pri otrocih s strukturno normalnim srcem pa so glavni vzroki kardiomiopatije, med katerimi je najpogostejša dilatativna, ki ji sledi hipertrofična kardiomiopatija.

Najpogosteje se ASP pojavi v prvem letu življenja, ko so najpogostejši vzrok PSN. Takoj po rojstvu lahko ASP in kardiogeni šok povzroči popoln anomalen vtok pljučnih ven z obstrukcijo. V prvem tednu življenja se običajno izrazijo PSN, pri katerih je sistemski ali pljučni krvni obtok odvisen od odprtega Botallovega voda, npr. huda aortna stenoza, koarktacija aorte, interupcija aortnega loka, kritična pulmonalna stenoza, hipoplastično levo srce in transpozicija velikih arterij. Zaprtje Botallovega voda namreč povzroči hudo zmanjšanje sistemske perfuzije organov ali pretoka krvi skozi pljuča. ASP povzročijo tudi prirojene kardiomiopatije in bolezni, ki srce prizadenejo posredno, npr. obporodna hipoksija, sepsa, hipoglikemija in hipokalcemija. Možna vzroka v tem obdobju sta tudi miokarditis in prirojene presnovne motnje.

Nekoliko pozneje, v prvem mesecu življenja, so pogost vzrok srčnega popuščanja PSN z levo--desnim spojem (npr. velik defekt prekatnega pretina, odprt Botallov vod in aorto-pulmonalno

okno), pri katerih se pretok krvi skozi pljuča s padanjem pljučne žilne rezistence postopno povečuje. Tudi dojenčki imajo lahko ASP zaradi ishemije miokarda, in sicer ob sindromu ALCAPA (angl. Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery), pri katerem leva koronarna arterija izvira iz pljučne arterije. Pri starejših otrocih in mladostnikih pa je ASP pogosteje posledica kardiomiopatij, toksičnosti kemoterapevtikov (npr. antraciklini) ali miokarditisa, ki je navadno virusne etiologije. Srce je lahko akutno prizadeto tudi v sklopu Kawasakijeve bolezni ali motenj srčnega ritma. Posebno skupino predstavljajo tudi otroci s PSN, pri katerih je možna samo paliativna poprava in imajo funkcionalno univentrikularna srca, ki pa jih v tem prispevku ne bomo podrobneje obravnavali.

Patofiziologija

Za ASP je značilen začaran krog, ki ga ne glede na etiologijo sproži začetni dogodek, ki povzroči motnjo krčenja ali relaksacije miokarda, kar povzroči zmanjšanje utripnega volumna srca. To povzroči aktivacijo dveh glavnih kompenzatornih mehanizmov: simpatičnega živčnega sistema in sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAA). Aktivacija simpatičnega živčevja povzroči periferno vazokonstrikcijo za ohranjanje srednjega arterijskega krvnega tlaka, aktivacija sistema RAA pa poleg vazokonstrikcije vpliva tudi na zadrževanje tekočine v telesu. Oba mehanizma povzročita tudi tahikardijo, ki je ena od glavnih kliničnih ugotovitev pri otrocih z ASP.

Zaradi zadrževanja tekočine in vazokonstrikcije se poveča končni diastolični tlak v levem prekatu in preddvoru, kar povzroči pljučno vensko kongestijo. Sproščata se atrijski natriuretični peptid in možganski natriuretični peptid (BNP, angl. brain natriuretic peptide), ki spodbujata natriurezo in vazodilatacijo. Ker je sistem RAA mnogo močnejši, prevladata zadrževanje tekočin v telesu in vazokonstrikcija. Zaradi povečanja velikosti levega prekata in s tem podaljšanja mišičnih vlaken se prek Frank-Starlingovega mehanizma poveča utripni volumen, kar skupaj s tahikardijo vodi v večji minutni iztis srca. Tudi pri novorojenčkih srce sledi Frank-Starlingovemu razmerju polnilnega tlaka in utripnega volumna, vendar na precej bolj položnem delu krivulje kot pri starejših otrocih in odraslih. Zato je pri novorojenčkih sposobnost povečanja utripnega volumna srca zaradi povečanega polnjenja srca omejena, zaradi česar je povečanje minutnega iztisa srca precej bolj odvisno od srčne frekvence.

Sčasoma prevelik porast končnega diastoličnega tlaka v levem prekatu vodi v dilatacijo in remodelacijo levega prekata, ki pripeljeta do mitralne regurgitacije, ta pa povzroči dekompenzacijo z dodatnim povečanjem tlaka v levem preddvoru ter povečanjem pljučnega venskega tlaka in pljučne kongestije. Zvišan tlak v pljučni arteriji nato vodi v tlačno preobremenitev desnega prekata in sistemsko vensko kongestijo. Končno nizek utripni volumen srca in vazokonstrikcija povzročita zmanjšanje minutnega iztisa srca in polno izraženo klinično sliko ASP.

Klinična slika

Kot že omenjeno je klinična slika odvisna od starosti otroka. Pri dojenčku lahko iz heteroanamneze izvemo, da slabo pridobiva na telesni masi, da ima težave s hranjenjem in se ob hranjenju poti, ima znake povečanega dihalnega dela in je razdražljiv. Pri starejših otrocih se lahko pojavijo nespecifični simptomi, kot so slabost in bolečine v trebuhu. Otroci lahko poročajo tudi o dispneji in ortopneji, imajo slabši apetit in zaostajajo v rasti. Pogosti sta tudi utrujenost in oslabelost.

Pri **kliničnem pregledu** lahko opažamo centralno cianozo, marmorirano kožo in podaljšan kapilarni povratek zaradi slabe periferne perfuzije. Pulz je šibko tipen in hiter. Zaradi povečane adrenergične aktivnosti opažamo tahikardijo, potenje, bledico, periferno cianozo in hladne okon-

čine. Vidni so tudi znaki povečanega dihalnega dela in tahipneja, nad pljuči so lahko slišni poki ob vdihu. Najbolj zanesljiv znak ASP pri dojenčkih je hepatomegalija, redkeje so prisotni tudi periferni edemi in ascites. Za razliko od odraslih bolnikov pa je distenzijo vratnih ven težko ocenjevati. Pri avskultaciji srca je lahko slišen galopni ritem ali srčni šum. Ob pregledu novorojenčka moramo poleg palpacije femoralnih pulzov izmeriti tudi krvni tlak in nasičenost krvi s kisikom na vseh štirih udih zaradi možne obstrukcije aortnega loka.

Diagnostika

Diagnostika ASP poteka vzporedno s stabilizacijo bolnika. Za začetno oceno so ključni elektrokardiogram, usmerjene laboratorijske preiskave in urgentna transtorakalna ehokardiografija, rentgenogram prsnih organov pa opravimo glede na klinično stanje bolnika. **Ehokardiografija** omogoča hitro oceno sistolične in diastolične funkcije obeh prekatov, delovanja srčnih zaklopk, stanja perikarda ter prepoznavo hemodinamsko pomembnih strukturnih nepravilnosti, obstrukcij iztoka ali patoloških spojev. Omogoča tudi prikaz izstopišč in proksimalnih delov koronarnih arterij.

Elektrokardiogram je pomemben predvsem za prepoznavo motenj srčnega ritma ter znakov obremenitve srčnih votlin ali miokardne ishemije.

Laboratorijske preiskave usmerimo v oceno tkivne prekrvavitve in prizadetosti tarčnih organov ter praviloma vključujejo plinsko analizo krvi, laktat, elektrolite, kazalce ledvične in jetrne funkcije ter krvno sliko. Glede na klinični kontekst določimo tudi troponin in NT-proBNP. Vrednosti natriuretičnih peptidov je treba interpretirati ob upoštevanju starosti otroka ter vedno v povezavi s kliničnimi in ehokardiografskimi ugotovitvami. Posebna pozornost je potrebna pri novorojenčkih in dojenčkih, pri katerih so normalne vrednosti NT-proBNP pomembno višje kot pozneje v življenju, zato je priporočljiva uporaba vrednosti zlog NT-proBNP. Vrednost zlog NT-proBNP označuje število standardnih odklonov, za kolikor izmerjena koncentracija NT-proBNP odstopa od povprečne vrednosti za določeno starost. Vrednosti zlog med −1,96 in +1,96 so znotraj referenčnega območja (osrednjih 95 % vrednosti pri zdravih posameznikih).

Rentgenogram prsnih organov lahko pokaže kardiomegalijo, povečano pljučno žilno risbo, pljučno kongestijo oziroma edem in plevralne izlive. Dodatne slikovne in invazivne diagnostične metode so namenjene izbranim bolnikom. Magnetna resonanca srca omogoča natančnejšo oceno morfologije in funkcije prekatov ter tkivnih značilnosti miokarda, vključno z oceno edema, vnetja in fibroze. CT-angiografija, genetske preiskave in srčna kateterizacija so indicirane glede na specifično diagnostično vprašanje ter klinično in hemodinamsko stanje bolnika.

Zdravljenje

Zdravljenje ASP je tudi pri otrocih simptomatsko, hkrati pa mora biti usmerjeno v odpravljanje vzroka za njegov nastanek (npr. operativna poprava PSN, zdravljenje aritmij in elektrolitskih motenj).

1. Osnovna načela simptomatskega zdravljenja

Osnovna načela so pri otrocih enaka kot pri odraslih. Treba je optimizirati dostavo kisika tkivom in zmanjšati presnovne potrebe telesa. Minutni srčni iztis povečamo s pomočjo frekvence in krčljivosti srca ter z optimizacijo predobremenitve (preload) in poobremenitve (afterload) srca. Presnovne potrebe zmanjšamo z odvzemom dihalnega dela (predihavanje s pozitivnim tlakom), sedacijo in vzdrževanjem normalne telesne temperature.

Glede na klinično oceno periferne prekrvitve (topel ali hladen) in kongestije (vlažen ali suh) bolnike z ASP razvrstimo v štiri klinične fenotipe, ki usmerjajo zdravljenje (tabela 1).

Tabela 1. *Razdelitev akutnega srčnega popuščanja glede na klinično sliko in načela zdravljenja.*

Klinična slika	Prekrvitev	Kongestija	Klinični fenotip	Zdravljenje
Topel in suh	+	-	kompenziran	nadaljevanje kronične terapije
Topel in vlažen	+	+	volumska preobremenjenost	diuretik
Hladen in suh	-	-	nizek preload	tekočine - previdnost! ±inotropna podpora
Hladen in vlažen	-	+	kardiogeni šok	diuretik + inotrop ± mehanska podpora

V pomoč za začetno triažo bolnikov s kardiogenim šokom je Ameriško združenje za kardiovaskularno angiografijo in intervencije (angl. Society for Cardiovascular Angiography and Intervention, SCAI) leta 2019 objavilo klasifikacijo kardiogenega šoka. Leta 2024 pa je bila prvič objavljena prilagojena klasifikacija za otroke, ki je prikazana v tabeli 2.

Tabela 2. *Modificirana SCAI klasifikacija kardiogenega šoka za otroke (povzeto po 6).*

Stopnja KŠ	Definicija
A at risk	Brez hipotenzije, brez vazoaktivne podpore, brez drugih kriterijev za KŠ
B beginning	Hipotenzija ALI potreba po vazoaktivni podpori, še ohranjena perfuzija
C classic	Hipotenzija IN vazoaktivna podpora, ALI imajo znake hipoperfuzije (npr. hladne okončine, laktat > 2 mmol/L)
D deteriorating	Potrebujejo > 2 vazoaktivni zdravili ali mehansko cirkulatorno podporo
E extremis	Cirkulatorni kolaps s potrebo po oživljanju

SCAI – Society for Cardiovascular Angiography and Intervention; KŠ – kardiogeni šok.

2. Monitoring

Za zagotavljanje varnosti in ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja je potrebno neprekinjeno spremljanje življenjskih funkcij: srčne frekvence, arterijskega tlaka, centralnega venskega tlaka, frekvence dihanja, nasičenosti krvi s kisikom, neprekinjeno spremljanje EKG in diureze. Lahko uporabljamo tudi novejše metode, kot je NIRS (angl. near-infrared tissue spectroscopy). Rutinska uporaba pljučnega arterijskega katetra pri otrocih ni indicirana. Pomembno je tudi laboratorijsko spremljanje elektrolitskega stanja, nivojev hemoglobina in kazalcev perfuzije organov (acido-bazno ravnovesje, laktat, ledvična in jetrna funkcija).

3. Diuretiki

Pri bolnikih z znaki volumske preobremenjenosti so zdravilo prvega izbora diuretiki. Najpogosteje se uporabljajo diuretiki Henlejeve zanke (npr. furosemid), lahko v intermitentnih odmerkih ali v obliki kontinuirane infuzije. Kontinuirana infuzija diuretikov je pri kritično bolnih novorojenčkih in otrocih koristnejša, saj poveča verjetnost doseganja negativne tekočinske bilance in zmanjšuje hitre premike tekočine.

4. Inotropna podpora

Intravenska inotropna podpora je indicirana pri bolnikih z znaki nizkega minutnega iztisa srca in ogroženo prekrvitvijo tarčnih organov, na primer pri bolnikih s hipotenzijo in kardiogenim šokom. Uporaba inotropov pri bolnikih, ki nimajo zgoraj omenjenih znakov, je škodljiva. Uporaba inotropov mora biti čim krajša. Ob nezadostnem izboljšanju kliničnega stanja je treba razmisliti o mehanski podpori krvnemu obtoku. Izbira inotropnega zdravila je odvisna od klinične slike. Pri otrocih se kot zdravili prve izbire uporabljata milrinon in/ali dobutamin. Če vztrajata hipotenzija in nezadostna prekrvitev tarčnih organov, se doda adrenalin.

Dobutamin je kateholaminergično zdravilo, ki deluje predvsem na β1-adrenergične receptorje v miokardu. Delovati začne hitro ter povečuje srčno frekvenco, utripni volumen in minutni iztis srca. Povzroča tudi vensko in arterijsko vazodilatacijo, kar vodi do znižanja zagozditvenega tlaka v pljučnih kapilarah in je koristno pri bolnikih s pljučnim edemom. Vendar pa povečuje porabo kisika v miokardu, kar omejuje njegovo uporabo.

Milrinon je zaviralec fosfodiesteraze 3, ki povečuje koncentracijo cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP) v celicah ter ima tako inotropne kot vazodilatacijske učinke, zaradi česar se zmanjšata sistemski in pljučni žilni upor. V primerjavi z dobutaminom učinkoviteje zmanjša poobremenitev srca in izboljša perfuzijski tlak v venčnih arterijah, pri čemer manj vpliva na srčno frekvenco in potrebo miokarda po kisiku. Zato ima osrednjo vlogo pri zdravljenju ASP pri otrocih. Milrinon se lahko uporablja tudi dlje časa kot dobutamin. Ker ima dolgo razpolovno dobo in se izloča prek ledvic, je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerek prilagoditi.

Adrenalin je kateholamin, ki aktivira β1-adrenergične receptorje v miokardu in s tem povzroča pozitiven inotropni učinek. Pri nižjih odmerkih aktivira tudi receptorje β2, kar vodi do zmanjšanja sistemskega žilnega upora, medtem ko pri višjih odmerkih zaradi delovanja na periferne α-adrenergične receptorje povzroči povečanje sistemskega žilnega upora. Njegov učinek je hiter, vendar pa poveča tveganje za aritmije, povzroča povečano porabo kisika v miokardu ter pri dolgotrajnejši uporabi zmanjša distalno prekrvitev.

Levosimendan je zdravilo, ki poveča občutljivost na kalcij, veže se na srčni troponin C in povzroči spremembo konfiguracije tropomiozina, kar vodi do povečanja krčljivosti brez povečanja porabe kisika. Zmanjšanje poobremenitve srca pa doseže s periferno vazodilatacijo. Čeprav je pri pediatričnih bolnikih opisanih malo neželenih učinkov, je kakovost dokazov za njegovo uporabo nizka. Lahko se uporablja pri otrocih z ASP, ki se ne odzovejo na standardno inotropno zdravljenje.

5. Mehanska cirkulatorna podpora

Tudi pri otrocih se lahko uporablja mehanska cirkulatorna podpora v obliki venoarterijske zunajtelesne membranske oksigenacije (VA ECMO) ali mehanske podpore prekatu (VAD). Pri kardiogenem šoku, ki se ne odziva na standardno medikamentozno zdravljenje, je indicirana uporaba VA ECMO. Med kazalce kardiogenega šoka sodijo vztrajajoči sistolični krvni tlak < 50 mmHg, diureze < 1 ml/kg/h, laktacidoza, nasičenost centralne vene s kisikom (SvO_2) < 60 % ter spremenjeno stanje zavesti. Pomembna je pravočasna uvedba ECMO, saj je poznejša uvedba (po več kot 6 urah trajanja kardiogenega šoka) povezana s slabšimi izidi. Pri otrocih z znanim srčnim popuščanjem pa je uvedba mehanske podpore lahko indicirana že pred pojavom kardiogenega šoka in se lahko uporablja kot most do ozdravitve, trajne mehanske podpore ali presaditve srca.

6. Podporno zdravljenje

K ASP lahko prispevajo tudi insuficienca nadledvične žleze in motnje v delovanju ščitnice (hiper- ali hipotiroza), zato moramo oceniti delovanje omenjenih žlez in po potrebi uvesti nadomestno hormonsko zdravljenje.

Pomembno je tudi spremljati in korigirati elektrolitsko stanje, zlasti kalija in kalcija. Zaradi nezrelosti in manjših znotrajceličnih zalog je miokard, zlasti pri dojenčkih, bistveno bolj odvisen od zunajceličnega kalcija kot pri odraslih.

Zaključek

ASP je pri otrocih redko, vendar predstavlja nevaren zaplet različnih prirojenih srčnih napak, kardiomiopatij ali sistemskih avtoimunskih in vnetnih bolezni. Navadno zahteva sprejem otroka na oddelek za intenzivno medicino. Za ugoden izid sta ključni zgodnja prepoznava in uvrstitev v ustrezen klinični fenotip, ki je podlaga za zdravljenje. Tudi za zdravljenje otrok s srčnim popuščanjem je v zadnjih letih na voljo vedno več mednarodno sprejetih smernic, a pristop k otroku mora biti vedno individualiziran in v njegovo največjo korist.

Literatura

1. Irving C, Azeka E, Adorisio R, Blume ED, Bogle C, Chubb H, et al. The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure (update from 2014). J Heart Lung Transplant. 2025;44:e21–71.
2. Cabrera AG, Price JF, Hong BJ, et al. Evaluation and Management of the Child With Acute Decompensated Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2026;153(19):e1323-e1335.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
4. Rossano JW, Jefferies JL, Chang AC, Towbin JA, Shaddy RE, Miyamoto SD, editors. Heart Failure in the Child and Young Adult: From Bench to Bedside. 2nd ed. Academic Press; 2025.
5. Jeewa A, Florez ID, Cuello-Garcia C, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Focused Guidelines on Acute Heart Failure in Children. *Can J Cardiol*. 2026;42(4):626-646.
6. Puri K, Jentzer JC, Spinner JA, et al. Clinical Presentation, Classification, and Outcomes of Cardiogenic Shock in Children. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(5):595-608.
7. Brown G, Moynihan KM, Deatrick KB, et al. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Guidelines for Pediatric Cardiac Failure. *ASAIO J*. 2021;67(5):463-475.

ULTRAZVOČNA DIAGNOSTIKA BOLEZNI SRCA NA ODDELKU ZA INTENZIVNO MEDICINO

Dušan Štajer

Povzetek

Ultrazvočna preiskava srca ima na intenzivnem oddelku tri glavne vloge: z njo postavimo diagnozo, ocenimo hemodinamično stanje bolnika in izvajamo posege. Z diagnostično preiskavo srca lahko ugotavljamo akutno srčno bolezen, kronično prizadetost srca ali ocenjujemo delovanje (in posredno prizadetost) sicer zdravega srca pri kritično bolnem.

Uvod

Ultrazvočna (UZ) preiskava srca je v zadnjih desetletjih pomembno izboljšala kakovost dela na intenzivnih oddelkih. Korist UZ preiskave je poleg narave bolezni odvisna od znanja izvajalca, zmogljivosti UZ aparata in preglednosti bolnika. Izvajalec je praviloma zdravnik, ki bolnika zdravi; zaželeno je, da je vešč transtorakalne in transezofagealne UZ preiskave ter uporabe ultrazvočnega kontrasta. Raziskave in praksa so pokazale, da imajo bolniki dodano korist od UZ preiskav, tudi če jih izvajajo zdravniki z osnovnim znanjem ehokardiografije. Glede opreme je zaželeno, da ima intenzivni oddelek sodoben, kakovosten aparat, ki ga je mogoče brez težav pripeljati do bolnika. Preglednost bolnikov je praviloma slabša kot pri elektivnih preiskavah, prikaz pa mora biti pri nekaterih obolenjih kljub temu natančen, zato mora biti na voljo tudi transezofagealni UZ pretvornik. Posnetki morajo biti shranjeni na strežniku, ki omogoča pregled na delovni postaji.

Izvedba UZ preiskave ni rutinska in jo sproti prilagajamo glede na naravo bolezni, sprotne najdbe in preglednost bolnika.

Najpogostejše klinične indikacije so neopredeljena hipotenzija ali šok, dihalna stiska (tudi neuspeh odvajanja od mehanskega predihavanja), bolečina v prsih, na novo nastal šum na srcu, hude okužbe, poškodba prsnega koša in nekatere zastrupitve.

Diagnostika akutnih srčnih bolezni

Akutne srčne bolezni lahko prizadenejo srčno mišico, zaklopke in osrčnik.

Pri akutni prizadetosti srčne mišice nas zanima predvsem prizadetost levega prekata, pogosto tudi desnega prekata, prizadetosti preddvorov praviloma ne ocenjujemo. Prizadetost srčne mišice se kaže z morfološkimi in funkcionalnimi spremembami. Med morfološkimi spremembami so edem, razteg (distenzija) prizadetega dela srca in izjemoma ruptura dela srca. Med funkcionalne spremembe sodijo motnje krčenja (globalne in regionalne) ter motnje relaksacije prekata. Prizadetost srčne mišice je najpogosteje posledica akutnega koronarnega sindroma (AKS), lahko pa tudi miokarditisa, stresne kardiomiopatije, poškodbe srca, delovanja zdravil ali sepse.

Akutni koronarni sindrom je opisan v naslednjem poglavju.

Akutni miokarditis

Akutni miokarditis pri večini bolnikov poteka brez simptomov in očitnih sprememb na UZ, pri težjem poteku pa se pojavijo edem srčne mišice in motnje krčenja levega prekata, ki se praviloma ne ujemajo s povirji koronarnih arterij. Motnja krčenja levega prekata je pogosto, ne pa vedno globalna. Pogosto je pridružen perikarditis (in perikardni izliv).

Globalna motnja krčenja je značilna tudi pri prizadetosti srca ob sepsi (»septična kardiomiopatija«) ter kot stranski učinek ali pri predoziranju zdravil (citostatiki, blokatorji receptorjev beta, blokatorji kalcijevih kanalčkov).

Takotsubo kardiomiopatija

Takotsubo (stresna) kardiomiopatija je bolezen nepojasnjene etiologije, pri kateri psihološki ali fizični stres povzroči značilno, praviloma reverzibilno motnjo krčenja apikalnega in srednjega dela levega prekata. Motnja krčenja je lahko tudi manj značilna in prizadene na primer bazalni del levega prekata. Nastane lahko tudi kot odziv na težko bolezensko stanje. Ultrazvočna diagnoza največkrat ni dokončna, s koronarno angiografijo pa moramo izključiti koronarno trombozo.

Akutne bolezni zaklopk

Akutne bolezni nativnih zaklopk se razlikujejo po etiologiji, stopnji okvare in hemodinamičnih posledicah. Kažejo se z morfološkimi spremembami na zaklopkah in s spremenjenim delovanjem zaklopk. Ob hujši srčni napaki se spremeni tudi celotna hemodinamika, vendar prilagoditvene spremembe srca, značilne za kronične napake, še ne utegnejo nastati (npr. dilatacija levega preddvora pri mitralni regurgitaciji). Vse akutne bolezni zaklopk ugotavljamo z UZ preiskavo srca.

Morfološke spremembe so lahko vnetne narave (vegetacije, abscesi, perforacije), ishemične (ruptura papilarne mišice (slika 1), ruptura prekatnega pretina), degenerativne (ruptura subvalvularnega aparata mitralne zaklopke) ali posledica poškodbe in disekcije aorte. Pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata ni redka subvalvularna stenoza, ki se lahko akutno pojavi ali poslabša ob zmanjšani polnitvi levega prekata, npr. ob hipovolemiji ali perikardnem izlivu.

Funkcionalno gre pri akutnih boleznih nativnih zaklopk za akutno regurgitacijo, ki jo hitro in zanesljivo prikažemo z barvno doplersko preiskavo, medtem ko je ocena stopnje in vzroka regurgitacije zahtevnejša in jo izvajamo z ustaljenimi UZ metodami. Stopnjo regurgitacije najpreprosteje ocenimo na podlagi velikosti barvnega doplerskega regurgitacijskega signala.

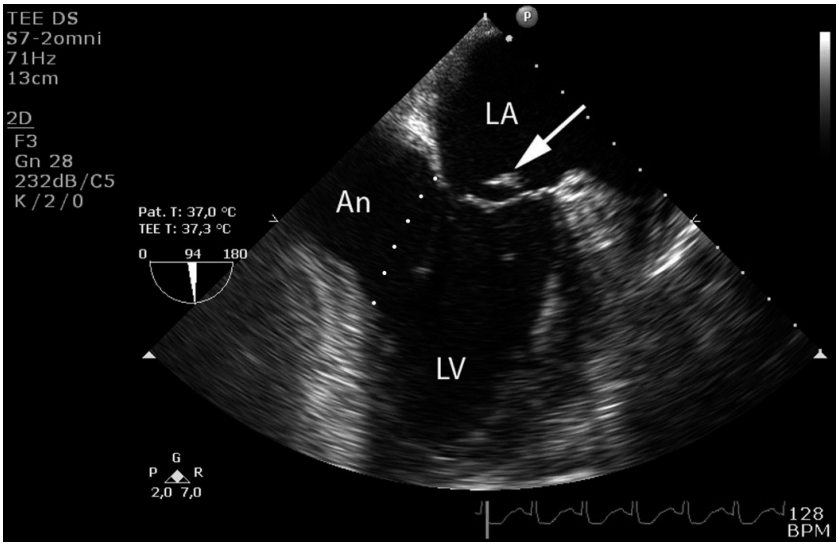
Subaortna stenoza se kaže s turbulentnim tokom krvi v iztočnem delu levega prekata pri barvni doplerski preiskavi, z doplersko preiskavo pa izmerimo povečano hitrost pretoka in izračunamo povečan gradient v iztočnem delu, ki predstavlja oceno stopnje subaortne stenoze. Subaortna stenoza je pri kritično bolnih pogostejša od večine drugih akutnih srčnih napak.

Pri poškodbi prsnega koša (topi ali odprti), ki je ena najpogostejših poškodb, včasih nastane poškodba trikuspidalne zaklopke. Pri tej poškodbi lahko nastane takojšnje raztrganje trikuspidalne zaklopke ali subvalvularnega aparata, še pogosteje pa z zamikom več tednov ali dlje, zato tovrstne akutne trikuspidalne regurgitacije pogosto spregledamo. Poškodbe drugih zaklopk in ruptura pretina so še redkejše.

Spremenjena hemodinamika pri akutnih boleznih zaklopk se kaže s povečanimi pljučnimi tlaki in zmanjšanim minutnim srčnim volumnom. Pljučni arterijski sistolični in diastolični tlak ocenjujemo iz signalov trikuspidalne in pulmonalne regurgitacije, ki sta prisotni pri večini preiskovancev. Minutni srčni volumen ocenjujemo iz hitrosti toka krvi skozi iztočni del levega prekata, preseka iztočnega dela in frekvence utripa. Iz hitrosti toka krvi in preseka izračunamo utripni volumen, ki ga nato množimo s frekvenco utripa.

