

# Utjecaj COVID-19 pandemije na kliničke i demografske osobitosti akutnih samootrovanja liječenih u internističkoj intenzivnoj jedinici

---

**Strunje, Dominko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:150630>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dominko Strunje**

**UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA KLINIČKE I DEMOGRAFSKE  
OSOBITOSTI AKUTNIH SAMOOTROVANJA LIJEČENIH U INTERNISTIČKOJ  
INTENZIVNOJ JEDINICI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**izv. prof. prim. dr. sc. Vedran Kovačić, dr. med.**

**Split, rujan 2023.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Akutne intoksikacije.....	2
1.2. Epidemiologija akutnih intoksikacija.....	2
1.3. Kliničke osobitosti akutnih intoksikacija .....	3
1.3.1. Klinička slika.....	3
1.3.2. Postupci u akutnim intoksikacijama .....	4
1.3.3. Dijagnostika akutnih intoksikacija .....	5
1.3.4. Toksidromi.....	6
1.4. Liječenje akutnih intoksikacija .....	10
1.4.1. Ispiranje želuca .....	10
1.4.2. Primjena aktivnog ugljena.....	11
1.4.3. Primjena antidota.....	12
1.4.4. Hemodijaliza i hemoperfuzija .....	13
1.5. Najčešće intoksikacije .....	13
1.5.1. Etanol.....	13
1.5.2. Benzodiazepini i sedativi .....	17
1.5.3. Antipsihotici i antidepresivi .....	19
1.5.4. Paracetamol .....	23
1.5.5. Opioidi .....	25
1.5.6. Ugljični monoksid .....	26
1.6. Bolest COVID-19 .....	28
1.6.1. Infekcija sa SARS-CoV-2 virusom i njene kliničke značajke.....	28
1.6.2. Pandemija bolesti COVID-19 .....	30
1.6.3. Utjecaj pandemije na zdravstveni sustav .....	31
1.6.4. Utjecaj pandemije COVID-19 na akutna samootrovanja .....	32
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	34

2.1. Ciljevi istraživanja i hipoteze .....	35
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	36
3.1. Dizajn istraživanja.....	37
3.2. Ispitanici .....	37
3.3. Statistička analiza.....	38
4. REZULTATI .....	39
5. RASPRAVA .....	53
6. ZAKLJUČCI .....	58
7. POPIS LITERATURE .....	60
8. SAŽETAK.....	69
9. SUMMARY .....	71
10. ŽIVOTOPIS .....	73

## ZAHVALE

*Za početak želim iskreno zahvaliti svom mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Vedranu Kovačiću, dr. med. Bilo mi je zadovoljstvo raditi s Vama te sam vrlo zahvalan na Vašoj pomoći, radu, vremenu i trudu, kao i na ukazanoj prilici da dovršim svoj put ka doktoru medicine.*

*Također hvala svim mojim prijateljima i kolegama, koji su na bilo koji način pridonijeli ovom velikom životnom uspjehu. Posebno hvala Joshui, Mariji, Nini, Petri, Špaji i Viktoriji koji su uljepšali ovaj težak period moga života, bili uz mene kada je bilo najpotrebnije te bezbroj puta i na bezbroj načina pomogli omogućiti da ovaj san postane stvarnost.*

*Hvala i mojim roditeljima Aniti i Josipu, braći Anti i Jakovu, sestri Ivi, bakama Ani i Ljiljani, djedovima Dominku i Nikoli te ostaloj užoj rodbini na beskrajnoj ljubavi i podršci. Bez vas, ovaj put bi bio neopisivo teži i nezamisliv.*

*Ovaj diplomski rad, u znak zahvale za darovanu ljubav, pokazanu snagu i upućene osmijehe, posvećujem svojoj sestri Ivi.*

*A kad nešto uistinu želiš,  
onda se i sav Svijet uroti da to i ostvariš.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

ABCDE - engl. *Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure*

AVPU - engl. *Alert, Voice, Pain, Unresponsive*

EKG -elektrokardiografija (engl. *electrocardiography*)

LSD - lizergid (engl. *lysergic acid diethylamide*)

MDMA - engl. *3,4-methylenedioxy-methamphetamine*

ADH - alkoholna dehidrogenaza (engl. *alcohol dehydrogenase*)

GABA- Gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*)

NMDA - engl. *N-methyl-D-aspartate*

BAC - količina alkohola u krvi (engl. *blood alcohol content*)

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

FGA - antipsihotici prve generacije (engl. *first generation antypsichotics*)

SGA - antipsihotici druge generacije (engl. *second generation antypsichotics*)

D - dopamin (engl. *dopamine*)

5-HT - serotonin (engl. *5-hydroxytryptamine*)

EPS - ekstrapiramidalni simptomi (engl. *extrapyramidal symptoms*)

TD - tardivna diskinezija (engl. *tardive dyskinesia*)

NMS - maligni neuroleptički sindrom (engl. *neuroleptic malignant syndrome*)

SSRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

TCA - triciklički antidepresivi (engl. *tricyclic antidepressant*)

SNRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*)

MAOI - inhibitori monoaminoooksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*)

SERT - serotoniniski transporter (engl. *serotonin transporter*)

SAD - Sjedinjene Američke Države (engl. *United States of America*)

NAPQI - engl. *N-acetyl-p-benzoquinone imine*

CO - ugljični monoksid (engl. *carbon (II) oxide*)

COHb - karboksihemoglobin (engl. *carboxyhaemoglobin*)

SARS-CoV-2 - teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

RNA - ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

COVID-19 – koronavirusna bolest (engl. *coronavirus disease 2019*)

NIH – engl. *The National Institutes of Health*

ARDS - akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

RH – Republika Hrvatska (engl. *Republic of Croatia*)

JIL - jedinica intenzivnog liječenja (engl. *intensive care unit*)

KBC – klinički bolnički centar (engl. *University Hospital*)

SatO<sub>2</sub> - periferna zasićenost hemoglobina kisikom (engl. *arterial oxygen saturation*)

pCO<sub>2</sub> - parcijalni tlak ugljičnog dioksida (engl. *partial pressure of carbon dioxide*)

## **1. UVOD**



## 1.1. Akutne intoksikacije

Kemijska tvar, koja je otrovna po prirodi ili po dozi, u slučaju kontakta s organizmom može izazvati patološko stanje poznato kao akutna intoksikacija (1). Taj dinamičan proces koji često ima kratko, ali intenzivno trajanje, ima potencijal brzog pogoršanja i izazivanja komplikacija opasnih po život, stoga je neophodno započeti s pravilnim terapijskim pristupom već u hitnoj medicinskoj službi (1). Intoksikacije su čest razlog prijema u jedinice intenzivne njege (2). Broj potencijalnih uzročnih tvari akutnih intoksikacija je velik, a smrtnost je, zahvaljujući dobroj medicinskoj skrbi, obično niska (2).

## 1.2. Epidemiologija akutnih intoksikacija

Akutne intoksikacije su značajan globalni javnozdravstveni problem (3). Slučajevi akutnih intoksikacija rastu iz godine u godinu zbog promjena u načinu života, dostupnosti kemikalija i promjena obrasca društvenog ponašanja (3). Prevalencija i vrsta akutnih intoksikacija varira ovisno o religijskom, kulturnom i geografskom kontekstu (4). Problem akutnih intoksikacija je osobito čest i teži u zemljama niže ili srednje razvijenosti, zbog slabih propisa i loših zdravstvenih usluga (3).

Akutna intoksikacija može biti namjerna ili nenamjerna, pri čemu su nenamjerne ili slučajne češće među djecom, a namjerne među odraslima (5). Nenamjerna intoksikacija značajno je češća u muškaraca, dok je namjerna češća u žena (5). Wahba i sur. (6) su u svojoj retrospektivnoj studiji u Saudijskoj Arabiji uočili kako je najveća prevalencija akutne intoksikacije bila u osoba mlađih od 30 godina, posebno u žena.

U razvijenim zemljama je najčešći uzrok akutne intoksikacije zlouporaba lijekova, a tu se osobito ističu sedativi, antidepresivi te analgetici, posebice paracetamol; za razliku od zemalja u razvoju gdje su insekticidi najčešći uzrok akutne intoksikacije te ukupno čine 14-20% namjernih intoksikacija u svijetu (4, 7, 8). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), samoubojstva izazvana kemijskim tvarima uzrokuju gotovo milijun smrti godišnje u svijetu, a pesticidi su glavni uzrok smrtnih slučajeva zbog intoksikacija (4).

U hrvatskim izvješćima Centra za kontrolu otrovanja za posljednje 3 godine (2020.-2022.) uočen je porast broja zabilježenih poziva iz godine u godinu (9-11). Također je uočena promjena učestalosti zastupljenih tvari koje su dovele do intoksikacije (9-11). U 2020. i 2021. godini najčešći uzrok intoksikacije bile su kućne kemikalije, a slijedila ih je intoksikacija

lijekovima, dok je u 2022. godini došlo do blagog prevladavanja intoksikacije lijekovima naspram kućnim kemikalijama (9-11). Sve tri godine psihoaktivni lijekovi, koji uključuju neuroleptike, hipnotike, benzodiazepine i antidepresive, bili su najčešći uzrok intoksikacije lijekovima (9-11). Analgetici i nesteroidni protuupalni lijekovi bili su drugi, a lijekovi za kardiovaskularne bolesti treći po učestalosti (9-11).

Prosječna životna dob u sve tri promatrane godine bila je gotovo ista te je iznosila 12 godina za 2020., a 13 godina za 2021. i 2022. godinu (9-11). Promatrajući zastupljenost dobnih skupina uočena je bimodalna distribucija, odnosno dojenčad i djeca do pete godine činili su gotovo polovicu ukupnog broja bolesnika, dok je broj odraslih bolesnika bio oko 40%, uz uočen blagi pad iz godine u godinu (9-11). Zastupljenost muškog i ženskog spola bila je podjednaka, dok su u skupini adolescenata intoksikacije bile češće u ženskog spola (9-11).

Broj nenamjernih intoksikacija u 2020. i 2021. godini bio je 5 puta veći, a u 2022. godini 4 puta veći nego broj namjernih samootrovanja, dok je učestalost u skupini adolescenata bila obrnuta, odnosno broj slučajeva namjernog samootrovanja bio je dvostruko veći 2020., tri puta veći 2021., a četiri puta veći 2022. godine usporedno s brojevima nenamjernih slučajeva intoksikacije (9-11).

### **1.3. Kliničke osobitosti akutnih intoksikacija**

#### **1.3.1. Klinička slika**

Akutna intoksikacija može se klinički manifestirati na mnogo načina, uz različite patofiziološke mehanizme koji se javljaju (4). Primjerice, sposobnost prenošenja kisika krvlju ometaju neki otrovi, kao što je ugljični monoksid, dok neke druge tvari, poput izbjeljivača, iritiraju i oštećuju sluznicu probavnog sustava, stoga postoji široki raspon kliničkih slika koje se mogu javiti u akutnim intoksikacijama (12). Akutne intoksikacije mogu imitirati razna klinička stanja (12). Primjerice, neobjašnjiva promjena općeg stanja djeteta, osobito pospanost ili stanje bez svijest, može biti posljedica nenamjerne intoksikacije (12).

Ipak, najčešći opći znakovi i simptomi povezani s akutnim intoksikacijama uključuju mučninu, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, pospanost, vrtoglavicu, slabost, visoku temperatura, zimicu i tresavicu, gubitak apetita, glavobolju, razdražljivost, zbunjenost, otežano gutanje (disfagiju), poteškoće s disanjem, pojačano slinjenje, osip na koži, plave usne i kožu (cijanozu), opekline oko usta ili nosa, zamagljen ili dvostruki vid, napadaje, gubitak svijesti te u teškim

slučajevima komu (12). Uz ove opće znakove i simptome bolesnik može imati i simptome specifične za lijekove ili tvari koje je uzeo u prekomjernoj dozi (12).

### 1.3.2. Postupci u akutnim intoksikacijama

Dok neke intoksikacije ne zahtijevaju liječničku pomoć, intoksicirani se bolesnici ponekad mogu javiti na odjel hitne medicinske pomoći (13). Razlozi za traženje liječničke pomoći mogu biti uzrokovani samom uporabom tvari (npr. ekstremna uznemirenost ili nasilno ponašanje) ili štetnim posljedicama upotrebe tvari (npr. ozljeda glave u prometnoj nesreći koja se dogodila zbog vožnje u pijanom stanju) (13).

Osobe koje su se otrovale mogu doći u kontakt i s obiteljskim liječnicima, dok kontakt s Centrom za kontrolu otrovanja pomaže u trijaži bolesnika i daljnjem liječenju (14). Bolesnici koji zovu telefonom mogu se liječiti od kuće uz pomoć Centra za kontrolu otrovanja ako su asimptomatski, ako su progutali poznatu netoksičnu količinu lijeka te ako se smatra da su pouzdani (14). Simptomatske bolesnike ili one sa spornom izloženošću treba vozilom hitne pomoći prevesti na odjel hitne medicinske pomoći (14). Bolesnike koji dolaze u liječničku ordinaciju s promijenjenim mentalnim statusom ili nestabilnim vitalnim znakovima ili one koji su se namjerno intoksicirali, također treba odmah prebaciti na odjel hitne medicinske pomoći (14). Samo stabilni bolesnici, koji su slučajno progutali poznatu količinu lijeka s niskim potencijalom toksičnosti, mogu se nadzirati u izvanbolničkom okruženju (14).

Pri sumnji na kritičnu bolest koristimo se tzv. ABCDE (engl. *Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure*) pristupom:

- *Airway* predstavlja provjeru prohodnosti dišnog puta, a u slučaju neprohodnog dišnog puta koristi se tehnika zabacivanja glave i podizanja brade;
- *Breathing* predstavlja procjenu disanja, odnosno je li disanje zadovoljavajuće, a u slučaju nezadovoljavajućeg disanja primjenjuju se kisik i potpomognuta ventilacija;
- *Circulation* predstavlja provjeru učinkovitost kardiovaskularnog sustava, a u slučaju nezadovoljavajuće cirkulacije bitno je što prije osigurati venski pristup, primjeniti intravenske tekućine kao i potrebne lijekove te u slučaju prestanka cirkulacije što prije započeti sa kardiopulmonalnom reanimacijom;
- *Disability* predstavlja razinu stanja svijesti koja se može brzo procijeniti pomoću AVPU (engl. *Alert, Voice, Pain, Unresponsive*) metode, kojom se pacijent ocjenjuje kao budan

(A), reagira na glas (V), reagira na bol (P) ili ne reagira (U), a treba procijeniti i svjetlosne reflekse zjenica te izmjeriti glukozu u krvi;

- *Exposure* predstavlja provjeru znakova na tijelu koji bi mogli objasniti trenutno stanje kao što su znakovi traume, krvarenje, kožne reakcije (osip) i tragovi igala te mjerenje tjelesne temperature korištenjem toplomjera ako je dostupan (15).

### 1.3.3. Dijagnostika akutnih intoksikacija

Nakon stabilizacije akutno otrovanog bolesnika uzima se detaljna anamneza (16). Uz standardne podatke koji se uzimaju svim bolesnicima, u akutno intoksiciranih bolesnika vrlo su bitni dodatni anamnestički podaci koji bi trebali uključivati vrstu toksina ili više različitih toksina, vrijeme izloženosti (akutno u odnosu na kronično), uzetu količinu i način primjene (tj. gutanjem, intravenski, inhalacijom itd.) (16). Također je važno utvrditi kako je došlo do izlaganja, odnosno radi li se o slučajnoj intoksikaciji, pokušaju samoubojstva, predoziranju, ili je bolesnik uzeo pogrešnu dozu propisanog lijeka (16). Iz osobne anamneze bitno je postojanje psihijatrijske bolesti ili prethodnog pokušaja samoubojstva (16). Kao i u svih bolesnika, važno je raspitati se o svim lijekovima koje bolesnik uzima (uključujući i lijekove bez recepta) te alergijama na lijekove (16).

U hitnim slučajevima obavljanje pretjerano detaljnog fizičkog pregleda niskog je prioriteta u usporedbi sa stabilizacijom bolesnika (16). Usmjereni brzi klinički pregled može dati važne dijagnostičke naznake, a nakon stabilizacije detaljniji fizički pregled može otkriti dodatne znakove koji upućuju na određeni otrov (16). Važno je pažljivo pregledati i kožu (16). Stoga bolesniku treba skinuti odjeću kako bi se koža mogla ispitati na boju, toplinu, suhoću i dijaforezu (16). Primjerice, dijaforeza je ključni klinički biljeg koji razlikuje intoksikaciju simpatomimeticima od intoksikacije antikolinergicima (16). Tragovi na koži, koji ukazuju na intravensku ili supkutanu zlouporaba kokaina ili opijata, čest su nalaz na koži (16). Štoviše, treba potražiti farmaceutske flastere, poput onih koji sadrže opioide poput fentanila (16). U okolnostima zlouporabe droga ti se flasteri mogu naći na neobičnim i neočekivanim mjestima poput skrotuma i vagine (16). Dinamika kliničkog stanja tijekom vremena može biti važniji trag od nalaza na prvom pregledu (16).

Uobičajeno je da mnogi pružatelji zdravstvenih usluga naručuju pretjerane laboratorijske pretrage pri liječenju intoksiciranog bolesnika (16). Ovo se često događa jer je

toksin nepoznat ili kliničar nije upoznat s toksinom (16). Konzultacijama s regionalnim Centrom za otrovanja ili medicinskim toksikologom može se pomoći u sužavanju opsega testiranja (16). Procjena stanja akutno intoksiciranih pacijenata bi trebala uključivati osnovne laboratorijske testove, kao što je potpuni metabolički profil, kako bi se odredila neravnoteža elektrolita te funkcija jetre i bubrega (14). Većina drugih laboratorijskih testova treba se provesti na temelju kliničke slike i povijesti bolesti (14). Acidoza i hipoksija mogu se otkriti analizom plinova arterijske ili venske krvi (14). Elektrokardiografija (EKG) se može koristiti za određivanje značajnih aritmija, a radiografija prsnog koša može procijeniti plućni edem ili aspiracijsku pneumoniju (14). Mjerenje koncentracije lijeka ili toksina u tjelesnim tekućinama kod većine intoksikacija nije potrebno, ali kod nekih izloženosti ono utječe na daljnje djelovanje (17). Neki lijekovi i otrovi čije koncentracije u krvi mogu pomoći u procjeni i liječenju bolesnika su paracetamol, metanol, etanol, ugljični monoksid, karbamazepin, litij, teofilin, valproična kiselina itd (17).

#### 1.3.4. Toksidromi

Toksidrom je skup simptoma povezanih s određenim skupinama intoksikacija (16). U bolesnika koji imaju nepoznato predoziranje, toksidrom može pomoći u postavljanju dijagnoze, a također je koristan za predviđanje drugih simptoma koji se mogu pojaviti (16). Primjerice, kolinergici, antikolinergici, simpatomimetici i opiodi imaju vrlo karakteristične toksidrome (16). Odvikavanje od mnogih sredstava ovisnosti također može proizvesti karakteristične simptome (16).

**Kolinergički toksidrom:** Kolinergički toksidrom predstavlja akutnu fazu intoksikacije inhibitorima kolinesteraze (18). Acetilolin je primarni neurotransmiter parasimpatičkog živčanog sustava koji stimulira kolinergičke receptore (19). Postoje 2 glavne vrste kolinergičkih receptora, nikotinski i muskarinski (18). Nikotinski i muskarinski receptori prisutni su na različitim anatomskim mjestima te imaju različite funkcije i različite mehanizme kojima pokreću prijenos signala (18). Bolesnikovi znakovi i simptomi mogu varirati ovisno o ravnoteži između ponekad suprotnih nikotinskih i muskarinskih učinaka (18).

Kolinergička toksičnost može biti posljedica uzimanja insekticida, živčanih bojnih otrova (sarin), lijekova (edrofonij, neostigmin i pilokarpin) i gljiva (19). Najčešći uzrok

kolinergičke intoksikacije diljem svijeta je izloženost organofosfatnim i karbamatnim insekticidima (19).

Akumulacija acetilkolina na muskarinskim receptorima dovodi do povećanja sekrecije koja se može manifestirati kao bronhoreja, pojačana salivacija, suženje i znojenje, bronhokonstrikcija, stezanje u prsima, zviždanje odnosno piskanje (engl. *wheezing*), bradikardija, hipotenzija, povraćanje, pojačani gastrointestinalni motilitet, proljevi i grčevi, a aktivacija muskarinskih receptora u oku dovest će do mioze i zamagljenog vida (19). Povećana koncentracija acetilkolina na nikotinskim receptorima neuromuskularnog spoja uzrokuje fascikulacije mišića i mlohavu paralizu zbog viška acetilkolina (19). Višak acetilkolina u mozgu može uzrokovati glavobolju, nesanicu, vrtoglavicu, zbunjenost i pospanost (19). Jače izlaganje može uzrokovati centralnu depresiju koja rezultira nerazgovjetnim govorom, konvulzijama, komom i depresijom disanja (19). Smrt može nastupiti zbog učinaka na srce, disanje ili mozak (19).

Detaljna anamneza i fizikalni pregled ključni su za postavljanje ove dijagnoze (19). Ako je toksidrom prisutan, važno je pokušati identificirati uzročnika jer se učinci i duljina toksičnosti razlikuju ovisno o uzročniku (19). Procjena i liječenje svakog bolesnika trebali bi započeti ABCDE protokolom (19).

Učinkovito sredstvo za inhibiciju muskarinskog učinka acetilkolina je atropin, dok je za nikotinski učinak protuotrov skupina lijekova koji se nazivaju oksimi (pralidoksim i obidoksim) (20). Tijekom intubacije sukcinilkolin se ne smije koristiti jer će nedostatak acetilkolinesteraze uzrokovan trovanjem uzrokovati dugotrajnu paralizu (19). Neophodna je agresivna dekontaminacija (19). Svu odjeću treba skinuti, a kožu i oči treba oprati kako bi se izbjegla daljnja apsorpcija sredstva (19). Zdravstveni radnici trebaju nositi zaštitnu opremu kako bi spriječili dermalno i inhalacijsko izlaganje agensu (19). Napadaji se mogu liječiti benzodiazepinima (20).

