

Medicinski fakultet, Novi Sad
Klinički centar, Novi Sad
Institut za hirurgiju
Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju

Pregledni članak
Review article
UDK 616-001-008.6-084

PREVENCIJA SINDROMA MULTIPLE ORGANSKE DISFUNKCIJE TEŠKO TRAUMATIZOVANIH PACIJENATA - SAVREMENI PRISTUP

PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME FOLLOWING SEVERE TRAUMA - A CURRENT APPROACH

Miroslava PJEVIĆ

Sažetak - Sindrom multiple organske disfunkcije posle traume jeste teška sistemska komplikacija, odgovorna za 50-90% smrtnih ishoda. Predisponirajući faktori za nastanak posttraumatskog sindroma multiple organske disfunkcije su: hipovolemični šok, masivna nadoknada volumena, vreme trajanja resuscitacije pre hospitalizacije, sistemski inflamatorni odgovor, infekcija, sepsa. Stanje imunološkog, metaboličkog sistema i genetski faktori "zatečeni" kod pacijenata, mogu imati važnu ulogu u nastanku i ishodu ovog sindroma. Tkivna hipoksija i "kiseonički dug" glavni su patofiziološki faktori, koji u teško traumatizovanog određuju razvoj multiple organske disfunkcije. Prioritetan zadatak u prevenciji sindroma jeste prevencija tkivne hipoksije. Za rano otkrivanje i tretman hipoksije tkiva preduzimaju se intenzivne i energične mere monitoringa tkivne oksigenacije i terapije tkivne hipoksije. Monitoring adekvatnosti tkivne oksigenacije, pored kliničke procene pacijenta, obuhvata i merenja: dotok kiseonika do alveola, oksigenaciju arterijske krvi, dotok kiseonika do tkiva, utilizaciju kiseonika, oksigenaciju mešane venske krvi, serumski laktat, regionalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida i pH. U cilju održavanja tkivne oksigenacije, sprovodi se resuscitacija dotoka kiseonika tkivima: povećanjem inspiratorne koncentracije kiseonika, nadoknadom cirkulatornog volumena, optimizacijom kiseoničnog kapaciteta krvi, primenom inotropnih i vazoaktivnih lekova. Rana enteralna nutriticija, profilaksa antibioticima, analgezija, sedacija i drugi terapijski modaliteti doprinose sposobnosti pacijenta da preživi i smanji učestalost ove sistemske komplikacije.

Cljučne reči: Multipla organska disfunkcija + prevencija i kontrola + mortalitet + komplikacije; Rane i povrede

Do sedamdesetih godina XX veka povređeni pacijenti su zbog hipovolemičnog šoka ili respiratorne insuficijencije umirali posle nekoliko minuta ili časova od intrahospitalnog prijema. Sedamdesetih i ranih osamdesetih, povređeni su najčešće preživljavali inicijalni period, a umirali kasnije zbog akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Danas, povređeni, kod kojih se razvije ARDS, ređe umiru zbog respiratorne insuficijencije, ali uprkos dobrom poznavanju patofizioloških zbivanja, tehnološkog progresa i primene savremenih terapijskih metoda, umiru zbog sindroma multiple organske disfunkcije (MODS). MODS posle traume odgovoran je za 50-90% smrtnih ishoda. Predisponirajući faktori za razvoj posttraumatskog MODS-a jesu: hipovolemični šok, masivna nadoknada volumena i vreme trajanja resuscitacije pre hospitalizacije, sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), infekcija, sepsa. Pored toga, stanje imunološkog, metaboličkog sistema i genetskih faktora "zatečenih" kod pacijenata u momentu nastupanja teške povrede, mogu imati ključnu ulogu u nastanku sistemskih komplikacija i ishodu [1].

Tkivna hipoksija i "kiseonički dug" glavni su patofiziološki faktori, koji određuju razvoj multiple organske disfunkcije u teško povređenih pacijenata. Tkivna hipoksija nastaje kao rezultat poremećenog odnosa varijabli transporta kiseonika: dotoka O_2

(DO_2) tkivima i utilizacije O_2 od tkiva (VO_2) i razvoja tkivnog kiseoničnog deficita, koji prate anaeobni metabolizam i povećana produkcija laktata.

Prevencija tkivne hipoksije jeste prioritetni zadatak u prevenciji sindroma multiple organske disfunkcije. Preduzimaju se intenzivne i energične mere monitoringa tkivne oksigenacije i terapije tkivne hipoksije, prehospitalno, hospitalno, za vreme operativnog zahvata i tokom postoperativnog perioda. Poboljšanje sistemske hemodinamike, popravljjanje parametara transporta kiseonika i nekih regionalnih parametara krajnji su ciljevi ovih mera.

Monitoring adekvatnosti tkivne oksigenacije

Nedostaju metode za direktnu procenu adekvatnosti tkivne oksigenacije i perfuzije unutar pojedinih organa ili tkiva [2]. Indirektna procena tkivne oksigenacije i potencijalne tkivne hipoksije bazira, uglavnom na merenju aspekata celokupnog telesnog transporta kiseonika, a to su: klinička procena pacijenta (znaci cirkulatorne ili respiratorne insuficijencije), dotok O_2 do alveola, oksigenacija arterijske krvi, dotok O_2 do tkiva (DO_2), iskoristljivost O_2 (VO_2), oksigenacija mešane venske krvi, serumski laktat, procena regionalnih PCO_2 ili pH.

