

Početni pristup i liječenje akutno otrovanog bolesnika – preporuke za postupanje

Recommendations for the Initial Approach and Treatment of the Acutely Poisoned Patient

Jasmin Hamzić^{1*}, Bojana Radulović¹, Lidija Vugrinec², Arnes Rešić³, Mila Lovrić⁴,
Andrijana Ščavničar⁴, Ana Vujaklija Brajković⁵, Kristina Pliško⁶, Robert Likić⁷, Ivan Gornik¹

Sažetak. Prepoznavanje i liječenje akutno otrovanog bolesnika predstavlja velik izazov za liječnike praktičare u svakodnevnom radu. Oko 30 % od ukupnog broja izloženosti toksičnim agensima obrađuje se ili liječi u zdravstvenim ustanovama. Od tog broja, osobit izazov predstavlja obrada bolesnika s otrovanjem nepoznate etiologije. U ovim smjericama predstaviti ćemo sve segmente pristupa otrovanom bolesniku, što uključuje početnu stabilizaciju, sustavni pristup anamnestičkim podacima i fizikalnim znakovima, objedinjavanje tih podataka u toksidrome, kao i pristup suportivnoj njezi, dekontaminaciji, principima liječenja antidotima te pojačanoj eliminaciji ksenobiotika.

Ključne riječi: antidoti; hitna medicina; toksikologija

Abstract. Recognizing and treating an acutely poisoned patient is a major challenge for clinicians. About 30% of the total number of exposures to toxic agents are treated in healthcare facilities. Out of this number, a particular challenge is the treatment of a patient with the poisoning of unknown aetiology. In this recommendation paper, we will present all segments of the approach to a patient with poisoning, which includes initial stabilization, systematic approach to anamnestic clues and physical signs, philosophy of toxidromes, as well as a modern approach to supportive care, decontamination, principles of treatment with antidotes, and enhanced elimination of xenobiotics.

Keywords: antidotes; emergency medicine; toxicology

¹KBC Zagreb, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Zagreb, Hrvatska

²Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za suzbijanje zlouporabe droga, Zagreb, Hrvatska

³Klinika za dječje bolesti Zagreb, Odsjek za pedijatrijsku kliničku farmakologiju i toksikologiju, Zagreb, Hrvatska

⁴KBC Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za laboratorijsku farmakologiju s toksikologijom, Zagreb, Hrvatska

⁵KBC Zagreb, Zavod za intenzivnu medicinu, Zagreb, Hrvatska

⁶KBC Zagreb, Bolnička ljekarna, Zagreb, Hrvatska

⁷KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku farmakologiju, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Jasmin Hamzić, dr. med.
KBC Zagreb, Objedinjeni hitni bolnički prijam
Ulica Mije Kišpatića 12, 10000, Zagreb, Hrvatska
E-mail: j_hamzic@hotmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Otrovanje se može manifestirati različitim kliničkim simptomima, uključujući bol u trbuhu, povraćanje, tremor, poremećaj stanja svijesti, epileptički napadaj, poremećaj srčanog ritma i respiracijsku depresiju. Ovi su simptomi ponekad jedini znakovi za postavljanje dijagnoze kada je uzrok toksičnosti nepoznat u vrijeme početne procjene i liječenja. Dijagnoza može biti komplicirana mogućnošću trovanja s više lijekova ili tvari. Prognoza i klinički tijek

Postoji pet antidota koji su veoma vremenski ovisni, a odgoda njihove primjene može dovesti do naglog pogoršanja stanja pacijenta. To su kisik, hipertonična glukoza, tiamin, nalokson i hidrosikobalamin. Kod pacijenata koji su bili žrtva strukturnih požara, potrebno je rano posumnjati na žrtve trovanje cijanidom.

oporavka otrovanog pacijenta ovisi o kvaliteti skrbi koja se pruža unutar prvih nekoliko sati u hitnoj službi. Najčešće, u većini slučajeva, lijek ili toksin mogu se brzo identificirati pažljivom anamnezom, usmjerenim fizikalnim pregledom i dostupnim laboratorijskim pretragama. Pokušaji identifikacije otrova nikada ne bi trebali odgoditi potpurnu skrb koja spašava život. Nakon stabilizacije potrebno je razmotriti načine kako minimizirati bioraspoloživost toksina koji još nije apsorbiran, koje antidote (ako ih ima) primijeniti i, ako postoje, druge mjere za poboljšanje eliminacije toksične tvari. U ovim preporukama usmjerit ćemo se na početno prepoznavanje i liječenje intoksiciranog bolesnika u hitnom prijemu.

