Nadoknada cirkulirajućeg volumena u šoku

Vresk, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:914943

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Vresk

Nadoknada cirkulirajućeg volumena u šoku

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KB „Sveti Duh“ pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Kratice korištene u tekstu

ADH – antidiuretski hormon

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

cGMP – ciklički gvanozin monofosfat

CHEST – crystalloid vs HES trial

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

GAG – glikozaminoglikan

NFT – neto-filtracijski tlak

SAFE – saline vs albumin fluid resustitution

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora

SVT – supraventrikularni tlak

VISEP – efficacy of volumen substitution and insulin therapy in severe sepsis

Sadržaj

SAŽETAK .....
SUMMARY .....
UVOD 1
RASPODJELA TJELESNIH TEKUĆINA 2
Sastojci izvanstanične i unutarstanične tekućine 2
Osmoza i osmotski tlak 3
Filtracija kroz kapilare 4
Kako normalne kapilare održavaju normalnu raspodjelu tekućine između plazme i međustanične tekućine? 6
Edem: višak tekućine 7
ŠOK 11
Definicija i podjela šoka 11
Hipovolemijski šok 11
Distribucijski šok 12
Kardiogeni šok 13
Opstrukcijski šok 13
Patofiziološki razvoj šoka 16
Uloga endotelnog glikokaliksa 18
Ishod patofizioloških zbivanja u stanju šoka na razini organizma 19
Plućna funkcija u šoku 20
Bubrežna funkcija u šoku 20
Funkcija jetre i probavni sustav u šoku 21
Središnji živčani sustav i šok 21
Srce u nekardiogenom šoku 22
Koagulacija i krvožilni sustav u šoku 22
Osnove liječenja šoka 22
TEKUĆINE ZA NADOKNADU VOLUMENA 24
Kristaloidi 24
O,9 % NaCl 26
Ringerov laktat 27
Koloidi 28

Prirodni albumini 29
Sintetski koloidi 30
Zašto 5% glukoza nije plazmaekspander? 32
Učinak infundiranog volumena na ekspanziju plazme 34
PREPORUKE ZA NADOKNADU VOLUMENA 35
NOVE SMJENICE IZ 2013. 36
ŠTO KAŽU NAJNOVIJA ISTRAŽIVANJA ? 37
ZAHVALE 39
LITERATURA 40
ŽIVOTOPIS 42

SAŽETAK

NADOKNADA CIRKULIRAJUĆEG VOLUMENA U ŠOKU

Jelena Vresk

Šok je klinički sindrom, stanje kolapsa cirkulacije, koji dovodi do neadekvatne prokrvljenosti tkiva i organa, te posljedično smanjenju dopreme kisika i metaboličkih tvari tkivima. Karakteriziran je sistoličkim tlakom nižim od 90 mmHg, bljedilom kože, ubrzanom srčanom frekvencijom, smanjenim kapilarnim punjenjem, „gladi za zrakom“ i oligurijom. Duljim trajanjem hipoksije tkiva doći će do težih posljedica za organizam, i za različite organe. S toga je vrlo bitno što ranije postaviti dijagnozu šoka i početi s adekvatnom terapijom.

Ukupna tjelesna tekućina ljudskog organizma podijeljena je u dva odjeljka: izvanstanični i unutarstanični. Izvanstaničnu dijelimo na krvnu plazmu i međustaničnu tekućinu. Kako nam je u stanju šoka izuzetno bitno nadoknaditi intravaskularni volumen, treba pomno odabrati tekućinu koja neće prelaziti iz jednog odjeljka u drugi, već onu koja će dovesti do ekspanzije intravaskularnog volumena. Još i danas je odabir prave tekućine veliko pitanje.

Za nadoknadu volumena, danas se koriste kristaloidne i koloidne otopine. Karakteristike kristaloidnih otopina su to što su jeftine, izlučuju se urinom, odlaze u intersticij, imaju kratko hemodinamsko djelovanje, stvaraju periferne edeme i moguć plućni edem. Dok koloidne otopine imaju produljeno djelovanje, potrebna je nadoknada 1:1, stvaraju minimalni periferni edem, smanjuju intrakranijalni tlak, no negativna strana je to što su skuplji, dovode do mogućnosti koagulopatije i plućnog edema. Bez obzira na sve, kod primjene i odabira tekućine za nadoknadu volumena

treba biti vrlo pažljiv kao i s bilo kojim drugim intravenskim lijekom, te dosljedan smjernicama koje izdaje Surviving Sepsis Campaign.

Ključne riječi : šok, tjelesne tekućine, kristaloidi, koloidi

SUMMARY

FLUID RESUSCITATION IN SHOCK SYNDROME

Jelena Vresk

Shock is a clinical syndrome, circulatory collapse state, which leads to inadequate blood flow to tissues and organs which results in reduction of oxygen delivery and metabolic substances to the same tissues and organs. It is characterized by systolic blood pressure less than 90 mmHg, paleness of skin, rapid heart rate, reduced capillary feed, "air hunger" and oliguria. The prolonged duration of tissue hypoxia will cause serious consequences for the organism and different organs. Therefore, it is very important to diagnose shock as soon is possible and to immediately start with the appropriate therapy. The total body fluid of the human body is divided into two compartments: extracellular and intracellular . Extracellular fluid consists of plasma and interstitial fluid. When a shock occurs is very important to carefully choose a fluid that will lead to intravascular volume expansion. Even today , fluid resuscitation is very big question. Nowadays, crystalloid and colloid solutions are used. Characteristics of crystalloid solution are that it is inexpensive, can be excreted in the urine, goes to interstitial space, has short hemodynamic effect, creates peripheral edema and pulmonary edema. Colloidal solution has prolonged effect, creates minimal peripheral edema, reduces intracranial pressure, is expensive, causes the possibility of coagulopathy and the possibility of pulmonary edema.

Regardless of which solution in fluid resuscitation in circulatory shock we choose, we must be very careful as well as we would be with any other intravenous drugs, and must consistently follow the guidelines issued by the Surviving Sepsis Campaign.

Key words : shock syndrome, body fluids, crystalloids, colloid

UVOD

Još davne 1832. godine Robert Lewis opisuje učinke intravenske primjene slane otopine u liječenju pacijenata za vrijeme epidemije kolere. Zapazio je da količina koju je potrebno injicirati pacijentu ovisi o količini izgubljene krvi. Ta njegova zapažanja su jednako relevantna danas, kao što su i bila prije 200 godina. Kako je napredovala medicina, napredovalo je i znanje o tekućinama za nadoknadu volumena. Tako su Sidney Ringer i Alexis Hartman unaprijedili fiziološku otopinu, koju su koristili za rehidraciju djece sa gastroenteritisom. Nakon toga, 1941. godine, dolazi do otkrića postupka frakcioniranja krvi i početaka korištenja humanih albumina kao nadoknade cirkulirajuće krvi kod pacijenata koji su zadobili teške opekline tijekom napada na Pearl Harbor. Danas se tekućine za nadoknadu cirkulirajućeg volumena koriste kod gotovo svih pacijenata koji prolaze kroz opću anesteziju, a zahvaćeni su velikim opeklinama, u politraumatiziranih pacijenata te u pacijenata koji se nalaze u jedinicama intenzivnog liječenja. Nadomjestak cirkulirajućeg volumena je danas jedna od intervencija u hitnoj medici te samo jedan dio kompleksne hemodinamske nadomjesne strategije. Kako se spoznalo da doza i odabir same tekućine za nadoknadu utječu na ishod pacijentova stanja, liječnici u intenzivnim jedinicama trebaju razmotriti korištenje tih tekućina jednako kao i korištenje bilo kojeg drugog intravenskog lijeka. Stoga se odabir specifične tekućine treba temeljiti na indikacijama, kontraindikacijama te potencijalnom toksičnom učinku kako bi se povećala učinkovitost, a smanjila toksičnost primijenjene specifične tekućine. (MYBURGH & MYTHEN 2013)

RASPODJELA TJELESNIH TEKUĆINA

Ukupna tjelesna tekućina ljudskog organizma podijeljena je u dva odjeljka: izvanstanični i unutarstanični. Izvanstanična tekućina, koje ima oko 14 litara, dijeli se na međustaničnu tekućinu (11 litara) i krvnu plazmu (3 litre). Kao poseban oblik izvanstanične tekućine smatramo transcelularnu tekućinu koja obuhvaća tekućinu u sinovijalnom, peritonealnom, perikardijalnom, intraokularnom prostoru te cerebrospinalom likvoru. Unutarstanične tekućine ima oko 28 litara, tj. 40% ukupne tjelesne mase. U prosječnog odraslog muškarca, tjelesne mase od 70 kg, voda čini 60% (GUYTON i HALL 2006) što je 42 litre tjelesne tekućine. Dok je u žena taj broj nešto niži i iznosi 55%. Manji postotak vode u organizmu žena možemo objasniti time što žene imaju veći udio masnog tkiva nego li muškarci. Volumen tjelesne tekućine novorođenčeta je 80%, zatim se smanjuje i pri kraju prve godine iznosi 65%. Kako ljudski organizam starenjem smanjuje tjelesnu masu koju čini voda, tako se u tijelu povećava udio masti te postotak vode u starijih iznosi 50%. Vidimo da je taj postotak promjenjiv i ovisi o dobi, spolu i uhranjenosti. Kako osoba stari, dolazi do relativnog smanjena ukupne tjelesne tekućine, no zapravo se smanjuje udio izvanstanične tekućine jer se stanična tekućina tijekom života bitno ne mijenja. Izvanstanična tekućina ima najvažniju ulogu u održavanju osmotičke, hemodinamičke, acido-bazne te termičke homeostaze. Stoga uvijek moramo voditi računa o količini tekućine, količini elektrolita, energije, vrijednosti pH i osmolarnosti otopine. (JUKIĆ et al. 2013)