Skraćenice

ARDS	- akutni respiratorni distress sindrom
MODS	- sindrom multiple organske disfunkcije
SIRS	- sindrom sistemskog inflamatornog odgovora
DO ₂	- dotok O ₂ do tkiva
VO ₂	- iskoristljivost O ₂
PCO ₂	- parcijalni pritisak CO ₂
CO	- minutni volumen srca
CI	- srčani indeks
pHi	- intramukozalni gastrični pH
CPAP	- kontinuisani pozitivni pritisak (pri mehaničkoj ventilaciji)
PEEP	- pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma (pri mehaničkoj ventilaciji)
IRV	- inverzna ventilacija pluća
PSV	- pritiskom potpomognuta ventilacija pluća
COP	- koloidno-osmotski pritisak
SV	- sistolni volumen
MAP	- srednji arterijski pritisak
SVR	- sistemska vaskularna rezistencija
c-AMP	- ciklični-adenozin monofosfat
NO	- azot monoksid
Hgb	- hemoglobin
SDD	- selektivna digestivna dekontaminacija
NSAID	- nesteroidno-antiinflamatorni lekovi

Terapijski principi

Preživljavanje teško povređenog zavisi umnogome od inicijalne, prehospitalne resuscitacije. Mere napredne, hospitalne intenzivne terapije ne mogu kompenzovati insuficijentnu inicijalnu resuscitaciju, kao što ni mere intenzivnog, uznapredovalog monitoringa ne mogu zameniti pažljivu i ponavljaju kliničku evaluaciju pacijenta.

Hemodinamička optimizacija za održavanje perfuzije i tkivne oksigenacije od primarnog je značaja. Nutriciona potpora, profilaksa antibioticima kada postoji indikacija, analgezija, sedacija i drugi terapijski modaliteti, doprinose sposobnosti pacijenta da preživi traumatu i smanji rizik od komplikacija.

Resuscitacija transporta kiseonika**Dotok kiseonika tkivima (DO₂)**

Obezbeđenje dotoka kiseonika tkivima predstavlja najznačajniju ranu terapijsku meru kod teško povređenog, jer smanjenje dotoka kiseonika dovodi do blokade intracelularnog metabolizma i sekundarne disfunkcije organa i organskih sistema. Dotok O₂ tkivima zavisi od količine kiseonika koji dospeva u pluća, adekvatne difuzije na alveolokapilarnoj membrani, protoka krvi kroz tkivo i kiseoničkog kapaciteta krvi. Preuzimanje kiseonika od tkiva (VO₂) nezavisno je od dotoka kiseonika, sve dok minutni volumen srca (CO) i DO₂ ne padnu do kritičnih vrednosti, kad je gradijent za difuziju O₂ iz kapilara u ćelije nedovoljan, a korišćenje kiseonika (VO₂)

postaje zavisno od DO₂. Kada DO₂ postane ograničavajući za VO₂, onda to predstavlja početak tkivne hipoksije i kiseoničkog duga. U cilju prevazilaženja kiseoničkog duga, optimalna terapija treba da obezbedi ne, postizanje normalnih vrednosti DO₂, već "supranormalno" povećanje, kako bi se popravilo preuzimanje kiseonika od tkiva. Osamdesetih godina, studija Shoemakera i saradnika [3] preporučila je strategiju "ciljane" terapije: povećanje srčanog indeksa (CI) i dotoka kiseonika tkivima (DO₂) na "supranormalne" vrednosti (CI >4,5 l/min/m²; DO₂ >600 ml/min/m²) [4,5,6]. Ovim pristupom, smanjen je mortalitet u pacijenata sa teškom traumom [7,8,9] ARDS-om [10], septičkim šokom [11]. Ovaj terapijski cilj postiže se nadoknadom cirkulatornog volumena, a u nekim slučajevima i primenom lekova sa inotropnim i vazoaaktivnim efektima. Studija Durhama i saradnika (1996) [12] utvrđuje da su pacijenti, koji su ostvarivanje ovog terapijskog cilja postigli samo intravenskim rastvorima, bili mlađi i imali manji mortalitet od onih koji su zahtevali inotrope u terapiji. Rezultati novijih studija o ishodu lečenja traumatizovanih u kojima su terapijski cilj bile "supranormalne" vrednosti CI, DO₂ i VO₂, kontroverzni su i pokazuju nesigurno povećanje preživljavanja [6] ili značajno manji mortalitet [9]. Konsenzus evropskih eksperata (1996), smatra da pokušaji povećanja transporta kiseonika u svih kritično obolelih i traumatizovanih, nisu garancija za veće preživljavanje i da nije poželjno po svaku cenu podizati DO₂, tj. VO₂ na "supranormalne" vrednosti. Suština je u vremenu trajanja adekvatne resuscitacije (*timing* terapija) u kojem je postignuta normalna hemodinamika [13,14].

U proceni adekvatnosti resuscitacije sve više se preporučuju manje invazivne metode. Tako intramukozalni gastrični pH (pHi) putem gastrične pHi tonometrije kod traumatizovanih pacijenata, prema nekim, ima veću vrednost, nego merenje parametara transporta kiseonika, primenom pulmonalnog arterijskog katetera ili merenje koncentracije laktata u arterijskoj krvi [15].