METODE IZRADE PREPORUKA

Lokalne smjernice trebaju uvažavati različitosti pojedinih područja, zakonske odredbe i dosadašnja klinička iskustva. Hrvatsko društvo za hitnu medicinu (HZHM) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-a) na svojoj godišnjoj skupštini 2023. godine imenovalo je radnu skupinu za izradu hrvatskih smjernica/preporuka za otrovanja koje će voditi dr. Jasmin Hamzić. Radna verzija smjernica predstavljena je u studenom 2023. godine, a konačni je tekst revidiran u siječnju 2024. uz uzimanje u obzir primjedbi članova radne skupine.

Nakon detaljnog uvida u domaću i međunarodnu medicinsku i nutricionističku praksu te medicinsku i nutricionističku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanaka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, WOS, Scopus, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja i smjernica krovnih globalnih stručnih društava, odlučeno je da se objave smjernice koje predstavljamo. U nedostatku relevantnih dokaza ili u slučaju nekonzistentnih zaključaka uvažen je konsenzus stručnjaka ili preporučena dobra praksa temeljem kliničkog iskustva radne skupine.

EPIDEMIOLOGIJA

Slučajna i namjerna trovanja dopuštenim i nedopuštenim tvarima i dalje su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta¹. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) Američka udruga centara za kontrolu trovanja (engl. *American Association Of Poison Control Centers*; APCC) prijavila je više od dva milijuna poziva sa sumnjama na otrovanje u 2018. godini¹. Iz navedenog registra, mortalitet je procijenjen na 0,07 %, 31 % slučajeva trebalo je zbrinjavanje u hitnom prijemu, a 8,4 % slučajeva trebalo je bolničko liječenje¹. Također, u SAD-u između 2008. i 2011. god. bilo je 1,1 milijun posjeta zbog intoksikacija drogama, ili 35,4 posjeta na 10 000 osoba. 24,5 % ovih bolesnika trebalo je bolnički prijam u odnosu na 12,7 % slučajeva posjeta hitnom prijemu koji nisu povezani s trovanjem². Učestalost slučajeva otrovanja među bolesnicima hitne službe čini se sličnom u drugim industrijaliziranim zemljama, dok je epidemiologija trovanja u drugim zemljama sigurno i ozbiljnija. Većina slučajeva koji su uključivali djecu mlađu od šest godina, uključivala je nenamjerno gutanje, dok je većina smrtnih slučajeva kod odraslih (od 20 godina i starijih) bila suicidalna¹. Učestalost trovanja muškaraca i žena slične su, dok je smrtnost nešto viša u osoba muškog spola. Od 2008. god. trovanje je postalo vodeći uzrok smrti uzrokovane ozljedama u Sjedinjenim Državama, nadmašivši prometne nesreće. Godine 2017. više od 70 000 Amerikanaca umrlo je od predoziranja drogama, od čega je 68 % uključivalo opioide³. Od lijekova koji dovode do trovanja, najčešće se radi o analgeticima

(15,2 %), antidepresivima (11,4 %) i opioidima (10,9 %)⁴. U Europi su najčešće zabilježena trovanja analgeticima, benzodiazepinima i antidepresivima. U Africi i istočnoj Aziji pesticidi uzrokuju više slučajeva trovanja od lijekova⁵.