Sastojci izvanstanične i unutarstanične tekućine

Aktivni i pasivni procesi omogućuju prijelaz elektrolita i vode među odjeljcima. Glavni aktivni procesi su membranska crpka i ulazni kanali. Glavni pasivni procesi su hidrostatički tlak, difuzija i osmoza. Međustaničnu tekućinu i plazmu odvajaju vrlo

propusne kapilarne membrane pa je njihov ionski sastav sličan. No kapilare slabo propuštaju bjelančevine iz plazme pa je njihova količina vrlo mala u međustaničnoj tekućini. Upravo zbog negativnog naboja bjelančevina, koji privlači katione, ione natrija i klora, u plazmi nalazimo više tih iona. U međustaničnoj tekućini je pak više negativno nabijenih iona, aniona (klor, hidrogenkarbonatni ioni...), jer ih negativan naboj bjelančevina odbija. Stanice tijela konstantno su oplakivane tekućinom koja sadrži najpovoljniju koncentraciju elektrolita i hranjivih tvari potrebnih za optimalno djelovanje jer sastav izvanstanične tekućine pažljivo nadziru različiti mehanizmi. Unutarstanična , za razliku od izvanstanične, sadrži male koncentracije iona natrija, klora i nimalo kalcija, no sadrži velike količine kalijevih i fosfatnih iona te četiri puta više bjelančevina od plazme. Raspodjelu između unutarstaničnog i izvanstaničnog odjeljka određuje uglavnom osmotsko djelovanje malih otopljenih tvari, posebice natrija i klora na staničnu membranu. To se događa zato što je stanična membrana izuzetno propusna za vodu, ali razmjerno nepropusna i za male ione. Raspodjelu izvanstanične tekućine između plazme i međustaničnog prostora određuje ravnoteža hidrostatskih i koloidno - osmotskih sila na kapilarnoj membrani. (GUYTON i HALL 2006)

Osmoza i osmotski tlak

Osmoza je neto – difuzija vode kroz selektivno propusnu membranu iz područja veće koncentracije vode u područje s manjom koncentracijom vode. Ako dodamo neku tvar u čistu vodu, smanjit će se koncentracije vode u otopini. Možemo zaključiti da što je veća koncentracija tvari u otopini, to je manja koncentracija vode pa će stoga voda difundirati iz područja velike koncentracije vode (male koncentracije otopljenje tvari) u područje male koncentracije vode (velike koncentracije otopljene tvari). Ukupan broj

čestica u otopini mjeri se osmolima. Jedan osmol jednak je jednom molu ($6x10^{23}$) otopljenih čestica. No ako molekula disocira na dva iona, poput natrijeva klorida, tada će otopina koja sadrži jedan mol/L imati osmotsku koncentraciju 2 osm/L. Prema tome, osmol označava broj osmotski aktivnih čestica u otopini, a ne molarnu koncentraciju. Vrijednost tlaka koju moramo primijeniti da bismo spriječili osmozu molekula vode kroz selektivno propusnu membranu nazivamo osmotski tlak. Što je viši osmotski tlak otopine, to je manja koncentracija vode, a veća koncentracija otopljenih tvari. Dakle, osmotski tlak otopine je razmjeran njezinoj osmolarnosti, mjerilu koncentracije otopljenih tvari. Matematički ga možemo izraziti prema van't Hoffovu zakonu :

$$\pi = CRT$$

gdje je C koncentracija otopljenih tvari u osmolima po litri, R konstanta idealnog plina, a T apsolutna temperatura izražena u stupnjevima Kelvina.

Za polovicu stanične osmolarnosti odgovorni su kalijevi ioni, dok su za gotovo 80% ukupne osmolarnosti međustanične tekućine i plazme odgovorni natrijevi i kloridni ioni. (GUYTON i HALL 2006)

Filtracija kroz kapilare

Filtracija tekućine kroz kapilare određena je hidrostatskim i koloidno–osmotskim tlakom. Hidrostatskim tlakom se nastoji protisnuti tekućina i otopljene tvari kroz pore u međustanični prostor. Nasuprot hidrostatskom tlaku, koloidno-osmotski tlak bjelančevina plazme nastoji osmozom povući tekućinu u plazmu iz međustaničnih prostora. Zapravo taj osmotski tlak kojeg stvaraju bjelančevine plazme sprječava znatnije gubljenje tekućine iz plazme. Četiri glavne hidrostatske i koloidno–osmotske

sile, nazvane Starlingovim silama, o kojima ovisi prolaženje tekućine kroz kapilarnu membranu su:

1. Kapilarni tlak (P_c) – potiskuje tekućinu kroz kapilarnu membranu prema van.
2. Tlak međustanične tekućine (P_{if}) – potiskuje tekućinu kroz kapilarnu membranu prema unutra kad je pozitivan, a kad je negativan prema van.
3. Kapilarni koloidno–osmotski tlak plazme (π_p) – uzrokuje osmozu tekućine prema unutra kroz kapilarnu membranu.
4. Koloidno–osmotski tlak međustanične tekućine (π_{if}) - uzrokuje osmozu tekućine prema van kroz kapilarnu membranu.

Zbrojem tih tlakova dobit ćemo neto - filtracijski tlak (NFT):

$$NFT = P_c + P_{if} - \pi_p + \pi_{if}$$

Ukoliko zbroj Starlingovih sila ispadne pozitivan, tj. ako neto–filtracijski tlak bude pozitivan, postojat će neto–filtracija tekućine kroz kapilare. Ako zbroj sila bude negativan, biti će neto–apsorpcija tekućine iz međustaničnih prostora u kapilare. U normalnim uvjetima NFT je blago pozitivan, stoga u većini organa uzrokuje neto-filtraciju tekućine kroz kapilarne membrane u međustanične prostore. Osim utjecaja tlakova na filtraciju tekućine u tkiva, ona ovisi i o broju i veličini pora u svakoj kapilari te o broju kapilara kroz koje krv prolazi. Te čimbenike možemo izraziti kapilarnim filtracijskim koeficijentom (K_f) kojeg definiramo kao mjeru sposobnosti kapilarnih membrana da filtriraju vodu pri određenom NFT, a izražava se u ml/min po kPa neto–filtracijskog tlaka. (GUYTON i HALL 2006)

$$Filtracija = K_f \times NFT$$

Kako normalne kapilare održavaju normalnu raspodjelu tekućine između plazme i međustanične tekućine?

Prosječni kapilarni tlak na arterijskim krajevima je za 2,0-3,3 kPa veći nego na venskim krajevima. Zbog te razlike tlakova, tekućina će se na arterijskim krajevima filtrirati, a na venskim reapsorbirati u kapilare. Sile koje djeluju na arterijskom kraju kapilare i uzrokuju kretanje tekućine kroz kapilarnu membranu su:

1. Sile koje tekućinu potiskuju iz kapilare: kapilarni tlak na arterijskom kraju kapilare, negativni tlak slobodne međustanične tekućine, koloidno-osmotski tlak međustanične tekućine. Zbroj tih sila je 5,5 kPa.
2. Sila koja tekućinu potiskuje u kapilare: koloidno–osmotski tlak plazme. On iznosi 3,73 kPa.

Kada zbrojimo sve sile koje djeluju na kapilarnu membranu, kao rezultat dobijemo neto–silu prema van na arterijskom kraju koja iznosi 1,8 kPa i upravo ta sila je uzrok što će se prilikom svakog protoka krvi kroz tkiva iz arterijskog kraja kapilare prosječno filtrirati 1/200 plazme u međustanične prostore.

S druge strane, na venskom kraju kapilare nizak tlak mijenja ravnotežu sila u korist apsorpcije tekućine. Sile koje djeluju na venskom kraju su:

1. Sila koja tekućine potiskuje u kapilaru: koloidno–osmotski tlak plazme koji iznosi 3,77 kPa.
2. Sile koje tekućinu potiskuju iz kapilare: kapilarni tlak na venskom kraju, negativni tlak slobodne međustanične tekućine, koloidno–osmotski tlak međustanične tekućine. Njihov zbroj iznosi 2,8 kPa.

Zbrojem sila koje djeluju na venskom kraju kapilare dobijemo neto–silu prema unutra koja iznosi 0,9 kPa što je zapravo neto–reapsorpcijski tlak, jer je sila koja tekućinu potiskuje u kapilare veća od sile koja se protivi reapsorpciji.

Ako uzmemo u obzir ukupnu kapilarnu cirkulaciju, vidjet ćemo da postoji približna ravnoteža između ukupne sile prema van(3,77 kPa) i ukupne sile prema unutra (3,73 kPa). Kako se radi o približnoj ravnoteži, ipak se nešto tekućine više filtrira nego reapsorbira. Taj neznatni višak zovemo neto-filtracija i ona će se limfnim žilama vratiti u cirkulaciju. Normalna neto-filtracija u organizmu je 2 ml u minuti, što iznosi 50 ml tekućine u minuti po 1 kPa, ako tu vrijednost izrazimo kao filtracijski koeficijent. Vrijednosti filtracijskog koeficijenta u različitim tkivima kolebaju do 100 puta budući da je u mnogim tkivima propusnost kapilara vrlo različita. Tako je u moždanom tkivu i mišićima filtracijski koeficijent vrlo mali, a u potkožnom tkivu veći, u tkivu crijeva još veći, a u jetrima i bubrežnim glomerulima najveći jer su tamo pore ili brojnije ili širom otvorene. Ako dođe do poremećaja tlakova na kapilarnim membranama, te dođe do prekomjerne filtracije tekućine koju limfni sustav više ne može uklanjati, doći će do nakupljanja tog viška tekućine i nastanka edema. Nasuprot tome, ako se kapilarni tlak znatno snizi pa umjesto neto–filtracije prevlada neto–reapsorpcija, doći će do povećanja volumena krvi na račun volumena međustanične tekućine. (GUYTON i HALL 2006)