Dotok kiseonika tkivima (DO₂) povećava se: povećanjem inspiratorne koncentracije kiseonika (oksigenoterapija i mehanička ventilacija), nadoknadom cirkulatornog volumena, optimizacijom kapaciteta krvi za prenos kiseonika, primenom inotropnih i vazoaaktivnih lekova.

Oksigenoterapija i mehanička ventilacija

U prehospitalnoj i hospitalnoj fazi resuscitacije teško povređenog hipoksija se sprečava održavanjem disajnog puta, oksigenoterapijom i mehaničkom ventilacijom. Kao posledica teške traume, šoknog stanja i direktnog delovanja medijatora oštećuje se alveolokapilarna membrana i razvija akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). ARDS predstavlja samo

jednu komponentu MODS-a. Povećanje frakcije kiseonika u inspirijumu, olakšava njegovu difuziju i transport, a kontinuiran pozitivan pritisak u disajnim putevima (CPAP) povećava parcijalni pritisak kiseonika i smanjuje potrebu za većim koncentracijama, koje imaju i toksična dejstva. Povećan pritisak na kraju ekspirijuma (PEEP), (5 -10 cm H₂O) i mali disajni volumen (5-8 ml/kg) otvaraju kolabirane alveole, sprečavaju preteranu distenziju pluća (barotraumu) i minimiziraju efekte na cirkulaciju. Ukoliko se kontinuirano pozitivnim pritiskom ne postigne zadovoljavajuća razmena gasova, primenjuje se okretanje pacijenta u potrbušni položaj i inverzna ventilacija pluća (IRV), pri kojoj je odnos trajanja inspirijuma prema ekspirijumu 1:1 ili 2:1 do 3:1. Dugotrajna IRV ne može obezbediti adekvatnu eliminaciju ugljen-dioksida zbog skraćenog ekspirijuma. Kada pacijent postane stabilan, može se primeniti ventilacija potpomognuta pritiskom (PSV) sa postepenim smanjivanjem pozitivnog pritiska i odvikavanjem od mehaničke ventilacije. Najnoviji terapijski postupak u lečenju ARDS-a je insuflacija malih koncentracija azotnog oksida kroz inspiracionu liniju ventilatora.

Nadoknada cirkulatornog volumena

Održavanje perfuzije blagovremenom i adekvatnom nadoknadom izgubljenog cirkulišućeg volumena jeste druga komponenta resuscitacije dotoka kiseonika tkivima. Oдавно postoji dilema koji rastvori su u nadoknadi intravaskularnog volumena efikasniji. Najprihvatljiviji stav je da za brzu nadoknadu treba davati i kristaloide i koloide.

Kristaloidni rastvori. Kristaloide dati u većoj količini smanjuju onkotski pritisak plazme, a kraće zadržavanje u intravaskularnom prostoru dovodi do postresuscitacione hipotenzije. Snižen onkotski pritisak, tj. poremećen balans između onkotskog i plućnog kapilarnog pritiska, povećava volumen intersticijske tečnosti, a intersticijski edem pluća pogoršava tkivnu oksigenaciju. Natrijum je glavna komponenta 0,9% NaCl rastvora, kao i drugih elektrolitnih rastvora, te distribucija natrijuma određuje distribuciju infundiranog rastvora. Natrijum je prvenstveno kation ekstracelularnog prostora, a 80% ekstracelularnog prostora je ekstravaskularan. Otuda će se infundovani natrijum primarno zadržati ne u vaskularnom, već u intersticijskom prostoru. Samo 20% volumena infundovanog rastvora NaCl, ostaje intravaskularno. Laktirani Ringerov rastvor (RL) jeste balansirani elektrolitni rastvor, koji kad je infundovan, ostaje ekstracelularno. Primenjuje se kao inicijalni rastvor u nadoknadi volumena. Ovakvom nadoknadom, tkivna perfuzija se obezbeđuje za period od nekoliko sati, ukoliko hematokrit nije niži od 30%. Od infundovanog volumena, 25% ostaje intravaskularno, a ostatak ekstravaskularno. Nadoknada izgubljenog volu-

mena krvi sa RL-om zahteva 3-4 puta veći volumen rastvora (pravilo 3:1). Rastvor 5% dekstroze nije efikasan za nadoknadu volumena, jer slobodno difunduje po čitavoj telesnoj tečnosti. Manje od 10% infundiranog volumena zadržava se u intravaskularnom, a najveći deo u intracelularnom prostoru. Porast ćelijskog volumena dovodi do bubrenja ćelija i oštećenja ćelijskih funkcija.

Koloidni rastvori. Koloidi dovode do povećanja COP plazme i brze ekspanzije intravaskularnog volumena. Zbog veće molekulske težine, sporije napuštaju intravaskularni prostor, a povećavajući COP plazme, povlače vodu iz drugih prostora u intravaskularni prostor i tako efikasnije od kristaloide, povećavaju minutni volumen srca i parametre transporta kiseonika. Efikasnost nadoknade koloidnim rastvorima zavisi od intaktnosti kapilarne membrane. U stanjima kada postoji povećana kapilarna permeabilnost, COP rastvora nema svoju ulogu, te njihovo ordiniranje dovodi do napuštanja intravaskularnog prostora i nakupljanja u intersticijumu, formirajući edem.