Što se tiče epidemioloških podataka za Republiku Hrvatsku, najbolji uvid u taj problem nude godišnja izvješća Centra za kontrolu otrovanja koja se izdaju svake godine, a temelje se na osnovnim statističkim podacima o pozivima upućenim na broj +385(0)12348342. Tako je u izvješću za 2022. godinu⁶ navedeno da su najzastupljenije tvari koje su uzrokovale otrovanja, bili lijekovi (38 % od ukupnog broja slučajeva s poznatim uzrokom otrovanja) i kućne kemikalije (37 %). Od lijekova najzastupljeniji su bili psihoaktivni lijekovi (43 % od ukupnog broja slučajeva otrovanja lijekovima) uključujući neuroleptike, benzodiazepine, antidepresive i hipnotike, zatim analgetici i nesteroidni protuupalni lijekovi (19 %) i lijekovi za kardiovaskularne bolesti (9 %). Od kućnih kemikalija najzastupljenija su bila sredstva za pranje i čišćenje (38 % od ukupnog broja slučajeva otrovanja kućnim kemikalijama) i higijensko-kozmetički proizvodi (12 %). Na biljke, pesticide i gljive otpada još sljedećih 10 % slučajeva trovanja. Najčešći put unosa bio je ingestijom (82 % od ukupnog broja slučajeva u kojima je put izloženosti bio poznat), a zatim udisanjem (9 %). U trenutku poziva 58 % pacijenata bilo je asimptomatsko, 36 % imalo je samo blage simptome (primjerice iritaciju probavnog trakta, glavobolju ili iritaciju kože i dišnog sustava), a 6 % slučajeva imalo je teške simptome (teži poremećaji središnjeg živčanog sustava, korozivna oštećenja gastrointestinalnog trakta, ozbiljni dišni simptomi). U jednom slučaju informacije o kliničkoj slici predoziranja psihoaktivnim lijekovima tražene su nakon smrti pacijenta. Omjer između suicidalnih i slučajnih otrovanja u ukupnom broju slučajeva bio je oko 1 : 4 (538 naspram 2079 slučajeva), s time da je taj omjer značajno drugačiji kod adolescenata, gdje je većina trovanja uzrokovana suicidalnim namjerama (79 %).

POČETNI PRISTUP I LIJEČENJE

Početni pristup bolesniku sa sumnjom na trovanje generalno je sličan pristupu bilo kojem životno ugroženom bolesniku, a to je klasičan ABCDE

pregled (od engl. *A-Airway, B-Breathing, C-Circulation, D-Disability/neuro exam, E-Exposure*). Tijekom samog pregleda potrebno je obratiti pažnju na određene simptome i znakove koji mogu brzo ukazati na uzrok trovanja bolesnika. Hitni dijagnostički postupci obuhvaćaju pulsnu oksimetriju, kontinuirano praćenje srčane aktivnosti, elektrokardiogram (EKG) te kapilarno mjerenje glukoze (u slučaju poremećaja stanja svijesti). Također, preporučuje se uspostavljanje jednog ili dvaju širokih venskih pristupa kod svih bolesnika. U bolesnika sa sumnjom na traumu ili ozljedu kralježnice potrebno je održavati središnju stabilnost (engl. *in-line*) vratne kralježnice. Potrebno je procijeniti dišni put i u slučaju potrebe endotrahealno intubirati bolesnika, posebice ako postoji značajna sumnja u sposobnost bolesnika da zaštiti svoje dišne puteve i izbjegne aspiraciju. Bolesnicima koji su hipoksični ($\text{SaO}_2 < 94\%$) potrebno je primijeniti kisik. U slučajevima sumnje na trovanje opioidima, prije pokušaja trahealne intubacije može se pokušati s primjenom naloksona, s ciljem reverzije opioidnog učinka i izbjegavanja intubacije. U bolesnika koji imaju poremećaj stanja svijesti, potrebno je odmah izmjeriti razinu glukoze u kapilarnoj krvi te u slučaju hipoglikemije primijeniti intravensku otopinu glukoze (25-50 g u odraslih, 0,5 g/kg kod djece). U bolesnika s dugotrajno promijenjenim neurološkim statusom potrebno je mjeriti kapilarnu glikemiju ili glukozu u plazmi i u kasnijem razdoblju jer se hipoglikemija može razviti tijekom kasnijih faza nekih trovanja. Nema znanstvenih dokaza koji potvrđuju da je potrebno primijeniti tiamin prije glukoze kako bi se izbjegle potencijalne komplikacije poput Wernickeove encefalopatije, osim u vrlo specifičnim situacijama⁶. Unos tiamina u stanice sporiji je od unosa glukoze, a uskraćivanje glukoze dok se ne završi primjena tiamina, može se pokazati štetnim za bolesnike sa stvarnom hipoglikemijom. U slučaju hipoglikemije u bolesnika kod kojih postoji sumnja na alkoholizam, preporučuje se zajednička primjena tiamina i glukoze. Hidrosikobalamin je peti antidot koji je vremenski ovisan. To znači da izostanak brze primjene bilo kojeg od ovih lijekova – kisika, naloksona, tiamina ili glukoze, u ranoj fazi liječenja, može rezultirati pogoršanjem stanja bolesnika i smrću.