**Antikolinergički toksidrom:** Mehanizam djelovanja antikolinergičkih tvari je kompetitivna antagonizacija neurotransmitera acetilkolina na muskarinskim receptorima, a minimalna blokada na nikotinskim receptorima (21).

Prirodni spojevi atropin, hiosciamin i hioscin su prototipovi antikolinergika iz kojih se drugi sintetiziraju (21). Drugi lijekovi s antikolinergičkim svojstvima uključuju antidepresive, antihistaminike, antiparkinsonike, antipsihotike, spazmolitike i midrijatike (21). Mnogi lijekovi imaju antikolinergičko djelovanje kao primarni farmakološki učinak, dok drugi pokazuju ta svojstva kao nuspojave (21). Uzimanje više lijekova s antikolinergičkim svojstvima ima

sinergističko djelovanje (21). Najčešći izvor predoziranja antikolinergičkim lijekovima su antihistaminici (21).

Simptomi uključuje crvenilo, anhidrozu, suhe sluznice, midrijazu, promijenjen mentalni status, vrućicu i retenciju urina (21). Oslabljen auskultacijski zvuk crijeva također je čest nalaz fizikalnog pregleda (21). Učinci na središnji živčani sustav mogu uključivati delirij, halucinacije, agitaciju, nemir i zbunjenost, a mogući su i napadaji (21). Posebno je navedeno da je difenhidramin povezan s tahikardijom širokog kompleksa i produljenjem QT intervala (21).

Kliničar mora biti upoznat s antikolinergičkim toksidromom jer nije uvijek moguće dobiti pouzdanu anamnezu (21). Stoga je važno razumjeti da je antikolinergička toksičnost klinička dijagnoza, a može se zamijeniti sa intoksikacijom simpatomimeticima, međutim izostanak znojenja ukazuje na intoksikaciju antikolinergicima (21).

Suportivna terapija obično je sve što je potrebno za liječenje antikolinergičke toksičnosti (21). Benzodiazepini primijenjeni intravenski trebali bi biti prva linija terapije za agitaciju (21). Fizostigmin može biti indiciran u teškim slučajevima otpornim na benzodiazepine (21). Mjere hlađenja treba započeti ako je prisutna značajna hipertermija (21). Aktivni ugljen može se primijeniti ako je do gutanja došlo unutar jednog sata prije dolaska bolesnika (21). Međutim, primjena aktivnog ugljena i izvan ovog vremenskog okvira može biti prikladna jer antikolinergici smanjuju gastrointestinalni motilitet (21).

**Simpatomimetički toksidrom:** Stimulansi se zloupotrebljavaju jer mogu povećati sposobnost osobe da održi koncentraciju i radi dulje s manje umora (22). Trenutna upotreba je vrlo ograničena u medicinskom području, dok je njihova rekreacijska upotreba raširena (22). Patofiziologija akutne intoksikacije simpatomimeticima bazirana je na učincima simpatomimetika na inhibiciju ponovne pohrane epinefrina, norepinefrina, serotonina i dopamina u presinaptički neuron (23). To dovodi do viška monoamina u sinaptičkom prostoru i postsinaptičkom neuronu, što ima pojačani i produljeni simpatički učinak (23).

Najčešće tvari koje mogu uzrokovati ovaj toksidrom su epinefrin, norepinefrin, amfetamini, metamfetamin, kofein, nikotin, kokain, pseudoefedrin, metilfenidat, ketamin, marihuana, gama hidroksibutirat, lizergid (engl. *lysergic acid diethylamide*; LSD), fenciklidin i „ekstazi“ (engl. *3,4-methylenedioxy-methamphetamine*; MDMA) (22, 24).

Srčani učinci uključuju tahikardiju, hipertenziju i vazokonstrikciju koja dovodi do srčane ishemije i aritmija (22). Bolesnik je znojan, tahipnoičan, agitiran i ima povišenu temperaturu (22). Dolazi i do moždane vazokonstrikcije, što dovodi do sindroma sličnom

moždanom udaru, ali i do intrakranijalnog krvarenja (22). Ove osobe mogu i halucinirati, a u ekstremnim slučajevima imati napadaje (22).

Procjena osoba koje zlorabe ili koriste simpatomimetike obično se temelji na anamnezi i fizikalnom pregledu (22). Kada osoba koristi više lijekova, što je čest slučaj, postavljanje točne dijagnoze je teže (22). Najbrži način utvrđivanja upotrebe simpatomimetika je test urina na lijekove (22).

Ne postoje specifični protuotrovi za većinu simpatomimetičkih lijekova, a osnovno liječenje intoksikacije simpatomimeticima je liječenje simptoma, uglavnom benzodiazepinima te mjerama hlađenja (22). Glavni cilj je spriječiti daljnju štetu od simpatomimetičkih učinaka na središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav (22). Za simpatomimetičke agense koji se uzimaju oralno može se primijeniti aktivni ugljen, sve dok je bolesnik budan kako ne bi došlo do aspiracije (22, 24). Hipertenziju koja ne reagira na benzodiazepine treba liječiti antihipertenzivima poput labetalola ili nitroprusida (22). Bolesniku treba dati intravenske tekućine za poticanje bubrežnog izlučivanja svih produkata metaboličke razgradnje (22). U bolesnika s agresivnim i agitiranim ponašanjem može biti potrebna upotreba antipsihotika, a u bolesnika koji dožive napadaj mogu biti potrebni antikonvulzivi (22).

**Opioidni toksidrom:** Opioidi su prirodne, polusintetske ili sintetske tvari koje djeluju na opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu (25). Opioidi su vrlo moćni i učinkoviti analgetici, ali većina njih ima visok potencijal ovisnosti i zlorabe (26). Dijagnoza akutne intoksikacije opioidima prvenstveno je klinička (27).

Predoziranje opijatima će uzrokovati depresiju disanja, generaliziranu depresiju središnjeg živčanog sustava i miozu (28). Međutim, važno je da svi zdravstveni radnici budu svjesni kako mioza nije univerzalno prisutna u svih bolesnika predoziranih opijatima i da postoje mnogi drugi uzroci respiratorne depresije (28). Druge značajke predoziranja opijatima uključuju euforiju, pospanost, promjenu mentalnog statusa, svježe tragove igle, napadaje i crvenilo konjunktive (28). Većina opijata može uzrokovati oslobađanje histamina, što može rezultirati svrbežom, crvenilom kože i urtikarijom (28). U nekim slučajevima zlorabe morfija mogu se javiti respiratorni distress i hipoksija (28). Osim toga poznato je kako lijekovi poput meperidina, morfija, propoksifena te kombinacija difenoksilata i atropina uzrokuju srednje zjenice ili izrazitu midrijazu (28). Budući da opijati također mogu uzrokovati bronhokonstrikciju, neki bolesnici mogu imati dispneju, piskanje i pjenasti ispljuvak (28). Poznato je da većina opijata uzrokuje perifernu vazodilataciju, što može rezultirati umjerenom do teškom hipotenzijom (28). Međutim, ova se hipotenzija lako lijeći promjenom položaja tijela



ili davanjem tekućine (28). I mučnina i povraćanje također se viđaju u bolesnika s toksičnošću opijata (28). Razlog tome je što opijati mogu izazvati želučanu peristaltiku, a usporiti motilitet crijeva (28). Iako su opijati generalizirani depresori središnjeg živčanog sustava, mogu izazvati neuropsihijatrijske simptome, kao što su anksioznost, uznemirenost, depresija, disforija, halucinacije, noćne more i paranoja (28). Opijati imaju sposobnost snižavanja praga za napadaje, a generalizirani napadaji mogu se pojaviti osobito u male djece, što je prvenstveno rezultat paradoksalne ekscitacije mozga (28). U odraslih s napadajima, najčešće uključeni opijati su propoksifen ili meperidin (28). U rijetkim slučajevima može se primijetiti gubitak sluha, posebno u osoba koje su konzumirale alkohol s heroinom (28). Međutim, ovaj slušni deficit je reverzibilan (28). U slučaju predoziranja hipopneja može napredovati do apneje (27).

U liječenju intoksikacije važno je imati kontrolu nad dišnim putem i disanjem, a nalokson, kao antagonist opioidnih receptora, je glavno uporište terapije (27).

#### **1.4. Liječenje akutnih intoksikacija**

##### **1.4.1. Ispiranje želuca**

Toksini u želucu se vrlo slabo apsorbiraju, ali kad jednom uđu u tanko crijevo velika površina olakšava pasivnu difuziju pa je apsorpcija često brza, posebno za spojeve topljive u lipidima (29). Stoga uklanjanje toksina iz želuca može smanjiti ukupnu količinu apsorpcije i time smanjiti toksičnost (29).

Ispiranje želuca uključuje davanje 200 do 300 ml tople fiziološke otopine ili vode za odrasle, a 10 ml/kg tople fiziološke otopine za djecu, u želudac preko široke cijevi, a nastavlja se sve dok tekućina ne bude bez tableta ili dijelova tableta (14).

Ovaj proces nije bezopasan (29). Ispiranje želuca se zato ne bi smjelo koristiti rutinski u liječenju intoksiciranih bolesnika (30). Ozbiljni rizici postupka uključuju hipoksiju, aritmije, laringospazam, perforaciju probavnog sustava, abnormalnosti tekućina i elektrolita te aspiracijski pneumonitis (30). Nadalje, uvođenje velikog volumena tekućina u želudac može zapravo pogurati tablete iz želuca u tanko crijevo (29). Dakle, umjesto smanjenja količine apsorbiranog lijeka, ovaj proces može zapravo povećati brzinu apsorpcije lijeka te dovesti do brze pojave simptoma (29). Osim toga, nema sigurnih dokaza da se primjenom ove metode klinički ishod bolesnika poboljšava (29).

Dokazi ukazuju kako je ispiranje želuca korisno samo ako se poduzme unutar 60 minuta od ingestije toksina, a treba se uzeti u obzir samo u bolesnika koji je progutao potencijalno po život opasnu količina otrova (29). Kontraindikacije uključuju gubitak zaštitnih refleksa dišnih putova (osim ako bolesnik nije prethodno intubiran), uzimanje jake kiseline ili lužine, ugljikovodika s visokim aspiracijskim potencijalom ili rizik od gastrointestinalnog krvarenja (30). Zaključak jedne studije bio je da se ispiranje želuca može izostaviti u odraslih osoba koje su imale akutnu oralnu intoksikaciju, uključujući i one osobe koje su došle unutar 60 minuta od predoziranja, pod uvjetom da su dobili aktivni ugljen (31). Drugi autori pak zagovaraju stav kako u slučajevima intoksikacija opasnih po život treba razmotriti sve moguće mogućnosti detoksikacije pa tako i ispiranje želuca, jer su se više puta susreli sa situacijama u kojima je nedostatak ili kašnjenje ispiranja želuca rezultiralo lošim ishodom (32).

#### **1.4.2. Primjena aktivnog ugljena**

Aktivni ugljen je često korišteno sredstvo za dekontaminaciju (17). U slučaju intoksikacija treba razmotriti oralnu suspenziju aktivnog ugljena kada je ona indicirana (33). Mehanizam djelovanja aktivnog ugljena je adsorpcija mnogih štetnih tvari na svoju površinu, sprječavajući njihovu apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta (34).

Najučinkovitiji je kada se daje unutar jednog sata od gutanja toksina (33). Međutim, primjena aktivnog ugljena može biti korisna ako se primijeni i do 4 sata nakon gutanja velike količine toksične tvari, gutanja lijekova s odgođenim oslobađanjem i gutanja tvari s antikolinergičkim ili opioidnim svojstvima koja smanjuju motilitet crijeva (35). Iako se pokazalo da aktivni ugljen značajno smanjuje apsorpciju mnogih progutanih toksina kada se daje unutar prvog sata nakon gutanja, niti jedna studija nije pokazala korist po pitanju smanjenja smrtnosti, morbiditeta ili duljine boravka u bolnici (33).

Većina progutanih toksina imat će smanjenu sustavnu apsorpciju u prisutnosti aktivnog ugljena, uključujući acetaminofen, aspirin, barbiturate, tricikličke antidepresive, teofilin, fenitoin i većinu anorganskih i organskih materijala te brojne druge, ali važno je napomenuti da aktivni ugljen ne adsorbira učinkovito alkohol, metale poput željeza i litija, elektrolite poput magnezija, kalija ili natrija te kiseline ili lužine zbog polariteta tih tvari (33). Kada je količina unesenog toksina nepoznata, aktivni ugljen treba primijeniti u dozi od 1 g/kg tjelesne težine (33).

Plućna aspiracija i posljedični aspiracijski pneumonitis najveći su rizici primjene aktivnog ugljena (33). Aspiracija zbog povraćanja i pogrešno postavljene nazogastrične sonde za davanje aktivnog ugljena, može dovesti do ozbiljnog respiratornog poremećaja pa čak i smrti (33). Dok je povraćanje uobičajena nuspojava, nakon primjene aktivnog ugljena zabilježene su značajnije gastrointestinalne komplikacije poput opstrukcije crijeva (33).

Aktivni ugljen se ne primjenjuje u bolesnika sa sniženom razinom svijesti, osim ako nisu endotrahealno intubirani, ako je vjerojatno da će uporaba aktivnog ugljena povećati rizik i težinu aspiracije toksina (ugljikovodici s visokim potencijalom aspiracije), kada je opasnost od gastrointestinalne perforacije ili krvarenja visoka, kada je vjerojatno da će se pokušati endoskopija jer aktivni ugljen može zamagliti endoskopsku vizualizaciju, u prisutnosti crijevne opstrukcije te kada je poznato da aktivni ugljen ne adsorbira progutane toksine kao što su metali, kiseline, lužine, elektroliti ili alkohol (33).

#### 1.4.3. Primjena antidota

Protuotrov je ljekovita tvar koja se koristi za suzbijanje toksičnog djelovanja određenog otrova (36). Protuotrovi posreduju svoj učinak vezanjem i neutraliziranjem otrova, antagonizirajući učinak na krajnje organe ili inhibicijom pretvorbe u toksičnije metabolite (37). Kompetitivna inhibicija enzima (etanol u intoksikaciji metanolom), pojačanje funkcije enzima (oksimi u intoksikaciji organofosfatima) i kompetitivna blokada receptora (nalokson i flumazenil) najčešći su mehanizmi kojima protuotrovi djeluju (37).

Lijekovi kao što su N-acetil cistein i natrijev tiocijanat smanjuju stvaranje toksičnih metabolita u intoksikaciji paracetamolom odnosno cijanidom (37). Lijekovi poput atropina i magnezija, koriste se za suzbijanje štetnih učinaka intoksikacije organofosfatima (37). Vitamini kao što su vitamin K, folna kiselina i piridoksin koriste se za antagoniziranje učinaka varfarina, metotreksata i izonijazida u slučaju toksičnosti ili predoziranja (37). Gotovo 100%-tna učinkovitost vidljiva je primjenom specifičnih antagonista, kao što je nalokson u intoksikacijama opioidima ili flumazenil u intoksikacijama benzodiazepinima (36).

#### **1.4.4. Hemodijaliza i hemoperfuzija**

Bubrezi mogu brzo eliminirati mnoge ksenobiotike topive u vodi (38). Međutim, u slučaju iznimno visokih serumskih koncentracija ovih ksenobiotika ili bubrežne disfunkcije, alternativne tehnike eliminacije često postaju neophodne (38). Tehnike izvantjelesnog uklanjanja koriste se za povećanje klirensa ksenobiotika (38). Ove tehnike uključuju hemodijalizu i hemoperfuziju membranama od aktivnog ugljena (39).

Hemodijaliza je oblik bubrežne nadomjesne terapije koja uklanja višak vode te difuzijom uklanja višak otopljenih tvari i toksina (40). Tvari koje su otopljene u krvnom serumu pasivno prolaze preko polupropusne membrane između tekućih odjeljaka niz difuzijski koncentracijski gradijent (40, 41). Hemoperfuzija je postupak kojim se prolaskom krvi preko sloja adsorbensa (aktivnog ugljena) uklanjaju toksini iz krvi (41).

Ove tehnike depuracije krvi imaju ograničene indikacije u intoksiciranih bolesnika jer toksin mora posjedovati niz svojstava da bi se učinkovito uklonio ekstrakorporalnom tehnikom pročišćavanja krvi (38). Naime, toksin bi trebao imati nizak volumen distribucije (manji od 1 l/kg), malu molekularnu težinu, nisku sposobnost vezanja na proteine i nizak endogeni klirens (38).

Neki od primjera takvih štetnih tvari, koje se uspješno uklanjaju hemodijalizom su etilen glikol, salicilat, metanol, aminofilin, valproična kiselina, paracetamol, fenotiazin, etanol, benzodiazepini itd (39). Neke od mogućih indikacija za primjenu hemoperfuzije su predoziranje karbamazepinom, aminofilinom, litijem, barbituratima, paracetamolom, etilen glikolom, benzodiazepinima, valproičnom kiselinom, salicilatima, etanolom, metanolom itd (39).

### **1.5. Najčešće intoksikacije**

#### **1.5.1. Etanol**

Intoksikacija etilnim alkoholom odnosi se na klinički štetno stanje izazvano ingestijom alkohola, kada se etilni alkohol i njegovi metaboliti nakupljaju u krvotoku brže nego što ih jetra može metabolizirati (42). Etanol je spoj topiv u vodi koji brzo prolazi kroz stanične membrane (43). Njegova apsorpcija odvija se uglavnom u proksimalnom intestinalnom traktu, naime u

želucu (70%) i u dvanaesniku (25%), dok se samo mali postotak događa u ostalom dijelu crijeva (43). Želučana alkoholna dehidrogenaza (engl. *alcohol dehydrogenase*; ADH) odgovorna je za 10% metabolizma alkohola i ima važne razlike vezane uz spol (43). Preostalih 90% progutanog etanola metabolizira se u acetaldehid preko tri jetrena enzimatska puta u različitim postotcima: jetreni ADH (90%), mikrosomalni oksidacijski sustav etanola (8-10%) i katalaza (0-2%) (43).

Od mnogih poremećaja povezanih s konzumacijom alkoholnih pića, akutna intoksikacija alkoholom je najčešći poremećaj u bolesnika upućenih na odjele hitne medicinske pomoći (43). Konzumacijom alkohola zahvaćene su sve demografske skupine, ali je veća vjerojatnost da će se adolescenti i mlađi odrasli ljudi javiti zbog akutne toksičnosti, ali i zbog traumatskih ozljeda zadobivenih tijekom pijenja alkohola (44).

Primarno mjesto akutnog djelovanja alkohola je središnji živčani sustav gdje etanol povećava inhibiciju središnjeg živčanog sustava i smanjuje ekscitaciju (44). Gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*; GABA) je primarni inhibitorski neurotransmiter središnjeg živčanog sustava koji se veže na receptore te smanjuje staničnu ekscitabilnost (44). Alkohol se snažno veže za GABA receptore, aktivirajući inhibitorsku kaskadu, što rezultira sedacijom, kognitivnom disfunkcijom i smanjenom koordinacijom (44). Uz kroničnu konzumaciju alkohola, broj GABA receptora se povećava, zahtijevajući sve više i više alkohola da bi se stvorila ista razina inhibicije, a taj fenomen je poznat kao tolerancija (44). Benzodiazepini se također vežu za GABA receptor, što ih čini korisnima u odvikavanju od alkohola (44). Alkohol također inhibira primarni ekscitacijski neurotransmiter glutamat u središnjem živčanom sustavu (44). Bolesnici s poremećajem konzumiranja alkohola imaju povećan broj glutamatnih NMDA (engl. *N-methyl-D-aspartate*) receptora i povećanu osjetljivost tih receptora na glutamat (44). Zbog povećane osjetljivosti ovih receptora, bolesnici s poremećajem konzumacije alkohola izloženi su riziku od napadaja i halucinacija nakon prestanka konzumiranja alkohola (44).

Znakovi i simptomi povezani s intoksikacijom alkoholom ovise o količini alkohola u krvi (engl. *blood alcohol content*; BAC) (44). Kako se BAC povećava, tako raste i težina simptoma (44). Pri BAC od 0 do 0,05%, očekivalo bi se vidjeti opuštanje, povećanu pričljivost i smanjenu kontrolu fine motorike (44). U BAC od 0,05% do 0,1%, bolesnici razvijaju oštećenje prosuđivanja i koordinacije (44). Od 0,1% do 0,2%, vidi se nestabilnost hoda, nejasan govor te promjene raspoloženja i ponašanja (44). Pri BAC od 0,2% do 0,4%, bolesnici razvijaju mučninu i povraćanje, hipotermiju, dizartriju, amneziju, diplopiju i nistagmus (44). Uz BAC veći od 0,4%, bolesnici mogu razviti respiratornu depresiju praćenu komom pa čak i smrću (44).