Humani albumin - albumin je odgovoran za oko 80% COP plazme. Rastvor 5% albumina ima COP od 20 mmHg, koji je ekvivalentan koloidno-osmotском pritisku plazme. Infuzija 5% albumina nadoknađuje veći volumen krvi od infundovanog volumena, a efektivni poluživot je oko 15 sati. Albumin je efikasan, ali skup volumenski ekspander. Infuzija velikog volumena može dovesti do dilucione koagulopatije.

Sintetski koloidi su jeftini, a u odnosu na RL, ovi rastvori omogućavaju nadoknadu izgubljenog volumena krvi manjim volumenom rastvora (pravilo 1:1). Nedostaci primene ovih rastvora mogućnost su pojave anafilaktičke reakcije, dilucija sa smanjenjem kiseoničkog kapaciteta i smanjenjem svih faktora koagulacije i broja trombocita. Dekstrani (skrob) jesu polisaharidni rastvori. Njihova primena za nadoknadu volumena danas je mnogo ređa i praktično pripada prošlosti. Učestalost anafilaktičke reakcije i tendencija ka krvarenju su izraženi. *Dextran 70* je 6% rastvor koji izgubljeni volumen krvi nadoknađuje ordiniranjem jednakog volumena rastvora. Želatinini (*Haemaccel*) jesu životinjskog porekla.

Gubitak volumena krvi nadoknađuju jednakim ili nešto manjim volumenom rastvora. Zbog male molekulske težine (35.000-40.000) imaju kratak poluživot od oko 2,5 sata. Doza je 10-15 ml/kg. Alergijske reakcije su lakšeg tipa. Štirak, Hetastarch (*Hydroxyethylstarch*, HES), 6% rastvor, plazma ekspander proizveden kao jeftinija alternativa albuminu. Molekulska težina je oko 450 000, a COP rastvora 30 mmHg. Gubitak krvi nadoknađuje se brzo i sa jednakim volumenom. Ima duži poluživot od albumina i oko 50% efekta perzistira i nakon 24 sata.

Uobičajena doza je 10-15 ml/kg. Porast serumskih amilaza je normalan odgovor pri razgradnji HES-a i ne ukazuje na pankreatitis, a može se registrovati i do 5 dana. Poremećaj koagulacije nije klinički značajan, a odnosi se na sniženje faktora VIII. Alergijske reakcije su blage ili umerene. Zbog deponovanja HES-a u koži i nervnom tkivu kod oko 20% pacijenata pojavljuje se pruritus koji može trajati nedeljama.

Kristaloidno-koloidni rastvori

Hiperosmotski - hiperonkotski rastvori (7,5% NaCl/6% Dekstran 70), neki autori su potvrdili uspešnost brze i efikasne resuscitacije hemoragičnog šoka primenom malog volumena (4-5ml/kg) (*small volumen resuscitation*) hiperosmotskog-hiperonkotskog rastvora, koji porastom ekstracelularnog osmotskog i onkotskog pritiska povlači vodu iz intracelularnog u ekstracelularni prostor. Ova brza redistribucija tečnosti povećava minutni volumen srca i arterijski krvni pritisak. Pored brze nadoknade volumena, rastvor pokazuje i pozitivan inotropni efekat. Indikovani su, pre svega, u ranoj, prehospitalnoj fazi cirkulatorne resuscitacije kod politraumatizovanih [16] sa dominantnom povredom glave [17], ili intraoperativno, za brzo, popravljavanje hemodinamičkih parametara i DO_2 [19]. Rutinska primena ovog rastvora, prihvaćena je za sada samo u nekoliko zemalja Evrope i sveta.

Medikamentozna potpora cirkulacije

Ako se posle nadoknade volumena arterijski krvni pritisak i minutni volumen srca ne popravljaju, potrebna je primena lekova sa pozitivnim inotropnim i vazodilatornim delovanjem. Za povećanje kontraktilnosti miokarda najčešće se koristi dopamin, dobutamin i dopeksamin, a adrenalin i noradrenalin, kao vazokonstriktori. Primena ovih medikamenata nalaže neophodnost invazivnog hemodinamičkog monitoringa, uz stalni medicinski nadzor. Praćenje arterijskog krvnog pritiska kao jedinog parametra je nedovoljno, jer se srednji arterijski krvni pritisak (MAP) može održavati i pri smanjenju CI, DO_2 , VO_2 .

Dobutamin je β -receptor agonista sa snažnim inotropnim delovanjem, koje se koristi u terapiji srčane insuficijencije. Dovodi i do refleksne periferne vazodilatacije. Indikovani su kod pacijenata sa niskim CO bez hipotenzije, u dozi 2,5 do 10 $\mu\text{g/kg/min}$ (indikacija: nizak CO/visok SVR).