Edem: višak tekućine

Edem nastaje prekomjernim nakupljanjem tekućine u tkivima. (GUYTON i HALL 2006) Curenje tekućine u izvanstanični prostor rezultat je promjene tlakova na stijenkama sitnožilja. To može biti rezultat povećanja hidrostatskog tlaka na arteriolskom kraju, smanjenja onkotskog tlaka na venskom kraju kapilare, kao

posljedica povećanja propusnosti kapilara, ili kao posljedica limfne blokade. Pretjerano nakupljanje tekućine u međustaničnom prostoru djeluje štetno na funkcije tkiva jer stvaranje edema povećava difuzijsku udaljenost kisika i ostalih hranjivih tvari, što može ugroziti stanični metabolizam. Iz istog razloga je ograničeno i smanjeno uklanjanje potencijalno štetnih tvari. To se posebice odnosi na pluća, gdje je nastankom plućnog edema (skupljanjem tekućine u alveolama) značajno smanjena izmjena plinova. Neka tkiva ne mogu odgovoriti na edem širenjem, tj. povećanjem volumena tkiva, kao kod bubrega koji se nalazi u kapsuli, mozga koji je okružen koštanom strukturom, ili mišića u fascijama, te dolazi do povećanja tlaka i razvoja kompartment sindroma – poremećaja hemodinamike, limfodinamike, metabolizma i narušene zaštitne fiziološke brane. (KOVAČ et al, 2005)

1. Hemodinamički edem

   Tlak na arterijskom i venskom dijelu kapilare ovisi o različitim fiziološkim (npr. vježbanje) ili patološkim (npr. upala) stanjima ili nakon primjene vazoaktivnih farmakoloških supstanci. Povećanje kapilarnog tlaka nastaje kao posljedica povećanja tlaka na arterijskom i venskom kraju kapilare, što će posljedično dovesti do povećanja kapilarne filtracije. U fiziološkim uvjetima, kada mehanizmi regulacije funkcioniraju, kada dođe do povišenja tlaka na arterijskom kraju kapilare, dolazi do kontrakcije vazogenih glatkih mišića, povećanja otpora protoku. Ukoliko se poveća tlak na venskom kraju kapilare, doći će do vazodilatacije i smanjenja otpora protjecanju. Zbog povećanog tlaka na venskom kraju, sva tekućina koja je filtracijom izašla iz vaskularnog prostora u međustanični prostor ne može se vratiti u kapilare te se zadrža u međustaničnom prostoru i dovodi do bubrenja tkiva i razvoja edema.

2. Hipoproteinemija

   Smanjena cirkulirajuća razina proteina, posebice albumina, jedan je od uzroka nastanka te vrste edema. Hipoproteinemija može nastati kao posljedica brzog gubitka proteina preko oštećene glomerularne membrane, smanjene sinteze proteina zbog oštećenja jetre, u stanjima teške pothranjenosti ili kod intravenske nadoknade tekućina koje ne sadržavaju makromolekule. Posljedično tome, dolazi do promjene gradijenta koloidno-osmotskog tlaka što pogoduje reapsorpciji i pomaku proteinima-siromašne tekućine u međustanični prostor.

3. Angiomuralni edem

   Poremećaj mikrovaskularne barijere možemo naći u mnogim upalnim stanjima, bilo izazvan raznim endogenim medijatorima, farmakološkim agensima, otrovima životinja, alergijama ili fizičkim oštećenjima. Povećana propusnost stijenke kapilare dovodi do curenja proteinima-bogate tekućine u međustanični prostor. Poremećena je Starlingova jednadžba, povećava se koloidno-osmotski tlak međustanične tekuće i neto-filtracija. Taj učinak je dodatno pojačan djelovanjem mnogih posrednika koji povećavaju mikrocirkulacijsku propusnost, djeluju kao vazodilatatori i smanjuju otpor arteriola. Povećava se hidrostatski tlak kapilare koji sve dodatno pogoršava.

4. Limfodinamički edem

   Limfna drenaža je najznačajniji put za uklanjanje međustanične tekućine nastale kapilarnom filtracijom. Svaka disfunkcija limfnih žila će stoga uzrokovati nastanak edema ili će dovesti do pogoršanja već postojećeg

edema. Disfunkcija limfnih žila može nastati pritiskom tumorske mase na vanjsku stijenku žile, intraluminalnom opstrukcijom, oštećenjem same limfne žile, insuficijencijom njenih zalistaka, paralize mišića... Bez obzira na uzrok disfunkcije, stvaranje edema će započeti tek kada limfni protok padne za 50%. Ako dođe do potpune opstrukcije limfne žile, protok limfe prestaje. Filtracija kroz kapilare se nastavlja sve dok se tlak u međustaničnom prostoru ne izjednači sa neto-filtracijskim tlakom. Kako će prestati i filtracija i uklanjanje tekućine i proteina iz međustaničnog prostora, izjednačit će se koloidno-osmotski i hidrostatski tlakovi. To će dovesti do velikog povećanja vode, proteina i ostalih stanica u tkivu. (SCALLAN et al, 2010)

ŠOK

Definicija i podjela šoka

Šok je klinički sindrom uzrokovan mnogobrojnim čimbenicima koji dovode do nedostatne perfuzije, odnosno nedostatne prokrvljenosti tkiva i oksigenacije stanica organizma. Na staničnoj razini, neovisno o uzroku šoka, postoji nerazmjer između dostave kisika i metaboličkih potreba. Kao posljedica tog poremećaja nastat će tkivna hipoksija koja će dovesti do anaerobnog metabolizma, aktivacije upalnog odgovora i mogućnosti zatajenja funkcija organa. Sam ishod i razvoj poremećaja ovisi o jakosti i trajanju poremećaja perfuzije, o prisutnosti ranijih bolesti i o broju zahvaćenih organa. Brzo i rano prepoznavanje stanja s nedostatnom prokrvljenošću i brzo liječenje uzroka šoka je od ključne važnosti. Stoga je potrebno pravodobno primijeniti specifične tehnike dijagnostike, nadzora i liječenja različitih oblika šoka.

Podjela šoka prema uzrocima i kliničkoj slici:

1. Hipovolemijski
2. Kardiogeni
3. Distribucijski
    3.1. Septički
    3.2. Anafilaktički
    3.3. Neurogeni
4. Opstrukcijski

Hipovolemijski šok

Najčešća je vrsta šoka, koji nastaje zbog gubitka cirkulirajućeg volumena. Dijeli se na hemoragijski i nehemoragijski (opeklinski i dehidracijski). Najčešće se radi o

hemoragijskom šoku koji je uzrokovan masivnim krvarenjem koje može biti vanjsko, kao posljedica ozljede, ili unutarnje. Unutarnje krvarenje može nastati isto tako kao posljedica ozljede, npr. ruptura jetre ili slezene, prijelomi velikih kostiju ili krvarenje iz krvne žile, ozljede mekih tkiva, gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje ili npr. krvarenje u ektopičnoj trudnoći. Opeklinski šok nastaje zbog transudacije. Može nastati pri opeklinama koje zahvaćaju više od 20% površine kože. Uzroci su vazodilatacija, ekstravazacija i gubitak volumena s opečene površine.

Glavna obilježja hipovolemijskog šoka nastalih kao posljedica kompenzacijskih mehanizama su bljedilo, hladna i vlažna koža, produljeno kapilarno punjenje, hipotenzija, tahikardija i tahipneja. Kao posljedica aktivacije simpatikusa oslobađa se angiotenzin 2 te nastaje vazokonstrikcija, retencija natrija i vode uz smanjenu diurezu. Iz hipofize se oslobađa vazopresin koji podržava retenciju natrija. Nakon pojave šoka, trenutno nastaje kardiovaskularni odgovor. Krv se preraspodjeljuje iz kože, splanhničkih organa i mišića u srce i pluća. Nakon 10 do 60 minuta nastaje rani neurohumoralni odgovor, a nakon njega slijedi kasniji upalni odgovor. Ovisno o težini i duljini hipoksije i trajanju ishemije, nastat će odgovor pojedinačnih ishemičnih stanica. Tako snažan upalni odgovor će pokrenuti pojačanje sustavne imunosne reakcije te će se očitovati kao sindrom poopćenja upalnog odgovora (SIRS).

Distribucijski šok

Distribucijski šok objedinjuje različite patofiziološke poremećaje. Nastaje zbog tonusne neprilagodbe krvnih žila, a karakterizira ga visoki srčani izbačaj i sustavna hipotenzija. Može nastati zbog infekcije (SIRS, sepsa, bakterijemija), pankreatitisa, kao posljedica anafilaktične reakcije uzrokovane lijekovima, hranom ili toksičnim tvarima te zbog neurološke ozljede. Također može biti izazvan lijekovima (anestetici,

subarahnoidalni blok, antihipertenzivi) te endokrinom bolešću (insuficijencija nadbubrežne žlijezde, miksedem).

Kardiogeni šok

Uzrok kardiogenog šoka je zatajivanje srca. Ono može nastati kao posljedica anatomskih poremećaja: miokardijalni infarkt, anomalije provodnog sustava, kardiomiopatije, akutne bolesti zalistaka, aortna stenoza ili disekcija aorte, miksom atrija, mitralna stenoza, srčane aritmije, ventrikularni septalni defekt, ili kao posljedica funkcijskih poremećaja: smanjena kontraktilnost i diskoordinacija, smanjena ejekcijska frakcija, hipoperfuzija, mitralna ili aortalna regurgitacija, poremećaji punjenja ventrikula, nefiziološki pretok… Kardiogeni šok osim srčanih bolesti mogu uzrokovati i sepsa, otrovanje lijekovima koji dovode do poremećaja srčane provodljivosti, poput ß-blokatora, endokrinološke bolesti poput hipotireoze ili pogoršanje ranije koronarne bolesti nakon dijagnostičkog ili terapijskog zahvata. U gore nabrojanim stanjima srce nije u mogućnosti opskrbiti organe oksigeniranom krvlju i hranjivim tvarima te kao posljedica nastaje hipoperfuzija tkiva i stanje šoka.