Opseg i ozbiljnost ovih simptoma variraju ovisno o brzini unošenja alkohola i brzini porasta i pada BAC (44). Na brzinu apsorpcije utječu istodobno unesena hrana, spol, upotreba cigareta i koncentracija alkohola u piću (44). Glavna po život opasna respiratorna posljedica akutne intoksikacije alkoholom je depresija disanja (43). Ostali respiratorni učinci uključuju smanjenu osjetljivost dišnih putova na strana tijela, smanjen klirens cilijarnog sustava, aspiraciju te povećan rizik od bakterijske infekcije s posljedičnim bronhitisom i upalom pluća (43). Gastrointestinalni učinci uključuju mučninu, povraćanje, proljev, bol u trbuhu kao rezultat gastritisa, peptičkog ulkusa i pankreatitisa (43). Akutna intoksikacija alkoholom može uzrokovati i disfunkciju motiliteta jednjaka, želuca i dvanaesnika te povećanje propulzivnih valova u ileumu, što može doprinijeti proljevu (43). Također može uzrokovati akutni alkoholni hepatitis, obično u osoba s kroničnom zlouporabom alkohola i/ili u bolesnika s alkoholnom cirozom (43). Najčešće na dijagnozu ukazuje anamneza prekomjerne zlouporabe alkohola u bolesnika sa značajkama jetrene dekompenzacije (43). Simptomi jetrene dekompenzacije obično uključuju mučninu, povraćanje i bol u trbuhu (43). Rjeđe se mogu javiti groznica, drhtavica i žutica (43). Naposljetku, akutna intoksikacija alkoholom može se naći u bolesnika pogođenih psihijatrijskim poremećajima, kao što su afektivni poremećaji, a samoubojstvo, suicidalne misli i pokušaji suicida također su povezani s alkoholom (43). Uočen je povećani rizik od ozljeda u osoba s alkoholnim opijanjem (43).

Kriteriji za dijagnosticiranje alkoholne intoksikacije uključuju:

- nedavno uzimanje alkohola;
- klinički značajne neprilagođene promjene u ponašanju ili psihološke promjene koje se razvijaju tijekom ili nedugo nakon uzimanja alkohola, a uključuju neprikladno seksualno ili agresivno ponašanje, nestabilno raspoloženje, oštećeno rasuđivanje i oštećeno društveno ili profesionalno funkcioniranje;
- jedan ili više od sljedećih znakova koji se razvijaju tijekom ili ubrzo nakon konzumacije alkohola: nejasan govor, nedostatak koordinacije, nesiguran hod, nistagmus, oštećenje pažnje ili pamćenja, stupor ili koma, simptome koji nisu posljedica općeg zdravstvenog stanja i koji se ne mogu objasniti drugim mentalnim poremećajem (43).

Potreban je potpuni fizički pregled, s posebnom pozornošću na vitalne znakove, stanje uhranjenosti bolesnika i kožne nalaze, kao što su paukoliki nevusi, telangiektazije, eritem dlana i mišićna atrofija (44). Kao i u svim fizičkim pregledima, dišni putovi, disanje i cirkulacija trebaju biti fokus jer akutna intoksikacija alkoholom može uzrokovati depresiju disanja (44).

Akutna intoksikacija alkoholom uzrokuje nekoliko metaboličkih abnormalnosti, uključujući laktacidozu, hipoglikemiju, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju, hipokalcemiju i hipofosfatemiju (44). Što se tiče laboratorijske analize, određivanje BAC je najvažnije (43). Uz to trebala bi uključivati vrijednosti elektrolita kao i testove jetrene funkcije (44). Alkohol može izazvati akutne učinke na kardiovaskularni sustav, kao što su atrijske i ventrikularne tahidisritmije, stoga treba napraviti EKG (44). Može se razviti i poseban sindrom, takozvani „sindrom prazničnog srca“, koji je karakteriziran novonastalim aritmijama nakon akutnog uzimanja alkohola, a može uključivati novonastalu fibrilaciju atrijsku (44). Ako promjene na EKG potraju, treba razmotriti alternativni uzrok jer ove aritmije prođu padom razine alkohola (44). U slučaju promijenjenog mentalnog statusa, kada se potpuna anamneza ne može razjasniti, potrebno je napraviti kompjuteriziranu tomografiju (engl. *computed tomography*; CT) mozga, kako bi se isključila bilo kakva intrakranijalna patologija koja pridonosi mentalnom statusu bolesnika (44). Potrebno je provesti psihijatrijsku procjenu pogotovo u slučaju suicidalnih misli te namjernog samootrovanja (44).

Osobe s nekim simptomima alkoholne intoksikacije (blagi i umjereni slučajevi, tj. bez oštećenja svijesti ili značajnih medicinskih problema) mogu se liječiti u relativno jednostavnom okruženju bez veće medicinske intervencije (13). Oni koji su ozbiljno intoksicirani trebaju biti primljeni i dalje zbrinuti u okruženju gdje se može pružiti visoka skrb ili intenzivna njega (13). Liječenje akutne alkoholne toksičnosti uglavnom je potporno (13). Prioritet je zaštita dišnih putova i održavanje disanja jer respiratorna depresija zbog intoksikacije alkoholom može dovesti do smrti (13). Alkohol djeluje kao diuretik, stoga se bolesnicima sa znakovima dehidracije (suhe usne i sluznice te slabo izlučivanje urina) mogu dati intravenske tekućine (13). Provjera razine glukoze u plazmi je važna jer mnoge osobe s poremećajem konzumiranja alkohola mogu imati iscrpljene zalihe glikogena i posljedičnu hipoglikemiju (13). Hipoglikemiju je potrebno korigirati intravenskim infuzijama glukoze (13). Rutinska upotreba vitamina nije potrebna za sve slučajeve intoksikacije alkoholom (13). Međutim, nadoknada tiamina je potrebna za bolesnike s ovisnošću o alkoholu kako bi se spriječila pojava Wernickeove encefalopatije (13). Stoga se profilaktički tiamin može davati bolesnicima u kojih postoji rizik od razvoja nedostatka tiamina (dugotrajna uporaba alkohola, loša uhranjenost, promijenjeno mentalno stanje, abnormalnosti hoda i oftalmoplegija) (13). Uobičajena doza bi trebala biti najmanje 250 mg tiamina dnevno intramuskularno tijekom 3-5 dana, nakon čega slijedi oralni tiamin od 100 mg dnevno (13). Važno je upamtiti da u hitnim slučajevima tiamin treba primijeniti prije nadoknade glukoze, tako da se glukoza iskoristi u stvaranju ATP (koji

koristi tiamin kao kofaktor), sprječavajući sekvestraciju već ograničenog tiamina, što može precipitirati Wernickeovu encefalopatiju koja ima visoku smrtnost (44, 13). Neki bolesnici mogu postati uznemireni ili nasilni (44). U tim situacijama mogu biti potrebne sedativne tvari, uključujući haloperidol, imajući na umu potencijalnu interakciju između lijeka i alkohola (44). Ovisno o težini intoksikacije i komplikacijama kao što su Wernickeova encefalopatija, alkoholni hepatitis ili poremećaji ritma, bolesnici će morati biti primljeni u bolnicu na daljnje liječenje (44).

### 1.5.2. Benzodiazepini i sedativi

Benzodiazepini su brzo postali popularni lijekovi zbog svojih izrazito sigurnosnih profila u usporedbi s prijašnjim sedativima-hipnoticima, kao što su barbiturati i drugi nebarbituradni lijekovi korišteni u liječenju tjeskobe i nesanice (45). Lijekovi u ovoj skupini dijele se na kratkodjelujuće (alprazolam i lorazepam) i dugodjelujuće (diazepam, nitrazepam i klonazepam) benzodiazepine (13). Benzodiazepini se trenutno koriste za liječenje tjeskobe, napadaja, apstinencijskih stanja, nesanice, agitacije te za sedaciju prije medicinskih procedura (45).

Visoka učestalost predoziranja benzodiazepinima odražava njihovu široku upotrebu i dostupnost (45). Zbog visoke učestalosti predoziranja benzodiazepinima, što se definira kao uzimanje bilo kojeg lijeka iz klase benzodiazepina u količinama većim od preporučenih, važno je da medicinsko osoblje poznaje postupak zbrinjavanja bolesnika koji su otrovani benzodiazepinima (13). Najranjivije skupine u kojih dolazi do intoksikacije benzodiazepinima su djeca, koja ga mogu slučajno progutati, ali i starije osobe, koje se obično žale na nesanicu zbog koje im se propisuju benzodiazepini (13). Pogoršanje metabolizma i kognitivnog funkcioniranja mogu postati čimbenici odgovorni za slučajno predoziranje benzodiazepinima, dok je namjerno predoziranje s namjerom samoozljeđivanja također mogućnost koja se ne može zanemariti (13).

Benzodiazepini ostvaruju svoj učinak putem modulacije GABA-A receptora (45). Benzodiazepini ne mijenjaju proizvodnju, otpuštanje ili metabolizam GABA, već umjesto toga pojačavaju njezino inhibicijsko djelovanje povećanjem ili pojačavanjem vezanja na receptore (45). Ovo vezanje u konačnici povećava protok kloridnih iona kroz GABA ionski kanal,



uzrokujući postsinaptičku hiperpolarizaciju, što smanjuje sposobnost stvaranja akcijskog potencijala (45).

Klasična manifestacija u bolesnika s izoliranim predoziranjem benzodiazepinima uključivat će depresiju središnjeg živčanog sustava s normalnim ili gotovo normalnim vitalnim znakovima (45). Respiratorni poremećaj je neuobičajen u izoliranom uzimanju benzodiazepina, ali ako se uzimaju s drugim tvarima koje također djeluju suprimirajuće na dišni sustav, kao što je etanol, može se primijetiti respiratorna depresija (45). Niska učestalost respiratorne depresije u primjeni benzodiazepina, koja ih razlikuje od barbiturata, povezana je s malom gustoćom veznih mjesta u moždanom deblu, u kojem se nalazi respiratorni centar (45). U niskim dozama javlja se osjećaj opuštenosti i sedacija (13). Velike doze uzrokuju oštećenje prosuđivanja, motoričku nekoordinaciju, zamagljen vid, nejasan govor, usporene reflekse, oštećenu percepciju vremena i prostora, usporeno disanje i smanjenu osjetljivost na bol, dok još veće doze uzrokuju zbunjenost, nesvjesticu, komu i smrt (13). Važno je napomenuti da većina namjernih ingestija benzodiazepina uključuje kombinaciju više tvari, od kojih je najčešće korišten etanol, što dovodi do značajne respiratorne depresije i ugrožavanja dišnih putova (45). Bolesnici s teškom toksičnošću javljat će se u stuporoznom ili komatoznom stanju te može biti potrebno hitno uspostavljanje otvorenog dišnog puta ili intubacija (45). Poseban toksidrom povezan s parenteralnim formulacijama diazepama i lorazepama je intoksikacija propilen glikolom (45). Propilen glikol je razrjeđivač koji se koristi u parenteralnim formulacijama za ova dva benzodiazepina, a produljena uporaba može uzrokovati toksičnost propilen glikola, što uključuje nekrozu kože i mekog tkiva, hemolizu, srčane aritmije, hipotenziju, značajnu laktacidozu, napadaje i multisistemske zatajenje organa (45). Iako je toksičnost propilen glikola rijetka, mora se uzeti u obzir kada bolesnici primaju velike ili kontinuirane infuzije parenteralnih benzodiazepina, na primjer, kada se liječe teški sindromi ustezanja od sedativa ili etanola, kao što je *delirium tremens* (45).

Liječenje predoziranja benzodiazepinima je uglavnom potporno (13). Većina učinaka nestaje za nekoliko sati za kratkodjelujuće, a za 24-48 sati za dugodjelujuće benzodiazepine (13). Davanje protuotrova flumazenila, koji je kompetitivni antagonist benzodiazepinskih receptora, može poništiti oštećenje središnjeg živčanog sustava izazvano benzodiazepinima (13). Doza primjene je 0,1-0,2 mg intravenski tijekom 30 sekundi te se može ponavljati u dozi od 0,1 mg nakon jednominutnih intervala sve dok bolesnik ne postane budan i dok disanje nije odgovarajuće, a maksimalna doza koju bolesnik smije primiti je 1-2 mg (13). Oporavak bolesnika općenito se javlja 30-60 sekundi nakon intravenske primjene (13). Učinak doseže

vrhunac nakon 5-10 minuta i traje 1-2 sata (13). Može biti potrebna kontinuirana infuzija (obično 0,5-2 mg/sat) kako bi se održao učinak i spriječila ponovna sedacija (13). Međutim, u većini slučajeva, rizici od flumazenila nadmašuju korist u slučaju akutne intoksikacije pa se ne preporučuje njegovo rutinsko davanje (45). Napadaji i srčane aritmije (osobito paroksizmalna supraventrikulska tahikardija), mogu se pojaviti nakon primjene flumazenila, a zabilježeni su i mnogi smrtni slučajevi (45). Preporučuje se sporo ubrizgavanje kako bi se pokušali spriječiti štetni učinci davanja flumazenila (13). Treba ga izbjegavati u bolesnika s poviješću napadaja, ovisnosti o benzodiazepinima i ozljedom glave (13).

### 1.5.3. Antipsihotici i antidepresivi

Neuroleptici, također poznati kao antipsihotici, široka su kategorija lijekova koji se koriste za upravljanje simptomima i liječenje mnogih psihijatrijskih poremećaja (46). Podijeljeni su u skupinu antipsihotika prve generacije (engl. *first generation antipsychotics*; FGA) ili "tipičnih" antipsihotika te skupinu antipsihotika druge generacije (engl. *second generation antipsychotics*; SGA) ili "atipičnih" antipsihotika (46). Visokopotentni FGA su haloperidol i tiotiksen, a niskopotentni FGA je klorpromazin (47). SGA uključuju klopazin, risperidon, olanzapin i kvetiapin (47).

U FGA mehanizam djelovanja je ostvaren nespecifičnom postsinaptičkom blokadom dopamin (engl. *dopamine*; D) 2 receptora, a SGA razlikuju se od FGA po tome što slabije i selektivnije zauzimaju D2 receptore, ali i djeluju antagonistički na serotoninske (engl. *5-hydroxytryptamine*; 5-HT) 2A receptore i agonistički na 5-HT1A receptore (46).

Najčešće nuspojave povezane s FGA su ekstrapiramidalni simptomi (engl. *extrapyramidal symptoms*; EPS), tardivna diskinezija (engl. *tardive dyskinesia*; TD), hiperprolaktinemija, maligni neuroleptički sindrom (engl. *neuroleptic malignant syndrome*; NMS) i produljenje QT intervala (47). Djelovanje niskopotentnih FGA na histaminske i muskarinske receptore povećava njihov rizik od sedacije, povećanja tjelesne težine i antikolinergičkih simptoma u odnosu na visokopotentne FGA (47). Niskopotentni FGA imaju nizak rizik od EPS i usporedivi su s SGA u tom riziku, vjerojatno zato što njihova antikolinergička svojstva ublažavaju učinke njihove blokade dopamina (47). Povećani rizik od poremećaja kretanja s FGA je vjerojatno proširenje njihovog mehanizma djelovanja kao antagonista D2 receptora, što može ometati prijenos dopamina u nigrostrijatalnom putu koji je uključen u kontrolu pokreta mišića (47). Ovaj antagonizam D2 receptora također je mehanizam

kojim FGA induciraju hiperprolaktinemiju (47). Nasuprot tome, najčešće nuspojave povezane sa SGA uključuju debljanje i njegove metaboličke učinke, hipotenziju, sedaciju i antikolinergičke simptome (47). Najistaknutija razlika u toksičnosti između FGA i SGA je povećani rizik od EPS i TD s upotrebom FGA (47).

Najčešća, a ujedno i najakutnija po život opasna toksičnost uzimanja neuroleptika je NMS kojeg uzrokuju lijekovi koji djeluju kao dopaminergički antagonisti ili rjeđe, prestanak uzimanja lijekova s dopaminergičkim učincima, poput onih korištenih prilikom liječenja Parkinsonove bolesti (47). NMS je klinički sindrom promijenjenog mentalnog statusa, nestabilnosti autonomnog živčanog sustava, hipertermije i klasične rigidnosti poput olovne cijevi (47). Iako se NMS obično razvija u prva dva tjedna terapije, može se pojaviti nakon jedne doze ili nakon godina liječenja lijekom (47). Čimbenici rizika za NMS uključuju veće doze neuroleptika, nedavno ili brzo povećanje doze, prelazak s jednog sredstva na drugo i parenteralnu primjenu (47).

EPS se može manifestirati širokim spektrom simptoma, uključujući akutne diskinezije i distonije, rigidnost, bradikineziju, akineziju i akatiziju (47). Većina slučajeva javlja se unutar nekoliko sati do tjedana od početka terapije ili povećanja doze (47). Suprotno tome, TD se klinički manifestira kao nevoljni pokreti usta, jezika, lica, ekstremiteta ili trupa (47). Tipični simptomi uključuju cmokanje usnama, uvijanje jezika, pokrete čeljusti, grimase lica i uvijanje trupa ili ekstremiteta (47). Rizik od TD raste s godinama, vremenom izlaganja lijekovima i prethodnim EPS (47). Za razliku od EPS, TD obično nastupa kasno, gotovo se nikad ne pojavljuje prije tri mjeseca uzimanja lijekova i najčešće se javlja nakon jedne do dvije godine (47). Razlikovanje između EPS i TD može biti teško, ali vremenska linija od primjene lijeka do pojave simptoma često je korisna (47). Ova je razlika klinički važna jer će se EPS povući prekidom uzimanja uzročnika, dok je TD tipično progresivna i ireverzibilna (47).

Detaljna anamneza i fizički pregled temelji su dijagnoze toksičnosti neuroleptika (47). To je zato što je dijagnoza toksičnosti neuroleptika klinička i nažalost, ne postoji slikovno ili laboratorijsko testiranje koje bi moglo potvrditi dijagnozu (47). Laboratorijski testovi su značajni u isključivanju drugih bolesti (47).

Temelj liječenja EPS-a posredovanog neurolepticima je prekid uzimanja lijeka koji izaziva (47). Važno je razlikovati EPS od TD jer antikolinergički lijekovi koji se koriste za akutno liječenje distoničnih reakcija mogu pogoršati simptome TD (47). TD je teže liječiti nego EPS, a dokazi o učinkovitosti dostupnih tretmana su ograničeni (47). Opet, treba razmotriti prekid uzimanja lijeka ili smanjenje doze, nakon pažljivog razgovora i analize rizika od

ponovne pojave simptoma (47). Liječenje NMS je brzi prekid uzimanja lijeka kao i agresivna podrška kardiopulmonalnom sustavu, održavanje normotermije i euvolemije i prevencija komplikacija, kao što su duboka venska tromboza, akutno zatajenje bubrega i srčane aritmije (47). Iako je spektar neuroleptičke toksičnosti širok, određena univerzalna načela trebaju se primijeniti na njihovo liječenje (47). Nakon što se primijete štetni učinci, potrebno je provesti pažljivu analizu i raspravu o rizicima u odnosu na koristi pri daljnjoj primjeni antipsihotika (47). Ako se može uočiti jasna korist, a nuspojave su nepodnošljive, ali ne i opasne po život, smanjenje doze ili prilagodba rasporeda doziranja razuman je prvi korak u liječenju (47).

Toksičnost antidepresiva uvelike varira između skupina (48). Antidepresivi se često koriste za namjerna samotrovanja, češće u žena (48). U liječenju depresije koristi se više skupina lijekova: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI) (fluoksetin, sertralin, escitalopram), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u koje spadaju triciklički antidepresivi (engl. *tricyclic antidepressant*; TCA) (imipramin, dezipramin i amitriptilin) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*; SNRI) (duloksetin i venlafaksin), monociklički i tetraciklički antidepresivi (bupropion i mirtazapin), inhibitori monoaminooksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*; MAOI) (moklobemid i selegilin) i antagonisti 5-HT<sub>2</sub> receptora (trazodon) (48).

Mehanizam djelovanje je različit među skupinama (48). SSRI vezanjem na serotoninski transporter (engl. *serotonin transporter*; SERT) blokiraju ponovnu pohranu serotonina te time pojačavaju i produljuju njegovo djelovanje (48). SSRI su trenutno lijekovi prve linije za liječenje depresije (48). SNRI blokiraju ponovnu pohranu serotonina i norepinefrina u sinapsi, povećavajući stimulaciju postsinaptičkih receptora (48). TCA, poput amitriptilina, inhibira ponovnu pohranu norepinefrina i serotonina na presinaptičkoj neuronskoj membrani, a uz to ima afinitet za muskarinske i histaminske receptore te stoga može izazvati sedaciju i antikolinergičke nuspojave (48). Od monocikličkih i tetracikličkih antidepresiva, bupropion djeluje tako da inhibira ponovnu pohranu dopamina i norepinefrina u presinaptičkoj pukotini (48). Mirtazapin djeluje tako da blokira alfa-2 adrenergičke receptore na tijelima stanica i živčanim završecima, potičući otpuštanje norepinefrina u sinapse te antagonizira 5-HT receptor, za koji se pokazalo da povećava norepinefrin i dopamin u kortikalnim regijama mozga (48). Antagonist 5-HT<sub>2</sub> receptora, kao što je trazodon, djeluje na postsinaptičke 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptore čime do izražaja dolazi aktivnost 5-HT<sub>1</sub> receptora koji zapravo imaju antidepresivni učinak, ali uz to i slabo inhibira presinaptičku ponovnu pohranu serotonina (48). Osim toga,

djeluje i na postsinaptičke alfa adrenergičke receptore i histaminske receptore te blokira njegovu aktivnost (48). MAOI inhibiraju enzim monoaminoooksidazu koji je odgovoran za katabolizam serotonina, norepinefrina i dopamina (48).

Stariji TCA su toksičniji od novijih klasa antidepresiva poput SSRI (48). Njihova toksičnost uključuje inhibiciju ekscitabilnosti miokarda, središnje (sedacija, napadaji) i periferne antikolinergičke znakove i arterijsku hipotenziju (49). Srčane aritmije, uključujući ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju, dugotrajni napadaji i teški centralni antikolinergični simptomi, kao što su agitacija, delirij i hipertermija, opasni su po život (49). Važne metode liječenja uključuju gastrointestinalnu dekontaminaciju oralnom dozom aktivnog ugljena unutar 1-2 sata nakon ingestije i boluse natrijevog bikarbonata za kardiotoksičnost (49).