Akutne bolezni umetnih zaklopk so etiološko najpogosteje vnetne. Povzročijo lahko regurgitacije ob zaklopki, tromboza in panus pa lahko z oviranjem gibanja lističev povzročita regurgitacijo ali stenozo.

Slika 1. *Transezofagealna preiskava, zgornje ezofagealno okno, presek pod kotom 90°, protosistola. Posterobazalni del levega prekata (LV) ne poteka normalno (kot je označeno s pikami), temveč je razširjen v anevrizmo (An), nastalo po srčnem infarktu. Puščica prikazuje odtrgan del papilarne mišice, ki se v sistoli pomakne v levi preddvor (LA). Doplersko smo dokazali hudo akutno mitralno regurgitacijo.*



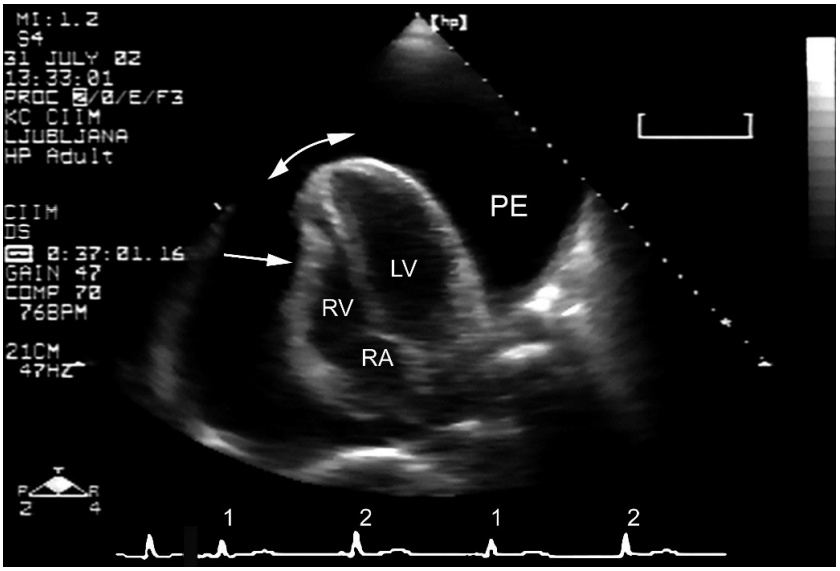
Prizadetost desnega prekata

Ker ima desni prekat veliko komplianco, se prizadetost desnega prekata kaže s povečanimi desnimi srčnimi votlinami in slabim krčenjem desnega prekata; včasih se krči samo konica (McConnellov znak). Pri povečani poobremenitvi (npr. pljučna embolija, kontuzija pljuč, ARDS – akutni respiratorni distresni sindrom) ugotovimo povečano sistolično tlačno razliko na trikuspidalni zaklopki, pri primarno oslabelem krčenju (npr. infarkt desnega prekata) pa zmanjšano sistolično tlačno razliko na trikuspidalni zaklopki. Ob razširjenem desnem prekatu se pojavi ali poslabša trikuspidalna regurgitacija.

Bolezni osrčnika

Pri pregledu osrčnika je najpomembnejša najdba tekočine in/ali strdka v osrčniku. Tekočina se lahko na novo pojavi zaradi vnetja različne etiologije, karcinoze, okužbe ali krvavitve v osrčnik. Najnevarnejša je krvavitev, ki je posledica srčnega infarkta, disekcije aorte ali poškodbe (tudi iatrogene). Pri tekočini v osrčniku moramo oceniti hemodinamični pomen povečanega tlaka v osrčniku, to je stopnjo vtočne motnje. Ocena vtočne motnje je poleg klinične v veliki meri ultrazvočna; za hemodinamično pomemben perikardni izliv govorijo ugrezanje desnih srčnih votlin, opletanje srca v perikardni vreči, nihanje preddvornega pretina z dihanjem in povečano nihanje hitrosti pretoka skozi zaklopke z dihanjem (slika 2).

Slika 2. *Pomanjšano srce zaradi velikega perikardnega izliva (PE), ki povzroča pomanjšanje levega prekata (LV), desnega prekata (RV) in desnega preddvora (RA)*



Puščica kaže ugrezanje desnega prekata, dvojna puščica pa smer nihanja srca v osrčniku; ker je bila frekvenca nihanja v tem primeru dvakrat manjša od frekvence utripa, je srce vsak drugi utrip v drugem položaju, kar se kaže kot izmenjevanje večjih (2) in manjših (1) kompleksov QRS v elektrokardiogramu.

Diagnostika kroničnih srčnih bolezni

Kronična napredovala srčna bolezen praviloma ni povod življenjske ogroženosti bolnika; tak bolnik je neposredno ogrožen ob dodatnih akutnih bolezenskih stanjih v kombinaciji s kronično srčno boleznijo. Pomembno je, da pri kritično bolnem prepoznamo pomembne kronične bolezenske spremembe na srcu, saj te omejujejo srčno rezervo in možnost ozdravitve kritično bolnega; obenem nam podrobno poznavanje mehanizma zmanjšane srčne rezerve omogoča uspešnejše hemodinamično zdravljenje.

Tudi pri kroničnih srčnih boleznih nas zanimata diagnoza srčne bolezni ter delovanje srčne mišice (predvsem levega prekata) in zaklopk, ki ju prav tako spoznavamo po morfoloških in funkcionalnih spremembah srčne mišice in zaklopk.

Bolezni srčne mišice spoznamo po morfoloških spremembah, med katerimi sta najpogostejši brazgotina (npr. po srčnem infarktu) in preoblikovanje (angl. remodeling) levega prekata ter po motnjah krčenja. Motnje krčenja so lahko regionalne (npr. po prebolelem srčnem infarktu) ali globalne (npr. ob dilatacijski kardiomiopatiji). Regionalne motnje krčenja opišemo, kot jih vidimo na dvodimenzijski sliki (opisujemo prizadete segmente in stopnjo prizadetosti posameznega segmenta levega prekata), globalno motnjo krčenja pa ovrednotimo z meritvijo iztisnega deleža levega prekata iz dvodimenzijske slike ali (zanesljiveje) z utripnim volumnom, izmerjenim z doplersko preiskavo.

Kronične napake na zaklopkah zaznavamo podobno kot akutne z barvno doplersko preiskavo, stopnjo okvare pa ocenimo z različnimi doplerskimi metodami ter po morfoloških in funkcionalnih spremembah, ki jih je bolezen zaklopke povzročila na srcu (npr. hipertrofija levega prekata ob aortni stenozi).

UZ ocena delovanja levega prekata v diastoli (»diastolična (dis)funkcija«) je najbolj zanesljiva ob normalnem krčenju srčne mišice in delovanju zaklopk. Pri starejših bolnikih predstavlja diastolično srčno popuščanje najpogostejši vzrok za zmanjšano srčno rezervo; če je izolirano, nas lahko normalno krčenje zavede, da ne prepoznamo zmanjšane srčne rezerve. Delovanje levega prekata v diastoli ocenjujemo z doplerskimi metodami, na oteženo polnitev levega prekata pa lahko pomislimo tudi na osnovi geometrije: levi prekat, ki ima hkrati majhen premer in debelo steno, ima pomembno motnjo polnitve že zaradi zmanjšane kompliance, ki je premosorazmerna s premerom in obratno sorazmerna z debelino stene prekata.

Kronične bolezni osrčnika, ki zmanjšujejo srčno rezervo, so redke, zahtevne za UZ diagnostiko in jih laže ugotavljamo z drugimi slikovnimi diagnostičnimi metodami.

Delovanje zdravega srca pri kritično bolnem

Ocena delovanja predhodno zdravega srca pri kritično bolnem vključuje oceno delovanja prekatov in zaklopk ter hemodinamično oceno.

Najpogosteje se osredotočimo predvsem na levi prekat, ki je glavna črpalka krvi v telesu, in na njegovo krčenje. Nekatera bolezenska stanja globalno zmanjšajo krčenje srčne mišice (npr. srčni zastoj z dolgotrajnim oživljanjem), nekatera krčenje povečajo (npr. anemija), nekatera pa lahko krčenje zmanjšajo ali povečajo (npr. sepsa). Krčenje ocenjujemo iz dvodimenzijske slike, bolj ponovljiva je doplerska metoda meritve utripnega in minutnega srčnega volumna srca.

Zaključek

UZ pregled srca je v zadnjih desetletjih skoraj popolnoma nadomestil druge slikovne in funkcionalne pristope k diagnostiki srčnih bolezni pri bolnikih na intenzivnem oddelku. Diagnostični UZ pregled je zanesljiv, neinvaziven, poceni in dovolj hiter, da se ga lahko uporabi tudi med oživljanjem za diagnozo vzroka srčnega zastoja. Ugotavljamo lahko akutne in kronične srčne bolezni ter delovanje sicer zdravega srca pri kritično bolnem. Diagnostična UZ preiskava na intenzivnem oddelku je zahtevna; zaželeno je dobro poznavanje ultrazvočne anatomije in bolezenskih sprememb na srcu, doplerske in drugih metod hemodinamske ocene bolnika, transezofagealne preiskave ter osnov ultrazvočnega pregleda prsne in trebušne votline. Tako obsežnega znanja večina zdravnikov na intenzivnem oddelku (še) nima. Ker pa je korist UZ preiskave pomembna tudi ob omejenem znanju, je UZ aparat obvezen del opreme vsakega intenzivnega oddelka.

Literatura

1. Hays A, Verma S, Michos E. Case based echocardiography. Heidelberg: Springer Verlag, 2011.
2. Sarti A, Lorini FL. Textbook of Echocardiography for Intensivists and Emergency Physicians. 2. izdaja. Heidelberg: Springer Verlag, 2019.
3. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015:16(1):119–146.

4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43(7):561–632.
5. Neskovic AN, Hagendorff A, Lancellotti P, Guarracino F, Varga A, Cosyns B, et al. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013;14(1):1–11.
6. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T, et al. European resuscitation council guidelines 2021: Adult advanced life support. Resuscitation. 2021;161:115–151.
7. Knierim J, Ten Freyhaus H, Magunia H, Kruck S, Göpfert M, Smetak N, et al. Transthoracic echocardiography Guidelines of the German Society for Ultrasound in Medicine, German Cardiac Society, German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, German Society of Internal Medicine, Professional Association of German Internists, and the German Association of Cardiologists in Private Practice. Ultraschall Med 2026 Apr;47(2):149-159.

AKUTNI KORONARNI SINDROM

Peter Radšel

Izvleček

Zaradi hitre dostopnosti primarne perkutane koronarne intervencije večina bolnikov z AKS ne potrebuje zdravljenja na oddelkih za intenzivno medicino. Le pri 10–20 odstotkih bolnikov se stanje zaplete s srčnim zastojem ali kardiogenim šokom, ki je lahko posledica črpalne odpovedi prekata, aritmij ali mehaničnih zapletov AKS.

Diagnostiranje AKS pri bolnikih na OIM je zahtevno, saj je klinična slika zaradi pridruženih bolezni in pogosto motene zavesti drugačna, poleg tega pa je AKS težko razlikovati od srčnega infarkta tipa II, pri čemer patofiziološki substrat ni tromboza koronarne arterije, temveč nesorazmerje med dobavo in porabo kisika v srčni mišici.

Ključne besede: akutni koronarni sindrom, kardiogeni šok, primarna perkutana koronarna intervencija, srčni zastoj, mehanični zapleti

Uvod

Akutni koronarni sindrom (AKS) predstavlja enega glavnih vzrokov umiranja odraslih na svetu. V ZDA letno AKS doživi okoli 1,5 milijona ljudi. Epidemiološki podatki za Slovenijo niso natančno poznani. Na podlagi preteklih anket, bolnišničnih registrov in podatkov Nacionalnega inštituta za javno zdravje ocenjujemo, da imamo v Sloveniji letno med 6000 in 8000 bolnikov z AKS. Zaradi hitre dostopnosti primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) in razvoja tehnike je bolnikov z zapletenim potekom AKS malo. Več kot 80 odstotkov bolnikov med obravnavo ne potrebuje oskrbe na oddelku za intenzivno medicino (OIM). Med pandemijo covida-19 smo zaznali nekoliko povečan priliv bolnikov zaradi zapletov srčnega infarkta, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje, saj so se zamude bolnikov podaljšale.

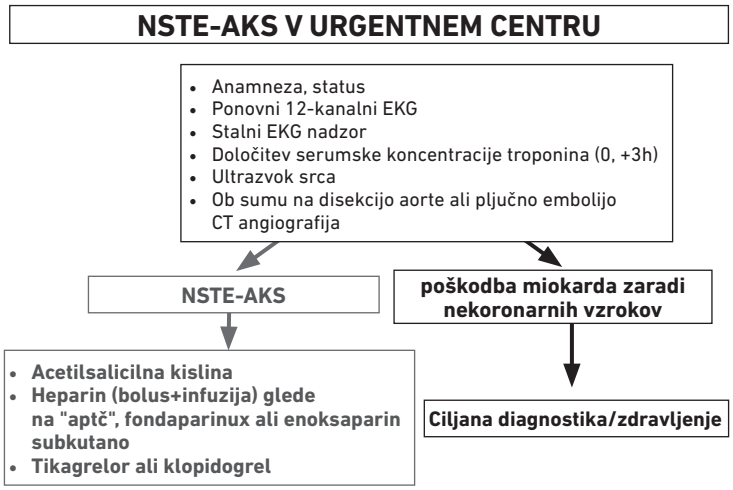
Začetna obravnava AKS

Ob prvem stiku urgentnega zdravnika z bolnikom s klinično sliko AKS mora biti 12-kanalni EKG posnet v manj kot 10 minutah. Če je v EKG prisoten dvig spojnice ST (v vsaj dveh prileţnih odvodih, dodatno prisotne kontralateralne denivelacije spojnice ST), je treba takoj kontaktirati intervencijski center in se dogovoriti za urgentno koronarografijo. Čas miokardne ishemije namreč določa prognozo bolnikov. Med potjo mora biti bolnik ves čas monitoriran z EKG (defibrilator), vstavljen mora imeti venski kanal. Dodatek kisika potrebujejo le bolniki s pulzno oksimetrijo < 90 %. Nitroglicerin se priporoča pri hipertenzivnih bolnikih, opioidni analgetiki pa le pri hudi bolečini ali pljučnem edemu. Na terenu se priporoča aplikacija standardnega heparina v odmerku 100 IE/kg telesne teže. Vse več je dokazov o smiselnosti aplikacije inhibitorjev receptorjev P2Y12 šele po prihodu v kateterizacijski laboratorij.

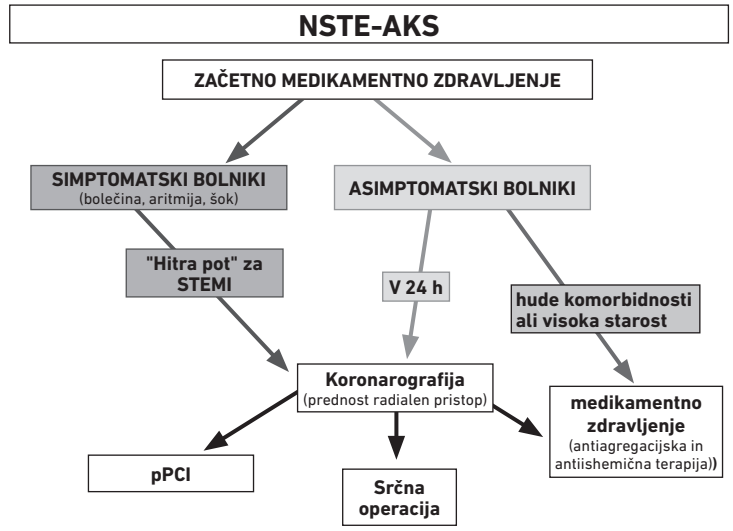
Bolnike, ki v EKG nimajo dviga spojnice ST (60–70 %), je treba z enakim nadzorom odpeljati na najbližji urgentni oddelek, saj je diferencialna diagnoza bolečine v prsih široka. Intervencijski center je smiselno obvestiti le v primeru jasne klinične slike AKS in sprememb v EKG, ki so sumljive za obsežno ishemijo miokarda (npr. izrazite denivelacije ST v več odvodih) oziroma pri

cirkulatorni nestabilnosti bolnika. Algoritem za obravnavo NSTE-AKS je prikazan na sliki 1 in 2. Antiagregacijska in antikoagulacijska zdravila nimajo mesta zunaj bolnišnice pri NSTE-AKS, preostala terapija pa je enaka kot pri bolnikih s STEMI.

Slika 1: *Pristop k bolniku s sumom na AKS v urgentni ambulanti*



Slika 2: *Algoritem nadaljnje obravnave bolnikov z NSTE-AKS*



Srčni zastoj

Akutni koronarni sindrom je daleč najpogostejši vzrok za srčni zastoj. Glede na podatke presečne raziskave Eureca 3 je v Sloveniji letna incidenca srčnega zastoja 77 na 100.000 prebivalcev. Večina srčnih zastojev se zgodi v domačem okolju, v 57 % v prisotnosti očividcev. Vzpostavitev spontanega krvnega obtoka je bila uspešna pri 40 % bolnikov, samo 15 % bolnikov pa je preživelo vsaj 30 dni.

Dokazana je dobrobit zgodnje koronarografije in primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) pri bolnikih po zastoju srca z dvigom spojnice ST (STEMI) ne glede na stanje zavesti. Glede na podatke več študij pa lahko urgentno koronarno diagnostiko varno zakasnimo pri bolnikih brez STEMI in jo opravimo šele po morebitnem nevrološkem izboljšanju. Za takojšnjo koronarografijo se pri teh bolnikih odločimo le v primeru hemodinamske nestabilnosti/malignih motenj srčnega ritma, še posebej če na podlagi drugih preiskav (ehokardiografija, troponin) sumimo na ishemičen substrat. Agresivnejši z diagnostiko in terapijo smo pri bolnikih z VF/VT kot prvim ritmom, saj imajo ti bistveno boljšo prognozo v primerjavi z bolniki z asistolijo/PEA kot prvim ritmom v EKG. Pri odločitvah si lahko pomagamo tudi s kalkulatorjem Miracle2, ki na podlagi kliničnih parametrov ob sprejemu dobro napove nevrološko prognozo bolnikov po zunajbolnišničnem srčnem zastoju.

Če pri bolnikih z urgentno koronarografijo ugotovimo akutno lezijo, je smiselna takojšnja pPCI. Pri nezavestnih in bolnikih s kardiogenim šokom se izogibamo večžilni PCI, saj je absorpcija antiagregacijskih zdravil slabša, kar poveča tveganje za trombozo stenta in poslabša izid zdravljenja. Kadar najdemo stabilno koronarno bolezen, je nadaljnje ukrepanje odvisno predvsem od bolnikovih možnosti za preživetje. Pri zavestnih bolnikih, pri katerih je preživetje odlično, je potrebna popolna revaskularizacija (PCI ali kirurška premostitvena operacija), pri večini nezavestnih bolnikov pa lahko z revaskularizacijo počakamo in se zanjo odločimo le v primeru nevrološkega okrevanja.

Neobstruktivna koronarna bolezen ali normalen koronarogram ne izključujeta popolnoma možnosti za ishemični povod srčnega zastoja, a je verjetnost izjemno majhna. V teh primerih je treba ponovno presoditi, ali mogoče ne obstaja nekoronarni vzrok srčnega zastoja, in nadaljevati z ustreznimi preiskavami (CT angiografija prsnega koša, CT glave, pozneje dodatne aritmološke analize).

Kardiogeni šok

AKS se zaplete s kardiogenim šokom v 5–10 odstotkih. Običajno gre za bolnike s proksimalno zaporo arterije LAD (STEMI sprednje stene), ki v povprečju prehranjuje okoli 50 odstotkov mase levega prekata. Redkeje pride do šoka zaradi ponavljajočih se motenj srčnega ritma ali zapore drugih vej koronarnih arterij (proksimalna zapora desne koronarne arterije z infarktom desnega prekata, proksimalna zapora velike dominantne veje LCX). Kardiogeni šok se običajno razvije šele po 12–48 urah, pogosteje pri bolnikih z daljšo zamudo do revaskularizacije ali s slabšim uspehom revaskularizacije. Pri bolnikih s kardiogenim šokom se med pPCI omejimo na tarčno koronarno arterijo, saj je multicentrična randomizirana raziskava CULPRIT-SHOCK pokazala slabše preživetje pri bolnikih z večžilno intervencijo.

Bolnike s šokom zaradi AKS zdravimo z mehansko ventilacijo (odvzem dihalnega dela), tekočinsko optimizacijo in vazopresorji. Od inotropne podpore se uporabljata dobutamin in levosimendan, ki ima zaradi manjšega povečanja porabe kisika v miokardu prednost. Žal pa nimamo dokazov, da inotropna podpora izboljšuje preživetje. Antiagregacijsko terapijo šokiranim bolnikom apliciramo po nazo- ali orogastrični cevki.

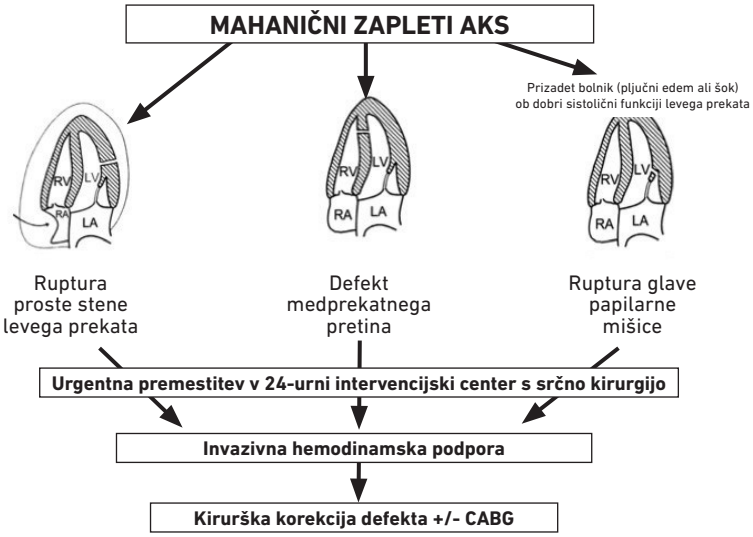
Na voljo imamo tudi naprave za začasno mehansko podporo srcu. Rutinska uporaba intraaortne balonske črpalke pri kardiogenem šoku zaradi AKS se ni izkazala kot učinkovita, verjetno zaradi premajhne podpore cirkulaciji, zato se njena uporaba zmanjšuje. Študija DANGER je pokazala dobrobit uporabe začasne centrifugalne črpalke Impella pri selekcioniranih bolnikih s kardiogenim šokom zaradi AKS, ki niso doživeli srčnega zastoja. Pri popolni odpovedi cirkulacije uporabljamo tudi veno-arterijsko zunajtelesno membransko oksigenacijo (VA-ECMO), podatki pa nakazujejo, da je takšno zdravljenje smiselno le v večjih centrih,

ki so specializirani za zdravljenje kardiogenega šoka. Centralizacija zdravljenja poteka tudi v Sloveniji, saj nekateri bolniki pozneje potrebujejo trajno mehansko podporo srcu oziroma presaditev srca.

Mehanični zapleti AKS

Nastanek mehaničnih zapletov pri akutnem miokardnem infarktu je največkrat povezan z velikim obsegom srčnomišične nekroze in poznim prihodom bolnika (slika 3). Na mehanični zaplet pa pomislimo pri znakih srčne dekompenzacije, pri kardiogenem šoku in na novo nastalem šumu na srcu. Ključna preiskava za potrditev diagnoze je ultrazvok srca. Po potrditvi diagnoze sta potrebna takojšen dogovor in urgenten transport v intervencijski kardiološki center s 24-urno dostopnostjo kateterizacijskega laboratorija in srčne kirurgije. V današnjem času so mehanični zapleti zaradi boljšega reperfuzijskega zdravljenja bistveno redkejši kot v času trombolitičnega zdravljenja, se je pa incidenca v času epidemije covid-19 ponovno povečala.

Slika 3: *Načela zdravljenja mehaničnih zapletov po akutnem srčnem infarktu.*



AKS pri bolnikih na oddelkih intenzivne medicine (OIM)

Večina bolnikov na OIM je analgosediranih, zaradi česar najpogostejši simptom (bolečina v prsih) ni izražen. Med njimi so tudi bolniki po zapletenih potekih AKS (srčni zastoj, kardiogeni šok), ki so imeli pred kratkim vstavljen stent v koronarno arterijo. V obdobju uravnavanja telesne temperature po srčnem zastoju in med šokom je motena absorpcija antiagregacijskih zdravil (najpogosteje uporabljamo tikagrelor), zaradi česar je verjetnost akutne tromboze v stentu bistveno večja kot pri stabilnih bolnikih z AKS, po nekaterih podatkih celo več kot 15 odstotkov. Naprednejši monitorji omogočajo neprekinjen nadzor spojnice ST, s katerim lahko hitro ugotovimo morebitno na novo nastalo ishemijo, če pa tega ne uporabljamo, je potrebno sekvenčno snemanje 12-kanalnega EKG v največ nekajurnih razmikih. Tudi pri bolnikih po CABG je v prvih dneh potreben nadzor nad EKG in koncentracijo troponina v krvi.

Poseben izziv predstavljajo kritično bolni polimorbidni bolniki, ki imajo praviloma povišan troponin v krvi. Ločevanje med t. i. srčnim infarktom tipa I (AKS) in II (nesorazmerje med porabo in dobavo kisika) je težko. Spremembe EKG so v obeh primerih lahko nepovedne, prav tako z ultrazvočno preiskavo v obeh primerih lahko pokažemo globalno in/ali regionalno motnjo krčenja srčne mišice. Podatkov, ali invaziven pristop koristi bolnikom s srčnim infarktom tipa II, žal nimamo. V prid invazivni diagnostiki govorijo pogoste ventrikularne motnje srčnega ritma, večje regionalne motnje krčenja, višji porasti troponina in podobno. A zagotovo drži, da imajo bolniki s povišanim troponinom slabšo prognozo. Če ni kontraindikacij, se pri večini odločamo za terapijo z aspirinom in vsaj preventivnimi odmerki antikoagulacijskih zdravil.

Zaključek

V zadnjih letih se smernice za zdravljenje bolnikov z AKS niso bistveno spremenile. Čimprejšnja pPCI je najpomembnejša pri zdravljenju bolnikov s STEMI, vedno hitrejši z invazivno diagnostiko pa želimo biti tudi pri bolnikih z NSTE-AKS. Bolniki s kardiogenim šokom v sklopu AKS imajo visoko umrljivost, zato je smiselna centralizacija zdravljenja. V prihodnje nas čaka tudi veliko izzivov pri diagnostiki in zdravljenju NSTE-AKS/miokardnega infarkta tipa II v OIM.