Dopamin je α , β i dopaminergični receptorski agonista. Dat u malim dozama (1-2 $\mu\text{g/kg/min}$) pokazuje selektivni efekat na dopaminergične receptore popravljajući bubrežnu perfuziju, glomerularnu filtraciju i diurezu. Ovo je značajan terapijski efekat kod traumatizovanih pacijenata. Zbog α -adrenergične stimulacije (10 $\mu\text{g/kg/min}$ >), kod žestokih hipotenzija (niska SVR) dovodi do periferne vazokon-

strikcije. I pored α -agonističkog dejstva (2-10 $\mu\text{g/kg/min}$) i povećanja CO, dopamin nije superiorniji u odnosu na druge inotropne lekove. Upoređujući delovanje dobutamina sa dopaminom, mnoge kliničke studije, kod hirurških pacijenata, nalaze minimalne razlike u hemodinamičkim efektima između ova dva leka. Kombinacijom dobutamina i dopamina, povećava se MAP, CO i VO_2 , smanjuje SVR, a povećava koronarni krvni pritisak i miokardni VO_2 . Kontinuirana infuzija dopamina i dobutamina, duža od 72 sata, dovodi do pojave tolerancije na oba leka [20].

Dopeksamin je uglavnom β_2 i dopaminergični stimulator, a nema alfa adrenergičke efekte. Povećava CO i krvni protok kroz bubrege. Značajno popravlja DO_2 i može u ovom smislu biti lek izbora u intenzivnoj terapiji [7,21,22,23]. U dobro dokumentovanim studijama, nađen je niži mortalitet u pacijenata koji su dobijali dopeksamin, što se objašnjava ne samo značajnim povećanjem DO_2 , već i anti-inflamatornim svojstvima [24]. Upoređivanje efekata dopeksamina i dobutamina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom [25], pokazuje da oba leka imaju sličan inicijalni efekat na srčanu frekvencu, udarni volumen srca i MAP. Kod većine pacijenata, koji su dobili dopeksamin, međutim, razvila se tahikardija, koja je i pored redukcije doze leka, zahtevala tretman sa beta blokatorom.

U studiji Butterwortha i saradnika (1992) [26] nađeno je da adrenalin u poređenju sa dobutaminom povećava SV bez značajnog hronotropnog efekta. Pri izboru inotropnih lekova važno je znati da dobutamin povećava srčanu frekvencu, više nego dopamin i da se u praksi nijedan od novijih inotropa nije pokazao superiornijim od adrenalina [27].

Izoprenalin je β -agonista sa predominantnim β_2 adrenergičkim efektima. Ima izrazito hronotropno dejstvo, snižava SVR, ali slabiji inotropni efekat. Koristan je u konverziji srčanog bloka u sinusni ritam, tretmanu plućne hipertenzije, ali zbog pratećeg hipotenzivnog dejstva NO je bolji izbor. Prateća tahikardija, aritmija i povećan miokardni VO_2 ograničavaju njegovu širu upotrebu.

Neadrenergički, c-AMP nezavisni lekovi sa inotropnim delovanjem, u teško traumatizovanih, manje se koriste. Digoksin značajno usporava A-V sprovođenje, a umeren je inotrop. Klinička iskustva sa primenom digoksina kod ovih pacijenata, nisu dala zadovoljavajuće rezultate. Korišćenje preparata kalcijumovih soli (CaCl_2) zasniva se na saznanju da jon kalcijum igra značajnu ulogu u povećanju kontraktilnosti miokarda i formiranju impulsa. Novije hemodinamske studije [28,29] pokazuju da CaCl_2 povećava MAP, ali ne i CI. CaCl_2 se koristi za povećanje SVR, kod hipokalcemije, hiperkalijemije, predoziranja blokatorima kalcijumovih kanala, a ne kao inotropni lek.

Fosfodiesterazni inhibitori (amrinon, milrinon, enoksimon), kao inotropi, nemaju značajno mesto kod traumatizovanih zbog dugog poluživota i vazodilatatornih efekata. U poređenju sa adrenalinom, amrinon pokazuje slično povećanje CO, ali je manje efikasan u podizanju MAP.

Noradrenalin je najsnažniji vazokonstriktor (α -efekt). Indikovani su kod teške hipotenzije sa niskom SVR. Kontraindikovani su kod pacijenata sa slabom ventrikularnom funkcijom, jer podizanje *afterload* može uzrokovati popuštanje srca. Početne doze noradrenalina su 1-2 $\mu\text{g/kg/min}$, a dalje se titrira prema željenim efektima. U praksi je potrebno izbegavati čiste alfa agoniste, jer oni povećavaju arterijski krvni pritisak, a ne i protok. Preferira se kombinovana primena α i β agonista. Još 1989. godine, Edwards i saradnici [30] su preporučili kombinaciju dobutamina i noradrenalina u kontinuiranoj infuziji kada je SVR bila manja od 1100 $\text{dyn} \times \text{sec/cm}^5$, a CI manji od 3,5 $\text{l/min} \times \text{m}^2$. Ukoliko efekti nisu zadovoljavajući, u terapiju se uvodi i dopamin.

Kiseonični kapacitet krvi

Na dotok kiseonika tkivima utiče i kiseonični kapacitet krvi. Kiseonični kapacitet krvi zavisi od vrednosti Hgb, odnosno hematokrita. Optimalna vrednost hematokrita za prenos kiseonika je 30-35%.