SSRI daleko su manje toksični od TCA (49). Toksičnost serotonina je klinička dijagnoza (50). Osim znakova i simptoma, za dijagnosticiranje toksičnosti serotonina potrebna je anamneza koja ukazuje na izloženost ili predoziranje serotoninom (50). Kliničke značajke toksičnosti SSRI su pospanost, tremor, produljenje QRS i QTc intervala te potencijalni serotoniniski sindrom koji uključuje hipertermiju, hipertenziju, hiperrefleksiju i klonus (48). Blaži simptomi toksičnosti serotonina uključuju povraćanje, somnolenciju, midrijazu ili dijaforezu (50). SNRI će uz ove simptome imati simptome koji su posljedica pojačanog djelovanja noradrenalina, kao što su hipertenzija i tahikardija (48). Koncentracija različitih serotoniniskih receptora najveća je u neuromuskularnom, autonomnom živčanom i gastrointestinalnom sustava, što objašnjava niz uobičajenih štetnih učinaka viška serotonina (50). Treba liječiti produljene QRS intervale natrijevim bikarbonatom (48). U pojavi produljenog QTc intervala, koji dovodi do *torsades de pointes*, treba primjeniti 2 g magnezijevog sulfata intravenski (48). Prema potrebi liječiti napadaje benzodiazepinima (48). SSRI su relativno sigurni, iako je serotoniniski sindrom čest u predoziranjima (48).

Bupropion je lijek koji se prvenstveno koristi u liječenju velikog depresivnog poremećaja (51). U slučaju predoziranja, ovaj lijek može dovesti do toksičnosti kardiovaskularnog i središnjeg živčanog sustava (51). Nalazi fizikalnog pregleda su različiti, a najčešći simptomi opisani u predoziranjima uključuju tahikardiju, napadaje i agitaciju (51). Dodatni simptomi uključuju hipertenziju, delirij, hiperrefleksiju, klonus, depresiju središnjeg živčanog sustava i distoniju (51). Primarno liječenje predoziranja bupropionom je suportivno liječenje (51). Dekontaminacija aktivnim ugljenom može biti prikladna za bolesnike koji se jave ubrzo nakon velikog predoziranja (51).

Kliničke značajke toksičnosti mirtazapina su: dezorijentiranost, pospanost, oslabljeno pamćenje i bradiaritmije (48). Treba pratiti srčani ritam i vitalne znakove te liječiti aritmije (48). Intoksikacija trazodonom kao predstavnikom skupine antagonista 5-HT<sub>2</sub> receptora dovest će do prijažizma, aritmija, zastoja disanja i kome (48). Liječenje treba biti simptomatsko i potporno u slučaju hipotenzije ili pretjerane sedacije, a prijažizam zahtijeva hitnu procjenu urologa (48).

Znakovi toksičnosti MAOI su nespecifični (52). Blagi znakovi uključuju agitaciju, dijaforezu, tahikardiju i blago povišenje temperature (52). Znakovi umjerene bolesti uključuju promijenjen mentalni status, tahipneju, povraćanje, aritmije, hipertermiju i hipertenziju (52). Teški znakovi uključuju tešku hipertermiju, napadaje, depresiju središnjeg živčanog sustava, komu, kardiorespiratornu depresiju, rigidnost mišića i mioklonus (52). Iako je sličan drugim hipertermijskim toksidromima, postoji nekoliko načina na koje se može razlikovati toksičnost MAOI (52). Toksičnost MAOI može se manifestirati dijaforezom, dok bi antikolinergički sindrom trebao imati suhu kožu (52). Osim toga, toksičnost MAOI mnogo je vjerojatnije da će se manifestirati generaliziranim ili okularnim klonusom nego neuroleptičkim malignim sindromom (52). Terapija je simptomatska (52).

#### 1.5.4. Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) je često sredstvo namjernog samotrovanja i slučajnog predoziranja u odraslih i djece (53). Toksičnost acetaminofena drugi je najčešći uzrok transplantacije jetre u svijetu i najčešći uzrok transplantacije jetre u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), a razlog tome je laka dostupnost lijeka te percepcija ljudi kako je vrlo siguran (54). Pretpostavlja se da paracetamol u terapijskim dozama ima manje i prihvatljivije nuspojave od drugih analgetika poput acetilsalicilne kiseline i nesteroidnih protuupalnih lijekova (55). Međutim, u otrovnim koncentracijama paracetamol je opasniji po život. Paracetamol djeluje analgetski, antipiretski te protuupalno (55). Njegov način djelovanja nije jasno poznat, ali čini se da selektivno inhibira ciklooksigenazu u mozgu te izravno djeluje na hipotalamus stvarajući antipiretski učinak (54).

Metabolizam se primarno odvija konjugacijom s glukuronskom kiselinom i konjugacijom sa sumpornom kiselinom, a oba procesa se odvijaju u jetri (54). U slučaju predoziranja, ovi putovi su zasićeni, a višak acetaminofena se metabolizira u NAPQI (engl. *N-acetyl-p-benzoquinone imine*) pomoću citokroma P450 (54). NAPQI je otrovna tvar koju

glutation sigurno reducira u netoksične spojeve koji se zatim izlučuju bubrezima (54). Predoziranje iscrpljuje zalihe glutaciona, a nakon što dosegnu manje od 30% normalne vrijednosti, razine NAPQI se povećavaju te se vežu za jetrene makromolekule uzrokujući nekrozu jetre, što je zapravo nepovratno (54).

Toksični učinci paracetamola najčešće se javljaju u jetri i bubrezima (55). Intoksikacija paracetamolom može uzrokovati privremenu disfunkciju jetre ili čak ireverzibilno zatajenje jetre uz transplantaciju jetre kao jedinu terapijsku mogućnost (55). Osobito su ugroženi kronični alkoholičari jer čak i nakon preporučenih doza paracetamola može doći do oštećenja jetre (55). Klinički tijek toksičnosti acetaminofena podijeljen je u četiri faze (54). Tijekom prve faze (30 minuta do 24 sata) bolesnik može biti asimptomatski ili povraćati (54). U drugom stadiju (18 do 72 sata) može doći do povraćanja, boli u desnom gornjem kvadrantu i hipotenzije (54). U trećem stadiju (72 do 96 sati) značajna je disfunkcija jetre sa zatajenjem bubrega, koagulopatijama, metaboličkom acidozom i encefalopatijom (54). Gastrointestinalni simptomi se ponovno pojavljuju, a smrt je najčešća u ovoj fazi (54). Četvrta faza (4 dana do 3 tjedna) obilježena je oporavkom (54).

Dijagnoza toksičnosti acetaminofena temelji se na serumskim razinama lijeka, čak i ako nema simptoma (54). Druge potrebne laboratorijske pretrage uključuju testove jetrene funkcije i profil koagulacije (54). Ako je ingestijska doza velika, testovi jetrene funkcije se mogu povećati unutar 8 do 12 sati od gutanja te ostaju povišeni u drugoj fazi od 18 do 72 sata (54). Pregled urina na lijekove, EKG i metabolički panel mogu biti korisni (54). Ako su razine u serumu u toksičnom raspon na temelju *Rumack-Matthew* nomograma, treba započeti liječenje (54). Razina veća od 150 mcg/ml 4 sata od ingestije smatra se toksičnom (54). Razine u serumu moraju se izmjeriti između 4 i 24 sata od vremena ingestije kako bi se nomogram pravilno koristio (54). Može se primijeniti samo na jednokratno akutno gutanje te samo ukoliko znamo točno vrijeme ingestije (54). Za kronično uzimanje acetaminofena nomogram se ne može primijeniti jer tada razine acetaminofena ne koreliraju dobro sa stupnjem predoziranja (54). U tim slučajevima pružatelj usluga mora koristiti faktore rizika, laboratorijske vrijednosti i kliničku sumnju kako bi utvrdio je li došlo do značajnog gutanja (54). Posumnjati i liječiti predoziranje treba ako je razina acetaminofena veća od 20 mcg/ml ili ako su testovi jetrene funkcije povišeni (54). Toksičnost je obično manja jer jetra može regenerirati svoje zalihe glutaciona (54).

Liječenje intoksikacije acetaminofenom ovisi o tome kada je lijek unesen (54). Potrebno je poduzeti mjere za sprječavanje daljnje apsorpcije paracetamola iz gastrointestinalnog trakta

(55). Aktivni ugljen treba dati ako je prošlo manje od dva sata od uzimanja paracetamola (55). Između dva i četiri sata nakon uzimanja paracetamola potrebno je izvršiti lavažu želuca (55). Kada se pretpostavi intoksikacija paracetamolom, primjena N-acetil cisteina je obavezna (55). Svi bolesnik s visokim razinama acetaminofena trebaju prijem i liječenje N-acetil cisteinom (54). Ovo sredstvo u potpunosti štiti od toksičnosti jetre ako se dobije unutar 8 sati nakon ingestije (54). Terapiju bi trebalo započeti najkasnije 15 sati nakon uzimanja paracetamola (55). Međutim, antitoksični učinak primijećen je čak i kada je terapija N-acetil cisteinom započeta 24-36 sati nakon pretpostavljenog uzimanja paracetamola (55). U ovoj fazi može djelovati kao antioksidans koji smanjuje nekrozu jetre, smanjuje infiltraciju neutrofila, poboljšava mikrocirkulacijski protok krvi i povećava opskrbu tkiva kisikom (54). Ovaj lijek sprječava vezanje NAPQI na jetrene makromolekule, djeluje kao zamjena za glutation, prekursor je sulfata i reducira NAPQI natrag u acetaminofen (54). Indikacije uključuju razine u serumu koje spadaju u toksični raspon prema *Rumack-Matthew* nomogramu, razinu veću od 10 mcg/mL s nepoznatim vremenom ingestije, dozu acetaminofena veću od 140 mg/kg uzetu prije više od 8 satima, abnormalni laboratorijski rezultati s ingestijom prije više od 24 sata i ingestija s bilo kakvim dokazima o ozljedi jetre (54). Pokazalo se da intravenski oblik dobivanja lijeka skraćuje duljinu boravka u bolnici te da ga bolesnici bolje podnose jer oralni oblik ima neugodan miris i okus pokvarenih jaja (54). Oralni oblik zahtijeva 18 doza danih u razmaku od 4 sata, a ukupno vrijeme liječenja je 72 sata (54). Za usporedbu, intravenski oblik zahtijeva samo 20 sati liječenja (54). Intravenski oblik se također može dati trudnicama i kada postoji fulminantno zatajenje jetre (54). Bolesnici koji i dalje imaju pogoršanje, kao što su zatajenje bubrega, metabolička acidoza, encefalopatija i koagulopatija, trebaju biti upućeni transplantacijskom kirurgu, međutim N-acetil cistein treba nastaviti uzimati i nakon 72 sata ako postoji fulminantno zatajenje jetre sve dok se bolesnik ne oporavi, ne primi transplantaciju jetre ili ne umre (54). Hemodijaliza također može biti učinkovit način liječenja zatajenja bubrega (54).

### 1.5.5. Opioidi

Opioidi su lijekovi koji se klinički propisuju za ublažavanje boli (25). Zbog njihovog potencijala stvaranja ovisnosti i lake dostupnosti, ovisnost o opioidima rastući je problem u cijelom svijetu (25). Mogu se kategorizirati u skupine na temelju njihove kemijske strukture kao alkaloidi opijuma (opijati: kodein i morfin), polusintetski derivati prirodnih alkaloida



(heroin, oksikodon i buprenorfin) i razne klase sintetskih opioida (fentanil, metadon, loperamid, pentazocin i tramadol) te opioidni antagonisti (nalokson i naltrekson) (26).

I opiodi i opijati djeluju na tri glavne skupine opioidnih receptora: mu, kapa, delta te nekoliko manjih skupina opioidnih receptora (27). Djelovanjem na mu receptore pokreće se složena kaskada unutarstaničnih signala što rezultira otpuštanjem dopamina, blokadom signala boli i osjećajem euforije (28). Uz analgeziju i euforiju, mu receptori dovode do respiratorne supresije, bradikardije, fizičke ovisnosti i gastrointestinalnog dismotiliteta (27). Kapa agonizam može uzrokovati halucinacije, miozu i disforiju, a delta receptor vjerojatno ima učinke na kontrolu boli, modulaciju raspoloženja i supresiju kašlja (27, 28).

Budući da je većina bolesnika predoziranih opioidima letargična ili u komi, anamneza se obično prikuplja od obitelji, prijatelja, slučajnih prolaznika i pružatelja hitne medicinske pomoći (28). Često se na mjestu događaja mogu pronaći tablete, prazne boce, igle, šprice i drugi pribor za drogiranje (28). Druge značajke koje treba pokušati dobiti u anamnezi su količina i vrijeme ingestije (28). U prehospitalnom okruženju osoblje hitne medicinske pomoći ponekad može primijeniti nalokson, što može pomoći u postavljanju dijagnoze predoziranja opijatima (28).

Iako je nalokson glavno uporište terapije, bitno je razumjeti da je prva linija liječenja kontrola dišnog puta i disanja (27). Također je bitno napraviti procjenu i liječenje kongestije dišnih putova i povezanih komplikacija, liječiti opioidna ustezanja s alfa-agonistima te pružiti psihosocijalnu podršku (25). Klinička slika opisana je u sklopu opioidnog toksidroma.

#### 1.5.6. Ugljični monoksid

Ugljični monoksid (engl. *carbon (II) oxide*; *CO*) je otrovan plin bez boje, mirisa i okusa, što ga čini nevidljivom prijetnjom (56). Intoksikacija s CO povezana je s visokom učestalošću teškog morbiditeta i mortaliteta (57). Epidemije intoksikacije s CO obično se javljaju tijekom zimskih mjeseci, a izvori uključuju dim od požara, pare iz sustava grijanja na gorivo i ispušne plinove iz motornih vozila (57). Nastaje nepotpunim izgaranjem ugljikovodika (56). Afinitet CO prema molekulama hemoglobina je otprilike 240 puta veći od afiniteta kisika (56). Zbog svog afiniteta prema mioglobinu, koji je također 60 puta veći od kisika, može dovesti do srčane disfunkcije i hipotenzije (58). Jednom udahnut, CO dovodi do hipoksije tkiva prvenstveno utječući na područja visokog protoka krvi i potrebe za kisikom, kao što su srce i mozak (56).

Bolest zahvaća više organskih sustava bez tipične kliničke slike koja može varirati od mučnine i glavobolje do duboke disfunkcije središnjeg živčanog sustava (56, 57). U nedostatku anamnestičkih podataka, intoksikaciju s CO treba razmotriti kada su dva ili više bolesnika istovremeno bolesna (57). Intoksikacija s CO uzrokuje niz simptoma od kojih su mučnina (40%), glavobolja (46%), dispneja (20%) i tahikardija (41%) najčešći (56). Nadalje su opisani vrtoglavica i povraćanje (56). Specifični kardiovaskularni učinci uključuju produljenje QT intervala, ishemiju miokarda, nizak krvni tlak, ventrikularnu aritmiju i u rijetkim slučajevima atrijski tromb (56). Intoksikacija s CO također može dovesti do disfunkcije lijeve klijetke sa sistoličkim i dijastoličkim oštećenjem rada srca (56). Pojedinci intoksicirani s CO često razviju kronične ozljede mozga koje se očituju neurološkim problemima, uključujući kognitivne posljedice, anksioznost i depresiju, trajne glavobolje, vrtoglavicu, probleme sa spavanjem, motoričku slabost, vestibularne probleme i probleme s ravnotežom, abnormalnosti vida, periferne neuropatije, gubitak sluha, tinitus i Parkinsonovu bolest (59).

Za otkrivanje intoksikacije s CO mjeri se postotak karboksihemoglobina (engl. *carboxyhaemoglobin*; COHb) (56). Međutim, samo mjerenje COHb nije dovoljan pokazatelj težine bolesti (56). Analiza plinova arterijske krvi najpouzdanija je metoda (56). Normalan omjer COHb i hemoglobina je do 5%, a u pušača do 9% (56). Važno je napomenuti da standardni uređaji pulsnog oksimetra ne mogu razlikovati COHb od oksihemoglobina i stoga zasićenost arterijske krvi kisikom neće pokazati nikakve abnormalnosti na monitoru (60). Prednost je određivanje putem pulsne CO oksimetrije koja je kompetentna uz odgovarajuću opremu (56). Pulsna CO oksimetrija može mjeriti više vrsta hemoglobina korištenjem očitavanja osam valnih duljina svjetlosti umjesto dvije valne duljine koje koristi standardna pulsna oksimetrija (61). Time se omogućuje mjerenje koncentracije COHb odmah na mjestu ozljede bolesnika, a pokazalo se da smanjuje odgodu primanja hiperbaričnog kisika (61). Nažalost, još uvijek nije jasno je li točnost same pulsne CO oksimetrije u usporedbi s laboratorijskom vrijednosti COHb odgovarajuća pa bi stoga razine pulsne CO oksimetrije trebalo potvrditi laboratorijskim mjerenjima (61). Prospektivna studija o učinkovitosti pulsne CO oksimetrije pokazala je da normalne vrijednosti COHb CO ne mogu isključiti intoksikaciju s CO (61). EKG treba uraditi zbog potencijalne ishemije srca (60).

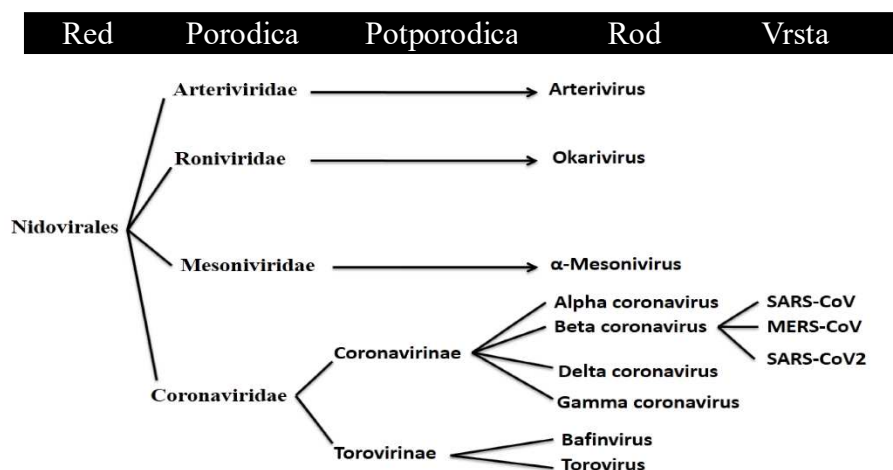
Glavno uporište terapije za intoksikaciju s CO je dodatni kisik koji treba započeti što je prije moguće i nastaviti tijekom cijelog liječenja, ventilacijska potpora i praćenje srčanih aritmija (57, 60). Vitalne parametre, kao što su broj otkucaja srca, krvni tlak, perkutana zasićenost arterijske krvi kisikom i analiza plinova u krvi, potrebno je kontinuirano pratiti (56).

U bolesnika s respiratornom insuficijencijom potrebna je intubacija i ventilacija sa 100% kisikom (56). Na temelju tri randomizirana klinička ispitivanja na ljudima i značajnih dokaza iz studija na životinjama, hiperbarični kisik treba uzeti u obzir za sve slučajeve akutne simptomatske intoksikacije s CO (59). Prilikom udisanja atmosferskog kisika (21%), poluživot CO je 320 minuta, a 100% kisika smanjuje poluživot CO na manje od 90 minuta (60). S hiperbaričnim kisikom pri tlaku od 3 apsolutne atmosfere, poluživot CO se smanjuje na 23 minute što je značajna razlika (60). Stoga je jedini odgovarajući tretman za značajnu intoksikaciju s CO hiperbarična terapija kisikom, a najbolji ishodi postižu se kada bolesnici prvi tretman dobiju unutar 6 sati od intoksikacije (60). Hiperbarični kisik poboljšava funkciju mitohondrija, privremeno inhibira peroksidaciju lipida, smanjuje prijanjanje leukocita na ozlijeđenu mikrovaskulaturu i smanjuje upalu mozga uzrokovanu djelovanjem CO (59). Unatoč hiperbaričnoj terapiji, do 40% bolesnika još uvijek može razviti kronično, neurokognitivno oštećenje pa bi stoga bolesnike trebalo zakazati za neuropsihološku procjenu otprilike 1 do 2 mjeseca nakon oporavka (60).

## 1.6. Bolest COVID-19

### 1.6.1. Infekcija sa SARS-CoV-2 virusom i njene kliničke značajke

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2) je ovijeni virus koji pripada redu *Nidovirales*, a porodici *Coronaviridae* (62) (Slika 1). Njegov genom čini jednolančana ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*; RNA) koja kodira četiri strukturalna proteina, uključujući *spike* protein (62). Na temelju strukture genoma ovi virusi su klasificirani u 4 roda: alfa, beta, gama i delta koronavirusa, a samo alfa i beta koronavirusi su povezani s ljudskim bolestima (62). Vrsta SARS-CoV-2 pripada rodu beta koronavirusa te uzrokuje koronavirusnu bolest (engl. *coronavirus disease 2019*; COVID-19) (62).



**Slika 1.** Taksonomija koronavirusa (preuzeto i prilagođeno prema Rehman SU, Shafique L, Ihsan A, Liu Q. Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. Pathogens. 2020;9:240)

Primarni način prijenosa SARS-CoV-2 je bliski kontakt putem respiratornih kapljica koje sadrže virus ili kapljični prijenos od presimptomatskih, simptomatskih ili asimptomatskih bolesnika (63). Izloženost virusu se odvija na 3 glavna načina:

- udisanjem respiratornih kapljica i čestica aerosola koje sadrže zarazni virus;
- nakupljanjem respiratornih kapljica i čestica na izloženim sluznicama usta, nosa i očiju izravnim prskanjem ili raspršivanjem (kašalj, kihanje);
- dodirivanjem sluznice rukama koje su prethodno kontaminirane ili direktno dišnim tekućinama koje sadrže virus, ili neizravno dodirivanjem površina kontaminiranih virusom (64).