Literatura

1. Gräsner JT, Wnent J, Lefering R, Herlitz J, Masterson S, Maurer H, Perkins GD, Ortiz FR, Tjelmeland IBM, Kamishi D, Moertl M, Mols P, Alihodzic H, Ioannides M, Truhlář A, Baert V, Nikolaou N, Molnar N, Jonsson BS, Semeraro F, Krikscionaitiene A, Clarens C, Giordimaina C, Stieglis R, Zadlo A, Correia VH, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Strnad M, Ruiz JI, Strømsøe A, Wilmes A, Booth S, Bossaert L; EuReCa-THREE Collaborator Group. European registry of cardiac arrest study THREE (EuReCa- THREE) - EMS response time influence on outcome in Europe. Resuscitation. 2026 Jun;223:110704.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: Eur Heart J. 2024 Apr 1;45(13):1145.
3. Radsel P, Fister M, Knafelj R, Noc M. Algoritmi obravnave: akutni koronarni sindrom v Sloveniji 2018. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2018.
4. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. EuroIntervention. 2014;10(1):31–7.
5. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2419–2432.
6. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012;367:1287–96.
7. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Eiskjær H, Mangner N, Polzin A, Schulze PC, Skurk C, Nordbeck P, Clemmensen P, Panoulas V, Zimmer S, Schäfer A, Werner N, Frydland M, Holmvang

L, Kjærgaard J, Sørensen R, Lønborg J, Lindholm MG, Udesen NLJ, Junker A, Schmidt H, Terkelsen CJ, Christensen S, Christiansen EH, Linke A, Woitek FJ, Westenfeld R, Möbius-Winkler S, Wachtell K, Ravn HB, Lassen JF, Boesgaard S, Gerke O, Hassager C; DanGer Shock Investigators. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2024 Apr 18;390(15):1382-1393. doi: 10.1056/NEJMoa2312572. Epub 2024 Apr 7. PMID: 38587239.

8. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Dikic M, Stankovic S, Stankovic G. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients: The RIDDLE-NSTEMI Study. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Mar 28;9(6):541–9.

TROPONIN PRI KRITIČNO BOLNIH BOLNIKIH: OD BIOMARKERJA POŠKODBE MIOKARDA DO ORODJA ZA OCENO TVEGANJA

Matej Podbregar

Povzetek

Srčni troponin je najpomembnejši biomarker poškodbe miokarda in predstavlja temelj sodobne diagnostike akutnega miokardnega infarkta (AMI). Uvedba visoko občutljivih testov za določanje srčnega troponina (high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn) je omogočila zgodnejšo diagnozo akutnih koronarnih sindromov (AKS), hkrati pa razkrila, da je povišana koncentracija troponina izredno pogosta pri številnih nekoronarnih bolezenskih stanjih. Pri kritično bolnih se troponin pogosto zviša zaradi sistemskega vnetja, mikrocirkulatornih motenj, hipoksije, hemodinamske nestabilnosti ali povečane napetosti stene prekatov in ne nujno zaradi akutne tromboze koronarne arterije (primarnega koronarnega dogodka). Troponin zato v intenzivni medicini ni zgolj diagnostični biomarker infarkta, temveč pomemben pokazatelj prizadetosti srca, resnosti bolezni in dolgoročne prognoze. V prispevku predstavljamo biologijo troponina, mehanizme njegovega sproščanja pri kritično bolnih, sodobno razumevanje miokardne poškodbe in sekundarnega miokardnega infarkta, pomen kardiomiopatije Takotsubo ter praktični klinični pristop k interpretaciji troponina v intenzivni medicini.

Uvod

Troponin je v zadnjih dveh desetletjih postal osrednji laboratorijski biomarker za dokazovanje poškodbe miokarda. Predstavlja nepogrešljiv del diagnostike AMI in pomembno vpliva na odločanje o nadaljnjem zdravljenju bolnikov s sumom na AKS. Razvoj visoko občutljivih metod določanja troponina je bistveno izboljšal občutljivost diagnostike, hkrati pa postavil nova vprašanja glede interpretacije povišanih koncentracij pri bolnikih brez očitne koronarne bolezni.

Pri bolnikih v enotah za intenzivno medicino je povišan troponin izjemno pogost pojav. Opisan je pri sepsi, septičnem šoku, akutni respiratorni odpovedi, pljučni emboliji, ledvični odpovedi, po večjih operacijah in pri številnih drugih kritičnih boleznih. Pri teh bolnikih povišanje pogosto ne pomeni AKS, temveč predstavlja posledico kompleksne interakcije med sistemskim vnetjem, moteno mikrocirkulacijo, povečano potrebo po kisiku in zmanjšano dostavo kisika miokardu.

Ključno vprašanje sodobne intenzivne medicine zato ni več, ali je troponin povišan, ampak kaj takšna ugotovitev pomeni za posameznega bolnika in ali zahteva specifično kardiološko zdravljenje.

Biologija troponina

Troponinski kompleks sestavljajo tri funkcionalne podenote: troponin C, troponin I in troponin T.

Troponin C sodeluje pri vezavi kalcija, troponin I inhibira interakcijo med aktinom in miozinom, troponin T pa sidra kompleks na tropomiozin. Klinično sta pomembni srčno specifični obliki troponina I in troponina T, saj ju najdemo skoraj izključno v miokardu.

Večina troponina je vezana v kontraktilnem aparatu kardiomiocita, manjši delež pa predstavlja citoplazemski bazen. Pri poškodbi celice pride najprej do sproščanja citoplazemske frakcije, nato pa še do počasnejšega sproščanja strukturno vezanega troponina. To pojasnjuje tipičen časovni profil porasta in upadanja koncentracij v krvi po poškodbi miokarda.

Dolgo časa se je predvidevalo, da povečanje troponina vedno pomeni nekrozo kardiomiocitov. Sodoben pogled pa kaže, da se troponin lahko sprošča tudi pri reverzibilni celični poškodbi, mehanskem raztezanju celic in prehodni ishemiji brez trajne izgube miokarda. Takšna opažanja pomembno vplivajo na interpretacijo povišanih koncentracij pri kritično bolnih.

Visoko občutljivi testi za troponin

Visoko občutljivi testi za določanje troponina morajo zaznati troponin pri najmanj polovici zdravih posameznikov in obenem omogočati natančno določanje koncentracij okoli 99. percentila referenčne populacije.

Njihove prednosti vključujejo zgodnejšo diagnozo AMI, večjo negativno napovedno vrednost, možnost uporabe hitrih diagnostičnih algoritmov in zmanjšanje nepotrebnih hospitalizacij.

Po drugi strani pa je zaradi večje občutljivosti postalo očitno, da ima veliko hospitaliziranih bolnikov povišane koncentracije troponina tudi brez akutne koronarne bolezni. Posledično je specifičnost za AMI manjša, tolmačenje pa zahteva širši klinični kontekst.

Miokardna poškodba in miokardni infarkt

Četrta univerzalna definicija miokardnega infarkta je uvedla temeljno razlikovanje med poškodbo miokarda in infarktom, peta pa je izpopolnila definicije. Po peti univerzalni definiciji miokardnega infarkta akutna miokardna poškodba pomeni porast oziroma upad koncentracije troponina z vsaj eno za spol specifično vrednostjo nad 99. percentilom zgornje referenčne meje.

Za diagnozo miokardnega infarkta pa mora biti poleg akutne poškodbe miokarda prisoten tudi dokaz miokardne ishemije (vsaj eden od naslednjih kriterijev):

- ishemična simptomatika ali drug dokaz ishemije,
- nove ishemične spremembe na elektrokardiogramu (EKG),
- nova regionalna motnja kontraktilnosti,
- nova izguba viabilnega miokarda,
- slikovni dokaz koronarne patologije.

Pri kritično bolnih je to razlikovanje izrednega pomena, saj velik delež bolnikov izpolnjuje kriterije za akutno miokardno poškodbo, vendar nima dokazov za AKS.

Koncept sekundarnega miokardnega infarkta

Sekundarni infarkt je posledica neravnovesja med potrebo miokarda po kisiku in njegovo oskrbo v odsotnosti koronarne aterotromboze. Najpogostejši sprožilci so: tahiaritmije, hipotenzija, hipoksija, anemija, sepsa, huda hipertenzija in akutna krvavitev.

Najnovejše raziskave so pokazale, da je sedanja definicija infarkta tipa 2 (četrta univerzalna definicija miokardnega infarkta) zelo heterogena in združuje bolnike z različnimi mehanizmi bolezni ter zelo različno prognozo. Zato je bila predlagana nova klasifikacija miokardnega infarkta, ki ločuje **primarni**, **sekundarni** in **s posegom povezani miokardni infarkt**.

Študija DEMAND-MI je pokazala, da skoraj polovica bolnikov, ki so bili klinično opredeljeni kot infarkt tipa 2, po podrobni slikovni diagnostiki pravzaprav ni imela dokazov za miokardni infarkt.

Ta opažanja dodatno poudarjajo pomen ehokardiografije, CT-koronarografije in magnetne resonance srca pri interpretaciji povišanega troponina pri kritično bolnih.

Mehanizmi povišanja troponina pri kritično bolnih

Do povečanja koncentracije troponina pri kritično bolnih pride prek več med seboj povezanih mehanizmov.

Neravnovesje med ponudbo in porabo kisika

Najpogostejši mehanizem je nezadostna dobava kisika miokardu glede na povečane presnovne potrebe. Takšno stanje opažamo pri anemiji, hipoksiji, tahikardiji, hipotenziji in šoku.

Sistemsko vnetje

Proinflamatorni citokini povzročajo okvaro endotelija, motnje mikrocirkulacije in spremembe prepustnosti celičnih membran. Posledično pride do sproščanja troponina tudi brez obsežne nekroze kardiomiocitov.

Mikrocirkulatorna disfunkcija

Pri številnih kritično bolnih je mikrocirkulacija izrazito motena. Čeprav velike koronarne arterije ostanejo prehodne, lahko pride do pomembnega zmanjšanja perfuzije miokarda.

Mehanska preobremenitev

Povečana napetost stene prekatov pri srčnem popuščanju, pljučni emboliji ali hudi pljučni bolezni povzroča sproščanje troponina zaradi povečane celične obremenitve.

Troponin pri sepsi in septični kardiomiopatiji

Sepsa je eden najpogostejših vzrokov povišanega troponina v enoti za intenzivno medicino. V različnih raziskavah je troponin pri bolnikih s sepso pogosto povišan. Patofiziologija vključuje: citokinsko posredovano poškodbo miokarda, motnje mikrocirkulacije, mitohondrijsko disfunkcijo, povečano simpatično aktivacijo in povečano potrebo po kisiku. Povišan troponin pri sepsi je močno povezan s smrtnostjo, trajanjem zdravljenja in stopnjo večorganske odpovedi. Pomembno pa je poudariti, da sam po sebi ne predstavlja indikacije za koronarografijo. Indikacija za urgentno koronarografijo je, če gre za veliko verjetnost primarnega infarkta ali če bi diagnoza bistveno spremenila zdravljenje.

Septična kardiomiopatija se kaže kot reverzibilna sistolična disfunkcija levega ali obeh prekatov. Značilnosti vključujejo: zmanjšano iztisno frakcijo, okrnjeno longitudinalno funkcijo, povečanje prekatnih volumnov, reverzibilnost v nekaj dneh ali tednih.

Koncentracija troponina je pogosto povezana z obsegom funkcionalne prizadetosti miokarda. Zaradi tega ima ehokardiografija osrednjo vlogo pri obravnavi teh bolnikov.

Takotsubo kardiomiopatija

Takotsubo kardiomiopatija (Takotsubo syndrome, TTS), imenovana tudi stresna kardiomiopatija ali sindrom apikalnega baloniranja, je pomemben vzrok akutnega porasta troponina pri kritično bolnih. Klinično pogosto posnema AMI, saj imajo bolniki bolečino v prsnem košu, dispnejo, elektrokardiografske spremembe in povišane koncentracije troponina. Kljub temu pri večini bolnikov koronarna angiografija ne pokaže akutne aterotrombotične lezije. TTS je zato eden najpomembnejših diferencialno diagnostičnih vzrokov akutne miokardne poškodbe v intenzivni medicini.

Patofiziologija bolezni ni popolnoma pojasnjena. Trenutno prevladuje hipoteza o prekomerni simpatični aktivaciji in kateholaminski toksičnosti. Močno povečane koncentracije adrenalina in noradrenalina povzročijo neposredno poškodbo kardiomiocitov, motnje koronarne mikrocirkulacije, moteno presnovo kalcija in reverzibilno miokardno omamljenost (myocardial stunning). Podobni mehanizmi delujejo tudi pri septičnem šoku in hudih nevroloških poškodbah, zato ni presenetljivo, da se TTS pogosto pojavlja prav pri kritično bolnih.

Povišanje troponina pri TTS je praviloma manj izrazito, kot bi pričakovali glede na obseg motnje kontraktilnosti levega prekata. Pogosto obstaja nesorazmerje med obsežno ehokardiografsko prizadetostjo in relativno zmernim porastom troponina. Nasprotno pa so koncentracije natriuretičnih peptidov pogosto izrazito povišane. Ta značilnost lahko pomaga pri razlikovanju od AMI.

Ključna diagnostična preiskava ostaja ehokardiografija. Najpogostejša je klasična apikalna oblika z akinezijo apikalnih segmentov in hiperkinetično kontrakcijo bazalnih segmentov. Poleg tega poznamo še midventrikularni, bazalni in fokalni tip bolezni. Srčna magnetna resonanca dodatno omogoča razlikovanje med TTS, miokarditisom in miokardnim infarktom. Za Takotsubo je značilna prisotnost edema brez tipičnega infarktnega poznega kontrastnega ojačanja (late gadolinium enhancement).

Pri kritično bolnih se TTS pogosteje pojavlja pri sepsi, subarahnoidni krvavitvi, epileptičnem statusu, hudi travmi in po večjih operacijah. Pri teh bolnikih lahko povzroči akutno sistolično disfunkcijo, kardiogeni šok in življenjsko nevarne aritmije. Čeprav gre praviloma za reverzibilno stanje, je zgodnje prepoznavanje izredno pomembno zaradi pomembnih terapevtskih in prognostičnih posledic.

Troponin pri akutni respiratorni odpovedi in akutnem respiratornem distres sindromu (ARDS)

Akutna respiratorna odpoved predstavlja enega najpomembnejših neishemičnih vzrokov povišanega troponina v intenzivni medicini. Pri bolnikih z ARDS, hudo pljučnico ali akutnim poslabšanjem kronične obstruktivne pljučne bolezni so povišane koncentracije troponina povezane z večjo resnostjo bolezni in slabšim izidom.

Mehanizmi vključujejo hipoksemijo, povečano dihalno delo, tahikardijo, povečano simpatikotonijo in motnje desnega prekata zaradi povišanega pljučnega žilnega upora. Hipoksija je eden najpomembnejših sprožilcev infarkta tipa 2 in je povezana z najslabšo dolgoročno prognozo med vsemi vzroki neravnovesja med ponudbo in porabo kisika.

Pri teh bolnikih troponin večinoma deluje kot marker resnosti bolezni in ni specifičen pokazatelj AKS. Zato mora biti interpretacija vedno povezana s kliničnim potekom bolezni, elektrokardiogramom in ehokardiografijo.

Troponin pri pljučni emboliji

Pri akutni pljučni emboliji je troponin pomemben pokazatelj prizadetosti desnega prekata. Povečan pljučni žilni upor povzroči akutno tlačno obremenitev desnega prekata, ki lahko vodi v ishemijo, dilatacijo in posledično sproščanje troponina.

Vloga troponina pri pljučni emboliji je predvsem prognostična. Povišane koncentracije so povezane z večjo verjetnostjo hemodinamske nestabilnosti, potrebo po reperfuzijskem zdravljenju in večjo umrljivostjo. V kombinaciji z ehokardiografsko oceno desnega prekata predstavlja troponin pomemben element sodobne stratifikacije tveganja.

Troponin pri miokarditisu

Miokarditis predstavlja vnetno prizadetost srčne mišice in je pomemben vzrok akutne miokardne poškodbe z izrazitim porastom troponina. Etiologija je zelo raznolika ter vključuje virusne okužbe (enterovirusi, adenovirusi, parvovirus B19, SARS-CoV-2), bakterijske okužbe, avtoimunske bolezni, toksine in zdravila. Povišanje troponina pri miokarditisu odraža neposredno poškodbo kardiomiocitov zaradi vnetnega procesa in je pogosto izrazitejše kot pri drugih neishemičnih stanjih.

Povišane koncentracije troponina ugotavljamo pri približno **35–70 % bolnikov z akutnim miokarditisom**, pri čemer je občutljivost odvisna od vrste uporabljenega testa in časa odvzema vzorca. Uvedba visokoobčutljivih (hs) troponinskih testov je pomembno izboljšala zaznavanje miokardne poškodbe, vendar normalen troponin diagnoze miokarditisa ne izključuje.

Klinična slika je heterogena in sega od blagih simptomov do fulminantnega kardiogenega šoka. Bolniki lahko navajajo bolečino v prsnem košu, dispnejo, palpitacije ali znake akutnega srčnega popuščanja. Elektrokardiografske spremembe pogosto posnemajo akutni koronarni sindrom, zato je razlikovanje med miokarditisom in miokardnim infarktom včasih zahtevno.

Koncentracija troponina ni vedno neposredno povezana z obsegom vnetja, vendar imajo bolniki z izrazito povišanimi ali vztrajno naraščajočimi vrednostmi večje tveganje za neugoden izid. Več kohortnih raziskav je pokazalo, da je povišan troponin povezan z večjo verjetnostjo razvoja akutnega srčnega popuščanja, ventrikularnih aritmij in potrebe po mehanski cirkulatorni podpori. Pri **fulminantnem miokarditisu**, ki predstavlja približno **5–10 % primerov**, lahko bolnišnična smrtnost dosega **20–40 %**, medtem ko je dolgoročna prognoza pri preživelih ob ustreznem zdravljenju pogosto ugodna. Nasprotno imajo bolniki s kronično aktivnim miokarditisom in zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata pomembno večje tveganje za napredovanje v dilatativno kardiomiopatijo in kronično srčno popuščanje.

Pri interpretaciji povišanega troponina je zato pomembno poudariti, da ta biomarker ne služi le kot pokazatelj prisotnosti miokardne poškodbe, temveč tudi kot marker tveganja. Kombinacija povišanega troponina, zmanjšanega iztisnega deleža levega prekata (<40 %) in znakov hemodinamske nestabilnosti opredeljuje skupino bolnikov z največjim tveganjem za neugoden potek bolezni. Zato mora biti miokarditis vedno del diferencialne diagnoze pri kritično bolnem bolniku z akutno miokardno poškodbo in odsotnostjo jasnih dokazov za koronarno ishemijo.

Troponin pri akutnem srčnem popuščanju

Povišane koncentracije troponina so zelo pogoste pri akutnem srčnem popuščanju. Vzroki vključujejo povečano napetost stene miokarda, subendokardno ishemijo, nevrohumoralno aktivacijo in mikrocirkulatorne motnje.

Stopnja povišanja troponina je povezana z obsegom miokardne prizadetosti in z višjo bolnišnično smrtnostjo, pogostejšimi ponovnimi sprejemi v bolnišnico ter slabšim dolgoročnim preživetjem. Troponin zato pri akutnem srčnem popuščanju predstavlja predvsem biomarker tveganja in ne nujno dokaz AKS.

Troponin pri ledvični odpovedi

Pri akutni in kronični ledvični odpovedi pogosto opažamo trajno povišane koncentracije troponina. Razlogi vključujejo kronično subklinično poškodbo miokarda, hipertrofijo levega prekata, fibrozo, kronično vnetje in zmanjšano odstranjevanje troponinskih fragmentov iz obtoka.

Pri teh bolnikih je absolutna koncentracija troponina manj pomembna kot njegova dinamika. Akutni porast ali upad troponina ima bistveno večjo diagnostično vrednost kot izolirana posamezna meritev. Zaradi tega je serijsko določanje troponina ključni del obravnave bolnikov z ledvično odpovedjo.

MINS (Myocardial Injury After Non-cardiac Surgery)

Poškodba miokarda po nekardiokirurških posegih (MINS) predstavlja enega najpogostejših resnih pooperativnih zapletov. Pri večini bolnikov niso prisotni značilni simptomi ishemije, zato diagnoza temelji skoraj izključno na določanju troponina.

Patofiziološko gre pogosto za kombinacijo perioperativne hipotenzije, anemije, tahikardije in sistemskega vnetnega odziva. Velik delež bolnikov ima osnovno koronarno-sklerotično bolezen, ki se med operacijo klinično izrazi zaradi zmanjšane rezerve koronarnega pretoka.

Povišan troponin po operaciji je pomemben neodvisni napovednik 30-dnevne in dolgoročne smrtnosti. Zato sodobne evropske smernice priporočajo spremljanje troponina pri visoko rizičnih kirurških bolnikih.

Prognostični pomen troponina pri kritično bolnih

Ena najpomembnejših ugotovitev zadnjih let je, da troponin pri kritično bolnih deluje kot izredno močan prognostični biomarker. Ne glede na osnovni vzrok povišanja je višja koncentracija povezana z večjo kratkoročno in dolgoročno smrtnostjo.

Pri bolnikih z infarktom tipa 2 je dolgoročna prognoza pogosto celo slabša kot pri bolnikih z infarktom tipa 1. Študije kažejo, da je petletno preživetje približno ena tretjina, tveganje za poznejše srčno-žilne dogodke pa ostaja zelo visoko.

Troponin zato ni zgolj diagnostični biomarker, ampak pomembno orodje za oceno tveganja in usmerjanje nadaljnjega spremljanja bolnikov.

Vloga ehokardiografije

Povišan troponin brez ehokardiografske ocene pogosto ne omogoča ustrezne interpretacije. Ehokardiografija omogoča oceno sistolične funkcije levega prekata, oceno funkcije desnega prekata, identifikacijo regionalnih motenj kontraktilnosti, prepoznavo Takotsubo kardiomiopatije in odkrivanje valvularne patologije.

Pri bolnikih z domnevnim infarktom tipa 2 ali akutno miokardno poškodbo predstavlja ehokardiografija najpomembnejšo dodatno preiskavo.

Koronarna diagnostika pri kritično bolnih

Rutinska koronarografija ni potrebna pri vseh bolnikih s povišanim troponinom. O potrebi po dodatni diagnostiki odločajo:

- prisotnost vztrajajoče ishemije,
- spremembe na EKG,
- regionalne motnje kontraktilnosti,
- stopnja kliničnega suma na akutni koronarni sindrom,
- ocena dolgoročnega kardiovaskularnega tveganja.

Pri stabilnih bolnikih ima vse večjo vlogo računalniška tomografska koronarografija (CT-koronarografija), ki omogoča neinvazivno oceno koronarne bolezni in prepoznavanje bolnikov, ki bi imeli korist od sekundarne preventive.

Praktični algoritem za intenzivista

Pri vsakem kritično bolnem bolniku s povišanim troponinom je smiselno odgovoriti na pet ključnih vprašanj:

1. Ali gre za akutno dinamiko troponina?
2. Ali obstajajo znaki miokardne ishemije?
3. Ali je prisoten sprožilec neravnovesja med ponudbo in porabo kisika?
4. Kakšen je ehokardiografski izvid?
5. Ali bi nadaljnja koronarna diagnostika spremenila zdravljenje?

Takšen pristop zmanjšuje nevarnost prekomernega diagnosticiranja akutnega koronarnega sindroma in omogoča racionalnejšo uporabo invazivnih preiskav.

Prihodnost biomarkerjev poškodbe miokarda

Trenutne raziskave so usmerjene v razvoj novih biomarkerjev, ki bi omogočili razlikovanje med reverzibilno poškodbo in nekrozo miokarda. Trenutno so aktualne raziskave razmerja TnI/TnT. Posebno obetavni so testi dolgih oblik troponina T, kardiomiocitna celična prosta DNA, multimodalni diagnostični algoritmi in uporaba umetne inteligence pri interpretaciji biomarkerjev.

Ti pristopi bi lahko v prihodnosti bistveno izboljšali diagnostiko in obravnavo kritično bolnih bolnikov s povišanim troponinom.

Zaključek

Troponin je postal nepogrešljiv biomarker v intenzivni medicini. Povišana koncentracija pri kritično bolnem ne pomeni nujno AKS, temveč pogosto odraža kompleksno interakcijo sistemskega vnetja, mikrocirkulacijskih motenj, hipoksije in hemodinamske nestabilnosti. Sodobni koncepti akutne miokardne poškodbe, infarkta tipa 2 in sekundarnega miokardnega infarkta so bistveno izboljšali razumevanje teh procesov.

Klinična interpretacija troponina mora vedno vključevati oceno dinamike biomarkerja, elektrokardiografske spremembe, ehokardiografski izvid in celoten klinični kontekst. Posebno pozornost zahtevajo sepsa, Takotsubo kardiomiopatija, MINS, pljučna embolija ter bolniki na mehanski cirkulatorni podpori. Pri teh stanjih troponin pogosto deluje predvsem kot biomarker tveganja in ne kot neposreden pokazatelj koronarne tromboze.

V prihodnosti bodo nove metode slikovne diagnostike in napredni biomarkerji verjetno omogočili še natančnejše razlikovanje med posameznimi oblikami poškodbe miokarda ter bolj individualizirano obravnavo kritično bolnih bolnikov.

Literatura

- Mills NL (ESC Chairperson) (United Kingdom), Kristin Newby L (ACC/AHA Co-Chairperson) (United States of America), Zaman S (WHF Co-Chairperson) (Australia), et al. Fifth Universal Definition of Myocardial Infarction (2026): On Behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation. Published online August 27, 2026. doi:10.1161/CIR.0000000000001477
- Ammann P, Fehr T, Minder EI et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2001;27(6):965–9.
- Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2003;41(11):2004-2009. doi:10.1016/s0735-1097(03)00421-2
- Relos RP, Hasinoff IK, Beilman GJ. Moderately elevated serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients. Crit Care Med. 2003;31(11):2598-2603. doi:10.1097/01.CCM.0000089931.09635.D2
- Chapman AR, Taggart C, Boeddinghaus J, Mills NL, Fox KAA. Type 2 myocardial infarction: challenges in diagnosis and treatment. Eur Heart J. 2025;46(6):504–517. doi:10.1093/eurheartj/ehae803
- Boeddinghaus J, Bularga A, Taggart C, et al. Implications of a new clinical classification of acute myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2025;14(3):131–141. doi:10.1093/ehjacc/zuaf002
- Taggart C, Ferry A, Barker S, et al. Targeting Investigation and Treatment in Type 2 Myocardial Infarction: A Pilot Randomized Controlled Trial. JACC Adv. 2025;4(5):101738.
- Taggart C, Thurston AJF, Harry D, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality at 5 years in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2025;14(11):675-676. doi:10.1093/ehjacc/zuaf085
- Taggart C, Ferry AV, Chapman AR, Schulberg SD, et al. The assessment and management of patients with type 2 myocardial infarction: an international Delphi study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2025;11(8):1421–1430.
- Boeddinghaus J, Lopez-Ayala P, Thurston AJF, et al.; MI-2 Collaborators. Cardiovascular Risk Across Myocardial Injury and Infarction Categories Using the Universal Definition: An Individual Patient-Level Data Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2026;87(17):2282–2297.
- Piya S, Taggart C, Ferry A, et al. Anginal Symptoms in Patients With Type 2 Myocardial Infarction: Insights From the TARGET-Type 2 Trial. JACC Adv. 2026;5(3):102630.

ZDRAVLJENJE PO SRČNEM ZASTOJU

Andrej Markota

Izvleček

Po uspešnem oživljanju po srčnem zastoju je zdravljenje usmerjeno v preprečevanje dodatne okvare možganov po oživljanju, zdravljenje hemodinamske nestabilnosti po srčnem zastoju in zdravljenje bolezni, ki je povzročila srčni zastoj (npr. akutni miokardni infarkt, pljučna embolija, krvavitev ipd.). Za uspešno zdravljenje ni dovolj le podporno zdravljenje na oddelku za intenzivno medicino. Nezavest po povrnitvi spontanega krvnega obtoka ni kontraindikacija za zdravljenje večine bolezni, ki povzročijo srčni zastoj, uspešno zdravljenje osnovne bolezni (npr. uspešna revaskularizacija miokarda) pa je povezano z boljšim preživetjem.