Antibiotska terapija

Nema sigurnih podataka koji pokazuju da rutinska profilaktička sistemska upotreba antibiotika u teško traumatizovanih smanjuje incidencu sepse ili MODS-a. S druge strane, rutinska neselektivna upotreba antibiotika širokog spektra, zbog svog uticaja na crevnu mikrofloru, može biti više štetna, nego korisna. Antibiotici širokog spektra uništavaju veoma osetljivu crevnu bakterijsku floru, uključujući i anaerobe, koji normalno sprečavaju kolonizaciju patogenih, rezistentnih Gram-negativnih bakterijskih sojeva na intestinalnoj mukozi. Otuda, politraumatizovani pacijenti, iako sa znacima sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), a bez lociranog fokusa infekcije, ne treba da dobijaju antibiotike. Odgovarajuće antibiotike i adekvatnu dozu treba ordinirati ciljano kada postoje ubedljivi klinički znaci infekcije i pozitivne bakteriološke analize. Aminoglikozidima treba dodati i drugi antibiotik na bazi rane bakteriološke kulture. Sa aminoglikozidima, najbolje se kombinuje cefalosporin I, II ili III generacije, jer daju pokrivenost većine aerobnih Gram-negativnih i Gram-pozitivnih mikroba. Ako postoji verovatnoća prisustva anaerobnih bakterija, klindamicin je antibiotik izbora. U kombinaciji sa aminoglikozidima, primena metronidazola sa aminoglikozidima je nezadovoljavajuća, jer ostavlja aerobne Gram-pozitivne mikrobe mnogo manje pokrivenim, nego sa klindamicinom. Mesta fokalnih infekcija potrebno je i hirurški obraditi (drenaže, ekscizije, debridmani i dr.)

Smatra se da "selektivna dekontaminacija digestivnog trakta" (SDD) može eliminisati Gram-negativne bakterije iz digestivnog trakta i smanjiti količinu endotoksina u crevnom sadržaju [31]. Ovim se sprečava kolonizacija proksimalnih delova digestivnog trakta i smanjuje translokacija i incidenca endotoksemije. Režim SDD, koji podrazumeva profilaktičko enteralno davanje antibiotika polimiksina E, tobramicina, amfotericina i intravensko ordiniranje cefotaksima u toku pet dana, smanjuje učestalost bakterijskih infekcija, ali ne i mortalitet.

Nutriciona potpora

Kod teško povredjenih, energetske potrebe su veće za 50-60%, nego u zdravih, uz veliki gubitak azota. Ukoliko se ne preduzmu mere rane nutritivne potpore, malnutricija može biti značajan faktor, koji doprinosi pogoršanju funkcija vitalnih organa, imunosupresije, nastanka infekcije i smanjene sposobnosti preživljavanja infekcije. Cirkulatorni šok praćen gastrointestinalnom hipoperfuzijom, hipoksijom i naknadnom reperfuzijom stvara "idealne" uslove za oštećenje crevne barijere i translokaciju endotoksina i bakterija u sistemsku cirkulaciju i nastanak sekundarnih infekcija [31]. Normalno funkcionisanje enterocita, delom je zavisno i od nutritivnih materija iz samog lumena creva. Rana enteralna nutritivna potpora preko nazogastrične sonde kod teško traumatizovanih i laparotomizovanih, može zbog usporenog pražnjenja želuca i usporene crevne peristaltike biti otežana. Sonda za ishranu postavlja se u proksimalni deo jejunuma ili distalni deo duodenuma što olakšava neposrednu enteralnu ishranu. Atrofija mukoze kod teško traumatizovanih, vidi se u proksimalnom jejunumu posle samo 5-7 dana totalne parenteralne ishrane [32]. Pravilan izbor enteralne nutritivne formule, smanjuje atrofiju intestinalne mukoze, smanjuje imunodepresiju, održava nutritivni status, poboljšava zarastanje rana, smanjuje incidencu sepse i mortalitet kod traumatizovanih [33,34].

Analgezija i sedacija

Analgezija i sedacija kod traumatizovanih neophodne su u cilju smanjivanja metaboličkog stresa, olakšanja mehaničke ventilacije, racionalnog korišćenja kiseonika i poboljšanja komfora pacijenta posle traume ili operacije [35]. Adekvatna analgezija i sedacija smanjuju potrošnju kiseonika za 10%, čime se kod traumatizovanih sa kompromitovanim hemodinamikom smanjuje potreba za povećanjem minutnog volumena srca. Favorizuje se kontinuirana epiduralna analgezija, jer sistemski opioidni analgetici, kombinovani sa sedativima (midazolam, propofol) u pacijenata na mehaničkoj ventilaciji usporavaju crevni motilitet i pražnjenje creva, te enteralnu nutritivnu čine nemogućom. Mešavina lokalnog anestetika i primena epiduralne analgezije (torakalne ili lumbalne) kontraindikovana je kod hipovolemije, povreda glave i kičmene moždine, poremećaja u koagulaciji. NSAID

analgetici (ketoprofen, ketorolak, diklofenak), inhibitori ciklooksigenaze i smanjenja produkcije prostaglandina, koriste se kod traumatizovanih u kratkom periodu davanja. Kontraindikacije za njihovu primenu su hipovolemija i hemoragija i zato se ne daju u prehospitalnoj fazi nestabilnih vitalnih funkcija.