Medijan vremena inkubacije COVID-19 bolesti je 5,01 dan s 95%-tnim intervalom pouzdanosti 4,0-6,0 dana, dok je prosječno vrijeme inkubacije 5,84 dana (65). Od svih bolesnika koji će razviti kliničku sliku, 97,5% razvit će je unutar 11,5 dana od infekcije virusom (66). Na temelju kliničkih simptoma, laboratorija i slikovne dijagnostike *The National Institutes of Health* (NIH) podijelio je bolesnike u 5 skupina:

- asimptomatska ili presimptomatska infekcija;
- blaga bolest;
- umjerena bolest;
- teška bolest;
- kritična bolest (63).

U skupinu asimptomatske ili presimptomatske infekcije spadaju bolesnici koji imaju pozitivan test na SARS-CoV-2 bez simptoma bolesti (63). Procijenjeno je da 17,9%-33,3% zaraženih bolesnika neće razviti simptome infekcije (asimptomatska infekcija) (63). Bolesnici s blagom bolesti imaju bilo koji simptom COVID-19 bolesti kao što su: temperatura, kašalj, grlobolja, slabost, bolovi u mišićima, glavobolja, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak mirisa ili okusa, ali bez simptoma nedostatka zraka i abnormalne slikovne dijagnostike pluća (63). Umjerena bolest se prezentira kliničkim simptomima i radiološkim dokazom bolesti donjeg dišnog puta sa saturacijom krvi kisikom većom od 94% na sobnom zraku, dok tešku bolest karakterizira saturacija krvi kisikom niža od 94%, omjer parcijalnog tlaka arterijskog kisika i frakcije udahnutog kisika niži od 300 uz tahipneju veću od 30 udaha u minuti ili zahvaćenost pluća veća od 50% (63). Najteži bolesnici boluju od zatajenja pluća, septičkog šoka i/ili multiorganske disfunkcije (63). U ovih bolesnika SARS-CoV-2 može dovesti do akutnog respiratornog distress sindroma (engl. *acute respiratory distress syndrome*; ARDS) koji se razvije jedan tjedan nakon početka simptoma, a karakterizira ga novonastalo zatajenje pluća ili pogoršanje već postojeće plućne bolesti (63).

### 1.6.2. Pandemija bolesti COVID-19

Nakon što su u prosincu 2019. godine prvi slučajevi ove predominantno respiratorne virusne bolesti prijavljeni u kineskom gradu Wuhanu, SARS-CoV-2 se ubrzo proširio cijelim svijetom (63). Stoga je već 11. ožujka 2020. godine od strane SZO proglašena globalna pandemija (63), a 229 država i teritorija širom cijeloga svijeta je prijavilo 692 milijuna potvrđenih slučajeva zaraze te 6,9 milijuna smrtnih slučajeva (67).

Prvi slučaj SARS-CoV-2 infekcije u Republici Hrvatskoj (RH) je potvrđen dana 25. veljače 2020. godine (68). Radilo se o muškoj osobi staroj 25 godina koja se 5 dana prije nastupa simptoma vratila iz pokrajine Lombardije (grada Milana) u Italiji (68). Samo 15 dana nakon prvog slučaja, na dan proglašenja pandemije u svijetu, proglašena je epidemija bolesti COVID-19 u RH (69). Od 25. veljače prijavljeno je 1,2 milijuna potvrđenih slučajeva zaraze te 18 tisuća smrtnih slučajeva (70). Dana 11. svibnja 2023., nakon 3 godine i 2 mjeseca, proglašen je kraj epidemije bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 (71).

### 1.6.3. Utjecaj pandemije na zdravstveni sustav

Iako je COVID-19 pandemija utjecala na sve društvene sektore direktno ili indirektno, kriza se najviše odrazila na zdravstveni sustav (72). Pružanje zdravstvenih usluga bilo je ugroženo posebno u ranim vremenima pandemije, zbog stalnog širenja virusa (72). Izazov je bio kako upraviti ljudskim resursima u zdravstvu, kako koristiti objekte te kako upravljati medicinskom opskrbom (72). Pandemija COVID-19 poremetila je preventivne i kurativne usluge za zarazne, ali i nezarazne bolesti (72). Zdravstvene ustanove su odgodile mnoge osnovne usluge, ali i bolesnici nisu dolazili na zakazane preglede zbog straha i tjeskobe koje su proživljavali tijekom valova pandemije (72). Glavni uzroci kritičnih nedostatka ili smanjenja usluga tijekom COVID-19 bili su preusmjerenje zdravstvenih radnika na COVID-19 odjele, otkazivanje termina, smanjenje javnog prijevoza, gubitak prihoda za plaćanje usluga i ograničenje korištenja istih (72). Međutim visoke stope morbiditeta i mortaliteta među zdravstvenim radnicima bili su još jedan razlog koji je doveo do nedostatka osoblja (72). Mnoge zemlje navode i nedostatak lijekova, dijagnostike i drugih tehnologija kao glavne razloge prekida usluga (72).

Pandemija je također promijenila način funkcioniranja hrvatskog zdravstva kada je data preporuka maksimalno mogućeg smanjenja dolaska bolesnika u ordinacije i obavljanja samo neodgodivih i hitnih postupaka i pregleda za vrijeme trajanja epidemije, a kao mjeru zaštite zdravlja bolesnika i zdravstvenih radnika (73). S ciljem smanjenja dolazaka, ali u isto vrijeme omogućavanja pružanja medicinske usluge, preporučeno je povećanje dostupnosti zdravstvenih usluga putem telekomunikacijskih kanala kao što su: fiksni telefon, mobitel, pozivi, videopozivi, poruke te elektronička pošta za sve medicinske usluge koje se mogu izvršiti putem korištenja spomenutih (73).

COVID-19 pandemija poremetila je i medicinsko obrazovanje širom svijeta (74). Fakulteti su bili prisiljeni brzo se prilagoditi novonastaloj situaciji (74). Stoga su u kratko vrijeme morali razviti metode virtualne isporuke nastavnih planova i programa te ocjenjivanja (74). Ove su promjene dovele do toga da se nastava licem u lice i praktična nastava zamijeni virtualnim podučavanjem (74). Međutim, virtualne metode podučavanja imaju ograničenu vrijednost u medicinskom obrazovanju, zbog praktičnih i kliničkih elemenata obrazovanja (74). Istraživanje provedeno na studentima medicine sa šest sveučilišta u SAD-u pokazalo je da se većina studenata (74,7%) slaže kako je pandemija značajno poremetila njihovo medicinsko obrazovanje, a 61,3% ih je vjerovalo kako su trebali nastaviti s normalnim kliničkim rotacijama

tijekom ove pandemije (75). Čak 83,4% studenata se složilo da bi prihvatilo rizik od infekcije u zamjenu za način održavanja kliničkog dijela nastave među bolesnicima (75). Ova studija pokazuje kako je ova pandemija imala utjecaj na razinu stresa i tjeskobe studenata, pri čemu se 84,1% ispitanika osjećalo barem donekle tjeskobno (75). Druga studija provedena među studentima završne godine medicine u Ujedinjenom Kraljevstvu otkrila je kako se u prosjeku 59,3% ispitanika osjećalo nepripremljeno za početak svoje karijere liječnika zbog utjecaja bolesti COVID-19 na njihovo obrazovanje, dok je 22,7% osjećalo manjak samopouzdanja (76).

#### 1.6.4. Utjecaj pandemije COVID-19 na akutna samootrovanja

Kako su ljudi za vrijeme tzv. potpunog zatvaranja (engl. *lockdown*) provodili više vremena u kući, povećavala se stopa izloženosti toksičnim tvarima (77). Preporuke o održavanju čistoće površina i dezinfekciji prostora pa tako i pranju i dezinfekciji ruku, dovele su do zlouporabe proizvoda za čišćenje i dezinfekciju (77). Tijekom prvog *lockdowna* od 21. ožujka do 21. svibnja 2020., Centar za otrovanje *Pharmacy One* u Jordanu primio je ukupno 91% više poziva u vezi s izloženosti toksičnim tvarima u odnosu na isto razdoblje 2019. godine (77). Ne samo da se broj poziva povećao, već je došlo do primjetne promjene u obrascima poziva (77). Medikamenti su bili najčešće tvari povezane s trovanjima, a najčešći put izloženosti bio je gutanje (77). Došlo je do značajnog povećanja izloženosti očiju za 550% (77). Većina izloženosti bila je u kući, dok profesionalnih izloženosti nije bilo (77). Utvrđena je povećana izloženost sredstvima za čišćenje kućanstva među muškarcima i povećanje izloženosti alkoholu među ženama (77). Najviše su pogođena djeca mlađa od 5 godina (77). Iako se bilježi porast ukupnog broja oboljelih, smanjen je broj teških slučajeva (77). Promjene načina života zbog pandemije COVID-19 utjecale su i na broj hitnih prijevoza (78). Broj hitnih prijevoza zbog akutne alkoholiziranosti smanjio se u ožujku i travnju 2020. u usporedbi s istim razdobljem prethodnih godina (2016. – 2019.) (78). Smanjena je i prevalencija akutne intoksikacije alkoholom među adolescentima za 70% tijekom prvog *lockdowna* u usporedbi s razdobljem prije *lockdowna* (79). U jednoj studiji je pokazano kako se broj bolesnika s akutnom intoksikacijom koji se javljaju hitnoj pomoći smanjio tijekom pandemije te kako su se omjer muškaraca i žena, kao i prosječna dob oboljelih povećali (80). Također je u istoj studiji primijećen porast broja namjernih samootrovanja, kao i porast intoksikacija lijekovima, dok se broj intoksikacija ilegalnim drogama smanjio (80).

Ovakvi podaci o mogućem utjecaju COVID-19 pandemije na demografske i kliničke osobitosti akutnih samootrovanja, koja su zahtijevala liječenje u intenzivnoj jedinici, nedostaju za RH. Takvi podaci imali bi važan utjecaj na razumijevanje mogućih posljedica pandemije COVID-19 na opću populaciju i planiranje zdravstvene zaštite na nekom području. Klinički bolnički centar (KBC) Split je bolnica sa 1500 kreveta, najveći je bolnički centar na istočnoj obali Jadrana i središnja zdravstvena ustanova u cijeloj južnoj Hrvatskoj koja hospitalizira 50.000 bolesnika godišnje i kojoj gravitira oko milijun građana RH, oko 500 000 stanovnika južnog dijela Bosne i Hercegovine te oko 500 000 turista tijekom ljetne sezone.

Trenutno nema dostupnih podataka o mogućem utjecaju pandemije COVID-19 na osobitosti akutnih samootrovanja u odraslih u južnim područjima Hrvatske.



## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Ciljevi istraživanja i hipoteze

Glavni ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Prikazati demografska i klinička obilježja akutnih samootrovanja primljenih u internističku intenzivnu jedinicu u prijepandemijskom razdoblju i razdoblju tijekom pandemije.
2. Procijeniti razlike između prijepandemijskog i pandemijskog razdoblja u demografskim i kliničkim značajkama i ishodima bolesnika koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici zbog akutnih samootrovanja.
3. Procijeniti moguće učinke pandemije na promjenu demografskih i kliničkih značajki i ishode bolesnika koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici zbog akutnih samootrovanja.

Hipoteze istraživanja bile su:

1. Postoje značajne razlike u demografiji, kliničkoj prezentaciji i ishodima između pandemijskog i prijepandemijskog razdoblja u bolesnika koji su liječeni u internističkoj intenzivnoj jedinici zbog akutnih samootrovanja.
2. Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na promjenu obrasca i kliničke ishode akutnih samootrovanja.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### 3.1. Dizajn istraživanja

Kako bismo istražili kliničke karakteristike i epidemiološke obrasce akutnog samootrovanja, koji dovode do prijema u intenzivnu jedinicu u prijepandemijskom i pandemijskom razdoblju, proveli smo opservacijsku retrospektivnu presječnu studiju. Istraživanje je provedeno u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Zavoda za hitnu i intenzivnu medicinu s kliničkom farmakologijom i toksikologijom Klinike za unutarnje bolesti KBC Split. Ova internistička intenzivna jedinica ima osam mjesta za liječenje intenzivnih bolesnika i namijenjena je odraslim internističkim kritičnim bolesnicima, uključujući teška akutna otrovanja. Protokol studije odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Split s brojem odobrenja 500-03/23-01/144, datum odobrenja: 09.06.2023. Plan istraživanja usklađen je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

### 3.2. Ispitanici

Ispitivanu populaciju činili su svi akutno samootrovani odrasli bolesnici (u suicidalnoj namjeri ili kao zlouporaba supstancije) koji su primljeni u JIL Zavoda za hitnu i intenzivnu medicinu s kliničkom farmakologijom i toksikologijom Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split tijekom jednogodišnjeg razdoblja za vrijeme trajanja zadnjeg dijela epidemije COVID-19 (od 1. studenog 2021. do 1. studenog 2022.) te tijekom jednogodišnjeg razdoblja neposredno prije proglašenja epidemije bolesti COVID-19 u RH (od 10. ožujka 2019. do 10. ožujka 2020.).

U RH epidemija bolesti COVID-19 uzrokovana virusom SARS-CoV-2 proglašena je dana 11. ožujka 2020., a dana 11. svibnja 2023. godine Vlada RH donijela je odluku o proglašenju prestanka epidemije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 na području RH. SZO je dana 11. ožujka 2020. proglasila pandemiju bolesti COVID-19, a dana 5. svibnja 2023. objavila prestanak pandemije bolest COVID-19.

Ispitanici uključeni u istraživanje bili su bolesnici iznad 18 godina primljeni u internističku JIL zbog predoziranja ili namjernog akutnog otrovanja. Kriteriji za isključenje bili su akutna intoksikacija uz dodatno kritično zbivanje ili boravak u JIL kraći od 4 sata. Otropane bolesnike u hitnoj službi pregledali su i zbrinuli dežurni liječnici. Ovisno o težini simptoma, bolesnici su otpušteni nakon zbrinjavanja u hitnoj službi ili prebačeni u JIL. Kriteriji za prijem u JIL bili su teška akutna intoksikacija, potencijalno smrtonosna izloženost supstanciji, epileptički napadaj, poremećaj stanja svijesti, respiratorno zatajenje ili hemodinamska nestabilnost. Odluka o prijemu u JIL bila je odgovornost liječnika, na temelju količine toksina, težine kliničke slike i potencijalnih odgođenih učinaka otrovne supstancije.

Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz središnje elektroničke bolničke evidencije i uključuju povijest bolesti, demografske karakteristike, vrstu otrova (pretpostavljeni po anamnezi ili dokazani toksikološkom analizom), način izlaganja, uzrok trovanja (predoziranje, namjerno izlaganje), vitalne znakove, laboratorijske pretrage, nalaz EKG, podatke o liječenju i ishodu (smrt u bolnici, otpust, duljina boravka). EKG abnormalnosti u vrijeme prijema također su zabilježene i definirane na sljedeći način: tahikardija kao broj otkucaja srca veći od 100 otkucaja/min, bradikardija kao broj otkucaja srca manji od 60 otkucaja/min, produljenje QRS intervala veće od  $> 100$  ms, produljenje QTc  $>$ više od 420 ms, hipertrofija lijeve klijetke ako je S val u V1 plus R val u V5 ili V6 veći od 35 mm i druge abnormalnosti EKG prema standardnim kriterijima.

### **3.3. Statistička analiza**

Izračuni i podaci deskriptivne statistike prikazani su kao broj (postoci) za kvalitativne varijable, a za kvantitativne varijable izraženi su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija. Za procjenu normalnosti distribucije kvantitativnih varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Kvalitativni podaci između skupina uspoređeni su s Chi-kvadrat testom i Fisherovim egzaktnim testom. Kvantitativni podaci uspoređeni su pomoću neuparenog Studentovog -t testa. Korelacije između kvantitativnih podataka izračunate su kao značajnost Pearsonovog koeficijenta korelacije. *P* vrijednosti  $< 0,05$  smatrane su značajnima. Statistička analiza provedena je softverom SPSS za Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 26,0, Armonk, NY, SAD).

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je ukupno uključeno 115 ispitanika prosječne dobi  $45 \pm 15,30$  (19-82) godina, od toga 64 žene (55,7%) i 51 muškarac (44,3%).

Od toga je tijekom jednogodišnjeg razdoblja od 1. studenog 2021. do 1. studenog 2022. za vrijeme trajanja zadnjeg dijela epidemije COVID-19 uključeno 56 ispitanika (25 žena ili 44,6 % i 31 muškarac ili 55,4 %) te 59 ispitanika (39 žena ili 66,1 % i 20 muškaraca ili 33,9 %) tijekom jednogodišnjeg razdoblja od 10. ožujka 2019. do 10. ožujka 2020. prije proglašenja epidemije bolesti COVID-19. Navedena distribucija prema spolu bila je statistički značajna ( $\chi^2 = 5,360$ ;  $P = 0,016$ ), što znači kako se povećao broj muškaraca u udjelu bolesnika tijekom COVID-19 pandemije.

Demografski podaci, klinička slika pri prijemu, način liječenja i ishodi svih ispitanika te razlike prije i tijekom pandemije COVID-19 prikazani su u Tablici 1.

U Tablici 2 prikazane su sve vrste tvari sa kojima je počinjeno samootrovanje i to za sve ispitanike te nakon podjele ispitanika u skupine prije i tijekom pandemije COVID-19.

**Tablica 1.** Demografski podaci, klinička slika pri prijemu, način liječenja i ishodi svih ispitanika te razlike u varijablama prije i tijekom pandemije COVID-19.

	Svi ispitanici (N=115)		Prije pandemije (N=59)		Tijekom pandemije (N=56)		<i>P</i>
dob (godine)	45,24±	15,30	44,76±	14,79	45,75±	15,93	0,366
broj otrova	2,43±	1,53	2,68±	1,62	2,18±	1,40	<b>0,040</b>
SpO2 (%)	94,11±	7,14	95,21±	4,44	93,09±	8,87	0,064
pCO2 (kPa)	5,63±	1,55	5,76±	1,80	5,50±	1,26	0,223
Glasgow coma score	9,88±	3,60	11,07±	4,02	8,68±	2,64	<b>&lt;0,001</b>
ureja (mmol/l)	4,80±	2,25	4,82±	2,35	4,79±	2,16	0,467
kreatinin (μmol/l)	79,89±	41,67	75,24±	35,56	84,79±	47,09	0,110
HCO3 (mmol/l)	24,79±	4,42	25,81±	4,84	23,71±	3,70	<b>0,017</b>
srčana frekvencija (/min)	90,69±	21,36	87,73±	19,54	93,43±	22,75	0,084
sistolički tlak (mmHg)	117,90±	24,65	121,55±	24,41	114,18±	24,55	0,058
dijastolički tlak (mmHg)	71,69±	16,69	73,05±	15,13	70,31±	18,18	0,194
broj dana u JIL	2,77±	3,92	2,08±	2,59	3,50±	4,87	<b>0,026</b>
broj dana u bolnici	10,92±	11,88	10,58±	10,65	11,29±	13,14	0,375
Anksiolitici/hipnotici (N, %)	81	(70,43)	48	(81,36)	33	(58,93)	<b>0,007</b>
Antidepresivi (N, %)	31	(27,00)	17	(28,81)	14	(25,00)	0,402
Opijati (N, %)	10	(8,70)	5	(8,47)	5	(8,93)	0,595
Etanol (N, %)	16	(13,91)	10	(16,95)	6	(10,71)	0,244
Antipsihotici (N, %)	41	(35,65)	22	(37,29)	19	(33,93)	0,428
Kardiovaskularne tvari (N, %)	8	(6,96)	5	(8,47)	3	(5,36)	0,388
Općenito psihoaktivne tvari (N, %)	107	(93,04)	55	(93,22)	52	(92,86)	0,612
Prethodna psihijatrijska dijagnoza (N, %)	94	(81,74)	44	(74,58)	50	(89,29)	<b>0,035</b>
EKG promjene (N, %)	48	(41,74)	20	(33,90)	28	(50,00)	0,059
Korištenje antidota (N, %)	42	(36,52)	21	(35,59)	21	(37,50)	0,492
Lavaža želuca (N, %)	69	(60,53)	39	(66,10)	30	(54,55)	0,142
Korištenje aktivnog ugljena (N, %)	67	(58,26)	39	(66,10)	28	(50,00)	<b>0,007</b>
Potreba za dijalizom (N, %)	3	(2,61)	1	(1,69)	2	(3,57)	0,480
Potreba za respiratorom (N, %)	13	(11,30)	4	(6,78)	9	(16,07)	0,100
Smrtni ishod (N, %)	4	(3,48)	1	(1,69)	3	(5,36)	0,290
Premještaj na Psihijatrijsku kliniku (N, %)	66	(57,39)	37	(62,71)	29	(51,79)	0,160

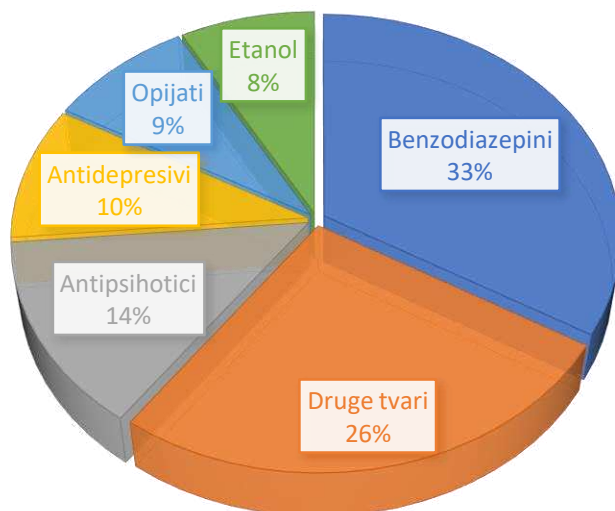
**Legenda:** SatO2: periferna zasićenost hemoglobina kisikom, pCO2: parcijalni tlak ugljičnog dioksida, JIL: jedinica intenzivne njege. Podaci su prikazani za cijelu populaciju ispitanika kao i za dvije podskupine, izračunate razlike (Studentov -t test za neovisne uzorke i Fisherov egzaktni test za kvalitativne podatke), *P* za značajne razlike su podebljani. Podaci su prikazani kao aritmetička sredina± standardna devijacija za kontinuirane varijable i kao broj (postotak) za kvalitativne varijable.