Uvod

V Sloveniji se vsako leto zunajbolnišnični srčni zastoj (OHCA, angl. out-of-hospital cardiac arrest) pojavi pri približno 1500 do 2000 bolnikih. Incidenca OHCA je okoli 80/100.000 prebivalcev na leto, incidenca oživljanja pa je okoli 60–80/100.000 prebivalcev na leto, kar je primerljivo s preostalimi državami v razvitem svetu. Preživetje do odpusta iz bolnišnice je od 10 do 15 %. Ob prihodu do bolnika prehospitalna ekipa zaradi jasno izraženih znakov smrti pri približno eni tretjini bolnikov ne začne oziroma ne nadaljuje oživljanja, povrnitev spontanega krvnega obtoka (ROSC, angl. return of spontaneous circulation) pa doseže pri približno polovici bolnikov, pri katerih se odločijo za oživljanje. Od bolnikov, ki preživijo do sprejema v bolnišnico, jih vsaj polovica umre med bolnišničnim zdravljenjem. V prvih dneh bolniki večinoma umirajo zaradi večorganske odpovedi, po prvem tednu pa večinoma zaradi nepovratne nevrološke okvare. Zaradi bolezni, ki je povzročila srčni zastoj, ishemije med srčnim zastojem in reperfuzije po ROSC nastane okvara več organov, ki jo imenujemo poreanimacijski sindrom.

V sklop poreanimacijskega sindroma spadajo:

- okvara možganov po srčnem zastoju,
- disfunkcija srčne mišice po srčnem zastoju,
- sistemski vnetni odziv po oživljanju,
- bolezen, ki je povzročila srčni zastoj.

Prepoznava poreanimacijskega sindroma je pomembna zaradi usmerjenega zdravljenja, ki je potrebno, če želimo izboljšati preživetje bolnikov po srčnem zastoju, ki imajo dobre napovedne pokazatelje, oziroma uvesti ustrezno paliativno zdravljenje za bolnike, ki imajo slabe napovedne pokazatelje in trajno možgansko okvaro po oživljanju.

Okvara možganov po srčnem zastoju

Okvara možganov po oživljanju se klinično kaže predvsem z nezavestjo takoj po ROSC, dodatno se lahko pridružijo tudi krči. Okvara možganov je predvsem posledica prekinitve pretoka oziroma zmanjšanega pretoka krvi med srčnim zastojem, hiperemije po ROSC in izgube avtoregulacije pretoka krvi v prvih dneh po ROSC, dodatno vlogo pri nastanku možganske okvare imajo tudi drugi dejavniki. Okvaro možganov po ROSC zdravimo pri bolnikih, ki imajo klinične znake

okvare – pri tistih, ki po ROSC ne zmorejo slediti preprostim navodilom (npr. »stisnite mi roko«). Okvaro možganov poskušamo zmanjšati z normalizacijo osnovnih fizioloških parametrov (npr. normalizacija parcialnega tlaka kisika, krvnega pritiska, preprečevanje hipoglikemije …) in z nadzorovanim uravnavanjem telesne temperature. Krči se pojavljajo pri približno eni tretjini bolnikov po ROSC. Lahko so mioklonizmi ali epileptični krči. Če se pojavijo krči in če vztraja nezavest, je za opredelitev krčev treba vsaj intermitentno opraviti EEG. Optimalen način zdravljenja krčev po srčnem zastoju ni znan, za zdravljenje pa lahko uporabljamo poleg sedacije predvsem levetiracetam ali valproat. Poleg EEG so za opredelitev morebitnih dodatnih dejavnikov, ki lahko povzročajo krče, potrebne tudi morfološke preiskave (najpogosteje CT možganov).

Za nevrološko oceno je potrebna prekinitev sedacije. V prvih dneh po ROSC je sedacija večinoma potrebna že zaradi posegov, preiskav in kontroliranega uravnavanja temperature, po približno dveh dneh pa pri večini bolnikov lahko začnemo z ukinjanjem sedacije in začnemo ocenjevati nevrološko stanje. Kontrolirano uravnavanje temperature je poseben način zdravljenja bolnikov po srčnem zastoju. Kontrolirano uravnavanje temperature pri bolnikih po srčnem zastoju pomeni aktivno preprečevanje povišane telesne temperature z vzdrževanjem temperature sredice ≤37,5 °C vsaj 72 ur po ROSC; rutinska izvedba terapevtske hipotermije (32–34 °C) se ne priporoča več. Čeprav laboratorijske in živalske raziskave kažejo na varovalno vlogo hipotermije, klinične raziskave niso pokazale prednosti hipotermije pred vzdrževanjem normotermije oziroma preprečevanjem povišane telesne temperature. V največji raziskavi, ki je bila doslej opravljena na tem področju (TTM2), preprečevanje febrilnega sta nja ni bilo slabše od indukcije hipotermije pri 33 °C glede umrljivosti in nevrološkega izida. Ne glede na izbiro ciljne temperature je potreben stalen nadzor temperature sredice (npr. prek trajnega urinskega katetra s temperaturno sondo). Drgetanje nadziramo in preprečujemo z analgosedacijo in po potrebi z živčno-mišično blokado. Optimalni način uravnavanja telesne temperature prav tako ni znan; uporabimo lahko zunanje načine uravnavanja telesne temperature (manj učinkoviti, lahko poceni, brez pomembnih neželenih učinkov) ali notranje načine (učinkoviti, dražji, možni pomembni neželeni učinki).

Disfunkcija srčne mišice in sistemski vnetni odziv po oživljanju

Hemodinamska nestabilnost po oživljanju je lahko posledica disfunkcije srčne mišice in/ali vazodilatacije. Klinična slika je večinoma podobna septičnemu šoku. Bolniki postanejo tekočinsko odzivni, v primeru indukcije hipotermije pa tekočinsko odzivnost še povečajo obilne diureze ob hipotermiji. Za hemodinamsko stabilizacijo uporabljamo tekočino, vazopresorje in inotrope, pri vseh bolnikih je potrebna obposteljna ehokardiografija. Uspešnost hemodinamske stabilizacije opredelimo z invazivnim merjenjem krvnega tlaka, srčne frekvence, urne diureze in laktata. Optimalna vrednost krvnega tlaka ni znana, tlak poskušamo vzdrževati v bolnikovem normalnem območju. Če bolnikov normalen tlak ni znan, je smiselno vzdrževati srednji arterijski tlak ≥65 mmHg oziroma v bolnikovem normalnem območju (kar zadošča za ustrezne diureze in nižanje laktata). Poleg tega je treba vzdrževati saturacijo v območju 94–98 %, pCO2 pa v območju normokapnije. Vsi zgoraj našteti ukrepi so večinoma le simptomatski. Če je nastanek srčnega zastoja pogojen z boleznijo, ki neposredno vpliva na cirkulacijo (npr. obsežen akutni miokardni infarkt ali pljučna embolija), je za uspešno hemodinamsko stabilizacijo potrebno zdravljenje bolezni, ki je povzročila srčni zastoj.

Bolezen, ki je povzročila srčni zastoj

OHCA je večinoma posledica bolezni (okoli 90 odstotkov), le manjši del je posledica poškodb. Različne manifestacije koronarne ateroskleroze (akutni miokardni infarkt, motnje srčnega ritma

ob ishemični kardiomiopatiji ipd.) so najpogostejši vzrok za srčni zastoj, zato je zdravljenje po oživljanju sorodno zdravljenju akutnega miokardnega infarkta. Bolezen, ki je povzročila srčni zastoj, je treba aktivno opredeliti, in če je le možno, tudi zdraviti, uspešno zdravljenje osnovne bolezni (predvsem akutnega miokardnega infarkta) pa je povezano z boljšim preživetjem. Za opredelitev bolezni, ki je povzročila srčni zastoj, je po ROSC pri vseh bolnikih treba opraviti 12-kanalni EKG, v primeru nepovednega izvida pa večinoma CT možganov in/ali CT prsnega koša.

Urgentna koronarografija in koronarna intervencija sta pri nezavestnih bolnikih po oživljanju izvedljivi, nezavest po oživljanju pa ni kontraindikacija za koronarografijo. Če so v EKG po ROSC prisotni znaki akutnega miokardnega infarkta z elevacijami ST, sta potrebni urgentna koronarografija in intervencija. Koronarografijo je smiselno opraviti tudi takrat, kadar je zelo verjetno, da je srčni zastoj povzročila koronarna bolezen. Če pri bolniku ob sprejemu niso prisotni znaki akutne ishemije (spremembe v EKG, motnje ritma ipd.), pa lahko koronarografijo opravimo odloženo. Pri odločitvi o urgentni koronarografiji je treba upoštevati, da so po ROSC lahko prisotne spremembe v EKG in povišan troponin, ki pa niso nujno posledica zapore koronarne arterije.

Prognoza

Približno polovica bolnikov, ki se po oživljanju zdravi na oddelkih za intenzivno medicino, umre zaradi posledic hipoksično-ishemične okvare možganov po oživljanju. Bolniki s hipoksično-ishemično okvaro možganov večinoma umirajo po omejitvi aktivnega zdravljenja zaradi zelo verjetnega slabega nevrološkega izida.

Odločitev o ukinitvi aktivnega zdravljenja mora temeljiti na multimodalnem pristopu, ki vključuje klinični pregled, EEG, laboratorijske preiskave in slikovne preiskave. Klinični pregled je potreben vsakodnevno, potrebna pa je vsaj ocena zeničnih in kornealnih refleksov, odziva na zvok in bolečinske dražljaje ter okvirni nevrološki pregled. Ob kliničnem pregledu je treba upoštevati moteče dejavnike: predvsem sedacijo, živčno-mišično blokado, metabolne in elektrolitske spremembe ter hipotermijo. Po uvedbi kontroliranega uravnavanja temperature se je čas do prebujanja pri komatoznih bolnikih podaljšal na približno tri do pet dni po ROSC, skoraj vsi bolniki, pri katerih se povrne zavest, pa se prebudijo v prvih desetih dneh.

Prva okvirna nevrološka ocena je možna nekaj dni po ROSC ob ukinjeni sedaciji. Temelji na zeničnih in kornealnih refleksih. Odsotnost obeh je slab napovedni pokazatelj. Slabi napovedni pokazatelji so še: mioklonični krči v 48 urah po ROSC, naraščajoče in/ali visoke koncentracije nevronsko specifične enolaze 48–72 ur po ROSC, neodziven in maligen vzorec EEG (npr. vzorec izbruh-tišina) in spremembe na CT možganov (zmanjšanje razmerja sive in bele substance ali zabrisani sulkusi). Magnetnoresonančna preiskava je natančnejša v primerjavi s CT-preiskavo, vendar je pri mehansko ventiliranih bolnikih bistveno težje izvedljiva in je smiselna v primeru nejasne CT-preiskave.

V primeru nejasnosti nadaljujemo aktivno zdravljenje. V primeru nastanka možganske smrti ravnamo enako kot pri drugih bolnikih, pri katerih nastane možganska smrt. Stanje po oživljanju ni kontraindikacija za morebitno donorstvo.

Zaključek

Zdravljenje bolnikov po srčnem zastoju zahteva specifičen pristop in ne zgolj podpornih ukrepov. Bistveno je preprečevanje okvare možganov, zdravljenje hemodinamske nestabilnosti in aktivno zdravljenje bolezni, ki je povzročila srčni zastoj. Ves čas zdravljenja je potrebna ocena nevrološkega stanja; pri bolnikih, pri katerih je prognoza še negotova, je treba aktivno zdravljenje nadaljevati.

Literatura

1. Gräsner JT, Wnent J, Lefering R, Herlitz J, Masterson S, Maurer H, et al. European registry of cardiac arrest study THREE (EuReCa- THREE) – EMS response time influence on outcome in Europe. Resuscitation. 2026:223:110704.
2. Nolan JP, Sandroni C, Cariou A, Cronberg T, D'Arrigo S, Haywood K, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2025 Post-Resuscitation Care. Resuscitation. 2025:215 Suppl 1:110809.
3. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. Crit Care. 2018;22(1):150.
4. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2021;384(24):2283-2294.
5. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, Grand J, Mølstrøm S, Borregaard B, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest (BOX). N Engl J Med. 2022;387(16):1456-1466.

POOPERATIVNO INTENZIVNO ZDRAVLJENJE PO SRČNIH OPERACIJAH

Špela Mušič

Izvleček

Po srčni operaciji so možni zgodnji zapleti, ki so posledica osnovne srčne bolezni in bolnikovega predoperativnega stanja, narave operacije in pridruženih kroničnih bolezni. Zaradi pričakovane hemodinamske in respiratorne nestabilnosti vse bolnike po operaciji sprejmemo v enoto intenzivne terapije (EIT), kjer stabiliziramo delovanje obtočil in dihal, jih kontrolirano zbujamo, odkrivamo in zdravimo zgodnje zaplete ter uvajamo kronično terapijo osnovne srčne bolezni. Po nezapletenih operacijah je možna kratka hospitalizacija po načelu hitrega okrevanja. Ob perioperativnih zapletih in po kompleksnih operacijah je potrebna daljša hospitalizacija v EIT, dokler se funkcija organov ne stabilizira. Glede na predoperativno stanje in vrsto operacije lahko napovemo določene zaplete po operaciji, nekatere od njih pa lahko z ustreznimi perioperativnimi ukrepi tudi preprečimo.

Uvod

Med srčno operacijo nastanejo hemodinamske motnje, ki so posledica osnovne srčne bolezni, anestezije, krvavitve, nefizioloških razmer zaradi zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTKO) in kirurške poškodbe srca. Posledica so lahko okvare srčne mišice in drugih organov. Vse bolnike po operaciji sprejmemo v EIT. Cilj zgodnjega pooperativnega zdravljenja je stabilizacija hemodinamskega stanja, kontrolirano zbujanje ter odkrivanje in zdravljenje pooperativnih zapletov. Moderna kirurška in anestezijska tehnika omogočata t. i. fast track obravnavo, ki omogoča ekstubacijo v 6–8 urah po operaciji, zgodnje hranjenje in mobilizacijo bolnika. Takšna obravnava je za ustrezno izbrane bolnike varna in omogoča odpust z EIT v 24–48 urah. Do odpusta že uvajamo terapijo osnovne srčne bolezni, vključno z ustrezno antiagregacijsko in antikoagulantno terapijo. Po nujnih operacijah, ko ima bolnik pogosto hudo srčno popuščanje, kardiogeni ali hemoragični šok, je zdravljenje podaljšano.

Po srčni operaciji se srečujemo z značilnimi zapleti, ki so poleg hemodinamskih motenj posledica (mikro)embolizmov in vnetnega odgovora. Nekatere lahko z določenimi perioperativnimi ukrepi preprečimo. Pomemben dejavnik tveganja je starost. Okrevanje starostnika poleg pogostejših zapletov otežujeta še krhkost in nezmožnost hitre mobilizacije. V nadaljevanju so opisani najpogostejši zapleti.

Krvavitev in tamponada

Vzroki krvavitve so kirurški, koagulopatija zaradi ZTKO in predoperativna zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi. Krvavitev ocenjujemo po urni drenaži, hemodinamskih parametrih in laboratorijskih izvidih. Bolnik s krvavitvijo je hemodinamsko nestabilen zaradi hipovolemije in lahko razvije tamponado. Običajno je bolnik s tamponado hipotenziven, tahikarden in ima oligurijo, CVP pa je lahko normalen. Paradoksni pulz je pri bolnikih na mehanski ventilaciji lahko odsoten. Na UZ redko vidimo hipoehogeno tekočino v perikardu, pogosteje hiperehogeno zgostitev zaradi

svežih koagulov in lokalizirano vtiskanje ene od srčnih votlin. Z Dopplersko preiskavo prikažemo respiratorno variabilnost pretoka skozi mitralno ali trikuspidalno zaklopko, a pri bolniku na mehanski ventilaciji je ta lahko odsotna. Krvavitev zdravimo s tekočinami, s katerimi vzdržujemo normovolemijo, ter krvnimi pripravki in koagulacijskimi faktorji, s katerimi zdravimo anemijo in koagulopatijo. Koagulopatijo potrdimo z laboratorijskimi testi, od katerih sta na prvem mestu tromboelastografija in agregometrija. Pri krvavitvi, ki je ne moremo zaustaviti s konzervativnimi ukrepi, je potrebna kirurška revizija. Tudi vsako tamponado v zgodnjem obdobju po srčni operaciji zdravimo kirurško, saj je poleg evakuacije hematoma potrebna tudi kirurška hemostaza. Pri bolnikih po srčnih operacijah poskušamo omejiti transfuzijo krvi. Že od predoperativne priprave jih obravnavamo v skladu z načeli varčne porabe krvi. Od pooperativnih ukrepov je priporočena restriktivna meja hemoglobina za transfuzijo. Prag za transfuzijo pri stabilnih bolnikih brez aktivne krvavitve je razmeroma nizek (hematokrit < 20 %, Hb < 80 g/dL). Pri aktivni krvavitvi, starejših bolnikih in bolnikih z okvaro organov vzdržujemo višje vrednosti hemoglobina, vendar vrednost nad 100 g/L ne izboljša transporta kisika in se ne priporoča.

Okvara miokarda in ishemija

Po srčni operaciji pride do poškodbe miokarda, ki je do neke mere pričakovana. Lahko je funkcijsko nepomembna, možna je tudi hujša okvara s slabšo prognozo. Vzroki so številni:

- ishemija miokarda (tromboza nativne koronarne arterije ali grafta zaradi rupture plaka, zapora koronarnega obvoda zaradi različnih tehničnih težav ali spazma),
- nesorazmerje med ponudbo in dostavo kisika (tahiaritmije, šok, anemija, huda hipertrofija miokarda, mikroembolizmi koronarne arterije),
- neishemična poškodba miokarda (manipulacija srčne mišice, miektomija, vnetni odgovor, neposredna kirurška poškodba miokarda, slaba zaščita miokarda s kardioplegijo, okorelost),
- drugi vzroki (srčno popuščanje, masivna pljučna embolija, sepsa, ledvična odpoved).

Okvaro miokarda ocenimo s povišano vrednostjo troponina v krvi. Vrednost troponina po operaciji rutinsko določamo vsaj prvih 48 ur. Vrh izločanja troponina je v 12–24 urah. Pri vrednotenju vrednosti troponina moramo opredeliti, ali gre za klinično nepomemben porast ali za ishemijo miokarda, ki je prognostično pomembna in zahteva dodatne diagnostične in terapevtske ukrepe. O okvari miokarda (»myocardial injury«) govorimo, kadar gre za izoliran porast troponina, o miokardnem infarktu pa, kadar so prisotni še drugi znaki akutne ishemije srčne mišice. Pričakovani porast troponina je odvisen od narave srčne operacije, vrste kardioplegije in vrste testa za določitev troponina. Mejna vrednost, ki nakazuje na infarkt, ni določena. Po najnovejši 5. verziji univerzalne definicije miokardnega infarkta je pooperativni infarkt uvrščen v skupino periproceduralnega infarkta, za katerega veljajo določeni diagnostični kriteriji in nastopi kot zaplet perkutanega posega ali srčne operacije. Meja za porast troponina po tej definiciji je več kot 35 x zgornja normalna vrednost. Ker je porast troponina v praksi pogosto višji, so izdelane tudi druge definicije perioperativnega miokardnega infarkta, ki upoštevajo precej višje mejne vrednosti troponina. Huda okvara miokarda lahko vodi v postkardiotomijski kardiogeni šok (angl. PCS). Incidenca je 0,5–1,5 odstotka. Ponavadi ga ugotovimo že intraoperativno. Gre za disfunkcijo srčne mišice, zaradi katere je minutni volumen srca nezadosten in bolnika ne moremo odvesti od ZTKO. V patofiziologiji imajo pomembno vlogo vnetni odgovor, hibernacija in okorelost miokarda ter ishemično-reperfuzijska poškodba zaradi neustrezne zaščite miokarda. Zdravljenje šoka je medikamentozno (volumski status, inotropi, vazopresorji, pljučni vazodilatatorji v primeru odpovedi desnega prekata) in takojšnja revaskularizacija v primeru zapore koronarne arterije. Če medikamen-

tozno zdravljenje ni uspešno, je potrebna pravočasna vstavitev mehanske cirkulatorne podpore. Pogosto se najprej odločimo za IABČ, v primeru hude odpovedi srčne mišice pa za drugo obliko začasne mehanske podpore. Njena konfiguracija je odvisna od vrste ventrikularne odpovedi in pridružene respiratorne insuficience. Najpogosteje se odločimo za VA ECMO (angl. veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) s centralno ali periferno kanilacijo in aktivno razbremenitvijo levega prekata, če je potrebna. Centralna kanilacija VA ECMO za PCS je najenostavnejša in ima določene prednosti, vendar zahteva odprt sternum; pogoste so tudi krvavitve iz kanilacijskih mest. Pri odločanju o mehanski cirkulatorni podpori so pomembni dejavniki še ocena reverzibilnosti okvare miokarda in ocena, ali je bolnik kandidat za dolgotrajno mehansko podporo in presaditev srca. Med zdravljenjem v EIT z mehansko podporo vzdržujemo prekrvavitev organov in redno spremljamo, ali se funkcijska okvara srčne mišice popravlja in ali je potrebna prekanilacija ali sprememba konfiguracije mehanske podpore. Obenem spremljamo in zdravimo zaplete (najpogosteje krvavitve). Ob izboljšanju srčne funkcije bolnika odvedemo od mehanske podpore, če je možno. Prognoza teh bolnikov po srčni operaciji je slaba. Odvajanje od mehanske podpore je uspešno v 50 odstotkih, preživetje pa je le okoli 30 odstotkov.

Po srčni operaciji je možen zaplet tudi vazoplegija s šokom, za katerega so značilni hipotenzija, ki ne reagira na visoke odmerke vazopresorjev, znižan periferni žilni upor in normalen ali povečan minutni volumen srca. Zaradi SIRSa pride do aktivacije različnih mehanizmov, ki vodijo v znižanje tonusa žilja in neodzivnost na adrenergične vazopresorne mehanizme. Po priporočilih sta zdravili izbora za zdravljenje vazoplegije noradrenalin in/ali vazopresin, ki ima prednost pri bolnikih z odpovedjo desnega prekata in pljučno hipertenzijo ter pri bolnikih s tahikardijami in drugimi stranskimi učinki kateholaminov. V primeru trdovratne hipotenzije je smiselna kombinacija različnih vazopresorjev, vključno z metilenskim modrilom, hidroksikobalaminom ali angiotenzinom II ob upoštevanju kontraindikacij.

Pooperativna atrijska fibrilacija in druge motnje ritma

Pooperativna atrijska fibrilacija (POAF) je najpogostejši zaplet po srčni operaciji. Je prehodna aritmija, ki ima lahko kratkoročne in dolgoročne posledice za bolnika. Pojavi se v 10–50 odstotkih primerov, odvisno od vrste operacije. Dejavniki tveganja so številni, povezani z bolnikom, naravo operacije in postoperativnim stanjem bolnika. Bolniki imajo zaradi osnovne srčne bolezni strukturno in elektrofiziološko spremenjene atrije in so dovzetni za nastanek aritmije. Perioperativni sprožilci POAF so povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema in simpatikomimetična zdravila, vnetni odgovor, oksidativni stres, raztezanje atrijev ob hipervolemiji in podobno. Najpogosteje se pojavi drugi do tretji dan po operaciji in v nekaj dneh mine sama po sebi. Pogosto je asimptomatska. POAF poskušamo preprečevati z zdravljenjem sprožilnih dejavnikov in z zdravili. Za preprečevanje so najprimernejši zaviralci betareceptorjev. Pri visoko ogroženih bolnikih lahko preventivno uvedemo tudi amjodaron, druga zdravila pa se ne priporočajo. Če do POAF pride, jo obravnavamo glede na klinično sliko. Asimptomatske bolnike obravnavamo s strategijo kontrole srčne frekvence z betazaviralci, kalcijevimi antagonisti ali digoksinom. Bolniki potrebujejo antikoagulantno terapijo glede na točkovnike ogroženosti za kap in krvavitev. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih je potrebna elektrokonverzija, ki je v več kot 75 odstotkih neuspešna, saj perioperativni sprožilni dejavniki vzdržujejo elektrofiziološko nestabilnost atrijev. V večini primerov je bolnik s POAF hemodinamsko stabilen, tedaj se odločimo za konverzijo z zdravili (najpogosteje amjodaronom), če je simptomatski. Strategija vzdrževanja sinusnega ritma nima prednosti pred kontrolo frekvence z vidika zapletov, smrtnosti in ležalne dobe.

Po srčni operaciji so pogoste tudi bradikardne motnje ritma, ki so posledica motenj v prevajanju zaradi edema srčne mišice ali kirurške poškodbe prevodnega sistema. Vsi bolniki imajo vstavljen začasni epikardialni srčni spodbujevalnik, tako da je zdravljenje bradikardij preprosto. Če se bradikardija po nekaj dneh ne popravi, bolniku vstavimo trajni spodbujevalnik.

Maligne ventrikularne motnje ritma (VT, VF) so po operaciji redke, vselej pa so posledica hude okvare miokarda. Zdravimo jih po algoritmih ACLS in vzročno. Poleg antiaritmikov so nespecifični ukrepi korekcija elektrolitnega neravnovesja, sedacija in ukinitev zdravil, ki sprožajo aritmije. Za zdravljenje refraktarnih ventrikularnih aritmij je poleg medikamentoznega zdravljenja indicirana blokada stelatnega ganglija in v skrajnih primerih RFA. Ob hemodinamski nestabilnosti je potrebna vazoaktivna podpora ali celo mehanska cirkulatorna podpora.

Akutna ledvična okvara

Akutna ledvična okvara (ALO) je pogost zaplet po srčni operaciji z incidenco 7–40 odstotkov. Pogosteje se razvije pri starostnikih, tistih s kronično ledvično okvaro ter po nujnih in kompleksnih srčnih operacijah. Bolniki z ALO imajo daljše trajanje hospitalizacije v EIT, večjo obolevnost in smrtnost, še posebej če potrebujejo dializo. Mehanizem ledvične okvare je rezultat hipoperfuzije ledvic, ishemično-reperfuzijske poškodbe, vnetnega odgovora, makro- in mikroembolizmov iz aorte, oksidativnega stresa, hemolize in nefrotoksičnih dejavnikov. Enotni kriteriji za diagnozo pooperativne ALO niso sprejeti, uporabljamo eno izmed standardnih klasifikacij (RIFLE, AKIN ali KDIGO kriteriji). Specifičnega zdravljenja ni. Poudarek je na preprečevanju in pravočasnem prepoznavanju ledvične okvare. Farmakološko preprečevanje ALO ni učinkovito (npr. z N-acetilcisteinom, fenoldopamom, dopaminom). Ključno je vzdrževanje dobre prekrvavitve med ZTKO. Že kratke epizode hipotenzije med operacijo povečajo nevarnost ledvične okvare. Škodljivi sta tudi hipervolemija in izbira nebalansiranih kristaloidnih raztopin. Tudi po operaciji nadaljujemo z vzdrževanjem hemodinamske stabilnosti, ustrezne ravni hemoglobina in glukoze v krvi ter učinkovito in pravočasno zdravimo hipervolemijo, po potrebi tudi z dializo. Nobena od dializnih tehnik nima dokazane prednosti, pri kontinuiranih tehnikah lažje vzdržujemo hemodinamsko stabilnost. Za ledvično funkcijo je pomembno tudi izogibanje nefrotoksinom, vsaj prvih 48 ur, dokler je ledvica še prizadeta zaradi intraoperativnih stresnih dogodkov. Med škodljivimi zdravili so pomembni predvsem inhibitorji ACE, NSAR, nekateri antibiotiki in kontrast. Za pravočasno zaznavanje ledvične okvare in preprečevanje dodatne okvare priporočajo določanje novejših markerjev ledvične funkcije (NGAL, KIM-1, L-FAB in IL-18 v urinu). Serumska koncentracija kreatinina namreč ni niti dober niti zgoden pokazatelj ledvične okvare. Novi markerji se za zdaj ne uporabljajo rutinsko v klinični praksi.