Smrtnost je između 50-60%.

Opstrukcijski šok

Opstrukcijski šok nastaje kao posljedica patoloških poremećaja koji mehanički onemogućuju srčani izbačaj, smanjujući tako srčani minutni volumen i sustavnu prokrvljenost. Uzrok takvog šoka može biti tamponada srca, a količina krvi ili izljeva dovoljna da uzrokuje takav poremećaj iznosi 200 ml. Od kliničkih znakova ćemo imati nizak krvni tlak, distenziju jugularnih vena, povišen SVT, smanjen sistolički tlak tijekom inspirija >10mm Hg i tihe srčane tonove. Dijagnoza se postavlja ultrazvukom.

Osim tamponade srca, uzroci opstrukcijskom šoku su plućna embolija, tumori medijastinuma, koarktacija aorte, ventilacijski pneumotoraks. (JUKIĆ 2004)

Vrsta šoka	Uzroci	Patofiziologija	Znakovi i simptomi
Hipovolemijski	Nedostatak tjelesne tekućine: • Krvarenje • dehidracija	↓ Srčani output ↓ Centralni venski tlak ↓ Tlak plućne arterije ↓ PCWP	tahipneja, slab i ubrzan puls, hipotenzija, snižena saturacija kisika, slabost mišića, cijanoza, hladna, orošena koža, agitacija, anksioznost, letargija...
Kardiogeni	Poremećaj srčane pumpe: • IM, srčani arest • Ventrikulska disritmija	Poremećena kontraktilnost srca. ↓ Srčani output ↑ Centralni venski tlak ↑ Tlak plućne arterije	Tahikardija, hipotenzija(<90mmHg), tahipneja, urin output<30ml/h
Distributivni	Smanjen volumen ili tonus krvnih žila: • Živčani (stimulacija simpatikusa) • Kemijski • Anafilaktički • Sepsa • Capillary leak syndrome	Anafilaksa: ↓ Srčani output ↓ Centralni venski tlak ↓ Tlak plućne arterije ↓ PCWP Rana sepsa: ↑ Srčani output Norm. Ili ↑ tlak pl. art. Kasna sepsa: ↓ Srčani output ↓ Centralni venski tlak ↓ Tlak plućne arterije ↓ PCWP	Anafilaksa: oslobađanje histamina koji dovodi do vazodilatacije i povećava kapilarnu permeabilnost što dovodi do hipovolemije i vaskularnog kolapsa. Bronhalni edem, plućna opstrukcija. Hipoksija cijelog tijela.
Opstruktivni	Poremećaj srčane pumpe: • Tamponada srca • Plućna embolija	Pad srčane funkcije uzrokovan nesrčanim faktorima. ↓ Srčani output	Tamponada, dilatirane vratne vene, paradoksni puls. Plićna embolija: dispneja, tahipneja, pleuralna bol u prsima,

		↑ Centralni venski tlak ↑ Tlak plućne arterije	hemoptiza, kašalj, S1Q3T3...

Tablica 1. Vrste šoka

Patofiziološki razvoj šoka

Tijekom razvoja šoka glavne promjene se događaju na razini mikrocirkulacije. Kapilarni sustav je paralelni mrežasti sklop koji pruža najmanji otpor protoku krvi i kroz koji krv protječe tek u povećanim metaboličkim potrebama. Kapilare sadržavaju 5% volumena krvi u fiziološkim uvjetima i kroz njih protječe najveća količina krvi u najkraćem vremenu, a vrijeme potrebno eritrocitima da prođu je oko 3 sekunde. U stanjima šoka dolazi do promjene u ponašanju sitnožilnog sustava koje možemo podijeliti u 3 stadija.

Prvi stadij

U stanju šoka aktivira se adrenergički sustav pa nastaje vazokonstrikcija krvnih žila i dođe do porasta krvnog tlaka. Od posebne važnosti je vazokonstrikcija u području bubrega, mišića, splahnikusa i kože. U svim organima osim srca i mozga, koji imaju vlastitu autoregulaciju krvotoka, nastaje vazokonstrikcija prekapilarnih i postkapilarnih sfinktera. Nakon toga se arteriovenske anastomoze otvaraju pa oksigenirana krv zaobilazi velik broj kapilara i time smanjuje tkivnu perfuziju bubrega, mišića, kože i splanhnikusa, a dobro se prokrvljuju srce i mozak, što nazivamo centralizacijom krvotoka. Gore opisana početna vazokonstrikcija vezana uz prekapilarne arteriole i postakpilarne venule u uvjetima hipotenzije poboljšava tkivnu perfuziju što nazivamo kompenzacijskom fazom šoka. Takva kompenzacijska faza će se događati u hipovolemijskom i kardiogenom šoku, dok u stanjima septičnog i anafilaktičnog šoka dolazi do suprotnih učinaka zbog oslobađanja vazodilatacijskih posrednika koji umjesto povišenja tonusa izazivaju vazodilataciju. (JUKIĆ et al, 2008)

Drugi stadij

Ukoliko stanje šoka još uvijek traje, zbog lokalnog djelovanja produkata anaerobnog metabolizma (povišeni H^+, CO2, mliječna kiselina, adenozin) smanjuje se tonus predkapilarnog sfinktera, dok će tonus postkapilarnog sfinktera ostati nepromijenjen. Zbog relaksacije predkapilarnog sfinktera kapilarni sustav se ispunjuje i proširuje, a sadržaj krvi se poveća u kapilarama za 25% ukupnog volumena krvi (KOVAČ et al 2005) što je peterostruko više nego u fiziološkim stanjima. Posljedično dolazi do povišenja hidrostatskog tlaka u kapilara, koji uz oštećenje endotela, uzrokovano produktima anaerobnog metabolizma, dovodi do curenja tekućine u međustanični prostor i nastajanje edema tkiva. Te promjene u mikrocirkulaciji dovode do sekundarne hipotenzije, hemokoncentracije, taloženja staničnih elemenata krvi, eritrociti gube fleksibilnost, otvaraju se arteriovenski spojevi i razvija se proces DIK-a. Nastaje opstrukcija mikrocirkulacije, što produbljuje lokalnu hipoksiju i nastaje dekompenzacijska faza šoka. Krv se dugo zadržava u kapilarnom bazenu te dolazi do razvoja periferne cijanoze koja se klinički očituje kao mramorizacija kože. (JUKIĆ et al, 2008)

Treći stadij

Kako šok napreduje, energijski se metabolizam i dalje pogoršava te dolazi do popuštanja i postkapilarnog sfinktera. Time nastaje treći stadij šoka, tj. paralitički stadij mikrocirkulacijske disfunkcije. (KOVAČ et al, 2005) Lokalno se oslobađaju medijatori koji imaju i sistemno djelovanje. U sepsi se oslobodi velika količina NO-a koji nema negativnu povratnu spregu te se stvara u velikim količinama i dovodi do relaksacije krvnih žila što ima za posljedicu tešku, na terapiju rezistentnu hipotenziju. U paralitičkom stadiju dolazi do gubitka perifernog otpora i poveća se volumen krvi u

sitnožilju, što pozitivnim povratnim spregama dodatno snizuje efektivni volumen krvi i arterio–vensku razliku tlakova. Zbog usporavanja cijelog krvotoka dolazi do agregacije eritrocita, a kao posljedica oštećenja kapilarnog endotela nastaju poremećaji koagulacije i pokreće se diseminirano intravaskularno zgrušavanje krvi. Oba ova spomenuta procesa povisuju viskoznost krvi pa dolazi do povećanja otpora u sitnožilju. (JUKIĆ et al, 2008)

Uloga endotelnog glikokaliksa

Glikokaliks je višekomponentna vaskularna struktura, građena od proteoglikana i glikoproteina (glikozaminoglikana), koji oblaže luminalni dio vaskularnog endotela. (KOLAROVA et al. 2014) Kao važan sastavni dio vaskularne barijere sudjeluje u održavanju homeostaze endotela (ALPHONSUS & RODSETH 2014) te onemogućava direktan kontakt krvi, krvnih stanica, citokina i faktora koagulacije sa endotelom, čime je spriječeno njihovo nekontrolirano taloženje na endotel. Visoki glikozaminoglikanski lanci sadržavaju sulfatnu skupinu koja im daje negativan naboj zbog kojeg, kao važni faktori, sudjeluju u održavanju vaskularne permeabilnosti te uravnotežene propusnosti molekula na temelju njihovog naboja, a ne samo na temelju veličine molekule i stanja žilne stijenke. (KOLAROVA et al. 2014) Oštećenjem endotelnog glikokaliksa dolazi do razvoja vaskularne patologije. (ALPHONSUS & RODSETH 2014) Povećava se permeabilnost krvne žile, dolazi do izlaska tekućine i molekula iz intravaskularnog prostora te stvaranja edema, do adhezije leukocita i trombocita. Poremećaj funkcije glikokaliksa dovodi do brojnih patofizioloških promjena, kao što su *capillary leak syndrome*, formiranja edema, ubrzanog razvoja upale, hiperagregacije trombocita, hiperkoagulacije te gubitka vaskularne reaktivnosti. (KOLAROVA et al. 2014)

U stanju šoka, poremećaj funkcije glikokaliksa je jedan od važnih patofizioloških mehanizama koji sudjeluju u samom razvoju šoka i stvaraju poteškoće prilikom nadoknade volumena. Kako je u tim stanjima povećana permeabilnost kapilara, sva tekućina koja se nalazi intravaskularno, i sva koja dospije u intravaskularni prostor, procuri kroz poremećenu stijenku žile. Stoga se velika pozornost danas nalazi na pokušajima obnove strukture i funkcije oštećenog glikokaliksa. Danas se pokušava obnova glikokaliksa s primjenom egzogenih GAG-a, održavanjem uravnotežene koncentracije plazmatskih proteina, posebice albumina, primjenom hvatača glikokaliksa oštećenog nekom noksom, antioksidansima, NO, inhibitorima proteaze, TNF-α, glukokortikoidima te regulacijom hiperglikemije i hiperkolesterolemije. (KOLAROVA et al. 2014)

Ishod patofizioloških zbivanja u stanju šoka na razini organizma

Ishod šoka patogenetski možemo podijeliti u četiri skupine:

1. Postizanjem dostatne arteriovenske razlike tlakova nadoknadom volumena potiče se dostatan protok i metabolizam u stanicama te se organi vraćaju u prvobitnu funkciju.
2. Uspostavljanje krvotoka uz gubitak funkcijske pričuve pojedinih organa zbog gubitka pojedinačnih stanica u organima. U organu gubitkom dijela stanica ostaje *residua morbi*, koja se očituje kao latentna insuficijencija organa.
3. Uspostava krvotoka, ali uz trajnu disfunkciju cijelih organskih sustava, kao primjerice ostatna kronična bubrežna insuficijencija, ili decerebracija mozga.