**Tablica 2.** Učestalost i broj tvari uključenih u akutna trovanja, pojedinačno ili u kombinaciji.

Svi ispitanici (N=115 ispitanika. ukupno 322 supstancije)			Prije pandemije (N=59 ispitanika. ukupno 155 supstancija)			Tijekom pandemije (N=56 ispitanika. ukupno 167 supstancija)		
Vrsta supstancije	N	%	Vrsta supstancije	N	%	Vrsta supstancije	N	%
Diazepam	62	19,3	Diazepam	34	21,9	Diazepam	28	16,8
Etanol	26	8,1	Alprazolam	12	7,7	Etanol	15	9,0
Alprazolam	25	7,8	Etanol	11	7,1	Alprazolam	13	7,8
Kvetiapin	16	5,0	Kvetiapin	9	5,8	Metadon	11	6,6
Metadon	13	4,0	Klonazepam	6	3,9	Kvetiapin	7	4,2
Klonazepam	11	3,4	Paracetamol	5	3,2	Klozapin	6	3,6
Amfetamin	9	2,8	Amfetamin	4	2,6	Pregabalin	6	3,6
Klozapin	9	2,8	Promazin	4	2,6	Amfetamin	5	3,0
Sertralin	9	2,8	Sertralin	4	2,6	Buprenorfin+Nalokson	5	3,0
Promazin	8	2,5	Zolpidem	4	2,6	Klonazepam	5	3,0
Amlodipin	7	2,2	Amlodipin	3	1,9	Sertralin	5	3,0
Pregabalin	7	2,2	Klozapin	3	1,9	Amlodipin	4	2,4
Heroin	6	1,9	Ibuprofen	3	1,9	Heroin	4	2,4
Lamotrigin	6	1,9	Lamotrigin	3	1,9	Olanzapin	4	2,4
Olanzapin	6	1,9	Nitrazepam	3	1,9	Promazin	4	2,4
Paracetamol	6	1,9	Kanabis	2	1,3	Kanabis	3	1,8
Zolpidem	6	1,9	Escitalopram	2	1,3	Escitalopram	3	1,8
Buprenorfin+Nalokson	5	1,6	Heroin	2	1,3	Lamotrigin	3	1,8
Kanabis	5	1,6	Levotiroksin	2	1,3	Paroksetin	3	1,8
Escitalopram	5	1,6	Metadon	2	1,3	Kokain	2	1,2
Ibuprofen	5	1,6	Olanzapin	2	1,3	Hioscin	2	1,2
Paroksetin	4	1,2	Perindopril	2	1,3	Ibuprofen	2	1,2
Perindopril	4	1,2	Risperidon	2	1,3	Indapamid	2	1,2
Indapamid	3	0,9	Venlafaksin	2	1,3	Perindopril	2	1,2
Levotiroksin	3	0,9	Vortiooksetin	2	1,3	Ramipril	2	1,2
Nitrazepam	3	0,9	Amoksisilin	1	0,6	Zolpidem	2	1,2
Ramipril	3	0,9	Biperidin	1	0,6	Amitriptilin	1	0,6
Bupropion	2	0,6	Bupropion	1	0,6	Bisoprolol	1	0,6
Karbamazepin	2	0,6	Karbamazepin	1	0,6	Bupropion	1	0,6
Kokain	2	0,6	Čaj od oleandra	1	0,6	Karbamazepin	1	0,6
Etilen glikol	2	0,6	Duloksetin	1	0,6	Klortalidon	1	0,6
Hioscin	2	0,6	Etilen glikol	1	0,6	Etilen glikol	1	0,6
Insekticid	2	0,6	Fluzepam	1	0,6	Fluvoksamin	1	0,6
Mirtazapin	2	0,6	Haloperidol	1	0,6	Insekticid	1	0,6
Risperidon	2	0,6	Indapamid	1	0,6	Ketoprofen	1	0,6
Trazodon	2	0,6	Insekticid	1	0,6	Levodopa+Benzerazid	1	0,6
Venlafaksin	2	0,6	Izotretinoin	1	0,6	Levotiroksin	1	0,6
Vortiooksetin	2	0,6	Lakozamid	1	0,6	Litij	1	0,6
Amitriptilin	1	0,3	Levetiracetam	1	0,6	Mirtazapin	1	0,6
Amoksisilin	1	0,3	Mirtazapin	1	0,6	Organofosfati	1	0,6
Biperidin	1	0,3	Naproksen	1	0,6	Paracetamol	1	0,6
Bisoprolol	1	0,3	Oksikodon	1	0,6	Fenprocumon	1	0,6
Klortalidon	1	0,3	Okskarbazepin	1	0,6	Rosuvastatin	1	0,6
Čaj od oleandra	1	0,3	Paroksetin	1	0,6	Trazodon	1	0,6
Duloksetin	1	0,3	Piroksikam	1	0,6	Ziprasidon	1	0,6
Fluvoksamin	1	0,3	Pregabalin	1	0,6			
Fluzepam	1	0,3	Propranolol	1	0,6			
Haloperidol	1	0,3	Ramipril	1	0,6			
Izotretinoin	1	0,3	Ranitidin	1	0,6			
Ketoprofen	1	0,3	Sulpirid	1	0,6			
Lakozamid	1	0,3	Tramadol	1	0,6			
Levetiracetam	1	0,3	Trazodon	1	0,6			
Levodopa+Benzerazid	1	0,3						
Litij	1	0,3						
Naproksen	1	0,3						
Oksikodon	1	0,3						
Okskarbazepin	1	0,3						
Organofosfati	1	0,3						
Fenprocumon	1	0,3						
Piroksikam	1	0,3						
Propranolol	1	0,3						
Ranitidin	1	0,3						
Rosuvastatin	1	0,3						
Sulpirid	1	0,3						
Tramadol	1	0,3						
Ziprasidon	1	0,3						

Kada se tvari kojima je počinjeno samotrovanje grupiraju u klase, onda je u svih ispitanika najviše korišteno tvari iz skupine benzodiazepina (108 ili 33,5%), zatim antipsihotici (44 ili 13,7%), antidepresivi (31 ili 9,6%), opijati (28 ili 8,7%) te etilni alkohol (26 ili 8,1%). Drugih tvari korišteno je 85 (26,4%). (Slika 2.)

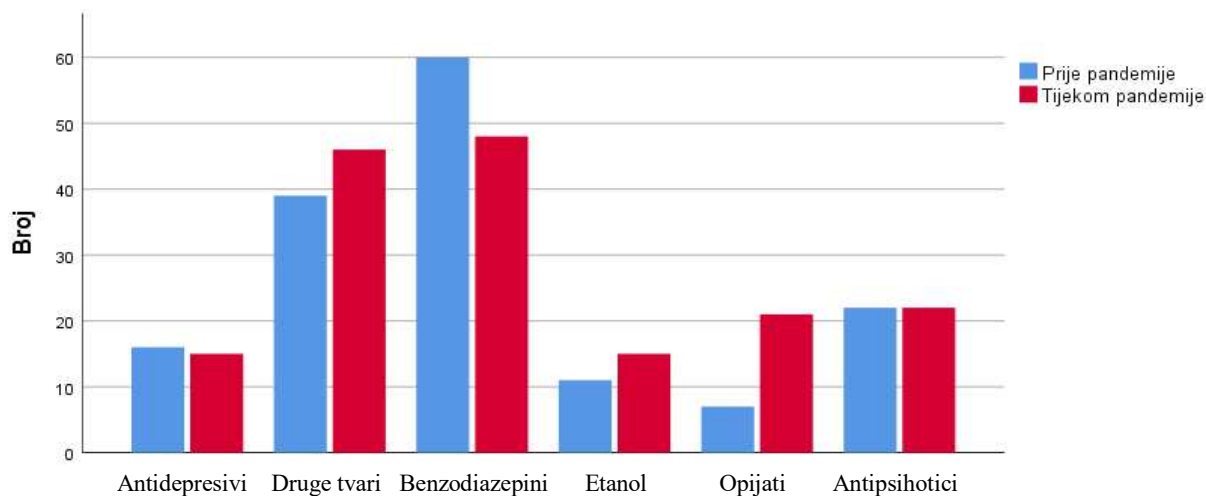


**Slika 2.** Raspodjela tvari koje su korištene u intoksikacijama prema vrsti tvari (kao pojedinačni toksin ili u kombinaciji) za sve ispitanike (115 ispitanika, ukupno 322 tvari).

U skupini ispitanika prije pandemije (59 ispitanika, ukupno 155 tvari) najviše je korišteno tvari iz skupine benzodiazepina (60 ili 38,7%), zatim antipsihotici (22 ili 14,2%), antidepresivi (16 ili 10,3%), etilni alkohol (11 ili 7,1%) te opijati (7 ili 4,5%). Drugih tvari korišteno je 39 (25,2%). U skupini ispitanika tijekom pandemije (56 ispitanika, ukupno 167 tvari) najviše je korišteno tvari iz skupine benzodiazepina (48 ili 28,7%), zatim antipsihotici (22 ili 13,2%), opijati (21 ili 12,6%), antidepresivi (15 ili 9,0%) i etilni alkohol (15 ili 9,0%). Drugih tvari korišteno je 46 (27,5%). Ova ukupna raspodjela klasa toksina prema skupinama ispitanika nije dosegla nivo statističke značajnosti ( $\chi^2 = 9,123$ ;  $P = 0,0521$ ), no vidljiv je trend povećanja udjela opijata i etanola, odnosno smanjenje udjela benzodiazepina u korištenim supstancijama tijekom pandemijskog razdoblja. (Slika 3)

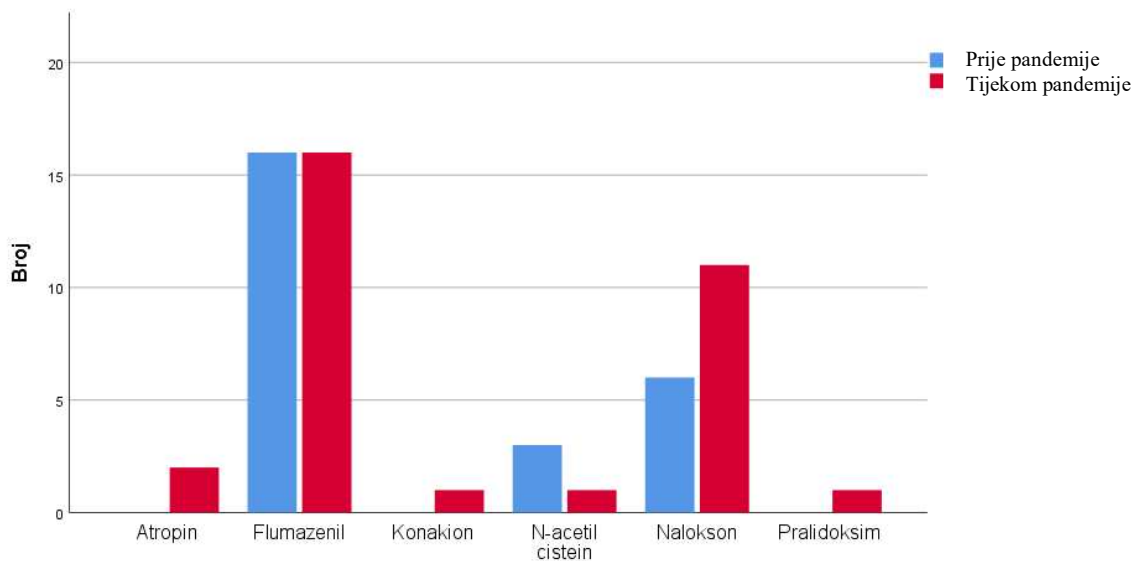
Kada se analizira samo udio opijata u svim korištenim supstancijama, postoji statistički značajna razlika prije i tijekom pandemijskog razdoblja ( $\chi^2 = 6,576$ ;  $P = 0,008$ ), kao i za udio benzodiazepina ( $\chi^2 = 3,583$ ;  $P = 0,038$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika kada se

analizira samo udio etanola u svim korištenim supstancijama prije i tijekom pandemije ( $\chi^2 = 0,385$ ;  $P = 0,340$ ).



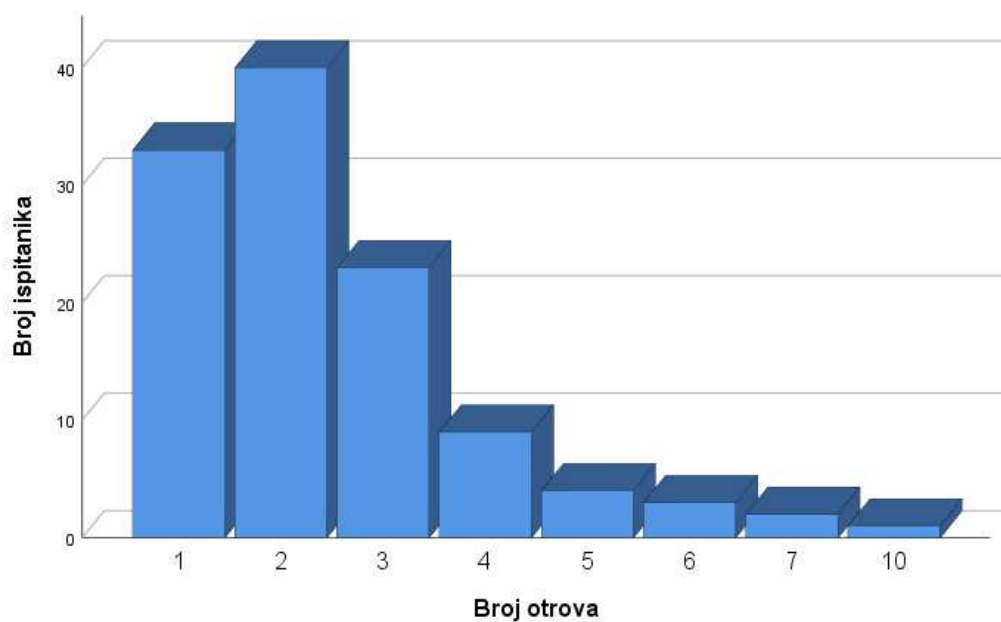
**Slika 3.** Raspodjela tvari koje su korištene u intoksikacijama prema vrsti tvari (kao pojedinačni toksin ili u kombinaciji) i skupinama ispitanika.

Kada se analizira korištenje svih antidota za sve ispitanike (ukupno je korišteno 57 raznih antidota), vidljivo je kako je najviše korišten flumazenil (32 ili 56% svih korištenih antidota), zatim nalokson (17 ili 29,8%), N-acetil cistein (4 ili 7,0%), atropin (2 ili 3,5%) te konakion i pralidoksim (1 slučaj ili 1,8%). Raspodjela antidota prema skupinama ispitanika (prije i tijekom pandemije COVID-19) koji su korišteni u intoksikacijama prikazana je na Slici 4. Nije dokazana statistički značajna razlika ukupne raspodjele antidota prije i tijekom pandemije ( $\chi^2 = 5,697$ ;  $P = 0,168$ ).



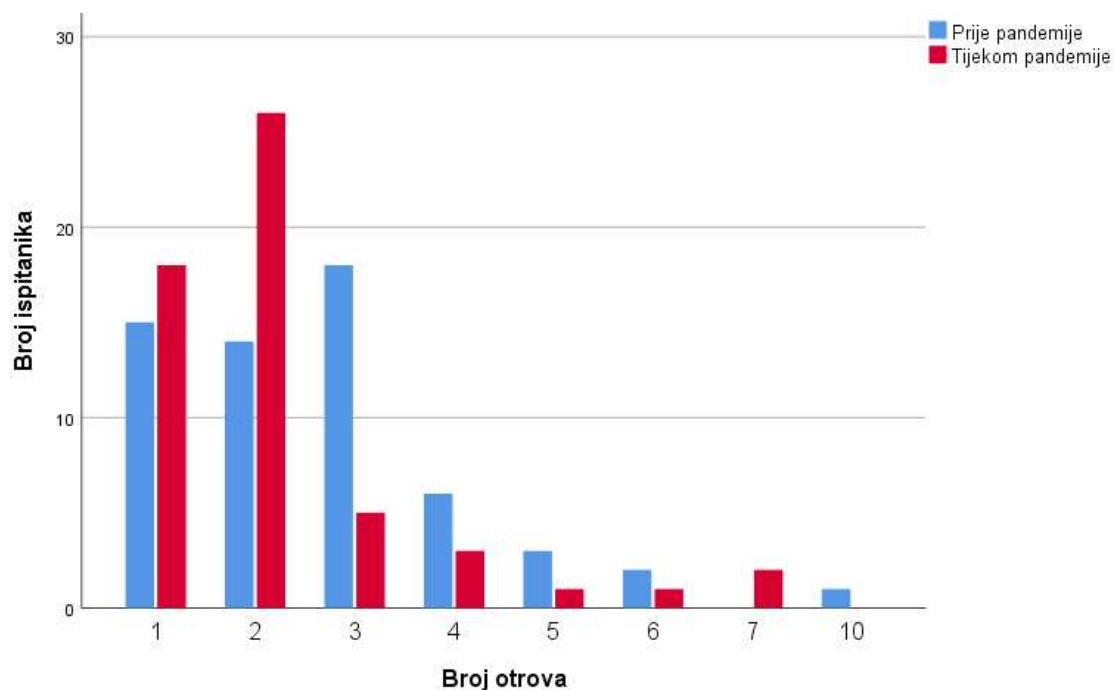
**Slika 4.** Raspodjela antidota koji su korišteni prema skupinama ispitanika.

Raspodjela broja uzetih tvari u svih ispitanika prikazana je na Slici 5.



**Slika 5.** Raspodjela broja uzetih tvari u svih ispitanika.

Raspodjela broja uzetih tvari prema skupinama ispitanika prikazana je na Slici 6. Ova raspodjela broja otrova u dvije skupine ispitanika bila je statistički značajna ( $\chi^2 = 16,487$ ;  $P = 0,021$ ). Više od jednog otrova pri otrovanju u svih ispitanika bilo je u 82 slučaja (71,3%), a prije pandemije u 44 slučaja (76,6%) te u 38 slučajeva tijekom pandemije (67,9%). Navedena raspodjela nije dosegla statističku značajnost ( $\chi^2 = 0,634$ ;  $P = 0,426$ ).



**Slika 6.** Raspodjela broja uzetih tvari prema skupinama ispitanika.

Razlike u kliničkim varijablama u svih ispitanika (prije i tijekom pandemije COVID-19) između skupina ispitanika koji su intoksicirani samo sa jednim otrovom i skupine sa dva ili više otrova prikazane su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Razlike u kliničkim varijablama u svih ispitanika (N=115) između skupine ispitanika koji su intoksicirani samo jednim otrovom i skupine koji su uzeli dva ili više otrova.

	Jedan otrov (N=33)		Više otrova (N=82)		P
	X	±SD	X	±SD	
dob (godine)	46,85±	17,09	44,60±	14,58	0,239
SpO2 (%)	95,39±	5,03	93,63±	7,77	0,130
pCO2 (kPa)	5,18±	1,38	5,79±	1,58	0,060
Glasgow coma score	10,25±	3,59	9,74±	3,61	0,250
ureja (mmol/l)	4,78±	2,40	4,81±	2,20	0,467
kreatinin (μmol/l)	77,76±	44,93	80,74±	40,55	0,365
HCO3 (mmol/l)	22,58±	5,93	25,55±	3,52	<b>0,004</b>
srčana frekvencija (/min)	90,00±	15,55	90,96±	23,38	0,417
sistolički tlak (mmHg)	119,13±	22,15	117,41±	25,71	0,370
dijastolički tlak (mmHg)	74,25±	14,46	70,66±	17,49	0,153
broj dana u JIL	4,00±	5,32	2,28±	3,10	<b>0,016</b>
broj dana u bolnici	11,70±	15,71	10,61±	10,04	0,330

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. SatO2: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO2: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. JIL: jedinica intenzivne njege. Korišten je Studentov - t test za neovisne uzorke (jednokraćni). P za značajne razlike su podebljani.

Razlike u kliničkim varijablama u ispitanika prije pandemije COVID-19 između skupine ispitanika koji su intoksicirani samo sa jednim otrovom i skupine sa dva ili više otrova prikazane su u Tablici 4. Razlike u kliničkim varijablama u ispitanika tijekom pandemije COVID-19 između skupine ispitanika koji su intoksicirani samo sa jednim otrovom i skupine sa dva ili više otrova prikazane su u Tablici 5.

**Tablica 4.** Razlike u kliničkim varijablama u ispitanika prije pandemije COVID-19 (N=59) između skupine ispitanika koji su intoksicirani samo sa jednim otrovom i skupine sa dva ili više otrova.

	Jedan otrov (N=15)		Više otrova (N=44)		P
	X ±SD		X ±SD		
dob (godine)	42,47±	13,16	45,55±	15,37	0,246
SpO2 %	94,61±	7,33	95,39±	3,21	0,298
pCO2 (kPa)	5,37±	2,04	5,86±	1,76	0,248
Glasgow coma score	11,64±	4,55	10,88±	3,87	0,272
ureja (mmol/l)	4,79±	2,19	4,83±	2,42	0,475
kreatinin (μmol/l)	82,80±	61,93	72,66±	20,75	0,172
HCO3 (mmol/l)	22,70±	8,41	26,59±	3,22	<b>0,020</b>
srčana frekvencija (/min)	90,85±	15,31	86,69±	20,83	0,256
sistolički tlak (mmHg)	111,67±	21,44	125,17±	24,67	<b>0,033</b>
dijastolički tlak (mmHg)	71,00±	13,12	73,80±	15,88	0,272
broj dana u JIL	3,40±	4,79	1,64±	0,87	<b>0,011</b>
broj dana u bolnici	8,60±	9,98	11,25±	10,90	0,205

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. SatO2: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO2: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. JIL: jedinica intenzivne njege. Korišten je Studentov - t test za neovisne uzorke (jednokraćni). P za značajne razlike su podebljani.