Nevrološke okvare

Po srčni operaciji lahko nastanejo lokalizirane ali difuzne nevrološke okvare. Vzroki so mikro- in makroembolizmi ter hipoperfuzija možganov z ishemično/reperfuzijsko okvaro. Najhujša okvara je kap, ki je redka (3–5 odstotkov) in je posledica embolizacije aterosklerotičnega materiala iz aorte ali velikih žil. Opazimo jo šele po ukinitvi sedacije in potrdimo s CT glave oziroma MRI. Zdravljenje je simptomatsko, reperfuzija praviloma ne pride v poštev ali ni možna. Izjema je kap, ki se pojavi potem, ko je bolnik že zbujen, saj jo lahko takoj prepoznamo in ukrepamo. Po srčni operaciji so pogoste ishemične lezije na meji med povirji glavnih možganskih arterij, ki so posledica hipoperfuzije in slabšega izplavljanja mikroembolusov iz drobnih žil (angl. watershed stroke). Mikroembolizmi (večinoma maščobni) se pojavljajo pri skoraj vseh bolnikih po srčni operaciji.

Posledica je lahko pooperativna encefalopatija, ki se pojavi pri 15–24 odstotkih bolnikov ter se kaže kot zaspanost, počasno zbujanje, delirij, zmedenost in koma. Od nevroloških zapletov je možen tudi pooperativni upad kognitivnih funkcij (spomin, pozornost, koncentracija itd.), ki je pogostejši pri starejših. Kognitivne okvare se pri večini bolnikov popravijo, a šele po več mesecih. Po operaciji brez uporabe ZTKO jih je manj. Naslednja nevrološka okvara je delirij, ki se pojavi pri 25–50 odstotkih bolnikov. Pogostejši je pri starostnikih, bolnikih s spremljajočimi boleznimi in določenimi osebnostnimi profili, manj izobraženih in dementnih. Sprožilci so praktično vsi pooperativni zapleti. Običajno se pojavi 72 ur po operaciji. Večkrat gre za hipo- kot hiperaktivno obliko, zato ga pogosto ne spoznamo. Za monitoring delirija se uporabljata točkovnika »confusion assesment method« (CAM- ICU) in »intensive care delirium screening checklist« (ICDSC). Preprečujemo ga z nefarmakološkimi ukrepi (psihična priprava na operacijo, prilagoditev okolja na OIM, vidni in slušni pripomočki, analgezija, mobilizacija, vzdrževanje ritma spanja). Preprečevanje z zdravili ni vedno uspešno. Deloma so učinkoviti antipsihotiki druge generacije (risperidon) in deksmedetomidin. Za zdravljenje razvitega delirija se uporablja predvsem haloperidol, enako učinkoviti so tudi atipični antipsihotiki (kvetiapin, olanzapin, risperidon). Nevrološke okvare preprečujemo med operacijo z ustrezno kirurško tehniko in perfuzijo, ustrezno globino anestezije ter vzdrževanjem hemodinamske stabilnosti v celotnem perioperativnem obdobju. Vse manifestacije nevrološke okvare vodijo v podaljšanje ležalne dobe v EIT in hospitalizacije, večajo potrebo po domski oskrbi, zvišujejo smrtnost in onemogočajo funkcionalno izboljšanje, ki ga od srčne operacije bolnik in svojci pričakujejo.

Respiratorni zapleti

Operacija v prsnem košu vpliva na mehaniko dihanja, k respiratornim zapletom pa prispevajo tudi ZTKO, srčno popuščanje in kronične pljučne bolezni. Po sternotomiji so znižani vsi dihalni volumni, FVC in FEV1 tudi za več kot polovico glede na izhodne vrednosti. Rezultat so atelektaze, ki so najpogostejši zgodnji respiratorni zaplet. Vzrok za atelektaze so tudi intraoperativna manipulacija s strani kirurga ter apneja med ZTKO, po operaciji pa plitvo dihanje zaradi bolečine, plevralni izlivi in slabo izkašljevanje sekretov. Sistemski vnetni odgovor med ZTKO okvari alveolokapilarno membrano, kar se v najhujši obliki pokaže kot ARDS. Z uporabo modernih biokompatibilnih materialov je tovrstna okvara redka, pogosteje se pojavi blažja oblika akutne okvare pljuč. Od respiratornih zapletov so pogoste tudi okužbe (pljučnica, bronhitis), poslabšanje KOPB in respiratorna odpoved kot posledica predoperativne okvare pljuč (npr. pljučnega edema). Možen je tudi TRALI (angl. Transfusion Related Acute Lung Injury) po masivni transfuziji, redkejši zapleti pa so pareza diafragme zaradi okvare freničnega živca, pljučna embolija in pnevmotoraks.

Postperikardiotomijski sindrom (PPS)

Po operaciji se lahko pojavita zgodnji plevralni in perikardialni izliv, ki sta posledica krvavitev, kirurške poškodbe in motene limfne drenaže. Takšen izliv je praviloma manjši in drenaža ni vedno potrebna. Po nekaj tednih pa se v 21–29 odstotkih pojavi izliv, ki je posledica postperikardiotomijskega sindroma. Gre za avtoimuni odgovor na kirurško poškodbo tkiva ter antigene perikarda in plevre z lokaliziranim vnetnim dogajanjem v področju perikarda. Tovrstni plevralni izliv je običajno velik in obojestranski, z dodatnim perikardialnim izlivom. Zdravimo ga z drenažo in protivnetnimi zdravili (kolhicinom in nesteroidnimi antirevmatiki, lahko tudi IL-1 inhibitorji). Pri ogroženih bolnikih je možna preventiva s kolhicinom in določenimi kirurškimi tehnikami.

Zaključek

Okrevanje bolnika po srčni operaciji je lahko preprosto, po načelih hitrega okrevanja, ali dolgotrajno s številnimi zapleti. Cilj zdravljenja v EIT je stabilizacija bolnika, ekstubacija v nadzorovanih pogojih ter prepoznava in zdravljenje zapletov. Zapleti, s katerimi se srečujemo v zgodnjem pooperativnem obdobju, so tipični in so posledica narave srčne operacije. Posebej ogroženi so starostniki, pri katerih je okrevanje oteženo tudi zaradi krhkosti in kognitivnih motenj.

Literatura

1. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. Curr Opin Crit Care 2016;22:386–92.
2. Tibi P, McClure S, Huang J et al. STS/SCA/AmSECT/SABM update to the clinical practice guidelines on patient blood management. Ann Thorac Surg 2021;112:981–1004.
3. Rodriguez AC, Richter E, Ibeqwe SO et al. Postcardiotomy Shock Syndrome – A narrative Review of Perioperative Diagnosis and Management. J Cardiothorac Vasc Anesth 2023;37:2621-33.
4. Potapov EV, Whitman G, John R et al. EACTS/STS/AATS Guidelines on temporary mechanical circulatory support in adult cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2026;122(4): 802-894.
5. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch K et al. Vasopressor Therapy in Cardiac Surgery – An Expert's Consensus Statement. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021;35:1018-29.
6. Boons J, Van Biesen S, Fivez T et al. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery: a narrative review. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021;35:3394-403.
7. Huey Chew ST, Hwang NC. Acute kidney injury after cardiac surgery: a narrative review of the literature. J Cardiothorac Vasc Anesth 2019;1122–38.
8. Cropsey C, Kennedy J, Han J et al. Cognitive dysfunction, delirium and stroke in cardiac surgery patient. Sem Cardiothorac Vasc Anesth 2015; 19(4): 309–17.
9. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. Sem Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 8(3): 185–211.
10. Ballas CE, Theologou T, Samara E et al. Preventing Postpericardiotomy Syndrome: Current Evidence and Future Directions. J Cardiovasc Dev Dis 2026;13(2):63
11. Platek NM, Persits I, Khayata M et al. Post-Cardiac Injury Syndrome. A Paradigm Shift in Diagnosis and Management. JACC Adv. 2025;4(10):102166.

ZDRAVLJENJE BOLNIKA NA MEHANSKI CIRKULATORNI PODPORI

Tomaž Goslar

Izvleček

Kratkotrajna mehanska cirkulatorna podpora ponuja možnost preživetja izbrani populaciji bolnikov s kardiogenim šokom. Kljub omejenim dokazom o učinkovitosti njena uporaba v svetu narašča. Za uspeh zdravljenja je ključna pravilna izbira bolnikov. Pri bolnikih z nizko pričakovano umrljivostjo lahko zaradi invazivnosti metode povzročimo več škode, tistim z ireverzibilno okvaro organov pa tudi s kratkotrajno mehansko cirkulatorno podporo ne bomo mogli pomagati. Na voljo imamo več različnih naprav, ki imajo svoje prednosti in slabosti. Glavna omejitev začasne mehanske cirkulatorne podpore so pogosti zapleti, predvsem krvavitve, ishemija udov in embolični zapleti.

Uvod

Kardiogeni šok je klinični sindrom, pri katerem zaradi primarne motnje v delovanju srca pride do nezadostnega minutnega volumna srca in posledične hipoperfuzije tkiv. Najpogostejši razlog kardiogenega šoka je še vedno akutni miokardni infarkt, ki predstavlja 70 % primerov. Drugi razlogi kardiogenega šoka so: poslabšanje kroničnega srčnega popuščanja, miokarditis, bolezni srčnih zaklopk, motnje ritma, operativni poseg na srcu, sindrom Takotsubo ali zastrupitve s kardiotoksičnimi snovmi. Kljub napredku in intenzivnemu zdravljenju ostaja smrtnost kardiogenega šoka visoka in se giblje okrog 50 %.

Osnovo zdravljenja kardiogenega šoka sestavljajo: zgodnja prepoznava in zdravljenje vzroka, optimalno tekočinsko zdravljenje, vazopresorji in inotropi ter podporno zdravljenje odpovedi organov. Pri bolnikih, pri katerih kljub optimalnemu standardnemu zdravljenju vztraja hipoperfuzija organov, lahko pride v poštev začasna mehanska cirkulatorna podpora. Uporaba mehanske cirkulatorne podpore mora biti individualizirana in del celostne strategije zdravljenja. Kljub skopim dokazom o učinkovitosti začasne mehanske cirkulatorne podpore je njena uporaba vse pogostejša.

Kratkotrajna mehanska cirkulatorna podpora sama ne odpravi vzroka kardiogenega šoka. Z izboljšanjem perfuzije organov in razbremenitvijo levega prekata ohranja funkcijo organov in pridobi dodaten čas za vzročno zdravljenje, okrevanje miokarda ali odločitev o nadaljnji strategiji. Kratkotrajna mehanska cirkulatorna podpora lahko omogoča premostitev do okrevanja, trajne mehanske cirkulatorne podpore ali presaditve srca. Pri bolnikih brez možnosti okrevanja ali nadaljnjega zdravljenja pa je pravočasno treba razmisliti o paliativni obravnavi.

Indikacije za uporabo mehanske cirkulatorne podpore

Uporaba kratkotrajne mehanske cirkulatorne podpore je smiselna pri hujših oblikah kardiogenega šoka, pri katerih kljub optimalnemu standardnemu zdravljenju vztrajajo znaki hipoperfuzije, ali ko se kljub zdravljenju hemodinamsko stanje slabša. Pri prepoznavi bolnikov si lahko pomagamo s klasifikacijo SCAI (angl. Society for cardiovascular angiography and intervention). Kratkotrajna mehanska cirkulatorna podpora se največkrat uporablja v stopnjah šoka C, D in E.

Odločitev, koga zdraviti s kratkotrajno mehansko cirkulatorno podporo, je odvisna od vzroka in reverzibilnosti kardiogenega šoka, razpoložljivih naprav, izkušenosti osebja, stopnje šoka, pridruženih bolezni, možnosti žilnega pristopa, funkcionalnega stanja bolnika in ciljev zdravljenja. Pri vsakem bolniku je treba pred uvedbo mehanske podpore opredeliti cilj zdravljenja oziroma pričakovano izhodno strategijo, ki je lahko okrevanje, trajna mehanska cirkulatorna podpora ali presaditev srca.

Kontraindikacije niso povsem enotne, razlikujejo se med posameznimi napravami in so odvisne predvsem od kliničnega stanja bolnika. Med pomembnejše kontraindikacije za uporabo začasne mehanske cirkulatorne podpore spadajo: ireverzibilna nevrološka okvara, neobvladana krvavitev ali pomembna koagulopatija, napredovala periferna arterijska bolezen brez primernega žilnega pristopa in ireverzibilna večorganska odpoved. Aortna disekcija, napredovala kronična odpoved organov in pomembne pridružene bolezni so pogosto relativne kontraindikacije, ki zmanjšujejo verjetnost uspešnega zdravljenja. Odločanje o zdravljenju mora biti zato individualizirano, vanj pa je vključena multidisciplinarna ekipa.

Huda aortna regurgitacija je kontraindikacija za zdravljenje z zunajtelesnim krvnim obtokom (angl. veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) in intraaortno balonsko črpalko (IABČ), ker zaradi povečanja retrogradnega pretoka pride do dodatne obremenitve levega prekata. Pomembna aortna regurgitacija lahko predstavlja tudi kontraindikacijo za vstavitev aksialne črpalke (Impella), huda aortna stenoza pa lahko oteži njeno vstavitev.

Pravilna izbira bolnika in pravočasen začetek zdravljenja sta ključna za uspeh. Če z začasno mehansko cirkulatorno podporo zdravimo bolnike z nizko pričakovano umrljivostjo, je pričakovani doprinos mehanske podpore majhen, nekaterim bolnikom pa bomo z neizbežnimi neželenimi učinki tega invazivnega zdravljenja povzročili škodo. Pri bolnikih z ireverzibilnim kardiogenim šokom tudi mehanska cirkulatorna podpora ne bo spremenila poteka bolezni zaradi že preveč napredovale okvare organov. Ciljna populacija bolnikov, ki jim lahko pomagamo z mehansko cirkulatorno podporo, so tisti, ki imajo veliko verjetnost smrti brez dodatne hemodinamske podpore in pri katerih je vzrok kardiogenega šoka potencialno reverzibilen oziroma imajo realno možnost okrevanja ali premostitve do trajnejše dolgoročne rešitve.

Odločanje o tem, koga zdraviti z mehansko cirkulatorno podporo, mora biti individualizirano in usklajeno v multidisciplinarni skupini zdravnikov različnih specialnosti. Indikacije in kontraindikacije so arbitrarno opredeljene in niso absolutna pravila, temveč osnovno vodilo pri odločanju. Starost je pomemben dejavnik povečane umrljivosti. Starejši kot je bolnik, večja je tudi pričakovana umrljivost ob kardiogenem šoku. Če ima bolnik hitro reverzibilen razlog kardiogenega šoka in je pričakovan čas zdravljenja z začasno mehansko cirkulatorno podporo kratek, je zdravljenje smiselno tudi pri bolnikih, starejših od 75 let. Krhkost, izhodiščne funkcionalne sposobnosti in kognitivno stanje so pogosto pomembnejši dejavniki tveganja kot kronološka starost. Podoben način razmišljanja velja za druge kontraindikacije, kot so ekstremna debelost, motnje v strjevanju krvi, hujša imunska oslabelost, kronična okvara organov ali huda periferna arterijska bolezen (tabela 1).

Tabela 1: *Indikacije in kontraindikacije za uporabo VA-ECMO pri kardiogenem šoku.*

Indikacije	Kontraindikacije
• potencialno reverzibilna okvara srca (akutni miokardni infarkt, miokarditis, postkardiotomijska disfunkcija ...), ki se ne odzove na optimizacijo volumskega stanja in farmakološko podporo v prvih 6 urah • bolniki z ireverzibilno odpovedjo srca, ki so kandidati za trajno mehansko cirkulatorno podporo (LVAD) ali transplantacijo srca	Absolutne: • Ireverzibilna odpoved srca brez možnosti za transplantacijo ali trajno mehansko cirkulatorno podporo • Huda aortna regurgitacija • Disekcija aorte • Huda, ireverzibilna nevrološka okvara • Aktivna krvavitev ali absolutna kontraindikacija za antikoagulantno zdravljenje • Terminalna bolezen s pričakovano življenjsko dobo manj kot 6 mesecev Relativne (večje tveganje za slab izid zdravljenja): • Starost nad 75 let • Morbidna debelost (indeks telesne mase več kot 35–40 kg/m^2) • Huda periferna arterijska bolezen • Jetrna ali ledvična odpoved • Sepsa • Huda imunska oslabelost • Huda pljučna hipertenzija brez možnosti transplantacije

Zapleti začasne mehanske cirkulatorne podpore

Najpogostejši zaplet kratkotrajne mehanske cirkulatorne podpore so krvavitve, ki se pojavljajo pri 30–50 % bolnikov. Vzroki za povečano pojavljanje krvavitev so nujna sistemska antikoagulacija, koagulopatije, povezane z aktivacijo trombocitov in porabo koagulacijskih faktorjev ob stiku krvi s črpalko in oksigenatorjem, ter mehanska poškodba žil ob kanulaciji. Pomembne krvavitve se najpogosteje pojavljajo na mestu kanulacije, v prebavilih in intrakranialno.

Drugi pogosti zapleti so ishemija uda, ki je značilna za periferno obliko VA-ECMO, embolični zapleti (trombembolizmi ali zračna embolija), hemoliza (zaradi velikih strižnih sil v črpalki) in okužbe (pogosto povezane s kanilami in drugimi žilnimi pristopi). Zapleti, predvsem krvavitve in nevrološki zapleti, pomembno povečajo umrljivost, pri preživelih pa zmanjšajo kakovost življenja po odpustu.

Tveganje za nekatere zaplete, kot so poškodba žile, krvavitve ob kanilah in ishemija uda, lahko zmanjšamo s previdno tehniko uvajanja kanil (ultrazvočno vodena punkcija, kontrola položaja kanil z diaskopijo in namestitev distalne perfuzije). Za zmanjšanje negativnih posledic zapletov so ključni natančno in redno spremljanje bolnika, ki vključuje dnevno ehokardiografijo ter spremljanje hemolize in ustreznosti perfuzije okončin, pa tudi zgodnje prepoznavanje in ukrepanje ob njihovih prvih znakih.

Oblike začasne mehanske cirkulatorne podpore

Na voljo imamo več oblik začasne mehanske cirkulatorne podpore, ki se med seboj razlikujejo glede na način vstavljanja, mesto odvzema in vračanja krvi ter stopnjo hemodinamske podpore. Razlikujejo se tudi glede na sposobnost podpore levega oziroma desnega prekata in zagotavljanja oksigenacije. Izbira naprave je odvisna predvsem od vzroka in stopnje cirkulatorne odpovedi, funkcije prekatov, potrebe po oksigenaciji in pričakovanega trajanja podpore. Vsaka oblika mehanske cirkulatorne podpore ima tudi značilne kontraindikacije in zaplete.

Intraaortna balonska črpalka

Intraaortna balonska črpalka (IABČ) je balon, vstavljen prek femoralne arterije v descendentno torakalno aorto, ki se sinhrono s srčnim ciklom napihne v diastoli in izprazni tik pred sistolo. Z diastoličnim napihovanjem poveča diastolični tlak v aorti in s tem koronarno perfuzijo, z izpraznitvijo pred sistolo pa zmanjša sistolično obremenitev levega prekata (afterload) ter s tem zmanjša delo srčne mišice in porabo kisika.

Pri bolnikih s kardiogenim šokom zaradi akutnega miokardnega infarkta rutinska uporaba IABČ ni pokazala izboljšanja preživetja (raziskava IABP-SHOCK II ni pokazala koristi glede 30-dnevne umrljivosti). Zato IABČ danes ni priporočena kot rutinska oblika mehanske podpore pri kardiogenem šoku zaradi akutnega miokardnega infarkta.

Kljub temu ima IABČ še vedno svoje mesto pri izbranih bolnikih. Uporabimo jo lahko pri akutni ishemiji pri bolniku z obsežno koronarno boleznijo kot začasno hemodinamsko podporo do revaskularizacije, v nekaterih primerih pri napredovalem srčnem popuščanju in kot dodatno podporo pri bolnikih na VA-ECMO, kadar želimo zmanjšati obremenitev levega prekata in povečati pretok skozi srce in pljuča. Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in kardiogenim šokom (raziskava Altshock-2) uporaba IABČ pomembno izboljša perfuzijo organov. Trenutno pa nimamo dokazov, da bi izboljšala preživetje ali premostitev do dolgoročne oskrbe (transplantacije srca ali dolgotrajne mehanske podpore). Njena prednost je relativno enostavna perkutana vstavitev in manjša invazivnost v primerjavi z nekaterimi drugimi oblikami mehanske cirkulatorne podpore. Stopnja hemodinamske podpore je omejena, saj je doprinos k povečanju minutnega volumna srca minimalen. Najpomembnejši zapleti so krvavitve, trombocitopenija, poškodbe žil ter ishemija spodnjega uda in črevesja.

Veno-arterijska oblika zunajtelesne membranske oksigenacije (VA-ECMO)

VA-ECMO je oblika zunajtelesne mehanske podpore, ki črpa kri prek kanile, vstavljene v centralno veno, jo zunaj telesa oksigenira in odstrani ogljikov dioksid, nato pa jo vrača v arterijski sistem. VA-ECMO zato zagotavlja tako podporo cirkulaciji kot izmenjavi plinov. Glede na konfiguracijo lahko zagotovi podporo tako levemu kot desnemu prekatu ter omogoči vzdrževanje sistemske perfuzije tudi pri zelo oslabeli ali povsem odsotni srčni funkciji.

Kljub široki uporabi ostajajo dokazi o koristi VA-ECMO pri kardiogenem šoku omejeni in heterogeni. Največja raziskava ECLS SHOCK na populaciji bolnikov s kardiogenim šokom zaradi akutnega miokardnega infarkta ni uspela dokazati boljšega preživetja. Uspeh zdravljenja je odvisen predvsem od pravilne izbire bolnikov, pravočasne vzpostavitve podpore in hkratnega zdravljenja vzroka kardiogenega šoka.

Pomemben pomislek pri uporabi VA-ECMO je, da povečanje retrogradnega arterijskega pretoka, zlasti pri periferni femoralni kanulaciji, poveča obremenitev levega prekata (dokazi o povečanju obremenitve levega prekata so si nasprotujoči). Pri zelo slabi funkciji levega prekata lahko pride do izrazitega zmanjšanja iztisa skozi aortno zaklopko ali celo do njenega prenehanja odpiranja. Posledica so zastajanje krvi v levem prekatu, povečanje polnilnih tlakov in razvoj pljučnega edema. Ob zmanjšanem koronarnem perfuzijskem pritisku (izenačenje končnega diastolnega pritiska v levem prekatu in diastolnega pritiska v aorti) lahko pride do poslabšanja ishemije srčne mišice. Hkrati lahko pride do staze krvi v levem srcu in nastanka tromba v levem prekatu ali korenu aorte. Zato je pri bolniku na VA-ECMO pomembno stalno ocenjevanje razbremenitve levega prekata.

Če je ob VA-ECMO potrebna dodatna razbremenitev levega prekata, lahko glede na klinično situacijo uporabimo različne strategije, med drugim zmanjšanje pretoka ECMO na najnižjo raven, ki še zagotavlja ustrezno sistemsko perfuzijo, IABČ ali aksialno črpalko, kot je Impella.

Izbira strategije je odvisna od vzroka šoka, funkcije levega in desnega prekata, polnilnih tlakov in tveganja za zaplete.

VA-ECMO je invazivna metoda z značilnimi zapleti. Zaradi potrebe po antikoagulaciji so pogoste krvavitve (na mestih kanulacije, v prebavilih in v osrednjem živčevju). Pogosti so tudi trombotični in embolični zapleti. Pri femoralni arterijski kanulaciji je pomemben zaplet ishemija spodnjega uda, saj velika arterijska kanila lahko pomembno zmanjša distalni pretok. Tveganje je večje pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo. Za preprečevanje ishemije se pri femoralni konfiguraciji VA-ECMO uporablja distalna perfuzijska kanila.

Zaradi pogostih zapletov pri zdravljenju bolnikov z VA-ECMO sta ključna sistematično spremljanje prekrvitve kanuliranega uda, hemolize, funkcije levega in desnega prekata, odpiranja aortne zaklopke, velikosti levega prekata, razvoja pljučnega edema, znakov tromboze ali embolizacije, položaja kanil in stanja oksigenatorja ter zgodnje prepoznavanje krvavitev.

Mikroaksialna črpalka

Impella je mikroaksialna črpalka, nameščena na katetru, ki se pri najpogosteje uporabljanih konfiguracijah vstavi retrogradno prek femoralne arterije. Konica črpalke je nameščena v levem prekatu in črpa kri iz levega prekata v ascendentno aorto. S tem neposredno zmanjša obremenitev levega prekata ter njegovo delo in porabo kisika.

Uporaba perkutano vstavljene Impelle je v raziskavi DanGer učinkovito zmanjšala 180-dnevno umrljivost pri skrbno izbrani populaciji bolnikov s kardiogenim šokom zaradi akutnega miokardnega infarkta, povezana pa je bila s precej pogostejšim pojavljanjem akutne ledvične odpovedi in potrebe po dializnem zdravljenju.

Različni modeli Impella omogočajo različne stopnje podpore. Perkutane različice omogočajo pretoke od približno 2,5 do več litrov na minuto, večje kirurško vstavljene naprave pa lahko zagotavljajo še večje pretoke. Pri uporabi je pomembno, da je zagotovljeno zadostno polnjenje levega prekata; pri izraziti odpovedi desnega prekata lahko zaradi nezadostnega dotoka v levi prekat pride do zmanjšanja pretoka skozi črpalko ali do popolne izgube mehanske podpore.

Pomembni zapleti zdravljenja z Impello so predvsem hemoliza, krvavitve in ishemija uda. Ob spremembi lege črpalke se lahko zmanjša učinkovitost podpore, poveča tveganje za hemolizo ali poškodbe aortne zaklopke. Položaj črpalke je zato treba redno preverjati, praviloma z ehokardiografijo.

Pri bolniku z Impello je poleg spremljanja hemodinamike pomembno redno spremljanje znakov hemolize, prekrvavitve uda, krvavitev in pravilnega položaja črpalke.

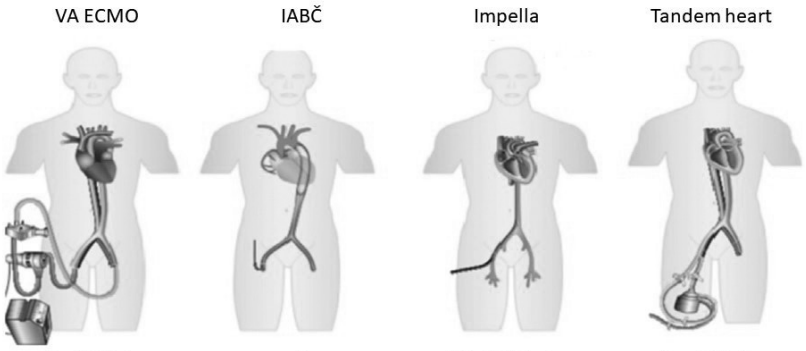
TandemHeart

TandemHeart je perkutana oblika začasne mehanske cirkulatorne podpore, pri kateri se kri prek kanile, uvedene prek interatrijskega septuma, odvaja iz levega atrija in vrača v arterijski sistem. S tem neposredno razbremeni levi prekat, zmanjša njegov polnilni tlak in zagotovi pomemben delež sistemske prekrvavitve.

Za razliko od VA-ECMO TandemHeart sam po sebi ne zagotavlja oksigenacije krvi, zato je pri bolniku s pomembno respiratorno odpovedjo potrebna dodatna podpora izmenjavi plinov.