4. Smrt organizma koja se razvija u tijeku samog stanja šoka. (JUKIĆ et al, 2008)

Plućna funkcija u šoku

Kao posljedica djelovanja vazokonstrikcije u plućima, djelovanja endogenih medijatora, egzogenih toksina i upalnog odgovora, dolazi do razvoja plućne insuficijencije. Nastaju teška oštećenja endotela plućnih kapilara, opstrukcija cirkulacije, plućna hipertenzija i bronhokonstrikcija. Započinje razvoj ARDS-a, pri čemu glavnu ulogu imaju makrofagi, koji su aktivirani endotoksinom. U ranoj fazi nastaje intersticijski edem, zatim mikroatelektaze i intraalveolarni edem. U terminalnoj fazi nastaju mikroembolije u plućnim kapilarama te destrukcija plućnog parenhima. Početak ARDS-a karakterizira hipokapnija uz normalni PaO_2, a kasnije hipoksija, hiperkapnija i radiološke promjene na plućima u obliku mrljastog infiltrata. Refrakterna hipoksija primarno nastaje u ARDS-u radi povećanja desno-lijevog mimotoka i ventilacijsko-perfuzijskih poremećaja zbog atelektaza i punjenja alveolarnih prostora edemskom tekućinom. Čak i uz primjenu visoke koncentracije kisika, hipoksemija se teško korigira. (JUKIĆ et al, 2008)

Bubrežna funkcija u šoku

Redistribucija krvotoka tijekom sindroma šoka uzrokuje hipoperfuziju bubrega te smanjenje ili prestanak lučenja mokraće. Hipoperfuzija s hipoksijom stanica, djelovanje endotoksina, citokina, drugih medijatora i lijekova, trajanje i intenzitet djelovanja nokse dovode do različitog stupnja oštećenja bubrežne funkcije. Bilo to oligurija, akutna tubularna ili akutna kortikalna nekroza. Kao posljedica bubrežnog zatajenja dolazi do pogoršanja šoka jer se ne eliminiraju dušikovi spojevi, pogoršana je izmjena vode, elektrolita i acido-bazno stanje. Kod uspostave perfuzije bubrega

može nastati reperfuzijsko oštećenje i ulazak toksičnih tvari u cirkulaciju. (JUKIĆ et al, 2008)

Funkcija jetre i probavni sustav u šoku

U stanju šoka karakteriziranog hipovolemijom i hipotenzijom nastaje vazokonstrikcija splanhnične cirkulacije s hipoperfuzijom i ishemijom organa. Na želučanoj sluznici to će se očitovati erozijama i ulceracijama te krvarenjem iz gornjeg probavnog trakta. Dolazi do promjena na crijevnoj sluznici, gubi se crijevna barijera za bakterije i njihove toksine te oni mogu nesmetano ulaziti u splanhničnu, portalnu i sistemnu cirkulaciju i uzrokovati sepsu te upale udaljenih organa. Zbog nedostatka kisika i smanjene perfuzije smanjena je funkcija retikuloendotelnog sustava, što još dodatno olakšava širenje bakterija i njihovih toksina iz periferne u sistemnu cirkulaciju. Nastaje centrolobularna i masivna nekroza jetre, praćena povišenjem transaminaza, bilirubina te akutnim zatajenjem jetrene funkcije. Posljedično nastane značajan poremećaj metabolizma aminokiselina i sniženje sinteze albumina. (JUKIĆ et al, 2008)

Središnji živčani sustav i šok

Kao posljedica insuficijencije jetre, poremetit će se oksidacija aminokiselina te će se poremetiti odnos aminokiselina s pokrajinskim lancima i aromatskih aminokiselina u korist aromatskih, čija koncentracija raste u središnjem živčanom sustavu, stvaraju se lažni neurotransmiteri i nastaje poremećaj normalnih neurotrasmitera, te dolazi do poremećaja svijesti. Bolesnika u ranoj fazi šoka možemo naći agitiranog, nemirnog, deprimiranog ili somnolentnog. Ukoliko se stanje tijekom šoka pogoršava, može progredirati do stupora i kome. Kako bismo spriječili pogoršanje stanja središnjeg živčanog sustava, izuzetno je bitno održavati sistemni krvni tlak iznad 60 mmHg, jer iznad te vrijednosti tlaka mozak je sposoban samostalno održavati mehanizam

autoregulacije moždanog protoka i tako osigurati dobru perfuziju moždanog tkiva. (JUKIĆ et al, 2008)

Srce u nekardiogenom šoku

Plazma bolesnika u šoku sadrži mnogo kardiodepresora – bradikinin, endotoksin, NO, TNF-α, IL-1, IL-6, kisikovi slobodni radikali, endogeni opioidi. Otpušta se i NO iz endotela i kardiomiocita pod djelovanjem citokina te izaziva porast sinteze cGMP-a. Poremećena je i homeostaza kalcija koja pridonosi poremećaju kontraktilnosti srca. Zbog smanjene aktivnosti β1 i β2-receptora srce slabo reagira na primjenu agonista β-receptora. Posljedično imamo depresiju miokarda, deprimiranu srčanu funkciju, a minutni volumen je normalan ili povećan zbog periferne vazodilatacije, dilatacije lijevog ventrikula, održan ili povećan udarni volumen. (JUKIĆ et al, 2008)

Koagulacija i krvožilni sustav u šoku

Središnje zbivanje u svim vrstama šoka je DIK. Ona nastaje pod djelovanjem hipoksije, acidoze, hiperkoagulabilnosti usporenog protoka krvi uz prisutnost tromboplastina ili toksina bakterija. Paralelno uz razvoj DIK-a nalazimo i fibrinolizu koja nastaje kao posljedica trošenja faktora koagulacije i aktivacije plazminogena u plazmi koji otapa fibrinogen. Klinički će se DIK očitovati krvarenjima po koži, sluznicama, dok laboratorijski nalazimo smanjen broj trombocita, faktora II, V, VII, te povećanje cirkulirajućih raspadnutih produkata fibrina i fibrinogena. (JUKIĆ et al, 2008)

Osnove liječenja šoka

Bolesnike u stanju šoka i one koji su u stanju mogućeg šoka potrebno je liječiti odmah i energično. Prema pravilniku zbrinjavanja pacijenta u šoku, potrebno je

provesti ABCD postupak, dostatnu nadoknadu volumena, te transport u bolničku ustanovu i liječenje u jedinici intenzivnog liječenja zbog težine bolesti te odgovarajuće skrbi. Liječenje započinjemo osiguranjem prohodnosti dišnih puteva, praćenjem frekvencije i obujma disanja, liječenjem respiracijske insuficijencije ako postoji, osiguranjem adekvatne cirkulacije te praćenjem stanja svijesti, neuroloških funkcija te drugih organskih sustava. Za nadoknadu volumena koristimo kristaloide, koloide, krv i krvne pripravke. Važno je pacijenta osloboditi boli, što postižemo dobrom analgezijom i, ako je potrebno, imobilizacijom prilikom prijeloma. Postoje dva temeljna principa liječenja šoka: liječenje osnovne bolesti i liječenje poremećene perfuzije vitalnih organa. Ciljevi nadoknade volumena tekućinom moraju biti rana i potpuna obnova protoka krvi i doprema kisika do stanica, čime se svode na minimum biokemijski poremećaji organizma, očuva se funkcija organa, posebice bubrega i crijeva te se izbjegnu transfuzijske komplikacije. (JUKIĆ et al, 2008)

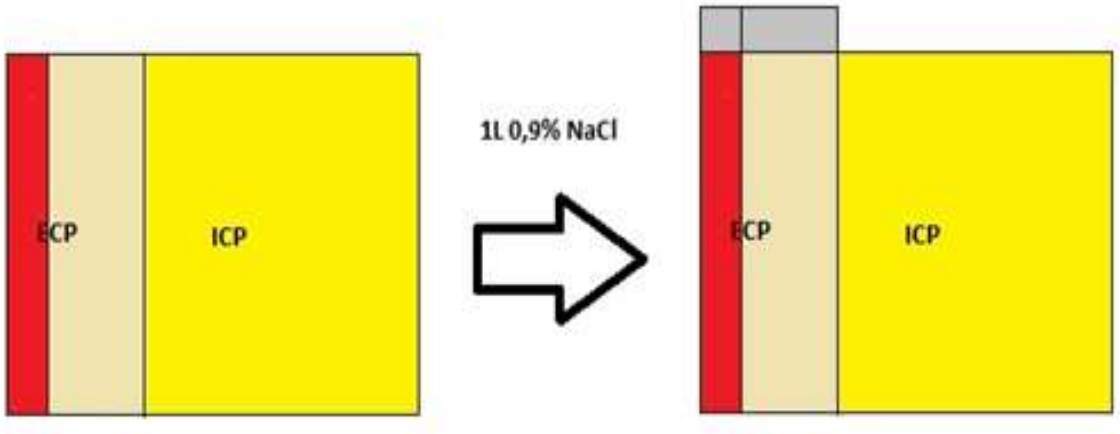
TEKUĆINE ZA NADOKNADU VOLUMENA

Idealna tekućina za nadoknadu cirkulirajućeg volumena trebala bi stvarati predvidiv i održiv porast intravaskularnog volumena. Trebala bi po kemijskom sastavu biti što bliža ekstracelularnoj tekućini, da se metabolizira i izlučuje iz organizma bez nakupljanja u tkivima te da nema metaboličke ili sistemske učinke. I naravno, da je isplativa u smislu poboljšanja pacijentova stanja. (MYBURGH & MYTHEN 2013) Glavni cilj treba biti obnova ekstracelularnog prostora praćena brzim povećanjem intravaskularnog volumena. Važno je da povećanje intravaskularnog volumena bude održano sve dok se ne osigura hemodinamska stabilnost. (JAMES 2006)

Tekućine za nadoknadu volumena djelimo na kristaloide i koloide.