**Tablica 5.** Razlike u kliničkim varijablama u ispitanika tijekom pandemije COVID-19 (N=56) između skupine ispitanika koji su intoksicirani samo sa jednim otrovom i skupine sa dva ili više otrova.

	Jedan otrov (N=18)		Više otrova (N=38)		P
	X ±SD		X ±SD		
dob (godine)	50,50±	19,39	43,50±	13,73	0,063
SpO2 %	95,94±	2,55	91,82±	10,33	0,056
pCO2 (kPa)	5,06±	0,84	5,71±	1,38	0,065
Glasgow coma score	9,17±	2,20	8,45±	2,82	0,172
ureja (mmol/l)	4,77±	2,62	4,79±	1,95	0,482
kreatinin (μmol/l)	73,56±	24,49	90,11±	54,14	0,111
HCO3 (mmol/l)	22,49±	3,98	24,27±	3,50	0,086
srčana frekvencija (/min)	89,39±	16,13	95,34±	25,26	0,183
sistolički tlak (mmHg)	125,71±	21,23	109,03±	24,42	<b>0,009</b>
dijastolički tlak (mmHg)	77,12±	15,35	67,26±	18,69	<b>0,031</b>
broj dana u JIL	4,50±	5,80	3,03±	4,37	0,147
broj dana u bolnici	14,28±	19,16	9,87±	9,04	0,122

**Legenda:** X±SD: aritmetička sredina± standardna devijacija. SatO2: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO2: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. JIL: jedinica intenzivne njege. Korišten je Studentov - t test za neovisne uzorke (jednokraćni). P za značajne razlike su podebljani.

Korelacija između broja uzetih otrova po ispitaniku i kliničkih mjera ishoda prikazana je u Tablici 6.

**Tablica 6.** Korelacija između broja uzetih otrova te kliničkih parametara i ishoda.

	Svi ispitanici (N=115)		Prije pandemije (N=59)		Tijekom pandemije (N=56)	
	r	P	r	P	r	P
Dob	-0,068	0,235	-0,107	0,209	-0,015	0,456
SpO2 %	-0,034	0,363	0,091	0,263	-0,150	0,137
pCO2	<b>0,229</b>	<b>0,020</b>	<b>0,276</b>	<b>0,042</b>	0,097	0,273
Glasgow coma score	0,055	0,283	0,004	0,489	-0,004	0,489
Ureja	0,051	0,295	0,028	0,415	0,079	0,282
kreatinin	-0,033	0,364	-0,109	0,206	0,072	0,298
HCO3	<b>0,264</b>	<b>0,010</b>	0,239	0,068	0,187	0,131
srčana frekvencija	-0,047	0,316	-0,079	0,288	0,024	0,429
sistolički tlak	0,009	0,463	0,041	0,382	-0,079	0,282
dijastolički tlak	0,016	0,433	0,010	0,470	-0,002	0,493
broj dana u JIL	-0,144	0,062	<b>-0,227</b>	<b>0,042</b>	-0,061	0,327
broj dana u bolnici	0,002	0,490	0,002	0,494	0,013	0,462

**Legenda:** SatO2: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO2: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. JIL: jedinica intenzivne njege. r: Pearsonov koeficijent korelacije. P za značajne razlike su podebljani (Pearsonov test značajnosti korelacije. jednokračni).

Korelacija između broja dana u JIL i kliničkih parametara kod prijema prikazana je u Tablici 7. Korelacija između broja dana ukupnog bolničkog liječenja i kliničkih parametara kod prijema prikazana je u Tablici 8. Konstruirani su grafovi linearne regresije koji opisuju povezanost između broja dana liječenja u JIL i vrijednosti kreatinina i bikarbonata pri prijemu u skupini bolesnika prije pandemije. (Slike 7. i 8.)



**Tablica 7.** Korelacija između broja dana u JIL i kliničkih parametara kod prijema.

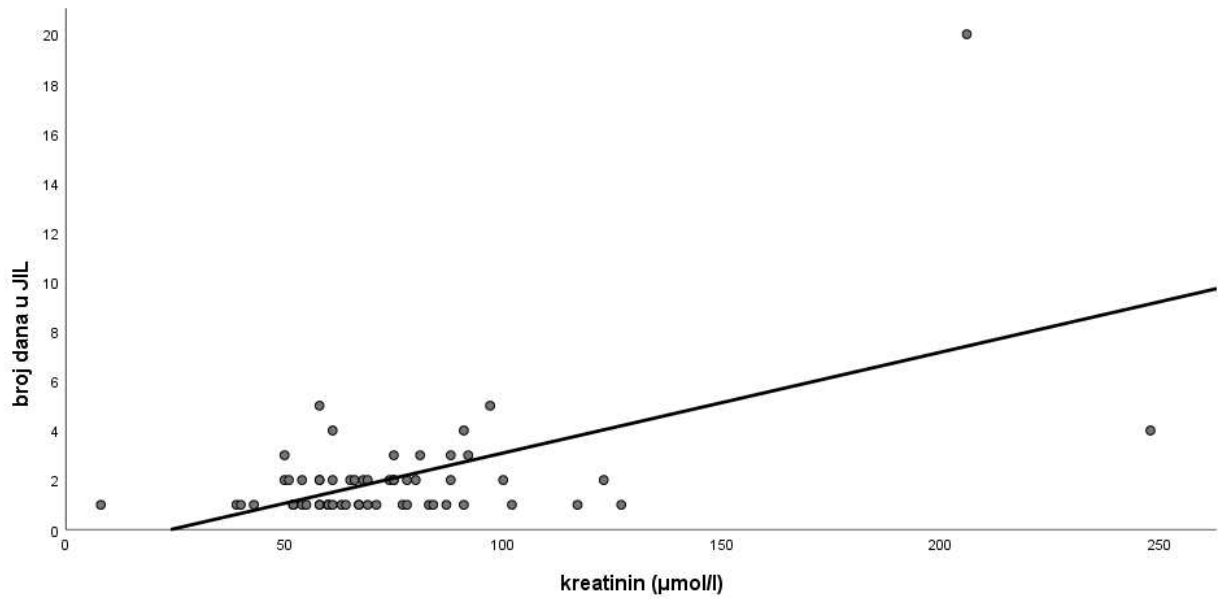
	Svi ispitanici (N=115)		Prije pandemije (N=59)		Tijekom pandemije (N=56)	
	r	P	r	P	r	P
Dob	0,021	0,411	-0,151	0,126	0,103	0,225
SpO2 %	0,086	0,192	-0,028	0,424	0,152	0,135
pCO2	-0,167	0,069	<b>-0,348</b>	<b>0,014</b>	-0,024	0,442
Glasgow coma score	-0,054	0,286	-0,168	0,105	0,151	0,133
Ureja	0,027	0,386	0,070	0,299	0,007	0,479
kreatinin	<b>0,158</b>	<b>0,046</b>	<b>0,559</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,034	0,401
HCO3	<b>-0,303</b>	<b>0,004</b>	<b>-0,688</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,009	0,479
srčana frekvencija	-0,116	0,115	0,085	0,275	<b>-0,248</b>	<b>0,033</b>
sistolički tlak	0,137	0,076	0,156	0,126	0,186	0,087
dijastolički tlak	0,128	0,091	0,191	0,080	0,129	0,174

**Legenda:** SatO2: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO2: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. JIL: jedinica intenzivne njege. r: Pearsonov koeficijent korelacije. P za značajne razlike su podebljani (Pearsonov test značajnosti korelacije, jednokračni).

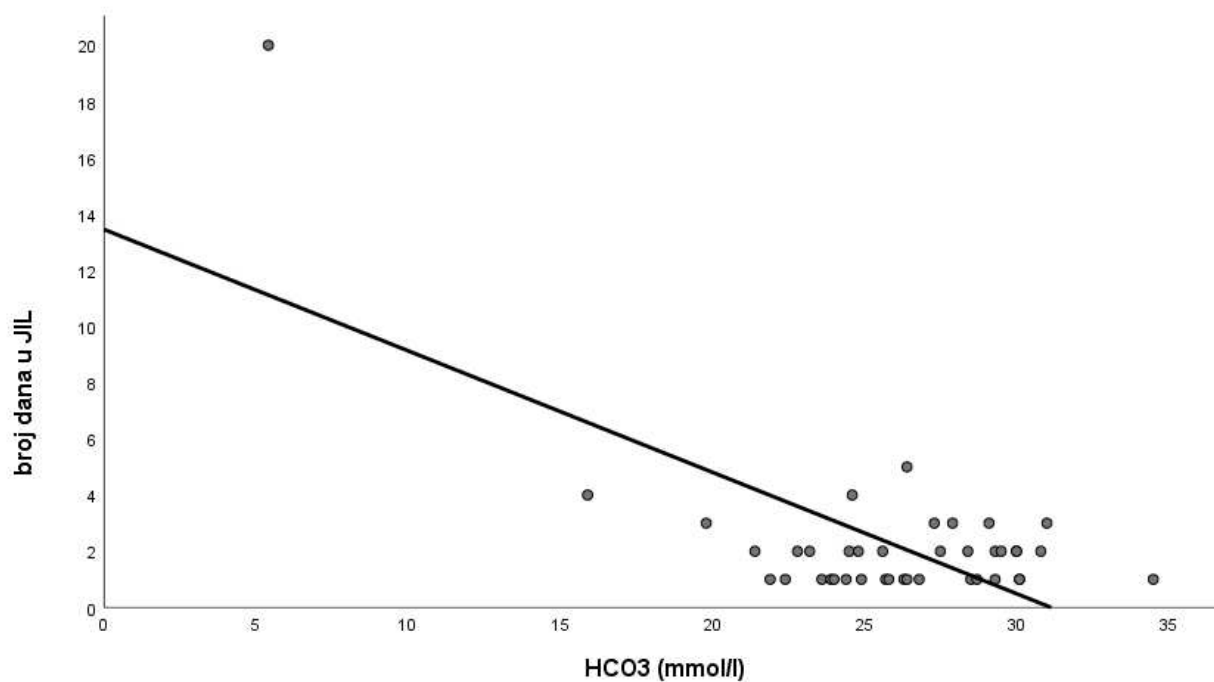
**Tablica 8.** Korelacija između broja dana ukupnog bolničkog liječenja i kliničkih parametara kod prijema.

	Svi ispitanici (N=115)		Prije pandemije (N=59)		Tijekom pandemije (N=56)	
	r	P	r	P	r	P
Dob	0,027	0,389	-0,047	0,361	0,084	0,270
SpO2 %	0,017	0,432	0,224	0,057	-0,053	0,351
pCO2	<b>-0,223</b>	<b>0,023</b>	<b>-0,330</b>	<b>0,019</b>	-0,111	0,245
Glasgow coma score	-0,049	0,304	-0,068	0,307	-0,011	0,468
Ureja	0,115	0,110	0,041	0,378	0,187	0,083
kreatinin	<b>0,178</b>	<b>0,029</b>	0,178	0,089	0,174	0,099
HCO3	-0,131	0,126	-0,204	0,103	-0,043	0,399
srčana frekvencija	0,131	0,088	<b>0,266</b>	<b>0,028</b>	0,042	0,380
sistolički tlak	0,154	0,054	0,089	0,257	0,218	0,055
dijastolički tlak	0,111	0,123	0,026	0,425	0,173	0,103

**Legenda:** SatO2: periferna zasićenost hemoglobina kisikom. pCO2: parcijalni tlak ugljičnog dioksida. JIL: jedinica intenzivne njege. r: Pearsonov koeficijent korelacije. P za značajne razlike su podebljani (Pearsonov test značajnosti korelacije, jednokračni).



**Slika 7.** Graf koji opisuje linearnu korelaciju između vrijednosti kreatinina pri prijemu i broja dana liječenja u JIL u skupini bolesnika prije pandemije (Pearsonov  $r=0,559$ ,  $P<0,001$ ,  $y=0,041x-0,976$ ).



**Slika 8.** Graf koji opisuje linearnu korelaciju između vrijednosti bikarbonata pri prijemu i broja dana liječenja u JIL u skupini bolesnika prije pandemije (Pearsonov  $r = -0,688$ ,  $P < 0,001$ ,  $y = -0,432x + 13,446$ ).

## **5. RASPRAVA**

Ovo istraživanje dokazalo je značajne razlike u obrascu, demografskim karakteristikama bolesnika i kliničkim ishodima samootrovanih bolesnika prije i tijekom pandemije bolesti COVID-19, a liječenih u internističkoj intenzivnoj jedinici KBC Split, dakle u onih bolesnika koji su imali teške kliničke posljedice samootrovanja. Ispitanici koji su promatrani tijekom epidemije COVID-19 zaprimani su u intenzivnu jedinicu tijekom jednogodišnjeg razdoblja od 1. studenog 2021. do 1. studenog 2022. koje predstavlja završni dio pandemije COVID-19 pa je stoga za očekivati kako dokazane razlike tijekom epidemije ne predstavljaju samo trend, nego će vjerojatno imati i trajnija obilježja. Ove promjene dakle ukazuju kako je pandemija bolesti COVID-19 imala značajan i stalan utjecaj na promjenu obrasca ponašanja vezanog za akutna samootrovanja koja se mogu objasniti raznim utjecajima pandemije na mnoge socijalne, psihološke, ekonomske i druge društvene aspekte. Naravno, ne može se zanemariti i mogući utjecaj samog SARS-CoV-2 virusa za koji su poznati neurotropizam i psihijatrijske sekvele koji u konačnici u virusu izloženim pojedincima mogu dovesti do promjene u obrascu ponašanja sa značajnim uplivom na samootrovanja.

Pandemija COVID -19 imala je značajan utjecaj na mnoge aspekte ljudskog života i ponašanja, a osobito na pružanje zdravstvene skrbi, ekonomiju i socijalne kontakte (81). Pandemija COVID-19, osim ograničenja normalnog rada zdravstvenih ustanova, izazvala je tjeskobu i paniku među vladama, institucijama i pojedincima u svim dijelovima svijeta (82). Konačno, ova pandemija mogla bi imati doživotni psihološki utjecaj na stanovništvo te će vjerojatno ostaviti psihološke ožiljke na ljudima diljem svijeta, odnosno takva trauma će možda biti oblik posttraumatskog stresnog poremećaja (83).

Budući da je pandemija značajno izmijenila ljudsko ponašanje, očito je imala utjecaj na promjenu načina rada svih medicinskih struka, a osobito se to odnosilo na rad i dostupnost hitne i intenzivne medicine. Primjerice, dokazano je kako je broj posjeta hitnoj službi značajno smanjen tijekom pandemije COVID-19 u odnosu na prepandemijsko razdoblje (84). Broj posjeta u pedijatrijskim hitnim službama također je značajno smanjen u odnosu na prepandemijsko razdoblje (85). Navedeni trend smanjenja posjeta hitnim službama tijekom pandemije COVID-19 zabilježen je u svim djelovima svijeta (86).

Slično tome, naše istraživanje je potvrdilo kako je COVID-19 pandemija imala vrlo značajan utjecaj na demografske osobitosti, vrstu otrovanja i klinički tijek akutnih intoksikacija u ovom dijelu Hrvatske. U istraživanju je dokazan statistički značajniji broj muškaraca tijekom pandemije, odnosno značajno više žena koje su klinički kritično samootrovane prije pandemije

COVID-19. Možemo pretpostaviti kako je pandemija više utjecala na mušku populaciju pa je porastao broj kritično samootrovanih muških bolesnika.

Broj uzetih tvari/otrova prije pandemije u našem istraživanju (u prosjeku 2,68 po ispitaniku) značajno je veći nego tijekom pandemije (u prosjeku 2,18), što može ukazivati na moguću manju dostupnost tvari koje su korištene tijekom pandemije. Naime, u većini slučajeva (ukupno 93% svih uzetih tvari) otrovi su bili psihoaktivne tvari (uključivši i lijekove) pa je za pretpostaviti kako je dostupnost tih tvari bila manja tijekom pandemije. Slično tomu, postotak sedativa koji su korišteni za akutna kritična samootrovanja prije pandemije bio je čak 81,36%, a tijekom pandemije taj postotak značajno pada na samo 58,93%, što isto tako može ukazivati na manju dostupnost farmakoloških supstancija tijekom pandemije. Tijekom pandemije dokazano je smanjenje udjela benzodiazepina, ali povećanje udjela opijata među tvarima kojima je počinjeno samootrovanje, što možda ukazuje na utjecaj pandemije na dostupnost opijata. Od tvari kojima je počinjeno samootrovanje, na prvom mjestu u obje skupine ispitanika nalazi se diazepam, dakle sedativ. Ipak, tijekom pandemije značajno je porastao broj samootrovanih bolesnika sa prethodnom psihijatrijskom dijagnozom (sa 74,58 prije pandemije na čak 89,29% tijekom pandemije), što ukazuje na moguću susceptibilnost kroničnih psihijatrijskih bolesnika na društvene i biološke aspekte ove pandemije.

U našem istraživanju isto tako smo dokazali kako postoje značajne razlike i u kliničkim značajkama akutnih intoksikacija koje su primljene u intenzivnu jedinicu. Ispitanici koji su uzeli više od jedne tvari imali su značajno niži sistolički i dijastolički tlak pri prijemu tijekom pandemije, a značajno viši sistolički tlak pri prijemu je dokazan u skupini prije pandemije. Ova razlika ukazuje kako je otrovanje sa više tvari imalo značajne kliničke učinke u razdoblju tijekom pandemije, odnosno kako su tada kombinacije uzetih tvari bile opasnije.

Ispitanici koji su liječeni u intenzivnoj jedinici tijekom pandemije imali su značajno težu kliničku sliku (teži poremećaj stanja svijesti, nižu razinu bikarbonata te značajno duži boravak u JIL), što ukazuje na ozbiljnost počinjenih samootrovanja, a možda i suicidalnu ustrajnost u skupini ispitanika koja je promatrana tijekom pandemije.

Prediktori duljine boravka u JIL u prijepandemijskom razdoblju bili su parcijalni tlak CO<sub>2</sub>, vrijednosti kreatinina i HCO<sub>3</sub> pri prijemu, odnosno nije nađena korelacija između parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub>, vrijednosti kreatinina i HCO<sub>3</sub> sa duljinom boravka u JIL tijekom pandemije. Slično tome srčana frekvencija, parcijalni tlak CO<sub>2</sub> i vrijednosti kreatinina pri prijemu bili su prediktori duljine liječenja u bolnici samo u skupini ispitanika prije pandemije.

Slično našim rezultatima, mnoga su prethodna istraživanja potvrdila kako je pandemija COVID-19 promijenila kliničke i demografske obrasce bolesnika koji su liječeni u non-COVID intenzivnim jedinicama. Primjerice, Christey i sur. (87) dokazali su kako je došlo do smanjenja postraumatskih prijema u intenzivnu njegu za 43% tijekom razdoblja pandemije COVID-19. Ilagan-Ying i sur. (88) dokazali su veći udio bolesnika primljenih na intenzivnu njegu, hitnije indikacije i više stope 30-dnevne smrtnosti u skupini bolesnika koji su bili podvrgnuti endoskopiji tijekom pandemije COVID-19.

Özgüner i sur. (89) pokazali su u studiji na 2292 bolesnika značajne razlike u radu non-COVID intenzivne jedinice prije i tijekom pandemije COVID-19. Naime, dokazano je povećanje broja bolesnika premještenih s bolničkih odjela u intenzivnu jedinicu te smanjenje premještaja iz hitne jedinice u intenzivnu jedinicu tijekom razdoblja pandemije u usporedbi s razdobljem prije pandemije. Osim toga, dok se broj bolesnika primljenih u intenzivnu jedinicu nakon reanimacije ili politraume smanjio tijekom razdoblja pandemije, povećao se broj postoperacijskih bolesnika te broj akutnih intoksikacija, uz duži boravak u intenzivnoj jedinici tijekom pandemije COVID-19. Autori pretpostavljaju kako su razlozi za povećani broj akutnih intoksikacija socijalna izolacija, ekonomski razlozi te strah od bolesti i smrti. Naime, dokazano je kako društvena izolacija i ekonomske poteškoće tijekom COVID-19 povećavaju rizik od suicidalnog ponašanja (90). Tako su Caballero-Domínguez i sur. (91) izvijestili u studiji na više od 700 odraslih kako je čak 7,6% sudionika prijavilo visok rizik od samoubojstva povezan s visokim percipiranim stresom povezanim s COVID-19, rizikom od depresivne epizode i nesanicе. Rezultati jedne španjolske studije pokazali su porast broja akutnih otrovanja sa suicidalnom namjerom u 2020. i 2021. godini u odnosu na razdoblje prije COVID-19 pandemije. Došlo je i do promjene vrste otrova koji se koristi u tim suicidalnim radnjama, pri čemu je zamjetan porast trovanja lijekovima, uz težu kliničku sliku, povećanu potrebu za dekontaminacijom i uporabom protuotrova te dužim boravkom u bolnici (92). Jedna studija u Ujedinjenom Kraljevstvu dokazala je kako su tijekom pandemije u odnosu na prepandemijsko razdoblje stope prijema zbog suicidalnog samotrovanja bile veće za bilo koju dob i spol. Isto tako je bilo više slučajeva samootrovanja toksičnim tvarima, sedativima i psihotropnim lijekovima, a smanjeno je otrovanje neopioidnim analgeticima (93). Ipak, takvi zaključci ne mogu se primijeniti na sve zemlje te očito postoje razlike između ekonomski razvijenijih i manje razvijenih država. Primjerice, jedna studija u Šri-Lanci pokazala je kako nije došlo do povećanja stope samoubojstava tijekom pandemije COVID-19 (94). Stoga je jasno kako su ove

razlike u demografskom i kliničkom obrascu akutnih intoksikacija uvjetovane zemljopisno i ekonomski.