Vstavitev zahteva transseptalno punkcijo, ki je tehnično zahtevnejša od nekaterih drugih oblik perkutane mehanske cirkulatorne podpore. Možni zapleti so predvsem krvavitve, žilni zapleti, zapleti ob transseptalni punkciji in trombembolični zapleti. Zaradi zahtevnosti postopka in omejene dostopnosti se uporablja redkeje. V Sloveniji trenutno ni dostopna.

Slika 1: *Različne oblike kratkotrajne mehanske cirkulatorne podpore z glavnimi značilnostmi. (Prirejeno po Temporary mechanical circulatory support in cardiogenic shock, Progress in cardiovascular diseases, 2021)*



	VA ECMO	IABČ	Impella	Tandem heart
Največji pretok	Do 7 L/min	/	2,5-5,5 L/min	Do 4 L/min
Velikost kanil	Arterija 15-21 Fr Vena 17-25 Fr	7-8 Fr	12-14 Fr	Arterija 14-19 Fr Vena 21 Fr
Poobremenitev LP	↑↑	↓	↓↓	↑
Razbremenitev LP	Ne	Delno	Da	Da
Prekrvavitev koronarnih arterij	/	↑	↑	/

VA-ECMO – veno-arterijska oblika zunajtelesne mehanske cirkulatorne podpore, IABČ – intraaortna balonska črpalka, Fr – french, LP – levi prekat

Oživljanje s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka (ECPR)

Srčni zastoj predstavlja skrajno obliko kardiogenega šoka s popolno prekinitvijo perfuzije vitalnih organov. Oživljanje s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka (angl. *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*, ECPR) je oblika mehanske cirkulatorne podpore, namenjena izbrani populaciji bolnikov z refraktarnim srčnim zastojem, kjer med oživljanjem vzpostavimo VA-ECMO. S tem začasno zagotovimo sistemski krvni pretok in oksigenacijo ter pridobimo čas za ugotavljanje in zdravljenje reverzibilnih vzrokov srčnega zastoja.

Kljub takojšnjemu izvajanju naprednih postopkov oživljanja pri 50–60 % bolnikov ne uspemo vzpostaviti učinkovite spontane cirkulacije, kar imenujemo refraktarni srčni zastoj. Definicija refraktarnega srčnega zastoja ni poenotena, v večini raziskav ECPR pa je definiran kot vztrajanje srčnega zastoja po treh defibrilacijah ali 10 minutah oživljanja na višji ravni. Verjetnost uspešne vzpostavitve spontane cirkulacije in ugodnega nevrološkega izida se z daljšanjem trajanja srčnega zastoja zmanjšuje, zato je pri ECPR ključnega pomena čim krajši čas do vzpostavitve učinkovite zunajtelesne cirkulacije.

Pri skrbno izbranem bolniku z refraktarnim srčnim zastojem lahko pravočasna vzpostavitev VA-ECMO pred nastankom ireverzibilne okvare možganov in drugih organov omogoči vzdrževanje sistemske perfuzije in oksigenacije ter s tem pridobitev časa za vzročno zdravljenje srčnega zastoja. ECPR je zato predvsem most do dokončne terapije in ne zdravljenje vzroka srčnega zastoja samo po sebi.

V Sloveniji je ECPR trenutno na voljo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor za izbrane bolnike z bolnišničnim in zunajbolnišničnim

srčnim zastojem. V omejenem obsegu je ECPR na voljo tudi v SB Celje, cilj pa je dostopnost razširiti na vse regionalne bolnišnice, ki imajo kateterizacijski laboratorij. Pri uspehu zdravljenja je ključna časovno učinkovita organizacija celotne poti bolnika – od prepoznave refraktarnega srčnega zastoja in neprekinjenega kakovostnega temeljnega ter naprednega oživljanja do vzpostavitve VA-ECMO in čimprejšnjega zdravljenja vzroka srčnega zastoja ter upoštevanje vključitvenih in izključitvenih kriterijev (tabela 2).

Tabela 2: *Indikacije in kontraindikacije za oživljanje s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka.*

Indikacije	**Kontraindikacije**
• refraktaren srčni zastoj (po 10 min oživljanja na višji ravni (angl. advanced cardiac life support, ACLS)/3 ciklusi ACLS brez vzpostavitve spontane cirkulacije) • mlajši od 70 let • srčni zastoj pred pričami; • takojšnja zunanja masaža srca s strani laikov • prvi ritem ventrikularna tahikardija (VT) ali ventrikularna fibrilacija (VF) • bolnika je mogoče transportirati v UKC Ljubljana ali UKC Maribor v 1 uri po kolapsu	• pomembne komorbidnosti (nepokretnost, demenca, inkontinenca ...) • oskrbovanci domov starejših občanov • sekundarni srčni zastoj • srčni zastoj, ki je posledica poškodbe • terminalna bolezen

Aktivacija po telefonu: 01 522 89 52 v UKC Ljubljana, 02 321 28 49 UKC Maribor.

Zaključek

Začasna mehanska cirkulatorna podpora zagotavlja zadostno prekrvavitev organov ob kardiogenem šoku, do izboljšanja srčne funkcije ali kot premostitev do transplantacije srca ali trajne mehanske cirkulatorne podpore. Zaradi invazivnosti metode in pogostih zapletov je primerna predvsem za mlajše bolnike z manj pridruženimi boleznimi. Na voljo imamo več različnih oblik začasne mehanske cirkulatorne podpore, odvisno od potreb bolnika.

Literatura

1. Obradovic D, Freund A, Feistritzer H-J, Sulimov D, Loncar G, Abdel-Wahab M, et al. Temporary mechanical circulatory support in cardiogenic shock. Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2021 Nov;69:35–46. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062021001262
2. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv [Internet]. 2019 May 19;ccd.28329. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ccd.28329
3. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2017 Oct 17;136(16). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000525
4. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care (Endorsed by the American heart Assocation, the cardiological society of India, and sociedad latino America. Catheter Cardiovasc Interv [Internet]. 2015 Jun;85(7):E175–96. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.25720
5. Kalra R, Kosmopoulos M, Goslar T, Raveendran G, Bartos JA, Yannopoulos D. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest. Curr Opin Crit Care [Internet]. 2020 Jun;26(3):228–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348091

6. Morici N, Sacco A, Frea S, Rota M, Villanova L, Gravinese C, et al. Early Intra-Aortic Balloon Support for Heart Failure-Related Cardiogenic Shock: A Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2025 Apr 29;85(16):1587–97. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40162941
7. den Uil CA, Van Mieghem NM, Bastos MB, Jewbali LS, Lenzen MJ, Engstrom AE, et al. Primary intra-aortic balloon support versus inotropes for decompensated heart failure and low output: a randomised trial. EuroIntervention [Internet]. 2019 Sep;15(7):586–93. Available from: https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-19-00254
8. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Eiskjær H, Mangner N, Polzin A, et al. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. N Engl J Med [Internet]. 2024 Apr 18;390(15):1382–93. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2312572
9. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. N Engl J Med [Internet]. 2023 Oct 5;389(14):1286–97. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37634145

KOMPLEKSNI KLINIČNI PRIMERI

AKS, SRČNI ZASTOJ, KARDIOGENI ŠOK – KLINIČNI PRIMER

Tomaž Goslar

Izvleček

Kardiogeni šok je eden najtežjih zapletov akutnega miokardnega infarkta in je kljub napredku v reperfuzijskem zdravljenju povezan z visoko umrljivostjo. Temelj zdravljenja ostaja čim hitrejša revaskularizacija, pri refraktornem šoku in srčnem zastoju pa lahko, pri skrbno izbranih bolnikih, pride v poštev mehanska cirkulatorna podpora.

Uvod

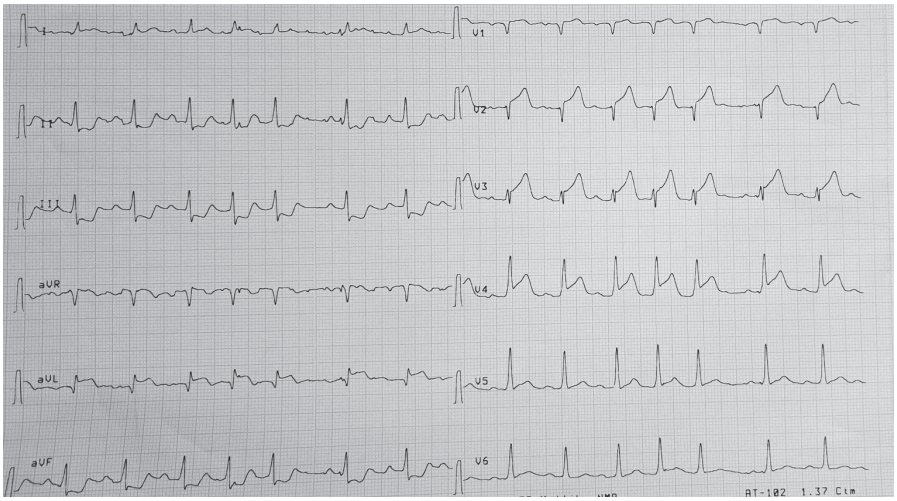
Kardiogeni šok nastane kot posledica hujše motnje krčljivosti miokarda, ki privede do zmanjšanja minutnega volumna srca, hipoperfuzije organov in hipoksije. Klinično se kaže kot hipotenzija, ki se običajno ne popravi po nadomeščanju tekočine ter znaki hipoperfuzije organov kot so motena zavest, hladna koža, podaljšan kapilarni povratek in zmanjšano delovanje ledvic. Kardiogeni šok je najpogostejši vzrok za umrljivost bolnikov z akutnim miokardnim infarktom. Ob sodobnem zdravljenju se je umrljivost iz začetnih 80 % znižala na 40–50 %. Bolnike zdravimo z primarno perkutano koronarno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, kateholamini in inotropi, tekočinsko optimizacijo ter vse pogosteje mehansko cirkulatorno podporo. Razen za učinkovitost zgodnje revaskularizacije, neučinkovitost rutinske uporabe intra-aortne balonske črpalke, neučinkovitost rutinske uporabe veno arterijskega zunaj telesnega krvnega obtoka in učinkovitost mikro-aksialne črpalke za večino zdravljenj nimamo zadovoljivih kvalitetnih dokazov.

Prikaz primera

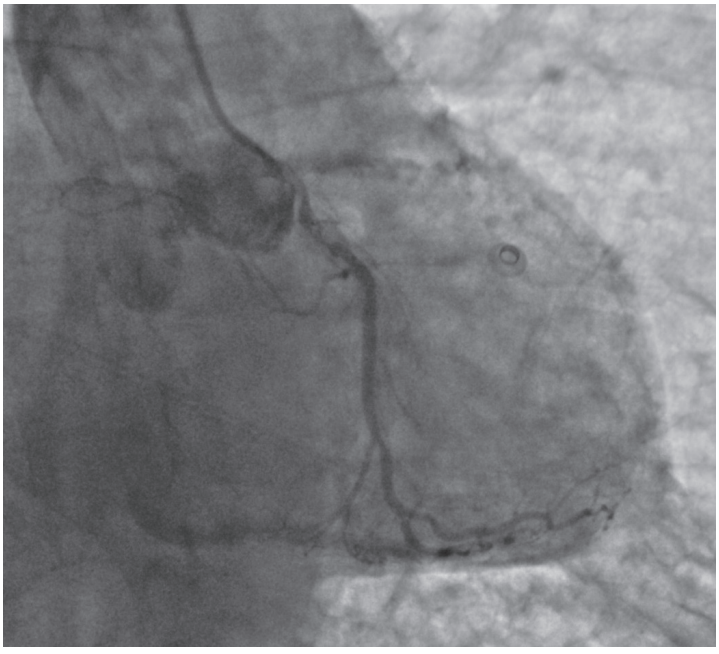
72-letni gospod z znano koronarno in periferno arterijsko boleznijo je ob 11h dopoldne začutil bolečino v prsih, ki se je postopoma stopnjevala. Šele po kakšni uri je poklical reševalce. Ob prihodu ekipe nujne medicinske pomoči je bil pri zavesti, bolečinsko prizadet, z RR 155/125 mmHg, fr. srca 86/min, fr. dihanja 25/min in SpO2 96 %. V EKG so ugotovili STEMI sprednje in stranske stene (Slika 1). Na terenu je prejel heparin, aspirin, morfij in kisik. Zaradi oddaljenosti od kateterizacijskega laboratorija so se dogovorili za helikopterski transport. Ob prihodu v katateriza cijski laboratorij, og 16h, je bil že hipotenziven z RR 93/62 mmHg in tahikarden s fr. Srca 104/min in SpO2 97 % ob 100 % FiO2.

Na koronarografiji je bila vidna akutno zaprta proksimalna LAD, subtotalno zožena LCX z upočasnjenim pretokom ter pomembno zožena distalna RCA (Slika 2). Ob začetku PCI je prišlo do ventrikularne fibrilacije, (VF), ki ji je po defibrilaciji sledila električna aktivnost brez pulzov (PEA). Med oživljanjem je bil intubiran in skupno prejel 5 mg adrenalina. Ker po nekaj minutah oživljanja niso uspeli vzpostaviti hemodinamsko učinkovite srčne akcije so se odločili za ECPR. Pretok prek VA ECMO (venska kanila v veni femoralis levo, arterijska kanila v arteriji femoralis desno, brez distalen perfuzije) 25 minut po začetku srčnega zastoja. Ob hemodinamski podpori

Slika 1. *Prvi EKG ob stiku z ekipo nujne medicinske pomoči.*



Slika 2. *Koronarografski prikaz levega koronarnega sistema. V korenu aorte je videti zastajanje kontrastnega sredstva, kar je običajno znak znižanega minutnega volumna srca. LAD je zaprta povsem proksimalno. LCX ima proksimalno vidno subtotalno zožitev.*



je bila opravljena primarna PCI z vstavitvijo žilnih opornic v deblo leve koronarne arterije, proksimalno LAD in proksimalno LCX. Ob koncu posega je bila prek leve femoralne arterije vstavljena še intraaortna balonska črpalka. Ob pretoku 3 L/min prek ECMO so že v kateterizacijskem laboratoriju pričeli z infuzijo noradrenalina v odmerku 0,8 mcg/kg/min za doseganje

srednjega arterijskega tlaka vsaj 65 mmHg. Na UZ je bil viden obsežen izpad krčenja z akinezijo celotne sprednje, spodnje stene in apeksa. Aortna zaklopka se je še odpirala. Zaradi vztrajajoče hipotenzije je bi lob visokih odmerkih noradrenalina dodan še vazopresin v odmerku 0,03 E/kg/h. Ob slabi sistolni funkciji so se odločili za infuzijo dobutamine v odmerku 10 mcg/kg/min. Zaradi povsem kolabirani veni kavi inferior je bil ovenjen kot intravaskularno hipovolemičen in je prejel več bolusov tekočine (0,9 % NaCl).

Izstopajoči izvidi so bili sledeči: laktat ob sprejemu 9,32 mmol/l (ref. vrednost 0,05–2,5 mmol/l), (prva plinska analiza arterijske krvi pH 6,98 (ref. vrednost 7,36–7,42), pCO2 5,5 kPa (ref. vrednost 4,9–5,9), pO2 14,9 kPa (ref. vrednost 10,6-13,3) ob FiO2 50 %, najvišja vrednost troponina I 724729 ng/l (ref. vrednost pod 16 ng/l), prehodno poslabšanje ledvične funkcije s porastom kreatinina do 150 mmol/l (ref. vrednost 64-104 mmol/l). Po 24 urah zdravljenja je bila s CT angiografijo ugotovljena ishemija črevesja. Urgentno je bil operiran. Opravljena je bila resekcija 90 cm ileuma. Izrazita vazodilatacija se je v naslednjih dneh popravila, izboljšala se je sistolna funkcija do ocenjenega iztisnega deleža 30 %. Ob postopnem henodinamskem izboljšanju sta bil VA ECMO in IABP 3 dan kirurško odstranjena. Odstranitev je bila opravljena predčasno zaradi znakov hipoperfuzije leve noge.

Zdravljenje se je zapletlo še z trombocitopenijo, ki je izzvenela po odstranitvi VA ECMO, pljučnizo E. cloacae, manjšo subarahnoidno krvavitvijo, supraventrikularnimi motnjami ritma (atrijska fibrilacija) ter podaljšanim odvajanjem od mehanske ventilacije. Po 20 dneh je bil z še vedno okrnjeno zavestjo (cerebral performance category – CPC2), traheotomiran vendar spontano dihajoč premeščen v regionalno bolnišnico.

Razprava

Akutni koronarni sindrom je še vedno najpogostejši vzrok kardiogenega šoka (v 50 %). Le med 3–10 % bolnikov z akutnim koronarnim sindromom pa razvije kardiogeni šok. Bolniki z miokardnim infarktom, ki imajo večjo verjetnost, da razvijejo kardiogeni šok so tisti z difuzno (več žilno) koronarno boleznijo in tisti z proksimalno okluzijo levega koronarnega sistema (zapora debla leve koronarne arterije ali proksimalne LAD). Glede na podatke raziskave Shock, je še vedno najučinkovitejša intervencija pri bolnikih s kardiogenim šokom zaradi akutnega koronarnega sindroma čim hitrejša reperfuzija s številom bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti, da preprečimo eno smrt v 6 mesecih po miokardnem infarktu 7,8.[1] Zaradi dobrobita čim hitrejše primarne koronarne intervencije (PPCI) ima zato transport bolnika v bolnišnico, ki je zmožna opraviti poseg, prednost pred poskusom medikamentozne stabilizacijo bolnika. V primeru oddaljenih krajev je zato smiselno uporabiti tudi helikopterski transport.

Glede optimalnega časa pričetka mehanske cirkulatorne podpore nimamo jasnih podatkov. Raziskava ECLS SHOCK, ni dokazala dobrobita rutinske uporabe VA ECMO, čeprav so se vključeni bolniki precej razlikovali od predstavljenega primera.[2] Bolnik je ob prihodu v kateterizacijski laboratorij ustrezal ozkim vključitvenim kriterijem v raziskavo DanGer, ki je dokazala izboljšano preživetje bolnikov ob uporabi aksialne črpalke Impella.[3] Zdravljenje z Impello bi bilo, pred bolnikovim srčnim zastojem, ustrezen pristop, v primeru srčnega zastoja pa, zaradi hemodinamske podpore le levemu prekatu, zelo verjetno nebi bilo učinkovito.

Za primer znotraj-bolnišničnega srčnega zastoja kot v predstavljenem primeru nimamo zanesljivih randomiziranih podatkov o učinkovitosti ECPR. Predstavljeni bolnik tudi ni ustrezal vsem vključitvenim kriterijem randomiziranih raziskav ECPR pri zunajbolnišničnih srčnih zastojih.[4] Kljub višji starosti in črpalni odpovedi levega prekata, kot glavnemu razlogu za neuspeh oživljanja imamo več argumentov zakaj je v podobnih primerih smiselno pristopiti k ECPR.

Zaradi lokacije srčnega zastoja v katateriazacijskem laboratoriju, do katerega je prišlo pred pričami, kvalitetnega oživljanja in hitre vstavitve kanil ter začetka mehanske podpore ni pričakovati hujše možganske okvare. Ob hitri revaskularizaciji zaprtih koronarnih arterij je pričakovati vsaj delno okrevanje miokarda, ki bi kljub višji starosti bolnika omogočila okrevanje in sprejemljivo kvaliteto življenja.

Uporaba intraaortne balonske črpalke je ena od možnosti, kako ob uporabi VA ECMA zmanjšati poobremenitev levega prekata in ohraniti odpiranje aortne zaklopke. Za podoben učinek bi lahko uporabili tudi aksialno črpalko Impella.[5]

Imamo tudi zelo malo kvalitetnih podatkov o ciljnem arterijskem tlaku pri bolnikih s kardiogenim šokom. Priporočila svetujejo ciljni srednji arterijski tlak nad 65 mmHg ali siatolni tlak 110 mmHg, čeprav so večinoma ekstrapolirana iz raziskav bolnikov s septičnim šokom. Bolj fiziološki pristop se zdi osredotočanje na zadostno tkivno perfuzijo, ki jo lahko posredno spremljamo prek delovanja ledvic, vrednosti laktata ali saturacije mešane venske krvi.[6]

Klasičnemu začetnemu kardiogenemu šoku z zmanjšanim minutnim volumnom srca, zaradi okvare organov in sproščanja vnetnih mediatorjev, kmalu sledi faza vazodilatacije in intravaskularne hipovolemije. Z tekočinsko optimizacijo lahko pomembno zmanjšamo uporabo vazopresorjev in izboljšamo prekrvavitev tkiv. Pri odločanju o tekočinskem zdravljenju si lahko pomagamo z klinično oceno, obposteljnim uzlrazvokom ali invazivnim hemodinamskim nadzorom z Swan-Ganzovim katetrom. Malo kvalitetnih podatkov imamo tudi o uporabi vazopresorjev in inotropov. Vazopresor prve izbire še vedno ostaja noradrenalin.[7] Pogosto se uporabljajo tudi inotropi (dobutamin, levosimendan, milrinon), vendar so dokazi o superiornosti katerega izmed njih nezadostni.[8]

Ob uporabi mahanske cirkulatorne podpore je ključno tudi aktivno spremljanje in iskanje morebitnih zapletov, predvsem tistih, ki so povezani z uporabo mehanske podpore. Pri bolnikih s kardiogenim šokom zaradi akutnega miokardnega infarkta, ki so imeli opravljeno primarno perkutano koronarno intervencijo in vstavljene žilne opornice je posebno pozornost potrebno posvetiti hemostazi. Zaradi sveže vstavljenih žilnih opornic potrebujejo dvotirno antiagregacijsko zaščito, ob mehanski podpori se pogosto razvije trombocitopenija, zaradi stika krvi z umetnim materialom so podvrženi trombemboličnim zapletom in potrebujejo zdrvaljenje s heparinom. Zaradi vsega naštetega so bolniki podvrženi tako krvavitvem kot trombemboličnim zapletom. Drugi možni zapleti so ishemija uda kjer je vstavljena mehanska cirkulaotrna podpora. Ishemija je pogosto kombinacija več dejavnikov kot so: predhodna arterijska bolezen, uporaba vazopresorjev, nezadostna polnitev cirkulacije, obstrukcija lumna žile z mehansko cirkulatorno podporo in nizkega minutnega volumna. Zaradi intubacije in številnih žilnih pristopov se pogosto pojavljajo tudi okužbe.

Zaključek

Pri bolniku z miokardnim infarktom in kardiogenim šokom je ključna čim hitrejša revaskularizacija. V primeru znotraj bolnišničnega srčnega zastoja lahko, pri skrbno izbranih bolnikih, ECPR omogoči premostitev obdobja cirkulatorne odpovedi do vzpostavitve koronarne reperfuzije in okrevanja miokarda, čeprav za njegovo rutinsko uporabo nimamo dovolj kakovostnih randomiziranih dokazov. Podporno hemodinamsko zdravljenje mora biti individualizirano in usmerjeno v zagotavljanje ustrezne tkivne perfuzije, pri čemer imajo pomembno vlogo vazopresorji, inotropi, tekočinska optimizacija ter po potrebi mehanska cirkulatorna podpora.

Literatura

1. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1999;341:625–634. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199908263410901
2. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, Lehmann R, Eitel I, Graf T, Seidler T, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2023;389:1286–1297. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37634145
3. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Eiskjær H, Mangner N, Polzin A, Schulze PC, Skurk C, Nordbeck P, Clemmensen P, et al. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024;390:1382–1393. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2312572
4. Belohlavek J, Yannopoulos D, Smalcova J, Rob D, Bartos J, Huptych M, Kavalkova P, Kalra R, Grunau B, Taccone FS, et al. Intraarrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and early invasive management in refractory out-of-hospital cardiac arrest: an individual patient data pooled analysis of two randomised trials. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023;59:101988. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37197707
5. Donker DW, Brodie D, Henriques JPS, Broomé M. Left ventricular unloading during veno-arterial ECMO: a review of percutaneous and surgical unloading interventions. *Perfusion* [Internet]. 2019;34:98–105. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0267659118794112
6. Mathew R, Fernando SM, Hu K, Parlow S, Di Santo P, Brodie D, Hibbert B. Optimal Perfusion Targets in Cardiogenic Shock. *JACC. Advances* [Internet]. 2022;1:100034. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38939320
7. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J-L. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010;362:779–789. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907118
8. Uhlig K, Efremov L, Tongers J, Frantz S, Mikolajczyk R, Sedding D, Schumann J. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. 2020;11:CD009669. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33152122

INFEKCIJSKI ENDOKARDITIS: DIAGNOSTIKA, KONSERVATIVNO IN OPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Milica Lukić

Izvleček

Infekcijski endokarditis je vnetje endokarda, ki ga povzročajo mikroorganizmi. Na oddelkih za intenzivno medicino se zdravijo bolniki, pri katerih so se pojavili življenjsko nevarni zapleti. Za potrditev diagnoze infekcijskega endokarditisa uporabljamo klinična, slikovna in patomorfološka merila. Ključna preiskava za oceno prizadetosti endokarda je ehokardiografija. Zdravljenje infekcijskega endokarditisa je primarno protimikrobno, pri zapletenem poteku bolezni pa je pogosto potrebno tudi kirurško zdravljenje. Zaradi zagotavljanja optimalne diagnostike in zdravljenja bolnikov z verjetnim ali potrjenim infekcijskim endokarditisom se priporoča čimprejšnja obravnava bolnika na multidisciplinarnem konziliju za endokarditis.

Uvod

Infekcijski endokarditis (IE) je sorazmerno redka, vendar potencialno življenjsko ogrožajoča bolezen. Gre za okužbo, ki prizadene endokard na srčnih zaklopkah ali stenah srca, lahko pa nastane tudi na kirurško ali transkatetrsko vstavljenih umetnih srčnih zaklopkah, drugih umetnih materialih na srcu ali pa na vsajenih elektronskih srčnih napravah (angl. *cardiac implantable electronic device*, CIED). Na oddelkih za intenzivno medicino (OIM) se zdravijo bolniki z IE in hudimi zapleti, zaradi katerih je potrebno napredno podporno, pogosto pa tudi kirurško zdravljenje. Najpogostejši razlogi za sprejem bolnika z IE v OIM so septični šok, akutno srčno popuščanje zaradi hude funkcionalne okvare srčne zaklopke, življenjsko nevarne motnje srčnega ritma, embolični miokardni infarkt in nevrološki zapleti, kot so ishemična možganska kap, intracerebralna krvavitev ali druge oblike prizadetosti osrednjega živčevja.

IE običajno nastane na predhodno okvarjenih srčnih zaklopkah ali poškodovanem endokardu, lahko pa se razvije tudi na strukturno normalnih zaklopkah, zlasti kadar IE povzročajo zelo virulentni mikroorganizmi. Klinična slika IE je lahko zelo raznolika in nespecifična, zato je pri bolnikih z nejasnim vročinskim stanjem in dejavniki tveganja za nastanek IE vedno treba pomisliti tudi na to možnost. Najbolj ogroženi so bolniki, ki imajo predhodne prirojene ali pridobljene strukturne bolezni srca in srčnih zaklopk, ter osebe z umetnimi materiali (umetne zaklopke, CIED), vsajenimi v srce. Dodatno so za nastanek IE ogroženi bolniki, ki so v preteklosti že preboleli IE, bolniki z degenerativnimi boleznimi srčnih zaklopk, uživalci intravenskih drog, bolniki s prolapsom mitralne zaklopke, revmatično boleznijo srca in bolniki z idiopatsko hipertrofično subaortno zožitvijo.

IE najpogosteje povzročajo po Gramu pozitivne bakterije, predvsem *Staphylococcus aureus*, koagulaza negativni stafilokoki, viridans streptokoki in enterokoki, medtem ko so mikroorganizmi skupine HACEK, po Gramu negativne bakterije in glive redkejši povzročitelji.