Drugi terapijski modaliteti

Kortikosteroidi kao antiinflamatorni lekovi ne primenjuju se kod politraumatizovanih, osim kod povreda kičmene moždine. Inhibitori ciklooksigenaze (indometacin, ibuprofen) u malim dozama mogu poboljšati hemodinamički status. Prostaglandini mogu biti korisni za poboljšanje mikrocirkulacije zbog inhibicije aktivacije i agregacije trombocita. Inhibitori inflamatornih medijatora (TNF, interleukin-1, interleukin-6) mogu zaustaviti ili smanjiti sistemski inflamatorni odgovor (SIRS). Diltiazem, selektivni blokator kalcijum kanala, oporavlja apsorptivni kapacitet, creva i olakšava ranu enteralnu nutriciju [36]. Pentoksifilin, TNF inhibitor, u eksperimentalnim i kliničkim uslovima, pokazuje korisne respiratorne i hemodinamičke efekte i smanjuje gubitak telesne mase i mišićnih proteina [37,38,39]. Antagonisti endorfinskog sistema (nalokson) u hemoragičnom šoku mogu popraviti hipertenziju.

Zaključak

Prevenција nastanka tkivne hipoksije i kiseoničkog duga, patofizioloških faktora, koji determinišu nas-

tanak MODS-a, podrazumeva energičnu respiratornu i cirkulatornu resuscitaciju i monitoring tkivne oksigenacije na mestu povređivanja, u toku transporta i hospitalno za vreme operacije i tokom postoperativnog perioda.

Iako su adekvatna respiratorna i cirkulatorna potpora mere od vitalnog značaja za resuscitaciju transporta kiseonika, nije poželjno, strategijom "ciljane" terapije po svaku cenu povećavati dotok i utilizaciju kiseonika na "supranormalne" vrednosti.

Izbor vazoaktivnih i inotropnih lekova za optimizaciju hemodinamičkih parametara i parametara transporta kiseonika, nakon traume, može biti presudan za ishod. Nutriciona potpora, antibiotska profilaksa, analgezija, sedacija i drugi terapijski modaliteti, doprinose sposobnosti pacijenta da preživi traumu i smanjuju učestalost ove teške sistemske komplikacije.

Buduća istraživanja treba da budu fokusirana na zameni invazivnog hemodinamskog monitoringa sa neinvazivnim metodama procene. Sva merenja parametara transporta kiseonika a koncentracije serum laktata, parametara regionalne tonometrije, suplementarna su i ne mogu zameniti informacije dobijene pažljivom i često ponavljanom kliničkom evaluacijom pacijenta. Prognostički markeri neadekvatnosti tkivne oksigenacije, visoke specifičnosti i senzitivnosti, za sada nisu pronađeni.

Literatura

1. Hayes M. Perioperative optimisation of critically ill patients in relation to morbidity and mortality In: Drummond GB, ed. Refresher Course Book, 8th ESA Annual Meeting, Vienna, 2000 April 1-4; 2000:143-6.
2. Takala J. Assessment of tissue hypoxia In: Drummond GB, ed. Refresher Course Book, 8th ESA Annual Meeting, Vienna, 2000 April 1-4; 2000:57-60.
3. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors, cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982;10:398-403.
4. Levy HKB, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers S. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: A prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:830-8.
5. Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Wo CJ, Zwick C, Kram H, et al. Relationship between supranormal circulatory values, time delays and outcome in severely traumatized patients. *Crit Care Med* 1993;21:56-63.
6. Flemming A, Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Sufficool W, Kuvhengwha A, et al. Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg* 1992;127:1175-81.
7. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomised clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993;270:2699-707.
8. Berlaak JF, Abrams JH, Gilmour IJ. Preoperative optimisation of cardiovascular haemodynamics improve outcome in peripheral vascular surgery. *Ann Surg* 1991;214:289-97.
9. Bishop MH, Shoemaker EC, Appel PL, Meade P, Ordog GJ, Wasserberger J, et al. Prospective, randomised trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma* 1995;38:780-7.
10. Krachman S, Lodato R, Morice R, Gutierrez G, Dantzer D. Effects of dobutamine on oxygen transport and consumption in adult respiratory distress syndrome. *Int Care Med* 1994;20:130-7.
11. Tuchschmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
12. Durham RM, Neunaber RN, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE. The use of oxygen consumption and delivery as endpoints for resuscitation in critically ill patients. *J Trauma* 1996;41:32-40.

13. Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent? *Am J Respir and Crit Care Med* 1996;154:1573-8.
14. Heyland DK, Cook D, King D, Kernerman P, Brunbuisson C. Maximising oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996;24:517-24.
15. Ivatury RR, Simon RJ, Havriliak D, Garcia C, Greenbarg J, Stahl WM. Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: A prospective, randomised study. *J Trauma* 1995;39:128-36.
16. Wade C, Grady J, Kramer G. Efficacy of hypertonic saline dextran (HSD) in patients with traumatic hypotension: meta-analysis of individual patient data. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41 Suppl 110:77-9.
17. Hancock DL. Small volume resuscitation: Crystalloid solutions for intravascular volume replacement. *Am J Anaesthesiol* 1995;3/4:71-7.
18. Prough DS. Fluid resuscitation: Crystalloids versus colloids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42 Suppl 112:68-70.
19. Christ F, Niklas M, Kreimeier U, Lauterjung L, Peter K, Messmer K. Hyperosmotic-hypertonic solutions during abdominal aortic aneurysm (AAA) resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:62-70.
20. Regnier B, Safran D, Teisseire C. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intens Care Med* 1989;5:115-9.
21. Sigurdsson G, Banic A, Wheatley A. Microcirculatory flowmotion in the gastrointestinal tract. *Clin Intens Care* 1995;6: (Suppl) 88-98.
22. Tighe D, Moss R, Webb A, Mythen M, Bennett D. Post-treatment with dopexamine hydrochloride provides hepatic protection when compared to dobutamine hydrochloride in porcine septic shock. *Clin Intens Care* 1994;6 (Suppl):99-103.
23. Lokhandwala MF, Jandhyala BS. Effects of dopaminergic agonists on organ blood flow and function. *Clin Intens Care* 1992;20 Suppl 1:12-5.
24. Tighe DF, Moss R, Hayward G. Dopexamine, dobutamine and volume expansion on hepatic ultrastructure in porcine peritonitis. *Crit Care Med* 1995;23:1997-2007.
25. Butterworth JF, Prielipp RC, Royster RL, James R, Zaloga GP. A randomised, blinded comparison of dopexamine with dobutamine in patients with reduced cardiac output after coronary artery surgery (abstract). *Anesthesiology* 1992;77:A54.
26. Butterworth JF, Prielipp RC, Royster RL, Spray BJ. Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1992;6:535-41.
27. Sinclair ME. Inotropic support of the failing heart In: Drummond GB, ed. *Refresher Course Book*, 8th ESA Annual Meeting, Vienna, 2000 April 1-4;2000:215-7.
28. Butterworth JF, Strickland RA, Mark LJ, Kon ND, Zaloga GP. Calcium does not augment phenylephrine's hypertensive effects. *Crit Care Med* 1990;18:603-6.
29. Butterworth JF, Strickland RA, Zaloga GP. Haemodynamic actions and drug interactions of calcium and magnesium In: Zaloga GP, ed. *Problems in Critical Care*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1990:402-15.
30. Edwards JD, Brown GCS, Nightingale P. Use of survivors cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. *Crit Care Med* 1987;13:230-5.
31. Sigurdsson GH. Is translocation of bacteria and endotoxin from gastrointestinal tract a source of sepsis in critically ill patients? *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:11-9.
32. Sigurdsson GH. Prevention of sepsis and multiple organ failure in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:23-30.
33. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumbotel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1995;161:115-22.
34. Bower R, Cerra F, Bershadsky B, Licari J, Hoyt D, Jensen G, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
35. Pjević M, Kolak R, Komarčević M. Analgezija i sedacija u intenzivnoj terapiji. *Med Pregl* 1998;LI(11-12):509-17.
36. Singh G, Chaudry KI, Chudler LC, Chaudry IH. Sepsis produces early depression of gut absorptive capacity: Restoration with diltiazem treatment. *Am J Physiol* 1992;263:R19-R23.
37. Coccia MT, Waxman K, Soliman H, Tominaga G, Pindereski L. Pentoxifylline improves survival following haemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1989;17:154-64.
38. Sigurdsson GH, Nachbur B, Lejeune FJ. Anesthesiologists, management of isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha. *Anesthesiology* 1993;79:1433-7.
39. Sigurdsson GH, Youssef HAF. Effects of pentoxifylline on haemodynamics, gas-exchange and multiple organ platelet sequestration in endotoxic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:396-403.

Summary

Introduction

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is frequent after trauma. Predisposing factors for MODS after trauma are: hypovolemic shock, massive volume replacement, time of resuscitation before hospitalization, systemic inflammatory response syndrome, infection, sepsis. Prevention of tissue hypoxia is a priority in prevention of MODS.

Monitoring the adequacy of tissue oxygenation

Assessment of tissue oxygenation and potential hypoxia is indirect, based on measuring aspects of whole body oxygen transport and uptake, some regional parameters and indirect biochemical markers. Assessing oxygen transport involves: clinical evaluation of the patient, delivery of oxygen to the alveoli, oxygenation of arterial blood, delivery of oxygen to the tissues (DO_2), oxygen uptake (VO_2), oxygenation of the mixed venous blood, lactate and assessment of regional PCO_2 or pH.

Therapeutic principles

Haemodynamic optimization for improvement of perfusion and tissue oxygenation is of primary importance. Nutritional support antibiotic prophylaxis, pain relief, sedation and other therapeutic modalities allow patient to survive a trauma and decrease risk of systemic complications.

Conclusion

Tissue hypoxia and oxygen debt in injured patients are major factors which determine development of MODS. Prevention of MODS starts with respiratory and circulatory resuscitation and monitoring of tissue oxygenation prehospitally and hospitally. The first line therapy, "goal directed therapy" is not obligatory. Nutritional support, antibiotic therapy, analgesia, sedation and other therapeutic modalities contribute the ability of injured patients to survive and decrease the incidence of MODS.

Key words: Multiple Organ Failure + prevention and control + mortality + complications; Wounds and Injuries

Rad je primljen 13. XI 2000.

Prihvaćen za štampu 17. I 2001.

BIBLID.0025-8105:(2001):LIV:3-4:146-153.

**XVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis
July 6-12, 2001, Paris, France**

Contact:

Cathy Cole

ISTH/SSC Headquarters Office, UNC Medical School, CB #7035

Chapel Hill, NC 27599-7035 - USA

Tel: +1 919 929 3807; Fax: +1 919 929 3935; Email: ccole@med.unc.edu