Do ovog istraživanja nije bilo dostupnih podataka o mogućem utjecaju pandemije COVID-19 na demografske i kliničke osobitosti akutnih samootrovanja u odraslih u južnim područjima Hrvatske. Stoga smatramo kako je ovakvo istraživanje od velike javnozdravstvene važnosti te kako će neki uočeni trendovi u akutnim intoksikacijama ostati trajnije obilježje, a ne samo kratkotrajan utjecaj COVID-19 epidemije. Stoga smo mišljenja kako će rezultati dobiveni ovim istraživanjem imati značajan utjecaj na prevenciju, planiranje javnozdravstvenih resursa i medicinsko zbrinjavanje akutno otrovanih osoba.

Ipak, bitno je naglasiti kako ovo istraživanje ima neka ograničenja, uglavnom zbog svog retrospektivnog dizajna i podataka prikupljenih iz samo jednog centra. Osim toga, detaljne kvalitativne i kvantitativne toksikološke analize u većine bolesnika nisu sprovedene, a podaci o tvarima koje su analizirane u istraživanju dobivene su uglavnom iz anamnestičkih podataka.



## **6. ZAKLJUČCI**

Ovo istraživanje dokazalo je značajne razlike u obrascu, demografskim karakteristikama bolesnika i kliničkim ishodima samootrovanih bolesnika neposredno prije i tijekom pandemije bolesti COVID-19 liječenih u internističkoj intenzivnoj jedinici KBC Split:

1. Udio muškaraca tijekom pandemije bio je veći nego u prepandemijskom razdoblju
2. Broj istodobno uzetih tvari/otrova bio je značajno manji tijekom pandemije
3. Udio sedativa bio je manji, a udio opijata bio je veći tijekom pandemije
4. Tijekom pandemije značajno je porastao broj samootrovanih bolesnika sa prethodnom psihijatrijskom dijagnozom
5. Utjecaj otrovanja sa više tvari bio je značajniji u smislu teže kliničke slike (niže vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka) tijekom pandemije
6. Tijekom pandemije bila je značajno teža klinička slika (teži poremećaj stanja svijesti, niža razina bikarbonata te duži boravak u JIL)
7. Prediktori duljine boravka u bolnici i u JIL nisu dokazani u pandemijskom razdoblju

## **7. POPIS LITERATURE**

1. Piccioni A, Cicchinelli S, Saviano L, Gilardi E, Zanza C, Brigida M i sur. Risk management in first aid for acute drug intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:8021.
2. Rezar, R., Jung, C., Mamandipoor, B. i sur. Management of intoxicated patients – a descriptive outcome analysis of 4,267 ICU patients. *BMC Emerg Med*. 2022;22:38.
3. Tefera GM, Teferi LG. Prevalence, predictors and treatment outcome of acute poisoning in western Ethiopia. *Open Access Emerg Med*. 2020;12:365-75.
4. Mehrpour O, Akbari A, Jahani F, Amirabadizadeh A, Allahyari E, Mansouri B i sur. Epidemiological and clinical profiles of acute poisoning in patients admitted to the intensive care unit in eastern Iran (2010 to 2017). *BMC Emerg Med*. 2018;18:30.
5. Sawalha AF, Sweileh WM, Tufaha MT, Al-Jabi DY. Analysis of the pattern of acute poisoning in patients admitted to a governmental hospital in Palestine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107:914-8.
6. Wahba MA, Alshehri BM, Hefny MM, Al Dagrger RA, Al-Malki SD. Incidence and profile of acute intoxication among adult population in Najran, Saudi Arabia: A retrospective study. *Sci Prog*. 2021;104:368504211011339.
7. Zilker T. [Acute intoxication in adults - what you should know]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2014;139:31–46.
8. Gunnell D, Knipe D, Chang SS, Pearson M, Konradsen F, Lee WJ i sur. Prevention of suicide with regulations aimed at restricting access to highly hazardous pesticides: a systematic review of the international evidence. *Lancet Glob Health*. 2017;5:1026-37.
9. Babić Ž, Turk R. Report of the Poison Control Centre for 2020. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2021;72:88–92.
10. Babić Ž, Turk R. Report of the Poison Control Centre for 2021. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2022;73:88–92.
11. Babić Ž. Report of the Poison Control Centre for 2022. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2023;74:69–73.
12. United Kingdom National Health Service [Internet]. 2018 (citirano: 22. kolovoza 2023.). Poisoning - symptoms. Dostupno na: <https://www.nhs.uk/conditions/poisoning/symptoms/>.
13. Sarkar S, Bhatia G, Dhawan A. Clinical practice guidelines for assessment and management of patients with substance intoxication presenting to the emergency department. *Indian J Psychiatry*. 2023;65:196-211.

14. Frithsen IL, Simpson WM Jr. Recognition and management of acute medication poisoning. *Am Fam Physician*. 2010;81:316-23.
15. Thim T, Krarup NH, Grove EL, Rohde CV, Løfgren B. Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J Gen Med*. 2012;5:117-21.
16. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25:249-81.
17. Chandran J, Krishna B. Initial management of poisoned patient. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23:234-40.
18. Cholinesterase Inhibitors: Part 4: The cholinergic toxidrome section 1: what is the cholinergic toxidrome? | Environmental Medicine | ATSDR [Internet]. 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/cholinesterase-inhibitors/toxidrome.html>.
19. Lott EL, Jones EB. Cholinergic toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539783/>.
20. Adeyinka A, Kondamudi NP. Cholinergic crisis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482433/>.
21. Broderick ED, Metheny H, Crosby B. Anticholinergic toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534798/>.
22. Goldstein S, Richards JR. Sympathomimetic toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430757/>.
23. Richards JR, Laurin EG. Cocaine. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430769/>.
24. Iowa poison control center [Internet]. Sympathomimetic toxidrome. 2017. (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: [https://www.iowapoison.org/media/cms/IA\\_Hotline0217\\_75A9018F58208.pdf\(1\)](https://www.iowapoison.org/media/cms/IA_Hotline0217_75A9018F58208.pdf(1)).

25. Parthvi R, Agrawal A, Khanijo S, Tsegaye A, Talwar A. Acute opiate overdose: an update on management strategies in emergency department and critical care unit. *Am J Ther.* 2019;26:380-7.
26. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Opioids. (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547864/>.
27. Oelhaf RC, Del Pozo E, Azadfar M. Opioid toxicity. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431077/>.
28. Schiller EY, Goyal A, Mechanic OJ. Opioid overdose. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 28. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470415/>.
29. Bateman DN. Gastric decontamination--a view for the millennium. *J Accid Emerg Med.* 1999;16:84-6.
30. Vale JA, Kulig K; American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:933-43.
31. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW. Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust.* 1995;163:345-9.
32. Marx C, Marx M. Gastric lavage in cases of poisoning. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:100.
33. Silberman J, Galuska MA, Taylor A. Activated charcoal. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 29. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482294/>.
34. Zellner T, Prasa D, Färber E, Hoffmann-Walbeck P, Genser D, Eyer F. The use of activated charcoal to treat intoxications. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:311-7.
35. Hoegberg LCG, Shepherd G, Wood DM, Johnson J, Hoffman RS, Caravati EM i sur. Systematic review on the use of activated charcoal for gastrointestinal decontamination following acute oral overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59:1196-227.
36. Jacobsen D. The relative efficacy of antidotes. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33:705-8.
37. Chacko B, Peter JV. Antidotes in poisoning. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23:241-9.
38. Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the intensivist. *J Intensive Care Med.* 2010;25:139-48.

39. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int.* 2008;74:1327-34.
40. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 29. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>.
41. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Zamjensko liječenje bubrežne insuficijencije [Internet]. (citirano: 29. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/genitourinarne-bolesti/zamjensko-lijecenje-bubrezne-insuficijencije>.
42. Jung YC, Namkoong K. Alcohol: intoxication and poisoning - diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:115-21.
43. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G; Alcoholism Treatment Study Group. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med.* 2008;19:561-7.
44. LaHood AJ, Kok SJ. Ethanol toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 30. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557381/>.
45. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 30. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>.
46. Ameer MA, Saadabadi A. Neuroleptic medications. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459150/>.
47. Boushra M, Nagalli S. Neuroleptic Agent toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554608/>.
48. Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S. Antidepressants. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>.
49. Bodmer M. Intoxikationen mit antidepressiva [Poisoning with antidepressants]. *Ther Umsch.* 2009;66:335-41.
50. Bruggeman C, O'Day CS. Selective serotonin reuptake inhibitor toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534815/>.

51. Alberter AA, Chambers AJ, Wills BK. Bupropion toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580478/>.
52. Garcia E, Santos C. Monoamine oxidase inhibitor toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459386/>.
53. Chiew AL, Reith D, Pomereau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, Buckley NA. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212:175-83.
54. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
55. Lystbaek BB, Svendsen LB, Heslet L. Paracetamolforgiftning [Paracetamol poisoning]. *Nord Med.* 1995;110:156-9.
56. Reumuth G, Alharbi Z, Houschyar KS, Kim BS, Siemers F, Fuchs PC, Grieb G. Carbon monoxide intoxication: what we know. *Burns.* 2019;45:526-30.
57. Varon J, Marik PE, Fromm RE Jr, Gueler A. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. *J Emerg Med.* 1999;17:87-93.
58. Megas IF, Beier JP, Grieb G. The history of carbon monoxide intoxication. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:400.
59. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med.* 2020;47:151-69.
60. Hanley ME, Patel PH. Carbon monoxide toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; (citirano: 1. rujna 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430740/>.
61. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J i sur. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:596-606.
62. Aleem A, Akbar Samad AB, Vaqar S. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 8. Kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>.
63. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):



- StatPearls Publishing; 2023 (citirano: 8. kolovoza 2023.). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
64. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 (citirano: 17. kolovoza 2023.). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>.
65. Men K, Li Y, Wang X, Zhang G, Hu J, Gao Y i sur. Estimate the incubation period of coronavirus 2019 (COVID-19). *Comput Biol Med.* 2023;158:106794.
66. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR i sur. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;5;172:577-82.
67. Countries where coronavirus has spread - Worldometer [Internet]. (citirano: 8. kolovoza 2023.). Dostupno na: <https://www.worldometers.info/coronavirus/countries-where-coronavirus-has-spread/>.
68. COVID-19 – Priopćenje prvog slučaja [Internet]. (citirano: 9. kolovoza 2023.). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/covid-19-priopcenje-prvog-slucaja/>.
69. Republika Hrvatska Ministarstvo zdravstva [Internet]. Odluka o proglašenju epidemije bolesti COVID-19. 2020. (citirano: 9. kolovoza 2023.). Dostupno na: [https://zdravstvo.gov.hr/userdocsimages/2020%20coronavirus/odluka%20o%20progla%20%20enju%20epidemije%20bolesti%20covid-19.pdf\(1\)](https://zdravstvo.gov.hr/userdocsimages/2020%20coronavirus/odluka%20o%20progla%20%20enju%20epidemije%20bolesti%20covid-19.pdf(1)).
70. koronavirus.hr [Internet]. (citirano: 9. kolovoza 2023.). Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>.
71. Odluka o proglašenju prestanka epidemije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 [Internet]. (citirano: 9. kolovoza 2023.). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023\\_05\\_51\\_842.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_05_51_842.html).
72. Haileamlak A. The impact of COVID-19 on health and health systems. *Ethiop J Health Sci.* 2021;31:1073-4.
73. Utjecaj epidemije COVID-19 na korištenja primarne zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj [Internet]. (citirano: 17. kolovoza 2023.). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/utjecaj-epidemije-covid-19-na-koristenja-primarne-zdravstvene-zastite-u-republici-hrvatskoj/>.

74. Connolly N, Abdalla ME. Impact of COVID-19 on medical education in different income countries: a scoping review of the literature. *Med Educ Online*. 2022;27:2040192.
75. Harries AJ, Lee C, Jones L, Rodriguez RM, Davis JA, Boysen-Osborn M i sur. Effects of the COVID-19 pandemic on medical students: a multicenter quantitative study. *BMC Med Educ*. 2021;21:14.
76. Choi B, Jegatheeswaran L, Minocha A, Alhilani M, Nakhoul M, Mutengesa E. The impact of the COVID-19 pandemic on final year medical students in the United Kingdom: a national survey. *BMC Med Educ*. 2020;20:206.
77. Raffee L, Daradkeh HM, Alawneh K, Al-Fwadleh AI, Darweesh M, Hammad N i sur. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and patterns of toxic exposures and poisoning in Jordan: a retrospective descriptive study. *BMJ Open*. 2021;11:053028.
78. Minami M, Kidokoro K, Eitoku M, Kawauchi A, Miyauchi M, Suganuma N i sur. Acute effect of the COVID-19 pandemic on emergency transportation due to acute alcoholic intoxication: a retrospective observational study. *Environ Health Prev Med*. 2021;26:98.
79. Pigeaud L, de Veld L, van Hoof J, van der Lely N. Acute alcohol intoxication in Dutch adolescents before, during, and after the first COVID-19 lockdown. *J Adolesc Health*. 2021;69:905-9.
80. Pérez JO, Ferrando JP, Bermejo AC, Amengual CH, Martín BB, Díaz BC. Pre- and post-COVID-19 pandemic: acute poisoning among patients in an Emergency Department. *Clin Toxicol*. 2022;97-97.
81. Haleem A, Javaid M, Vaishya R. Effects of COVID-19 pandemic in daily life. *Curr Med Res Pract*. 2020;10:78-9.
82. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention. *JAMA Intern Med*. 2020;180:817-8.
83. Rahman J, Muralidharan A, Quazi SJ, Saleem H, Khan S. Neurological and psychological effects of coronavirus (COVID-19): an overview of the current era pandemic. *Cureus*. 2020;12:8460.
84. Çıkrıkçı Işık G, Çevik Y. Impact of COVID-19 pandemic on visits of an urban emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;42:78-82.
85. Raucci U, Musolino AM, Di Lallo D, Piga S, Barbieri MA, Pisani M i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on the Emergency Department of a tertiary children's hospital. *Ital J Pediatr*. 2021;47:21.

86. Saberian P, Conovaloff JL, Vahidi E, Hasani-Sharamin P, Kolivand PH. How the COVID-19 epidemic affected prehospital emergency medical services in Tehran, Iran. *West J Emerg Med.* 2020;21:110-6.
87. Christey G, Amey J, Campbell A, Smith A. Variation in volumes and characteristics of trauma patients admitted to a level one trauma centre during national level 4 lockdown for COVID-19 in New Zealand. *N Z Med J.* 2020;133:81-8.
88. Ilagan-Ying YC, Almeida MN, Kahler-Quesada A, Ying L, Hughes ML, Do A i sur. Increased mortality in patients undergoing inpatient endoscopy during the early COVID-19 pandemic. *Dig Dis Sci.* 2022;67:5053-62.
89. Özgüner Y, Altinsoy S, Ermiş Y, Atar F, Sayin MM, Ergil J. Comparison of demographic and clinical characteristics between pandemic and pre-pandemic period in non-COVID intensive care units: a retrospective study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023;29:560-5.
90. Zalsman G, Stanley B, Szanto K, Clarke DE, Carli V, Mehlum L. Suicide in the time of COVID-19: review and recommendations. *Arch Suicide Res.* 2020;24:477-82.
91. Caballero-Domínguez CC, Jiménez-Villamizar MP, Campo-Arias A. Suicide risk during the lockdown due to coronavirus disease (COVID-19) in Colombia. *Death Stud.* 2022;46:885-90.
92. Caballero-Bermejo AF, Ortega-Pérez J, Frontera-Juan G, Homar-Amengual C, Barceló-Martín B, Puiguriguer-Ferrando J. Acute poisoning among patients attended to in an emergency department: from the pre-pandemic period to the new normality. *Rev Clin Esp (Barc).* 2022;222(7):406-11.
93. Fluck D, Fry CH, Robin J, Bull E, Lewis A, Rees J i sur. Influences of the COVID-19 pandemic on admissions and clinical outcomes in mental health disorders and self-poisoning: Age- and sex-specific analysis. *Int J Ment Health Nurs.* 2023 Aug;32:1138-47.
94. Rajapakse T, Silva T, Hettiarachchi NM, Gunnell D, Metcalfe C, Spittal MJ i sur. The Impact of the COVID-19 pandemic and lockdowns on self-poisoning and suicide in Sri Lanka: an interrupted time series analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20:1833.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Ciljevi ovog istraživanja bili su prikazati razlike između prijepandemijskog i pandemijskog razdoblja u demografskim i kliničkim obilježjima akutnih samootrovanja primljenih u internističku intenzivnu jedinicu te procijeniti moguće učinke pandemije na ove promjene.

**Ispitanici i postupci:** Provedena je opservacijska retrospektivna presječna studija. Ispitanici su bili akutno samootrovani odrasli bolesnici (u suicidalnoj namjeri ili kao zlouporaba supstancije) koji su primljeni u internističku jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) KBC Split tijekom jednogodišnjeg razdoblja za vrijeme trajanja zadnjeg dijela epidemije te tijekom jednogodišnjeg razdoblja neposredno prije proglašenja epidemije bolesti COVID-19.

**Rezultati:** U istraživanje je ukupno uključeno 115 ispitanika dobi  $45 \pm 15,30$  godina (64 žene ili 55,7%), od toga je tijekom pandemije uključeno 56 ispitanika (25 žena ili 44,6 %) te 59 ispitanika (39 žena ili 66,1 %) prije pandemije. Povećanje muških ispitanika tijekom pandemije bilo je statistički značajno ( $\chi^2 = 5,360$ ;  $P = 0,016$ ). Broj korištenih otrova po ispitaniku tijekom pandemije bio je manji ( $2,18 \pm 1,40$  naprema  $2,68 \pm 1,62$ ;  $P = 0,040$ ). Prethodna psihijatrijska dijagnoza bila je više zastupljena u ispitanika tijekom pandemije (44 ili 74,58% naprema 50 ili 89,29 %;  $\chi^2 = 4,165$ ;  $P = 0,035$ ). Udio sedativa/anksiolitika bio je veći prije pandemije (48 ili 81,36%) u odnosu na razdoblje tijekom pandemije (33 ili 58,93%) ( $\chi^2 = 6,940$ ;  $P = 0,007$ ). U razdoblju tijekom pandemije ispitanici su imali teži poremećaj stanja svijesti izražen kao Glasgow coma score ( $8,68 \pm 2,64$  naprema  $11,07 \pm 4,02$  prije pandemije,  $P < 0,001$ ), niže bikarbonate u krvi ( $23,71 \pm 3,70$  naprema  $25,81 \pm 4,84$  mmol/l prije pandemije;  $P = 0,017$ ) te veći broj dana boravka u JIL ( $3,50 \pm 4,87$  naprema  $2,08 \pm 2,59$  dana;  $P = 0,026$ ).

**Zaključci:** Ovo istraživanje dokazalo je značajne razlike u samootrovanih bolesnika prije i tijekom pandemije COVID-19. U odnosu na prepandemijsko razdoblje, ispitanici tijekom pandemije zaprimljeni u JIL imali su veći udio muškaraca i psihijatrijskih bolesnika, manji broj uzetih tvari po ispitaniku, manji udio psihoaktivnih tvari uzetih za otrovanje te težu kliničku sliku.

## **9. SUMMARY**

**Objectives:** The objectives of this study were to show the differences between the COVID-19 pre-pandemic and pandemic periods in the demographic and clinical characteristics of acutely self-poisoned patients admitted to the internal medicine intensive care unit and to assess the possible effects of the pandemic on these changes.

**Subjects and procedures:** An observational retrospective cross-sectional study was conducted. The subjects were acutely self-poisoned adult patients (with suicidal intent or with substance abuse) who were admitted to the internal intensive care unit (ICU) of the University Hospital of Split during a one-year period of the last part of the pandemic and during a one-year period just before the COVID-19 pandemic.

**Results:** A total of 115 participants aged  $45 \pm 15.30$  years (64 women or 55.7%) were included in the study, 56 (25 women or 44.6%) were included during the pandemic and 59 (39 women or 66.1%) before the COVID-19 pandemic. The increase in male sex during the pandemic was statistically significant ( $\chi^2 = 5.360$ ;  $P = 0.016$ ). The number of poisons used per subject during the pandemic was lower ( $2.18 \pm 1.40$  vs.  $2.68 \pm 1.62$ ;  $P = 0.040$ ). The previous psychiatric diagnosis was more common during the pandemic (44 or 74.58% vs. 50 or 89.29%;  $\chi^2 = 4.165$ ;  $P = 0.035$ ). The proportion of sedatives/anxiolytics was higher before the pandemic (48 or 81.36%) compared to the period during the pandemic (33 or 58.93%) ( $\chi^2 = 6.940$ ;  $P = 0.007$ ). In the period during the pandemic, subjects had a more severe disturbance of consciousness expressed as a Glasgow coma score ( $8.68 \pm 2.64$  vs.  $11.07 \pm 4.02$  before the pandemic,  $P < 0.001$ ), lower blood bicarbonates ( $23.71 \pm 3.70$  vs.  $25.81 \pm 4.84$  mmol/L before the pandemic;  $P = 0.017$ ) and a higher ICU stay ( $3.50 \pm 4.87$  versus  $2.08 \pm 2.59$  days;  $P = 0.026$ ).

**Conclusions:** This study demonstrated significant differences in self-poisoning patients before and during the COVID-19 pandemic. Compared to the pre-pandemic period, subjects admitted to the ICU during the pandemic had a higher proportion of men and psychiatric patients, a smaller number of substances taken per subject, a smaller proportion of psychoactive substances taken for poisoning intention and a more severe clinical presentation.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNİ PODACI**

Ime i prezime: Dominko Strunje