Kristaloidi

Kristaloidi su vodne otopine niskomolekularnih iona koje sadrže koncentraciju natrija i klora koja određuje toničnost tekućine pa ioni vrlo lako prolaze kapilarnu membranu. (MYBURGH & MYTHEN 2013) Kristaloidne otopine povećavaju izvanstaničnu tekućinu i redistribuiraju se između intravaskularnog i intersticijskog prostora u omjeru 1:4.



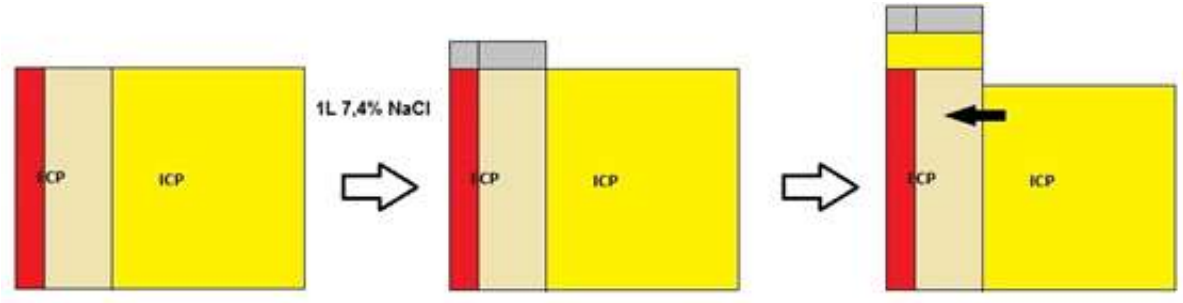
Slika 1. Infuzija 1l fiziološke otopine

Da bismo potpuno nadoknadili izgubljeni volumen samo kristaloidnim otopinama, potrebna je nadoknada 3-4 puta većeg volumena od izgubljenog. U početnim fazama nadoknade kristaloidi će prividno biti učinkoviti. (JAMES 2006) U pravilu se oko 60 minuta zadržavaju u cirkulaciju pa ih je potrebno dodavati. (PERIĆ 2004) Kada se uspostavi kapilarna perfuzija oni brzo izlaze iz vaskularnih prostora, prelaze u intersticij ili se izlučuju iz organizma bubrezima. To će rezultirati padom onkotskog tlaka plazme (JAMES 2006) i posljedično povećati rizik za razvoj edema tkiva te dovesti do redukcije tkivne prokrvljenosti. No za razliku od ostalih tekućina za nadoknadu volumena, prednost kristaloida je što ne dovode do alergijskih reakcija, svojim djelovanjem ne oštećuju organizam, mogu se davati u velikim količinama i jeftini su. (PERIĆ 2004)

Važno je znati da niti jedna postojeća kristaloidna otopina nije idealna i bez nedostataka. Idealna otopina bi trebala biti jednaka elektrolitnom sastavu plazme. Naravno, takva otopina danas još ne postoji. Za sada se najviše koriste kristaloidne otopine koje su napravljene tako da svojim sastavom najviše nalikuju elektrolitskom

sastavu plazme. One mogu biti izotonične, hipertonične i hipotonične. Danas su najčešće primijenjene 0.9% NaCl te Ringerov laktat. (JAMES 2006)

Među kristaloidne plazmaekspandere spada i hipertonična 7,4% otopina NaCl-a. Prednost hipertonične otopine NaCl-a je što se s malom apliciranom količinom (100-200mL) postiže bolji ekspanzijski učinak na intravaskularni cirkulirajući volumen. Povećanje cirkulirajućeg volumena u tom slučaju ide na račun stanične dehidracije (edem mozga), jer zbog povećane osmolarnosti intravaskularne tekućine dolazi do navlačenja vode iz unutarstaničnog prostora u izvanstaničini. (PERIĆ 2004) Hipertoničnu otopinu NaCl-a je potrebno primijeniti preko središnjeg venskog katetera jer njezina osmolalnost uzrokuje hemolizu na mjestu injiciranja. Zbog brze ekspanzije volumena, smanjenja intrakranijskog tlaka i poboljšanja moždanog protoka indicirana je kod ozljeda mozga, opeklina i teških hiponatrijemija. (JUKIĆ et al, 2013)



Slika 2. Infuzija hipertonične otopine soli

O,9 % NaCl

0.9% NaCl ili fiziološka otopina je sterilna, izotonična otopina 9.0 g NaCl u vodi, osmolalnosti 308 mOsm/l. (JAMES 2006) Primjena joj je široka, te se koristi kao intravenska terapija u liječenju izotonične izvanstanične dehidracije, hiperkalemije, hiponatremije, služi kao prijenosnik lijekova za parenteralnu primjenu, kao

antiseptičko sredstvo u ispiranju rana, kontaknih leća, ispiranju nosa, te kao tekućina za intravensku nadoknadu volumena u pacijenata s hipovolemijom. (16.) Intravenskom primjenom fiziološke otopine osmolarnost plazme će ostati jednaka, no doći će do povećanja izvanstaničnog volumena kao posljedica nepropusnosti membrana za natrijeve ione. To stanje nam je pogodno kod nadoknade cirkulirajućeg volumena jer je vrlo efikasno povećanje izvanstaničnog volmena i ne dolazi do gubljenja tekućine iz izvanstaničnog prostora. 0.9% NaCl sadrži visoku koncentraciju kloridnih iona, 154 mmola/l, dok je njihova koncentracija u normalnoj plazmi 95-105 mmola/l. Kao posljedica visoke koncentracije kloridnih iona, nakon infuzije 2L 0.9% otopine doći će do razvoja progresivne hiperkloremične metaboličke acidoze u pacijenata. Prema istraživanjima, volonteri koji su primili 3.5 L 0.9% otopine imali su visoku incidenciju simptoma središnjeg živčanog sustava, nelagode u abdomenu i produljeno vrijeme do prvog mokrenja, nego volonteri koji su primili Ringerov laktat. (JAMES 2006)

Ringerov laktat

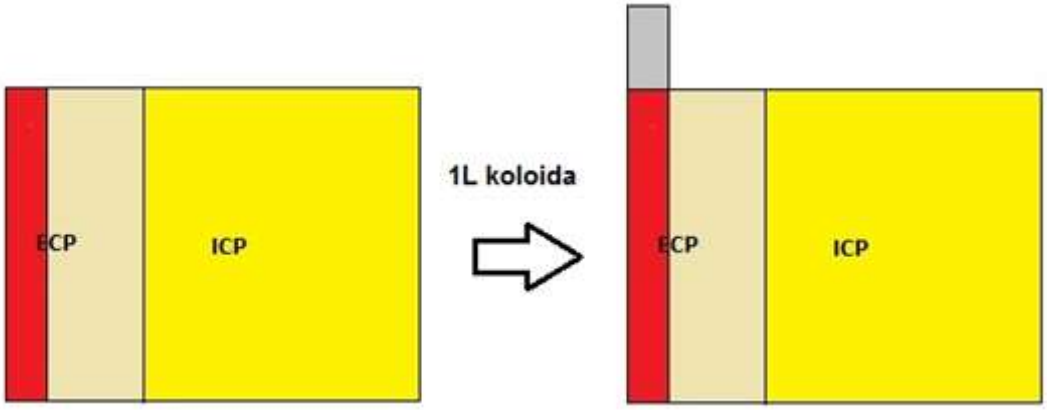
Ringerov laktat je hipotonična otopina Na, osmolarnosti 273mOsm/L. Vrlo često se koristi za nadoknadu volumena u pacijenata sa hipovolemijom nakon traume, opeklinskih ozljeda ili teških operacijskih zahavata. Također se može koristiti u pacijenata sa zatajenjem bubrega za indukciju mokrenja. Sadrži značajno veću koncentraciju kloridnih iona (115mM) naspram plazme te značajno nižu koncentraciju natrijevih iona (131mM) što Ringerov laktat čini nepodobnim kao održavajuću terapiju nadoknade volumena. Laktat iz otopine se vrlo brzo metabolizira u jetri u bikarbonate i neutralizira metaboličku acidozu nastalu kao posljedicu akutnog gubitka krvi ili kao posljedicu bubrežnog zatajenja. No, vrlo lako može dovesti do razvoja alkaloze unatoč svojoj vrijednosti pH=6,5. Konverzija laktata u glukozu može pogoršati

kontrolu glukoze u dijabetičara, ali unatoč tome se Ringerov laktat široko primjenjuje bez ikakvih problema u pacijenata sa dijabetesom. Međutim, po preporukama bi se primjena Ringerova laktata trebala izbjegavati u pacijenata na terapiji metforminom. Naspram izotonične plazme, Ringerov laktat je hipotoničan, što može biti značajno za pacijente u kritičnom stanju u kojih proizvodnja ADH rezultira zadržavanjem vode u suvišku Na te u pacijenata sa ozljedom glave. Postoje brojna istraživanja koja pokazuju da je smanjena osmolarnost plazme povezana sa učestalijom pojavom moždanih edema u slučajevima sa oštećenom krvno-moždanom barijerom. Većina stručnjaka savjetuje ograničenu upotrebu Ringerova laktata u pacijenata sa rizikom razvoja moždanog edema. (JAMES 2006)