Klinično se IE lahko kaže kot febrilno stanje z razvojem sepse ali brez njega, ki ga spremljajo novonastali srčni šumi, znaki srčnega popuščanja in znaki sistemske embolizacije, možen pa je tudi fulminantni potek s klinično sliko septično-kardiogenega šoka.

Diagnoza IE temelji na kliničnih ugotovitvah ter izvidih mikrobioloških in slikovnih preiskav. Najpomembnejša mikrobiološka preiskava so hemokulture, ki jih je treba odvzeti pred uvedbo antibiotika. Pri akutno potekajoči bolezni odvzamemo od dva do tri pare hemokultur v razmiku

ene ure iz različnih odvzemnih mest. Če bolezen poteka subakutno, je interval med odvzemi lahko daljši (do šest ur). Pri nekaterih redkih povzročiteljih, ki ne rastejo ali slabo rastejo v kulturi, je potrebna serološka ali molekularna diagnostika. Osrednja preiskovalna metoda v slikovni diagnostiki IE je ehokardiografija – osnovna preiskava je transtorakalna ehokardiografija (TTE), transezofagealno preiskavo (TEE) pa opravimo ob utemeljenem kliničnem sumu na IE, negativni ali nepovedni transtorakalni preiskavi ali pa za opredelitev morebitnih lokalnih zapletov. Diagnozo IE potrdimo ali ovržemo z uporabo posodobljenih diagnostičnih meril, ki so prikazana v tabeli 1. Kadar ehokardiografija ni povedna, lahko uporabimo multimodalno slikovno diagnostiko: računalniško tomografijo (angl. *computed tomography*, CT) srca, pozitronsko emisijsko tomografijo/CT z ^18F-fluorodeoksiglukozo (PET/CT z ^18F-FDG) in enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (SPECT/CT) z označenimi levkociti. Dodatne slikovne preiskave so priporočljive zlasti pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, CIED in drugimi srčnimi vsadki. Diagnostični algoritem, ki opredeljuje uporabo dodatnih slikovnih preiskav glede na mesto okužbe (nativna/umetna zaklopka, CIED), je podrobneje prikazan v Evropskih priporočilih za obravnavo endokarditisa.

Tabela 1: *Prilagojena diagnostična merila za IE Evropskega kardiološkega združenja (2023)*

Klinična diagnostična merila za IE:

Glavna (major) merila:

1. Pozitivne hemokulture
   a) za IE značilne bakterije, osamljene iz krvi: zeleneči streptokoki, *S.aureus*, *Streptococcus gallolyticus*, skupina HACEK, enterokoki
   b) vztrajno pozitivne hemokulture
   c) osamitev *Coxiella burnetii* iz krvi ali protitelesa IgG proti fazi I v titru >1:800
2. Slikovna diagnostika – dokaz prizadetosti endokarda

   Anatomsko in metabolno za IE značilne lezije na zaklopki, perivalvularno/periprostetično ali na umetnih vsadkih, dokazane s katerokoli od naštetih slikovnih metod:

   – TTE ali TEE
   – CT srca
   – 18 F FDG PET/CT
   – WBC SPECT/CT

Pomožna (minor) merila

1. nagnjenje k IE – obolenje zaklopk, prirojena srčna napaka, umetna zaklopka in uporaba intravenskih drog
2. zvišana temperatura 38 °C ali več
3. embolični pojavi (vključno z asimptomatskimi, ugotovljenimi le s slikovno diagnostiko): večje sistemske in pljučne embolije/infarkti in abscesi, hematogeni osteoartikularni septični zapleti, mikotične anevrizme, možganske ishemično/hemoragične lezije, krvavitve v veznice, Janaway lezije
4. imunski pojavi: glomerulonefritis, Oslerjevi vozliči, Rothove pege, pozitiven revmatoidni faktor
5. mikrobiološki dokazi: pozitivne hemokulture, ki ne izpolnjujejo glavnih meril, ali serološki dokazi aktivne okužbe z mikroorganizmom, ki lahko povzroči IE

Klasifikacija (ob sprejemu in med sledenjem):

Potrjen IE:	– 2 glavni merili – 1 glavno in vsaj 3 pomožna merila – 5 pomožnih meril
Možen IE:	– 1 glavno merilo in 1 ali 2 pomožni – od 3 do 4 pomožna merila
Ovržen IE:	– ob sprejemu ne izpolnjuje diagnostičnih meril za potrjen ali možen IE, ne glede na prisotnost druge jasne diagnoze

Prikaz primera

60-letni bolnik z znano ishemično boleznijo srca, srčnim spodbujevalnikom, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in stanju po resekciji ledvice zaradi renalnoceličnega karcinoma je bil sprejet v bolnišnico zaradi sepse. Štirinajst dni pred sprejemom je imel napravljeno perkutano vstavitev aortne zaklopke (angl. *transcatheter aortic valve insertion*, TAVI) zaradi hude aortne stenoze. Ob prvi prevezi rane je patronažna sestra opazila gnojni izloček, vročine ob tem ni imel. Pri izbranem zdravniku je prejel azitromicin. Dan pred sprejemom v bolnišnico je ponovno opazil gnojen izcedek iz vbodnega mesta v ingvinalnem predelu, naslednji dan je imel mrzlico in vročino 38,5 °C, bil je bolj zaspan. Ob pregledu je bil hemodinamsko stabilen, laboratorijski kazalci vnetja so bili povišani, po odvzemu hemokultur je bilo uvedeno širokospektralno antibiotično zdravljenje z imipenem/cilastatinom. Na oddelku je bil ultrazvočno ugotovljen absces ob vbodnem mestu v ingvinalnem predelu, opravljena je bila drenažna incizija. Iz hemokultur so izolirali proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), zato so antibiotično terapijo zamenjali za vankomicin. Na prvem TTE ni bilo jasnih znakov za endokarditis. Šesti dan hospitalizacije se je bolnikovo stanje poslabšalo s somnolenco in znaki nastajajočega šoka, zaradi česar je bil premeščen v OIM. Kontrolne hemokulture so bile pozitivne za MRSA. Takoj po sprejemu je bil zaradi poglobljene motnje zavesti intubiran, potreboval je vazoinotropno podporo z noradrenalinom in dobutaminom. TEE po sprejemu je pokazala 1×1 cm veliko vegetacijo na perkutano vstavljeni aortni zaklopki, iztisni delež levega prekata je bil ocenjen na 30 %. Ob motnji zavesti in potrjenem IE je bil opravljen CT glave, ki je pokazal drobni krvavitvi kortikalno in parietalno. Zaradi ocene stadija osnovne maligne bolezni sta bila sočasno narejena še CT prsnega koša in CT trebuha, ki nista pokazala znakov za napredovali malignom. Bolnik je bil predstavljen na multidisciplinarnem konziliju za endokarditis, na katerem so se odločili za nadaljevanje konservativnega zdravljenja in ponovno oceno po kontrolni CT preiskavi glave. Zaradi nedoseganja terapevtskih koncentracij vankomicina je bila antibiotična terapija zamenjana za kombinacijo daptomicina, gentamicina in rifampicina. Opravljena je bila dokončna sanacija abscesa ingivinalno. Sedmi dan po sprejemu na OIM je bil opravljen kontrolni CT glave, ki je pokazal resorbcijo predhodno opisanih krvavitev in svežo kortikalno krvavitev velikosti 12 mm. Nadaljevalo se je s konservativnim zdravljenjem, kontrolne TEE je pokazal povečanje vegetacije. Po prilagoditvi antibiotičnega zdravljenja so bile hemokulture še nekaj dni pozitivne, v nadaljevanju pa so ostale sterilne. Ledvična funkcija se je poslabšala, zaradi česar je bila potrebna hemodializa. Trinajsti dan po sprejemu je bil ponovno opravljen CT glave, ki je pokazal delno resorbcijo zadnje opisane krvavitve. Po ukinitvi sedacije se je bolnik smiselno zbudil. Na konziliju za endokarditis je bila sprejeta odločitev za operativno menjavo aortne zaklopke, ki je bila opravljena 14 dni po sprejemu na OIM. Vstavljena je bila biološka aortna zaklopka, intraoperativno je bila na elektrodi srčnega spodbujevalnika vidna vegetacija, zato so napravo odstranili in namestili začasne. Pooperativni potek se je zapletel z abscesom ob aortnem loku in mediastinitisom. Glede na stanje bolnika in pridružene bolezni se za ponovni kirurški poseg niso odločili, konservativno zdravljenje pa ni bilo uspešno.

Razprava

Pri bolniku sta bili izpolnjeni dve glavni merili za diagnozo IE. Za natančno oceno prizadetosti perkutano vstavljene aortne zaklopke je bila ključna uporaba TEE. Specifičnost ehokardiografije za diagnozo IE je okoli 90 %, občutljivost pa je odvisna od vrste zaklopke in načina izvedbe. Ocenjeno je, da je občutljivost TTE za IE na nativni zaklopki 70 %, za IE na umetni zaklopki pa le 50 %, zato

je v primeru suma na IE na umetni zaklopki vedno priporočljivo opraviti TEE. Dodatno lahko s TEE bolj natančno prikažemo morebitne perivalvularne zaplete.

Za izkustveno antibiotično zdravljenje IE izberemo baktericidne antibiotike, katerih delovanje je usmerjeno proti najverjetnejšim povzročiteljem. Antibiotik vedno dajemo parenteralno, v najvišjih možnih odmerkih. Pri bolniku se je sprva razvila klinična slika sepse, najverjetnejši vir okužbe pa je bilo vbodno mesto po interventnem posegu. Bolnik je imel več dejavnikov, ki so bili povezani z večjo verjetnostjo okužbe z odpornimi povzročitelji, med katerimi sta najpomembnejša dejavnika nedavna hospitalizacija in predhodno antibiotično zdravljenje. Upoštevajoč te dejavnike, klinično sliko in vir okužbe je bilo indicirano izkustveno antibiotično zdravljenje, ki deluje proti pogostim povzročiteljem bolnišničnih okužb, s poudarkom na bakterijah kožne flore. Poleg ustrezne učinkovine je delovanje antibiotika treba optimizirati s pravilnim predpisom in upoštevanjem farmakokinetično/farmakodinamičnih lastnosti posamezne učinkovine. Protimikrobno zdravljenje IE je dolgotrajno in praviloma traja 4–6 tednov. Čas zdravljenja je odvisen od povzročitelja, vrste prizadete zaklopke (nativna ali umetna), morebitne prisotnosti septičnih embolizmov in načina zdravljenja (kirurško/medikamentozno).

Tri glavne indikacije za zgodnje operativno zdravljenje IE so srčno popuščanje, neobvladana okužba in preprečevanje emboličnih zapletov (predvsem embolije v osrednje živčevje), ki so najpogostejši v prvem tednu zdravljenja. Kirurško zdravljenje IE je povezano s številnimi zapleti, zato odločitev praviloma sprejme konzilij za endokarditis. Indikacije za operativni poseg v aktivnem obdobju bolezni so: napredujoče srčno popuščanje, absces ob zaklopki, raztrganje sinusa Valsave in drugi spoji, glivični IE, psevdomonasni IE, zgodnji pooperativni IE na umetni zaklopki in obstrukcija umetne zaklopke. Glede na stopnjo nujnosti je operativni poseg lahko urgenten (v 24 urah po prezentaciji), nujen (3–5 dni po prezentaciji) ali pa neurgenten in preložen na poznejše obdobje v času hospitalizacije. Urgentni kirurški poseg je indiciran, kadar IE povzroči hudo regurgitacijo, obstrukcijo srčne zaklopke ali fistulo, z razvojem refraktarnega pljučnega edema ali kardiogenega šoka. Kadar je operativni poseg indiciran zaradi neobvladane okužbe ali preprečevanja septičnih embolizmov, se obravnava kot nujen. Če je kirurški poseg indiciran, vendar je bolnik klinično stabilen in ni tveganja za nastanek hudih zapletov, se poseg odloži na poznejše obdobje. V vmesnem času se z antibiotičnim zdravljenjem zmanjša bakterijsko breme ter opredelijo morebitna dodatna vnetna žarišča.

Pri bolnikih z IE je vedno treba pozorno spremljati morebitne nevrološke zaplete (embolije v osrednje živčevje, mikotične anevrizme možganskih arterij, možganske krvavitve), ki pa so lahko tudi prva prezentacija bolezni. Simptomatski nevrološki zapleti se pojavijo pri 35 % bolnikov z IE, asimptomatski pa kar pri 80 %. Tveganje za razvoj nevroloških zapletov je večje, če IE povzroča bakterija *Staphylococcus aureus* ali pa če gre za zelo velike ali pa izrazito mobilne vegetacije. Ishemični možganski infarkt ob odsotnosti možganske krvavitve ni kontraindikacija za operativni poseg, ki je ocenjen kot nujen. Če je prisotna možganska krvavitev, je nadaljnja obravnava odvisna od individualne ocene tveganja za zaplete – na eni strani nevrološke (poslabšanje krvavitve), na drugi strani pa kardiovaskularne (razvoj kardiogenega šoka, nevarnost embolizacije) in infekcijske (neobvladana okužba in septični šok). Načeloma velja, da se v takih primerih operativni poseg preloži za vsaj en mesec, vsi primeri pa se obravnavajo individualno na multidisciplinarnem konziliju.

Zaključek

IE z zapletenim potekom je bolezen z visoko smrtnostjo. Vsakega bolnika z verjetnim ali potrjenim IE je treba zaradi optimalne obravnave predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za endokarditis.

Literatura

1. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J 2023; 44: 3948-4042.
2. Lejko-Zupanc T, Koželj M. Infekcijski endokarditis. V: Tomažič J, Franc S in sod. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017.

ZAPLETEN POTEK PO SRČNI OPERACIJI (Krvavitve in trombotični zapleti pri bolnikih na VA-ECMO po srčni operaciji)

Matej Jenko, Valentina Butkovič

Izvleček

V redkih primerih med srčno operacijo odvajanje od zunajtelesnega krvnega obtoka ni mogoče in bolnik potrebuje venoarterijsko zunajtelesno membransko oksigenacijo (angl. veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO). V pooperativnem obdobju to poveča tveganje za krvavitev, lahko pa povzroči koagulopatijo z različnimi posledicami. Prikazujemo dva bolnika, ki sta po srčni operaciji potrebovala VA-ECMO. V prvih dneh sta doživela masivno krvavitev in nato trombozo v levem prekatu oziroma korenu aorte. V nadaljnjem zdravljenju je bila izvedena urgentna transplantacija srca. Predstavljena je koagulopatija ob VA-ECMO po srčni operaciji, njena patofiziologija in možno ukrepanje. Poudarek je na ustrezni kirurški hemostazi in na pravočasni ciljani antikoagulacijski terapiji.

Uvod

V redkih primerih (0,3–3,6 % operiranih) odvajanje od zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTKO) med srčno operacijo ni mogoče ali pa se v prvih urah po operaciji razvije kardiogeni šok, zato bolnik potrebuje venoarterijsko zunajtelesno membransko oksigenacijo (angl. vena-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO). V pooperativnem obdobju to poveča tveganje za krvavitev, lahko pa povzroči tudi koagulopatijo z različnimi posledicami. Bolnišnična umrljivost teh bolnikov je približno 60 %, vsak zaplet hemostaze pa jo še neodvisno poveča. Osnovni problem je hudo oslabljeno srce, ki praktično ne ustvarja pulzacij. Tromboza levega prekata ali korena aorte je zato tudi posledica odpovedi srca. Tak zaplet je redek (približno 4 %), vendar skoraj vedno smrten.

Prikaz primerov

Primer 1

Petdesetletni kadilec je bil sprejet v bolnišnico zaradi novoodkrite ishemične kardiomiopatije z iztisnim deležem 15 %, zaporo dveh koronarnih arterij in segmentno pljučno embolijo. Pred operativnim posegom je prejemal klopidogrel in heparin. Glavni problem po sprejemu so bili električni viharji. Ob srčnem zastoju zaradi ponavljajočih se prekatnih tahikardij in fibrilacije prekatov je tri dni pred posegom potreboval VA-ECMO, ki so ga nato lahko odstranili, prehodno je bila vstavljena intraaortna balonska črpalka (IABČ).

V operacijsko dvorano je prišel buden, z infuzijo dobutamina in vstavljeno IABČ. Kirurgi so začeli revaskularizacijo treh žil na delujočem srcu. Zaradi ponavljajočih fibrilacij prekatov (osem defibrilacij) je bil operativni poseg dokončan na zunajtelesnem krvnem obtoku (ZTKO). Po odklemanju aorte in ponovni vzpostavitvi delovanja srca se levi prekat skoraj ni krčil, desni pa je bil močno oslabljen. Srce praktično ni ustvarjalo pulzacij, zato je bil vzpostavljen periferni

VA-ECMO s femoralno arterijsko kanilo, IABČ je ostala z namenom razbremenitve levega prekata. Razvila se je tudi vazoplegija, ki je zahtevala večtirno zdravljenje.

Na oddelku za intenzivno medicino je bolnik obilno krvavel po drenih. Rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) je pokazala enako podaljšan čas strjevanja v testih INTEM in HEPTEM, kar je govorilo o pomanjkanju faktorjev strjevanja in ne o učinku heparina. Kljub nadomeščanju vseh faktorjev koagulacije in krvnih produktov je bila naslednji dan potrebna revizija zaradi krvavitve iz prsnice. Hkrati je bil vstavljen vent levega prekata z namenom razbremenitve. Prsni koš je ostal odprt. Na transezofagealni ehokardiografiji (TEE) je bil viden tromb na aortni strani aortne zaklopke, ki se ni odpirala. Drugi dan je bil bolnik uvrščen na urgentno transplantacijsko listo. Električni viharji so se kljub lidokainu in amjodaronu nadaljevali, dokler ni bila tretji dan opravljena blokada stelatnega ganglija. Tromb je medtem zrasel v iztočni trakt levega prekata in je bil četrti dan kirurško odstranjen. Ob sumu na embolijo CT glave ni pokazal posebnosti. Šesti dan sta VA-ECMO nadomestila Impella 5.5, vstavljena prek podključnične arterije, in mehanska podpora desnemu prekatu z vračanjem krvi v pljučno arterijo z oksigenatorjem. V naslednjih dneh so se stopnjevale težave s trombozo. Razvila se je odpornost proti heparinu, D-dimer je strmo narasel.

Presaditev srca je bila opravljena dvanajsti dan. Ob posegu je glede na teste hemostaze in ROTEM prejel fibrinogen, koncentrat protrombinskega kompleksa (angl. prothrombin complex concentrate, PCC), plazmo, trombocite in rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa). Od operacije do dneva po presaditvi (dan 0–13) je prejel 8 l koncentriranih eritrocitov, 6,6 l sveže zmrznjene plazme, 1,7 l trombocitov, 12 g fibrinogena in 2500 IE PCC, z avtotransfuzijo pa je bilo vrnjenih 2,1 l krvi.

Presajeno srce je delovalo ustrezno, bolnik je bil hemodinamsko nestabilen zaradi hude vazoplegije, ki je zahtevala večtirno terapijo. Prsni koš je bil zaprt dan po presaditvi srca, predvsem zaradi možnosti nadaljnjih krvavitev in preprečevanja tamponade. Bolnik je bil ekstubiran šesti dan in premeščen na oddelek osmi dan po presaditvi. Zaradi hemodinamsko neogrožujoče pljučne embolije je prejemal nizkomolekularni heparin (NMH) v terapevtskem odmerku. Potek so zapletli pljučnica, reaktivacija citomegalovirusa (CMV), okvara obeh peronealnih živcev s padajočim stopalom in izguba mišične mase, zato je bil premeščen na rehabilitacijo. Ob zadnji kontroli tri mesece po presaditvi ni imel znakov srčnega popuščanja in je bil zmerno aktiven.

Primer 2

Sedeminšestdesetletni bolnik z biološko aortno zaklopko, vstavljeno leta 2018, je bil sprejet v bolnišnico zaradi regurgitacije in stenoze na tej zaklopki. Ob tem je imel iztisni delež levega prekata 15–20 %, oslabljeno delovanje desnega prekata, hudo reverzibilno pljučno hipertenzijo, atrijsko fibrilacijo na rivaroksabanu in kronično ledvično bolezen 3. stopnje. Zaradi napredovalega srčnega popuščanja je opravil preiskave po protokolu za presaditev srca. Dva dni pred operacijo je doživel srčni zastoj zaradi prekatne tahikardije, po oživljanju je bil do operativnega posega na oddelku za intenzivno medicino. Zaklopka je bila ponovno zamenjana z biološko. Po ZTKO se prekata nista krčila in srce je ustvarjalo zgolj minimalne pulzacije, zato je bil vzpostavljen centralni VA-ECMO s kanilama v desnem preddvoru in aorti. V levi prekat je bil vstavljen vent za njegovo razbremenitev. Prsni koš je ostal odprt.

Ob sprejemu na oddelek za intenzivno terapijo je krvavel po drenih, zato je bil heparin uveden šele naslednje jutro, ko se je krvavitev umirila. Nekaj ur pozneje je pulzni val v celoti izginil in TEE je pokazal levi prekat, v celoti izpolnjen s trombom. Dobutamin smo ukinili, da se zaklopka ne bi odprla in tromb ne bi emboliziral. Isti dan so kirurgi na ZTKO z zaklemano aorto odstranili trombe iz aortne zaklopke in levega prekata, nato pa vanj vstavili kateter za lokalno infuzijo heparina, vent pa prek ločene črpalke in lovilca trombov povezali s pljučno arterijo.

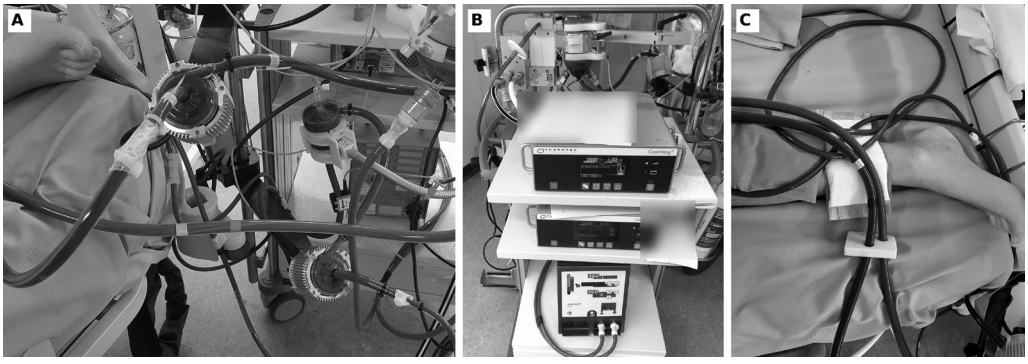
Bolnik je bil uvrščen na urgentno transplantacijsko listo. Učinka sistemskega in lokalnega heparina sta se seštela (anti-Xa do 3,4 IU/ml). Ob tem je nastal hematotoraks in drugi dan je bila potrebna revizija. CT glave ni pokazal embolij. Isti dan smo dobili ponudbo za transplantacijo srca.

Presaditev je bila opravljena četrti dan. Ob posegu je ob obsežni krvavitvi prejel številne hemostatske produkte.

Dan po transplantaciji je bila potrebna revizija zaradi strdkov v drenih in perikardialnega izliva s trombi. Levi prekat presadka je deloval dobro, desni je bil oslabljen, zato je bolnik prejel začasno mehansko podporo desnemu prekatu iz desnega atrija prek črpalke in oksigenatorja v pljučno arterijo. Podpora je bila odstranjena osmi dan. V prvih treh tednih (dan 0–22) je prejel 12,2 l koncentriranih eritrocitov, 15,6 l plazme, 3,4 l trombocitov, 17 g fibrinogena, 6500 IE PCC, 7 g traneksamične kisline in 13 mg rFVIIa; z avtotransfuzijo je bilo vrnjenih 3,6 l krvi. Od petega dne je krvavel iz traheje, v kateri so nastajali strdki.

Po izboljšanju stanja in odstranitvi mehanske podpore se je pojavila tromboza. Sedemnajsti dan so ob profilaktičnem odmerku NMH nastale tromboze ven ob katetrih. Potek so zapletli ledvična odpoved z dializo od 13. dne, imunsko pogojena nekrotizirajoča miopatija z rabdomiolizo, pljučnica, reaktivacija CMV in motnja požiranja. Odvajanje od ventilatorja je trajalo do šestega tedna, po desetih tednih je bil premeščen na rehabilitacijo. Ob zadnji kontroli šest mesecev po presaditvi je bilo delovanje srca ustrezno, bolnik je bil pokreten z berglami.

Slika 1. *Primer 2 po trombektomiji: centralni VA-ECMO z dodatnim nizkopretočnim*
(A) Cevi obtoka in obe centrifugalni črpalki ob bolniku: črpalka glavnega VA-ECMO in ločena manjša črpalka, ki drenira levi prekat in kri prek lovilca trombov vrača v pljučno arterijo (obvod levi prekat – pljučna arterija, pretok 0,25–0,3 l/min).
(B) Konzoli obeh črpalk, nameščeni ena nad drugo: zgornja vodi glavni VA-ECMO (3600 obratov/min, 4,0 l/min), spodnja pa obvod levi prekat – pljučna arterija (2000 obratov/min, 0,23 l/min); nad njima oksigenator, spodaj grelnik. Z lokalno infuzijo heparina v levi prekat je bil namen obtoka raztopitev preostalega tromba; lovilec trombov je varoval pljučni obtok pred embolizacijo.
(C) Cevi obtoka ob femoralnem dostopu; kanile so fiksirane in podložene. Avtorske fotografije, objavljene s privolitvijo bolnika.



Patofiziološki mehanizmi in ukrepi

Med ZTKO ali VA-ECMO lahko bolnik hkrati trombozira in krvavi. V nekaj sekundah po stiku krvi z umetno površino se nanjo adsorbirajo fibrinogen, visokomolekularni kininogen in faktor

XII. Faktor XII se aktivira in prek faktorja XI sproži kontaktno pot strjevanja. Ta vodi do nastanka trombina. Trombociti se prek receptorjev GPIIb/IIIa in GPIb vežejo na adsorbirani fibrinogen in von Willebrandov faktor.

Umetna površina nima endotelijskih zaviralcev strjevanja, zato trombin nastaja nepretrgano po vsem obtoku. Razvije se porabnostna koagulopatija s stalnim sprožilcem. Fibrinogen, trombociti, faktor XIII in antitrombin se porabljajo na membrani oksigenatorja. Fibrin, odložen na vlaknih oksigenatorja, se razgrajuje. Tako nastane sekundarna hiperfibrinoliza. Razgradni produkti fibrina zavirajo polimerizacijo fibrina in delovanje trombocitov.

Heparin prek antitrombina zavre trombin in faktor Xa. Ne prepreči pa vseh procesov, ki jih sproži stik krvi z umetno površino, zlasti adhezije trombocitov. Uvedemo ga, ko krvavitev to dopušča. Začnemo brez bolusa, z nizkim odmerkom in nižjimi cilji. Za aktivirani čas strjevanja (angl. activated cloting time, ACT) je cilj okoli 180 s. Za aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) je cilj 50–65 s. Za anti-Xa je cilj v spodnjem delu območja. Ob krvavitvi antikoagulacijo brez oklevanja zmanjšamo ali ukinemo.

Po ZTKO raven antitrombina pade za približno 30 %. Njegovo pomanjkanje lahko zmanjša odziv na heparin. Vnetje zviša ravni fibrinogena in faktorja VIII, ki skrajšata aPTČ. Tako se lahko pojavita odpornost proti heparinu in neskladje testov. Pri neskladju aPTČ podcenjuje učinek heparina, ki ga anti-Xa kaže kot terapevtskega.