Koloidi

Koloidi su infuzijske tekućine koje se dijele na prirodne i sintetske. Prirodni su 5% glukoza i 20% glukoza, a u sintetske spadaju Dekstran 40, Dekstran 60, pripravak želatine, 3% poligelin, te 6% i 10% HES. (PERIĆ 2004) U svom sastavu osim vode i elektrolita imaju i koloidne čestice koje sprječavaju da otopina slobodno difundira kroz polupropusnu membranu. U odnosu na kristaloide koji difundiraju kroz čitav ekstracelularni prostor imaju izraženiji volumski efekt, raspoređuju se samo u intravaskularnom prostoru, brže dovode do porasta volumena, duže vrijeme ostaju u cirkulaciji, od 3-6 sati, te svojim učinkom još dodatno navlače vodu u cirkulaciju čime još više povećavaju cirkulirajući volumen. Time što održavaju koloidno-osmotski tlak plazme osiguravaju normovolemiju na duže vrijeme i prema tome bolju oksigenaciju tkiva i bolju perfuziju organa. (JUKIĆ et al, 2013) Prilikom nadoknade izgubljenog volumena potrebna je trostruko manja količina koloida nego kristaloida. Primjenjujemo ih pri velikim gubicima intravaskularnog volumena, kao što je

hemoragijski šok, prije nadoknade krvi i u stanjima teške hipoalbuminemije. (JUKIĆ et al, 2013)



Slika 3. Infuzija koloidne otopine

Prirodni albumini

Albumini čine 50% proteina plazme. Funkcija albumina je održavanje normalnog onkotskog tlaka plazme, zadržavanje cirkulirajućeg volumena te prijenos egzogenih (lijekovi, toksične tvari) i endogenih tvari (bilirubin, Ca). Poluvijek u plazmi je 16 sati. (JUKIĆ et al, 2013) Davanjem 5% albumina u nadoknadi volumena, doći će do porasta onkotskog tlaka na 20 mmHg te će povećanje volumena biti osigurano za onoliko koliko smo i dodali. Dakle 1:1. 25% albumini sadrže 12,5 grama albumina u 50 ml puferirane fiziološke otopine te će dovesti do porasta onkotskog tlaka na 100 mmHg. Kod dodavanja 100 ml 25% albumina, intravaskularni se volumen poveća za 300-500 ml. Utjecaj albumina na volumen plazme je varijabilan i ovisi o gubitku volumena, onkotskom tlaku plazme, vaskularnoj permeabilnosti i adekvatnoj nadoknadi volumena. Povećanje volumena prvenstveno ovisi o količini danog albumina, a ne o koncentraciji otopine. Iako se albumini već desetljećima sigurno

koriste u nadoknadi volumena, brojna istraživanja pokazuju moguće komplikacije povezane s njihovom upotrebom. To su najčešće nuspojave koje nalikuju transfuzijskim reakcijama, groznica, temperatura, urtikarija te vazodilatacija. Tu je i hipokalcemija kao druga važna komplikacija. Studije su na pacijentima u traumi, kod kojih je korišten albumin za nadoknadu volumena, pokazale normalne vrijednosti albumina i Ca, no pronašli su znatno smanjenu koncentraciju ioniziranog Ca. Smatra se da to nastaje kao posljedica vezanja ioniziranog Ca za albumine. To može dovesti do depresije funkcije miokarda i poremećaja koagulacije. Druge studije pokazuju da u pacijenata sa opeklinama dolazi do značajno smanjene glomerularne filtracije prilikom primjene 25% albumina, unatoč povećanju volumena plazme za 40 %. Mehanizam nije jasan, no smatra se da je uzrok smanjenoj glomerularnoj filtraciji povišenje onkotskog tlaka pretubularnih kapilara što uzrokuje smanjeno izlučivanje Na i vode. (JAMES 2006) Uz sve te probleme koje donosi primjena albumina, postoji još jedan nedostatak. Albumini prolaze iz cirkulacije kroz oštećenu kapilarnu stijenku, navlače vodu u međustanične prostore, dovode do razvoja edema i smanjenja oksigenacije stanica i posljedično smrti stanice zbog hipoksije. (PERIĆ 2004) Najčešće se primjenjuju kod opeklina ili peritonitisa, dakle u stranjima velikih gubitaka proteina iz vaskularnog prostora. (JUKIĆ et al, 2013)

Sintetski koloidi

Stvoreni ili sintetski koloidi danas su jako cijenjene tekućine za nadoknadu cirkulirajućeg volumena.

Dekstrani su osmotski aktivne koloidne otopine polimera glukoze s prosječnom molekularnom masom od 40 000 i 70 000. S obzirom na njihovu glavnu osobinu, da

primarno ekspandiraju volumen plazme i pri tome smanjuju prepunjenost cirkulacije solima i vodom, svrstavamo ih u glavne otopine za održavanje stabilnosti centralne hemodinamike (sistolički tlak > 100 mmHg). (9.) Druga važna osobina, posebice Dekstrana 70, je poboljšanje protoka u mikrocirkulaciji smanjujući viskoznost krvi, čime poboljšavaju prijenos kisika i sprječavaju trombotičke komplikacije. (JUKIĆ et al, 2013) Iz organizma se izlučuju nepromijenjeni urinom za 6-24h. Negativne strane dekstrana su njihova interferencija sa koagulacijskim sustavom. Vežu se za kompleks Von Willebrandov faktor/faktor VII, te inhibirajući njihovo djelovanje narušavaju koagulacijski sustav. (JAMES 2006) Također dovode i do značajnih alergijskih reakcija, od kojih je najznačajniji anafilaktički šok. (PERIĆ 2004) Indikacije za primjenu Dekstrana 40: poremećaji arterijske i venske cirkulacije, profilaksa poslijeoperacijskih i posttraumatskih tromboembolija, poremećaja mikrocirkulacije... Dok kao indikacije za primjenu Dekstrana 70 smatramo stanje šoka, profilaksu šoka, profilaksu tromoembolije, hemodiluciju... (JUKIĆ et al, 2013)

Pripravci želatine su djelotovorne tekućine u nadoknadi, ali djeluju kratkotrajno jer se brzo izlučuju iz organizma putem bubrega, gdje vrše osmotsko diuretski učinak. Od svih koloida, želatine imaju najmanji učinak na koagulacijski sustav, ali i najveći rizik za razvoj alergijske reakcije. (JAMES 2004)

HES (6% ili 10% HAES)

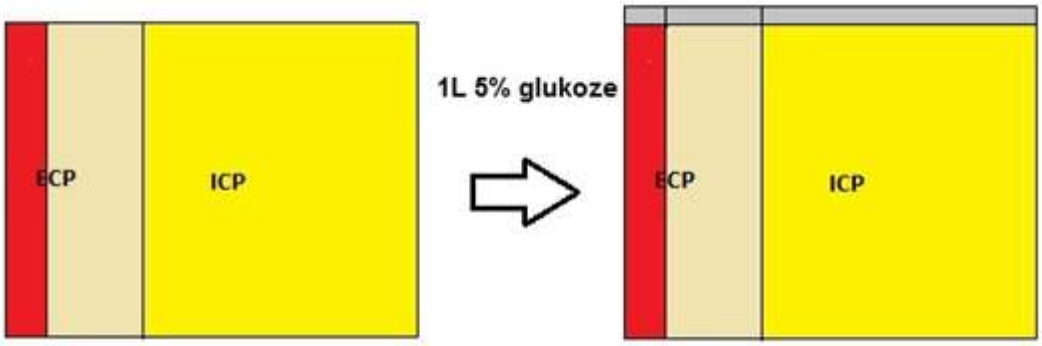
Hidroksietilni škrob je najčešće korišten sintetički koloid, posebice u Europi. Proizveden je supstitucijom hidroksietila na amilopektin, koji je dobiven iz sirutke, kukuruza ili rajčice. Visoki stupanj supstitucije na molekule glukoze štiti od hidrolize nespecifičnom amilazom koja se nalazi u krvi, što produžuje intravaskularno

povećanje volumena. Ovaj postupak također povećava mogućnost akumuliranja HES-a u retikuloendotelnim tkivima, kao što su koža, jetra i bubreg. Akumulacijom u koži uzokuje svrbež. Zbog mogućnosti akumulacije u tkivima, preporučene maksimalne dnevne doze HES-a su 33-55 ml/kg tjelesne težine na dan.

Primjena HES-a visoke molekularne težine je povezano s promjenama u koagulaciji, stoga su danas u upotrebi HES otopine smanjenje koncentracije (6%), molekularne mase od 130 kD te omjera molarne supstitucije od 0,38-0,45. Molarnu supstituciju definiramo kao broj hidroksietilnih skupina podijeljenih po broju jedinica glukoze. (MYBURGH & MYTHEN 2013) Visoko je učinkovit kao plazma ekspander, čak i do 12-24 sata nakon primjene infuzije te je jeftiniji od albumina. (JUKIĆ et al, 2013)

Zašto 5% glukoza nije plazmaekspander?

Primjenom infuzije 5% glukoze doći će do podjednake raspodjele volumena između intra i ekstravaskularnog prostora. Nakon što smo infundirali glukozu u intravaskularni prostor, molekule glukoze mogu slobodno prolaziti kroz membrane i ulaziti u stanični i izvanstanični prostor. Kako molekule glukoze ulaze u pojedine odjeljke, one za sobom povlače i molekule vode, te nakon pola sata u cirkulaciji ostane samo 1/10 infundirane količine. Upravo zbog te jednakomjerne raspodjele u sve prostore, 5% glukoza nije dobra otopina za povećanje cirkulirajućeg volumena.



Slika 4. Infuzija 5% otopine glukoze

Učinak infundiranog volumena na ekspanziju plazme

Infundirani volumen (ml)	Vrsta tekućine	Ekspanzija plazme (ml)
1000	5% glukoza	100
1000	Ringer-laktat	250
250	7,5% hipertonična otopina NaCl	1000
500	5% albumini	375
100	25% albumini	450
500	Hidroksietil škrob	500

Tablica 2.

PREPORUKE ZA NADOKNADU VOLUMENA

Kamen temeljac u liječenju pacijenata u šoku je primjena intravenske tekućine. (MARIK 2011) Koliko god to izgledalo jednostavno, zapravo se radi o pitanju koje se postavlja dugi niz godina, i koje se uglavnom do sada provodi na empirijskom znanju. To pitanje je koliko, kada i koju tekućinu primijeniti za nadoknadu volumena. Brojna istraživanja su dokazala da ni premalo, a ni previše tekućine ne dovodi do pozitivnog učinka. Tako je dokazano da infuzija premalo tekućine može dovesti do hipoperfuzije tkiva i pogoršati disfunkciju organa. Također, primjena prevelike količine tekućine usporava prijenos kisika te je povezana s lošijim ishodom pacijentova stanja. Preentuzijastična nadoknada volumena također je povezana s učestalijim komplikacijama, produljenim boravkom pacijenata u JIL-u, produljenim bolničkim liječenjem i povećanom smrtnosti. (MARIK 2011)

Posljednji podaci istraživanja pokazuju da rana agresivna nadoknada volumena kod pacijenata u JIL-u može spriječiti i/ili usporiti hipoksiju tkiva, zatajenje organa, postoperacijske komplikacije te da poboljšava preživljavanje. (MARIK 2011)

Dakle, izbor tekućine, vrijeme primjene i doza intravenske tekućine treba biti odabrana pažljivo, kao što je s primjenom bilo kojeg intravenskog lijeka, s ciljem maksimizacije učinkovitosti i minimizacije ijatrogene toksičnosti. (MYBURGH & MYTHEN 2013)

NOVE SMJENICE IZ 2013.

U veljači 2013. godine, "Surviving Sepsis Campaign" izdaje nove smjernice za liječenje teške sepse i stanje šoka :

- Kristaloidi su tekućine izbora za nadoknadu volumena u stanju teške sepse i u stanju šoka.
- Ukoliko se ne primijene kristaloidi u stanju teške sepse ili u stanju šoka, primjenjuje se HES.
- Kada pacijentu treba pozamašna količina kristaloida, preporuča se davanje albumina za nadoknadu volumena.
- Kod pacijenata sa sepsom uzrokovanom hipoperfuzijom organa, te suspektnom hipovolemijom, treba osigurati minimalno 30 ml/kg kristaloida.
- Nadoknada cirkulirajućeg volumena se treba provoditi sve dok ne postignemo hemodinamski napredak po dinamičkim (provjera tlaka, pulsa...) i statičkim (arterijski tlak, otkucaji srca...) parametrima.

ŠTO KAŽU NAJNOVIJA ISTRAŽIVANJA ?

Rasprava o primjeni koloida i kristaloida traje već desetljećima. Prije se smatralo kako primjena tekućine za nadoknadu volumena ne može imati štetne posljedice za organizam, niti dovesti do povećanja mortaliteta i morbiditeta. (PHILLIPS et al., 2013.) Nisu se provodila praćenja hemodinamskih indeksa, nije bila razvijena svijest o tome kako je vrlo bitno i vrijeme, sastav, te količina tekućine koja će se dati pacijentu. (BARTELS et al., 2013.) Danas se zna mnogo više, zahvaljujući mnogobrojnim istraživanjima koja su provedena unazad nekoliko godina. (PHILLIPS et al., 2013.) Na temelju SAFE istraživanja, primjena albumina i kristaloida ima jednak učinak na smrtnost pacijenata u JIL-u, s iznimkom pacijenata sa ozljedama mozga. To istraživanje ukazuje kako bi terapija trebala biti usmjerena za poboljšanje udarnog volumena, preloada, što bi imalo bolji klinički ishod. Također istraživanje govori o procjeni hemodinamskih indeksa putem neinvazinih metoda kako bismo mogli izabrati pravu tekućinu. (BARTELS et al., 2013.) VISEP istraživanja kao zaključak donose da HES povećava rizik akutne ozljede bubrega i povećava potrebu za dodatnim liječenjem bubrega. Istraživanje je to dokazalo u pacijenata sa sepsom te na općoj populaciji. Meta-analiza SAFE i VISEP istraživanja dokazuje povezanost između sastava tekućine i kliničkog ishoda u pojedinim grupama u pacijenata koji borave u JIL-u. Zatim nam dolazi CHEST istraživanje, koje je dobro provedena, slijepa, randomizirana studija. Njezin cilj je bio mortalitet unutar 90 dana od ozljede. Oni također dolaze do zaključka kako HES treba izbjegavati u stanju sepse i u pacijenata u JIL-u zbog povećanog rizika za oštećenje bubrežne funkcije. (PHILLIPS et al., 2013.) Meta-analiza iz 2014.godine, provedena na 10 istraživanja, 4624 pacijenta, zaključuje kako je primjena HES-a povezana s povećanom smrtnosti ne unutar 28 dana, nego unutar 90 dana. Pronašli su povezanost i s povećanom

incidencijom akutne bubrežne ozljede, povećanom potrebom naknadnog liječenja bubrežne funkcije, te povećanom potrebom za transfuzijom eritrocita, ali ne i s potrebom primjene svježe smrznute plazme. Za razliku od HES-a, kristaloidi se mogu primjenjivati bez povezati sa posljedicama koje su vezane uz HES. (NETO et al., 2014.)

ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću na pomoći, savjetima i uloženom trudu i vremenu u izradi ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i zaručniku na bezuvjetnoj pomoći, razumijevanju i podršci tijekom cijelog mog školovanja.

LITERATURA

1. Alphonsus C., Rodseth RN., 2014, The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier , Anaesthesia 2014 Apr 28. doi: 10.1111/anae.12661
2. Assuncao M.S.C., Esposito D.C., Manetta J.A., Neto A.S., Peireira V.G.M., Schultz M.J., Veelo D.P., 2014, Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: A systematic review and meta-analysis of the literature, Journal of Critical Care 29 (2014) 185.e1–185.e7
3. Bartels K., Gan T.J. and Thiele R.H. , 2013, Rational fl uid management in today's ICU practice ,Critical Care 2013, 17(Suppl 1):S6
4. Capillary Fluid Exchange - Regulation, Functions, and Pathology ,Joshua Scallan, Virgina H. Huxley, and Ronald J. Korthuis. University of Missouri-Columbia, Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
5. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i suradnici, Patofiziologija, Knjiga prva, šesto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2005., str. 521-534.
6. Gašparović V., Husedžinović I., Jukić M., Majerić Kogler V., Perić M., Žunić J., Intenzivna medicina, Medicinska naklada, Zagreb 2008. Str. 530-550.
7. Gomez H., Kaynar A.M., Kellum J., Phillips D.P., 2013, Crystalloids vs. Colloids: KO at the twelfth round? , Critical Care 2013, 17:319
8. Guyton i Hall, Medicinska fiziologija, jedanaesto izdanje, U: Kukolja taradi S., Andresa I., Medicinska naklada, Zagreb 2006. U: ,str. 161-170, 184-190, 291-295,
9. http://www.cardionet.hr/casopis/clanci/HitnaMedicina/volume1/stran20.asp
10. http://www.survivingsepsis.org

11. Husedžinović I., Jukić M., Kvolik S., Majerić-Kogler V., Perić M., Žunić J., Klinička anesteziologija, drugo,izmijenjeno i dupunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2003. Str. 290-298.
12. James M., Volume expanders: crystalloid vs. plasma colloids vs. synthetic colloids, ISBT Science Series (2006) 1, 52–58
13. Karadža V., Majerić-Kogler V., Perić M., Popović Lj., Šakić K., Vegar-Brezović V. Klinička anesteziologija i reanimatologija, Zagreb 2004. U: Majerić-Kogler V., Karadža V. , str. 160-165.
14. Karakala N1, Raghunathan K, Shaw AD., Intravenous fluids in sepsis: what to use and what to avoid, Curr Opin Crit Care. 2013 Dec;19(6):537-43.
15. Kolářová H., Ambrůzová B., Švihálková Šindlerová L., Klinke A. and Kubala L., 2014 Modulation of Endothelial Glycocalyx Structure under Inflammatory Conditions, Mediators of Inflammation 2014:694312
16. Medescape
17. Marik P., Monnet X., Teboul J.L., 2011, Hemodynamic parameters to guide fluid therapy, Annals of Intensive Care, 1:1
18. Myburgh J.A., Mythen M.G., 2013, Resuscitation Fluids, N Engl J Med 2013;369:1243-51
19. Ovid; Critical care medicine
20. Roberts I, Ker K., Perel P., 2013, Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients, The Cochrane Library, Issue 2

ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime:	Jelena
Prezime:	Vresk
Datum i mjesto rođenja:	01. prosinca 1989. u Varaždinu
Adresa:	Žarovnica 64B, 42250 Lepoglava

OBRAZOVANJE

2008. – 2014.	Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb
2004. – 2008.	Srednja škola Ivanec, smjer Opća gimnazija
1996. – 2004.	Osnovna škola Ivana Rangera Kamenica

ZNANJA I VJEŠTINE

Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja pohađala sam 5 godina Osnovnu glazbenu školu u Lepoglavi za klavir, bila sudionik školskih, općinskih i županijskih natjecanja iz kemije i matematike. U srednjoj školi sam nastavila sudjelovati na natjecanjima iz matematike i kemije te dodatno iz biologije te osvojila 1. mjesto iz biologije na županijskom natjecanju. Na fakultetu sam član pedijatrijske sekcije od druge godine fakulteta i završila sam tečaj znakovnog jezika. Odlično se služim engleskim jezikom u govoru i pismu, te imam osnovno znanje njemačkog jezika.