ZTKO sproži tudi sistemski vnetni odziv. Stik krvi s površino, ishemija z reperfuzijo in kirurška poškodba aktivirajo komplement, citokine, nevtrofilce in endotelij. Endotelij začne izražati tkivni faktor. Vnetje in koagulacija se vzajemno krepita. Vnetje zniža ravni antitrombina, proteina C in zaviralca poti tkivnega faktorja. Prek zaviralca aktivatorja plazminogena zavre tudi fibrinolizo. K moteni hemostazi prispevajo še hemodilucija, hiperfibrinoliza, hipotermija, acidoza in hipokalciemija. Prispevajo tudi preostali učinek heparina, predoperativna protitrombotična zdravila in kirurške rane.

Ob prehodu z ZTKO na ECMO heparin popolnoma izničimo s protaminom. Ob veliki krvavitvi poleg eritrocitov zgodaj nadomeščamo tudi plazmo in trombocite. Sicer se koagulopatija z redčenjem hitro poglablja. Za ciljno nadomeščanje faktorjev strjevanja je ključna rotacijska tromboelastometrija (ROTEM). Fibrinogen je substrat za nastanek fibrinskega strdka. Nadomestimo ga s koncentratom, kadar je amplituda FIBTEM po 10 minutah manjša od 10 mm. Ob aktivni krvavitvi ga nadomestimo tudi pri amplitudi, manjši od 20 mm.

Štirifaktorski koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC) vsebuje faktorje II, VII, IX in X. Poveča tvorbo trombina, ne nadomesti pa fibrinogena. Zato PCC damo šele po korekciji morebitnega pomanjkanja fibrinogena. Uporabimo ga, kadar čas strjevanja v EXTEM ostaja podaljšan ob ustreznem FIBTEM. V našem centru uporabljamo Octaplex. Če po nadomeščanju ostane čas strjevanja v INTEM podaljšan tudi v HEPTEM, podaljšanja ne pojasni preostali heparin. Pomislimo na pomanjkanje drugih faktorjev strjevanja, med njimi V, VIII in XI. Te nadomesti plazma.

Faktor XIII navzkrižno poveže fibrinske niti in stabilizira fibrinski polimer. S tem poveča mehansko trdnost strdka in njegovo odpornost proti fibrinolizi. Ob njegovem pomanjkanju fibrin lahko nastane, vendar je strdek manj stabilen. Nadomeščanje fibrinogena zato samo po sebi ne odpravi pomanjkanja faktorja XIII. Padec njegove ravni po ZTKO je, podobno kot padec fibrinogena, povezan s pooperativno krvavitvijo. Ravni faktorja XIII pogosto ne določamo, ker je dostopnost preiskave omejena. Po praksi nemških kardiokirurških centrov damo en odmerek koncentrata (1250 IE) na vsakih 8 g nadomeščenega fibrinogena. To je deloma skladno s slovenskimi priporočili. Randomizirana raziskava rutinskega dajanja rekombinantnega faktorja XIII po ZTKO ni potrdila zmanjšanja potrebe po transfuziji. Ta izid omejuje utemeljitev rutinskega dajanja vsem bolnikom, ne izključuje pa potrebe po nadomeščanju pri pomanjkanju faktorja XIII in krvavitvi.

Že ZTKO okvari delovanje trombocitov. Stik s površino, hipotermija, hemodilucija in protamin jih delno aktivirajo in izčrpajo. Strižne sile v obtoku jim odcepijo receptorja GPIbα in GPVI. Na ECMO se ta proces nadaljuje. ROTEM te okvare ne pokaže. Trombin, ki nastane v testu, prek receptorjev PAR aktivira trombocite močneje kot in vivo. Zato je čvrstost strdka navidezno normalna.

Ob pomembni krvavitvi zato trombocite dodamo, tudi če njihovo število ni kritično znižano. Ob krvavitvi po ZTKO verjetno koristi nadomeščanje že ob vrednosti pod 100×10^9/L. Razlog je motena funkcija ob strižnih silah.

Trombocitopenija je pri bolnikih na ECMO pogosta. Trombocitopenija, povzročena s heparinom (HIT), je redka (1–2 %). Točkovnik 4T je pri teh bolnikih nezanesljiv. Zato ob padcu trombocitov pod 50×10^9/L ali ob novi trombozi opravimo imunski test.

Von Willebrandov faktor poveže izpostavljeni kolagen v poškodovani žilni steni s trombociti. Tako omogoča njihovo adhezijo in nastanek primarnega hemostatskega čepa. Za to so najpomembnejši veliki multimeri. Strižne sile v obtoku jih razvijejo, encim ADAMTS13 pa jih razcepi. Tako v nekaj urah nastane pridobljeni von Willebrandov sindrom. Izguba velikih multimerov oslabi adhezijo trombocitov na poškodovano žilno steno. Značilne so krvavitve iz sluznic in vbodnih mest. Primarna hemostaza je tam najbolj odvisna od von Willebrandovega faktorja in trombocitov.

Ob obsežni krvavitvi dodamo dezmopresin 0,3 μg/kg. Ta sprosti von Willebrandov faktor iz endotelijskih zalog. S tem želimo izboljšati adhezijo trombocitov in primarno hemostazo.

Citrat iz plazme, trombocitov in krvi iz sistema za avtotransfuzijo (cell saver) veže ionizirani kalcij. Slednji omogoča vezavo koagulacijskih faktorjev na fosfolipidno površino aktiviranih trombocitov. Tam se sestavita tenazni in protrombinazni kompleks. Tenazni kompleks aktivira faktor X. Protrombinazni kompleks pretvarja protrombin v trombin. Pomanjkanje kalcija zato oslabi strjevanje krvi. Poslabša tudi delovanje trombocitov in zmanjša krčljivost miokarda.

Ob aktivni krvavitvi je zato pomembno nadomeščanje kalcija. Ionizirani kalcij merimo ob vsaki plinski analizi krvi in ga vzdržujemo nad 1,1 mmol/l. Ob vračanju večjih količin krvi iz avtotransfuzije ga nadomeščamo sproti.

Rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa, NovoSeven) aktivira faktor X na površini aktiviranih trombocitov. S tem pospeši nastajanje trombina in fibrinskega strdka. Pri življenjsko ogrožajoči krvavitvi po srčni operaciji ga uporabimo kot zadnjo možnost. Poročila o do 20 % trombemboličnih zapletov izhajajo iz posameznih pediatričnih serij na ECMO. Ni jih mogoče posplošiti na vse bolnike.

Po ZTKO praviloma pride do odpovedi obeh prekatov. Pogosto prevladuje odpoved desnega. K temu prispevata stunning miokarda po kardioplegiji in reperfuziji ter slabša zaščita desnega prekata med posegom. Prispeva lahko tudi zračna embolija v desno koronarno arterijo. K odpovedi prispeva tudi zvišan pljučni žilni upor zaradi ZTKO, protamina in transfuzij. Desni prekat razbremeni le višji pretok VA-ECMO, ki prevzame večino venskega priliva.

Pri obeh bolnikih je bila tromboza predvsem posledica srca brez pulzacij. Prekat brez iztisa ne odpre aortne zaklopke, zato kri v prekatu, iztočnem traktu in sinusih aorte miruje. Sveže vstavljena zaklopka in šivi so neendotelizirana površina. Endokard je poškodovan, vnetje pa poveča nastajanje trombina. Vent zniža tlak v prekatu, ne vzpostavi pa toka čez zaklopko. Zato koren aorte in zaklopka ostaneta v zastoju.

Zgodnejša uvedba heparina ob nepopravljeni koagulopatiji bi lahko okrepila krvavitev. S tem bi lahko poglobila koagulopatijo, ne bi pa odpravila zastoja krvi v prekatu. Pri uporabi bivalirudina je treba upoštevati njegovo razgradnjo v mirujoči krvi. Ta lahko ob zastoju zmanjša lokalni antikoagulacijski učinek in poveča tveganje za trombozo.

Krvavitev in tromboze na ECMO so skoraj vedno pridobljene. Na prirojeno motnjo pomislimo ob krvavitvah ali trombozah v anamnezi bolnika ali njegovih sorodnikov. Pred operacijo

uporabimo vprašalnik ISTH-BAT, ki 14 vrst krvavitev točkuje glede na potrebno zdravljenje. Izid je razlog za testiranje na von Willebrandovo bolezen ali motnje delovanja trombocitov.

Akutni testi so nezanesljivi. Vnetje in operacija zvišata von Willebrandov faktor in faktor VIII ter prikrijeta blago hemofilijo A in von Willebrandovo bolezen. Poraba in nadomeščanje spremenita ravni vseh faktorjev. Heparin in antagonisti vitamina K motijo določanje antitrombina, proteinov C in S ter odpornosti proti aktiviranemu proteinu C. Motijo tudi določanje lupusnega antikoagulanta. Akutno vodenje se praviloma ne spremeni.

Zaključek

Krvavitev in tromboza sta pri bolnikih na VA-ECMO po srčni operaciji pogosta in deloma predvidljiva zapleta prepoznavnih patofizioloških mehanizmov. Prikazana primera poudarjata pomen kirurške hemostaze, ciljnega nadomeščanja in individualno prilagojene antikoagulacije ter rednega ultrazvočnega spremljanja srca. Ob odsotnosti iztisa levega prekata je treba posebno pozornost nameniti zastoju krvi in trombozi ter pravočasno presoditi možnosti okrevanja srca, trajne mehanske podpore ali presaditve.

Literatura

1. Lorusso R, Whitman G, Boeken U, MacLaren G, Guarracino F, Saeed D, et al., editors. Post-cardiotomy extracorporeal life support in adults: an ELSO monograph. Ann Arbor (MI): Extracorporeal Life Support Organization; 2023.
2. Lorusso R, Whitman G, Milojevic M, Raffa G, McMullan DM, Boeken U, et al. 2020 EACTS/ELSO/STS/AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;59(1):12–53.
3. Helms J, Frere C, Thiele T, Tanaka KA, Neal MD, Steiner ME, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2023;21(2):373–96.
4. Mariani S, Heuts S, van Bussel BCT, Di Mauro M, Wiedemann D, Saeed D, et al. Patient and management variables associated with survival after postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation in adults: the PELS-1 multicenter cohort study. J Am Heart Assoc. 2023;12(14):e029609.
5. Weber C, Deppe AC, Sabashnikov A, Slottosch I, Kuhn E, Eghbalzadeh K, et al. Left ventricular thrombus formation in patients undergoing femoral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion. 2018;33(4):283–8.
6. Casselman FPA, Lancé MD, Ahmed A, Ascari A, Blanco-Morillo J, Bolliger D, et al. 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCP. Eur J Cardiothorac Surg. 2025;67(5):ezae352.
7. Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of viscoelastic tests to platelet function. J Clin Med. 2020;9(1):189.
8. Levy JH, Connors JM. Heparin resistance – clinical perspectives and management strategies. N Engl J Med. 2021;385(9):826–32.
9. Scharner V, Lenz K, Herkner H, Buchtele N, Staudinger T, Schaden E, et al. Anticoagulation strategies in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. Artif Organs. 2026;50(8):1103–17.
10. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022;198:443–58.

OTROK Z AKUTNIM SRČNIM POPUŠČANJEM

Maja Pajek, Maruša Selič Serdinšek

Izvleček

Srčno popuščanje pri otrocih je redko, vendar življenjsko ogrožajoče stanje, najpogosteje povezano s prirojenimi strukturnimi nepravilnostmi srca in kardiomiopatijami. Zdravljenje temelji na farmakološki terapiji, pri napredovalem srčnem popuščanju pa sta lahko potrebni mehanska podpora srca in presaditev srca. Zgodnje prepoznavanje napredovanja bolezni in pravočasno intenziviranje zdravljenja sta ključna za izboljšanje izida.

Uvod

Srčno popuščanje je v otroški populaciji redko klinično stanje z incidenco približno 0,87–7,6 na 100.000 otrok. Kljub nizki pojavnosti pa te številke ne odražajo dejanskega bremena bolezni. Srčno popuščanje v otroštvu prizadene bolnike v obdobju z velikim številom potencialno izgubljenih let življenja, povezano pa je tudi z veliko porabo zdravstvenih virov, pogosto potrebo po urgentni obravnavi in pomembno bolnišnično umrljivostjo.

Srčno popuščanje pri otrocih je opredeljeno kot progresivni klinični in patofiziološki sindrom, ki nastane zaradi srčno-žilnih ali nesrčno-žilnih nepravilnosti ter se kaže z značilnimi znaki in simptomi, kot so edemi, dihalna stiska, zaostajanje v rasti in zmanjšana telesna zmogljivost, spremljajo pa ga motnje v cirkulacijskih, nevrohormonskih in molekularnih mehanizmih.

Vzroke za srčno popuščanje pri otrocih lahko v grobem razdelimo v dve veliki skupini. V prvo sodijo otroci s prirojenimi strukturnimi nepravilnostmi srca, pri katerih srčno popuščanje nastane predvsem zaradi tlačne in/ali volumske preobremenitve srca, redkeje kot posledica ishemije. Drugo skupino predstavljajo otroci brez prirojene strukturne nepravilnosti srca, pri katerih je srčno popuščanje najpogosteje posledica primarne ali sekundarne prizadetosti srčne mišice. Med primarne oblike uvrščamo predvsem kardiomiopatije, medtem ko se sekundarna prizadetost srčne mišice lahko razvije v sklopu miokarditisa, okužb, aritmij, presnovnih, živčno-mišičnih in endokrinih bolezni, sepse ali kot posledica kardiotoksičnega zdravljenja.

Klinični primer

V nadaljevanju bo predstavljen klinični potek deklice, ki je bila prvič sprejeta na Klinični oddelek intenzivne terapije otrok (KOITO) v starosti 11 dni.

Zbolela je dan pred sprejemom s stokanjem in tahipnejo. Bila je manj aktivna in perioralno cianotična. Ob sprejemu v regionalno bolnišnico je bila tahikardna, s podaljšanim kapilarnim povratkom. Prejela je dva tekočinska bolusa, odvzeli so kužnine ter začeli z empirično antibiotično terapijo z ampicilinom in gentamicinom. Prisotna je bila acidoza s povišanim laktatom, troponinom in možganskim natriuretičnim peptidom (proBNP), vnetni kazalniki so bili negativni. Dan po sprejemu je bil opravljen ultrazvok (UZ) srca, ki je pokazal dilatacijo ventriklov, slabšo sistolno funkcijo, insuficienco mitralne in trikuspidalne zaklopke ter defekt v pretinu preddvorov. Deklico so nato premestili v KOITO.

Med nosečnostjo je bila mama na dieti zaradi gestacijskega diabetesa. Drugih večjih posebnosti v nosečnosti ni bilo.

Deklica je bila rojena v 39. tednu gestacije, bila je simetrično zahirana, ocene po Apgarjevi pa so bile 9/9/10.

Doma je bila dojena. Še dan pred sprejemom na oddelek za intenzivno medicino (OIM) se je normalno hranila. V družini ni znanih kroničnih bolezni.

Polsestrica je bila prehlajena, imela je pozitiven bris nazofarinksa na rino/enterovirus in Mycoplasmo pneumoniae.

Ob sprejemu na OIM je bila deklica tahikardna, dihala je s povečanim dihalnim delom. Ob dodatku oblaka kisika prek dihalnega balona je bila saturacija 100 %, brez dodatka 80 %. Velika fontanela je bila nekoliko nad nivojem, koža suha, marmorirana, kapilarni povratek 4–5 s. Prisoten je bil edem vek. Levostransko so bila pljuča slabše predihana, ob globokem vdihu so bili prisotni poki. Srčna akcija je bila ritmična, srčna tona tiha, šuma ni bilo slišati. Jetra so bila tipna 5 cm pod desnim rebrnim lokom. V laboratorijskih izvidih so izstopali povišani proBNP (>70000,0 ng/L, normalno do 130,0 ng/L), troponin (161 ng/L, normalno pod 16 ng/L) in kreatin kinaza (CK-MB 8,17 µg/L, normalno pod 3,1 µg/L).

Po sprejemu je bila deklica analgosedirana, intubirana in mehansko ventilirana. Opravljen je bil UZ srca, ki je pokazal znake *dilatativne kardiomiopatije* z oslabljeno funkcijo levega in desnega prekata ter blago mitralno insuficienco. Uvedena je bila inotropna podpora z milrinonom in diuretična terapija. Magnetna resonanca (MR) srca je izključila miokarditis in pokazala oslabljeno funkcijo levega in desnega prekata – iztisni delež levega ventrikla (EF LV) 33 % in iztisni delež desnega ventrikla (EF RV) 28 %. Zaradi pozitivne urinokulture smo nadaljevali antibiotično terapijo z gentamicinom.

Dekličino stanje se je v naslednjih dneh stabiliziralo, postopoma smo začeli zniževati milrinon in uvajati terapijo kroničnega srčnega popuščanja (enalapril in bisoprolol) ob že uvedeni diuretični terapiji. Ob kontrolnem UZ srca je bilo stanje stabilno, prišlo je do upada proBNP. Deklico smo 18. dan po sprejemu ekstubirali.

Od dodatno opravljenih preiskav za opredelitev etiologije srčnega popuščanja so bile preiskave za prirojene motnje presnove negativne, genetska analiza pa je pokazala nukleotidno substitucijo v genu TNNT2 (cardiac troponin T2), ki je sicer opredeljena kot varianta z neznanim pomenom (VUS).

Premeščena je bila na kardiološki oddelek, kjer so kardiologi redno spremljali njeno klinično stanje in opravljali ultrazvočne preglede. Pri dveh mesecih je opravila kontrolni MR srca, ki je pokazal zmanjšanje prekatov in izboljšanje funkcije. Funkcija levega prekata je bila blago oslabljena, funkcija desnega prekata normalna. Ni bilo znakov za miokarditis ali stanje po njem.

Pri njenih sedmih mesecih je prišlo do poslabšanja stanja z naraščanjem proBNP, napredovanjem dilatacije levega atrija in mitralne insuficience, zato je bila hospitalizirana na KOITO za uvedbo inotropne podpore z levosimendanom, ki je bil brez učinka. Dodatno je bila prilagojena medikamentozna terapija – maksimiziran odmerek zaviralca encima angiotenzin konvertaze (ACEI) in beta blokatorja ter dodatno uveden digoksin.

Pri devetih mesecih so ob kontroli na kardiološkem oddelku ugotavljali dodatno povišanje proBNP, sečnine in kreatinina ob stabilni sistolni funkciji UZ (EF 35 %) ter brez posebnosti v kliničnem statusu. Prilagojen je bil odmerek enalaprila. Takrat je bila predstavljena na transplantološkem konziliju in glede na klinično stanje uvrščena na urgentno listo za presaditev srca.

Pri desetih mesecih se je stanje ponovno poslabšalo, več je stokala, dihala je s trebuščkom in se utrujala ob hranjenju, zato je bila dohranjevana prek gastrične sonde. Ponovno je bila premeščena na KOITO za aplikacijo levosimendana, ki je bil tudi tokrat neučinkovit. Dodatno je bil v terapijo uveden sakubitril/valsartan.

Pri skoraj 11 mesecih je prišlo do dihalne stiske ob akutnem poslabšanju z EF LV 24 %. Ponovno je bila premeščena na KOITO. V laboratorijskih izvidih smo beležili povišan troponin in močno povišan proBNP ob negativnih vnetnih kazalcih. Po sprejemu smo deklico blago sedirali in uvedli milrinon v trajni infuziji, odmerek smo lahko postopno višali. Ob tem ni prišlo do izboljšanja srčne funkcije. Ob pljučnem edemu smo začeli z neinvazivno ventilacijo, ki je ni dobro prenašala. Intenzivirali smo diuretično terapijo s furosemidom, vzdrževali smo negativno tekočinsko bilanco. Zaradi ponovnega porasta proBNP do nemerljivih vrednosti je še tretjič prejela levosimendan. Ob zagonu sepse je bila zaradi respiratornega poslabšanja intubirana, hemodinamsko stabilnost smo v nadaljevanju vzdrževali z milrinonom.

V naslednjih tednih so porasle vrednosti ledvičnih retentov in jetrnih transaminaz, pojavljale pa so se tudi vse pogostejše desaturacije z bradikardijami. Na razširjenem konziliju smo sklenili, da je pri deklici indicirana vstavitev centralnega venoarterijskega zunajtelesnega krvnega obtoka (VA-ECMO), ki je bila opravljena 24. dan po zadnjem sprejemu v OIM. Ker se klinično stanje ni izboljševalo, je bila 21. dan po uvedbi VA-ECMO vstavljena biventrikularna podporna naprava (BiVAD). Operativni poseg je potekal brez zapletov. Pooperativno smo beležili dobro delovanje BiVAD, razbremenili smo levi prekat, vztrajala pa je mitralna insuficienca. Tretji pooperativni dan je prejela ponudbo za srce. Eno leto in 1 dan po prezentaciji je bila opravljena transplantacija srca, ki je potekala brez posebnosti. Pooperativni potek je bil ugoden, ugotavljali smo dobro funkcijo presadka in funkcijsko normalne srčne zaklopke. 23. dan po transplantaciji je bila ekstubirana in čez 10 dni premeščena na kardiološki oddelek. Ob zadnji kardiološki kontroli, v starosti 2 let in 4 mesecev, je bila kardialno kompenzirana, s strukturno in funkcijsko normalnim transplantiranim srcem, brez znakov kardiomiopatije in brez znakov zavrnitve na MR srca. Deklica v razvoju nekoliko zaostaja, vendar ves čas napreduje in je vključena v obravnavo v razvojni ambulanti.

Razprava

Med pomembnejše vzroke srčnega popuščanja pri otrocih poleg prirojenih strukturnih srčnih nepravilnosti sodijo kardiomiopatije. Incidenca primarnih kardiomiopatij pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 20 let, je približno 1 na 100.000 oseb. Kardiomiopatije delimo glede na prevladujoči morfološki in funkcionalni fenotip v pet velikih skupin, in sicer dilatativna kardiomiopatija (DKM), hipertrofična kardiomiopatija, restriktivna kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija in nekompaktna kardiomiopatija. Slikovne preiskave, predvsem ultrazvočni pregled srca in magnetnoresonančno slikanje, imajo pri opredelitvi posameznega fenotipa osrednjo vlogo, saj omogočajo oceno anatomije in funkcije prekatov ter izključitev drugih vzrokov srčne disfunkcije.

Pri naši deklici je bil vzrok srčnega popuščanja dilatativna kardiomiopatija, ki je najpogostejša oblika kardiomiopatije v otroštvu. Za DKM je značilna dilatacija levega prekata oziroma obeh prekatov z zmanjšano sistolično funkcijo, pri čemer ni prisotnega drugega hemodinamskega vzroka, ki bi lahko pojasnil ugotovljeno dilatacijo in disfunkcijo, koronarno anomalijo ali drugo stanje, ki povzroča sekundarno disfunkcijo srčne mišice. Pri otrocih je treba pri oceni velikosti levega prekata upoštevati telesno velikost, zato se njegove dimenzije izražajo kot z-vrednosti glede na referenčne vrednosti, prilagojene telesni površini.

DKM se lahko pojavi v kateremkoli obdobju otroštva, najpogosteje pa se prvič izrazi v prvem letu življenja. Ob postavitvi diagnoze ima približno 70 % otrok že klinične znake srčnega popuščanja. Tudi pri naši deklici se je DKM izrazila že v prvem letu življenja z znaki srčnega popuščanja.

Diagnoza DKM temelji na značilni klinični sliki in slikovni opredelitvi dilatacije ter sistolične disfunkcije prekata, nato pa sledi usmerjena etiološka diagnostika, ki lahko vključuje magnetnoresonančno slikanje srca, genetske preiskave ter glede na klinični kontekst tudi metabolno, infekcijsko in drugo laboratorijsko diagnostiko. Etiologija bolezni je izrazito heterogena in vključuje

primarne, predvsem genetske in družinske oblike, ter sekundarne vzroke, kot so miokarditis, sistemske in presnovne bolezni, živčno-mišične bolezni ter izpostavljenost kardiotoksičnim dejavnikom. Kljub obsežni etiološki diagnostiki vzroka pri približno 2/3 otrok še vedno ni mogoče opredeliti. Genetsko testiranje je danes pomemben del etiološke obravnave otroka s kardiomiopatijo in omogoča tudi usmerjeno obravnavo ogroženih družinskih članov. Pri naši bolnici je bila ugotovljena različica nejasnega kliničnega pomena (VUS) v genu TNNT2, ki kodira troponin T, eno ključnih beljakovin tankega filamenta sarkomere, pomembno za uravnavanje kontrakcije kardiomiocita. Opredelitev etiologije je pomembna tudi prognostično, saj je potek bolezni pri otrocih zelo različen – od delnega ali popolnega izboljšanja funkcije levega prekata do napredujočega srčnega popuščanja, potrebe po mehanski cirkulatorni podpori ali presaditvi srca. Pri naši bolnici so bili ob diagnozi prisotni srčno popuščanje, izrazita dilatacija levega prekata in pomembna sistolična disfunkcija, ki sodijo med dejavnike, povezane z neugodnejšim izidom.

Zdravljenje otrok z DKM in simptomatskim srčnim popuščanjem je usmerjeno v zmanjšanje simptomov, izboljšanje hemodinamike ter preprečevanje nadaljnjega preoblikovanja in napredovanja disfunkcije levega prekata. Ker velikih randomiziranih raziskav pri otrocih ni, zdravljenje večinoma temelji na izkušnjah iz odrasle populacije in na manjših pediatričnih raziskavah. Farmakološko zdravljenje praviloma vključuje diuretike ob znakih kongestije ter zdravila, ki zavirajo nevrohormonsko aktivacijo, predvsem zaviralce renin–angiotenzin–aldosteronskega sistema, antagoniste mineralokortikoidnih receptorjev in zaviralce adrenergičnih receptorjev β, pri čemer se zdravljenje prilagaja starosti, hemodinamskemu stanju in kliničnemu poteku posameznega bolnika.

Pri vztrajajočem ali napredujočem srčnem popuščanju je kljub optimalnemu medikamentoznemu zdravljenju treba pravočasno razmisliti o mehanski podpori in presaditvi srca, kar je bilo nujno tudi pri naši deklici. Ventrikularne podporne naprave (VAD) so pomembno izboljšale preživetje otrok na čakalni listi in predstavljajo učinkovito možnost premostitve do presaditve. Indikacije za njihovo uvedbo vključujejo napredujočo respiratorno dekompenzacijo, prizadetost preostalih organov, zlasti jeter in ledvic, ter intoleranco do hranjenja in s tem potrebo po prehranski rehabilitaciji. Pri otrocih z DKM, uvrščenih na čakalno listo za presaditev srca, se VAD uporablja pri približno 15 % bolnikov, dolgoročno preživetje po presaditvi pa je primerljivo s preživetjem bolnikov, ki pred presaditvijo mehanske podpore srca niso potrebovali. Izidi presaditve srca zaradi kardiomiopatije so na splošno ugodni, preživetje pa se je v zadnjih desetletjih pomembno izboljšalo.

Literatura

1. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;140(1):e9-e68. doi:10.1161/CIR.0000000000000682
2. Bogle C, Colan SD, Miyamoto SD, Choudhry S, Baez-Hernandez N, Brickler MM, et al. Treatment strategies for cardiomyopathy in children: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2023;148(2):174-195. doi:10.1161/CIR.0000000000001151
3. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic literature review on the incidence and prevalence of heart failure in children and adolescents. Pediatr Cardiol. 2018;39(3):415-436. doi:10.1007/s00246-017-1787-2
4. Olsen BA, Miyamoto SD. Pediatric heart failure: current approach and treatment. JHLT Open. 2025;9:100331. doi:10.1016/j.jhlto.2025.100331
5. Das BB. Current state of pediatric heart failure. Children (Basel). 2018;5(7):88. doi:10.3390/children 5070088