Zaključno, ako postoji dostupno specifično liječenje, treba ga primijeniti što prije u slučaju da je indicirano (poglavlje Antidoti). Rana primjena antidota posebno je važna kod jakih otrova s brzim nastupom djelovanja, npr. cijanida, ili kada postoji rizik životno ugrožavajućeg pogoršanja (npr. respiratorna depresija u teškom otrovanju opioidima).

ANAMNEZA

Uzimanje toksikološke anamneze, ako je uopće moguće u otrovanog bolesnika, osobito je teško. Kada se radi o pacijentima u komi ili poremećenog stanja svijesti, često je nužno osloniti se na informacije koje pruža izvanbolnička hitna medicinske služba, obitelj ili liječnik obiteljske medicine. Osobito su važni podatci o lijekovima koje bolesnik uzima, vremenu i količini lijeka, zatim podatak radi li se o lijeku s neposrednim ili odgođenim otpuštanjem. Od ključne je važnosti utvrditi radi li se o korištenju lijekova koji se izdaju bez recepta, tradicionalnih ili biljnih lijekova i dodataka prehrani jer ih bolesnici često ne smatraju lijekovima i najčešće ih neće samostalno navesti tijekom uzimanja anamneze. Također, droge se ponekad mogu identificirati samo kolokvijalnim ili žargonskim izrazima (npr. *ecstasy* za 3,4-metilendioksi-metamfetamin [MDMA] ili *bath salts* za sintetičke katinone). Ako klinička slika otrovanja nije tipična, treba posumnjati na drugu ili dodatnu tvar kao uzrok otrovanja i diferencijalno-dijagnostički isključiti ostale moguće uzroke pacijentova stanja osim otrovanja. Zaključno, važno je istaknuti da je svrha anamneze proširivanje dijagnostičkog razmatranja, a ne sužavanje. Ako bolesnik nedvosmisleno potvrdi da je unio određenu tvar, tada se stvarno smatra da je ta tvar uzrok trovanja (osim u slučaju istovremene primjene različitih tvari). Od velike pomoći za svakog kliničara svakako je Centar za kontrolu otrovanja, gdje se putem telefonskog broja +385(0)1 2348 342 tijekom 24 sata na dan mogu dobiti informacije glede identifikacije otrova i procjene rizika otrovanja.

FIZIKALNI PREGLED

Kako je već navedeno, tijekom početnog pregleda otrovanih bolesnika služimo se ABCDE protokolom. Međutim, u bolesnika kod kojih sumnjamo

na otrovanje, posebnu pozornost treba usmjeriti na sljedeće znakove⁷:

- reaktivnost i veličinu zjenica
- tjelesnu temperaturu
- frekvenciju disanja
- neobičnu suhoću ili pretjeranu vlažnost kože i sluznica
- tremor
- klonus stopala.

Nakon početne dijagnostičke procijene i stabilizacije, potrebno je objediniti nađeno u određeni toksični sindrom (toksidrom) kako bi se suzila moguća etiologija otrovanja. U Tablici 1 opisane su glavne karakteristike uobičajenih toksidroma. Važno je napomenuti da određeni bolesnici možda neće manifestirati sve simptome ili nalaze koji su tipično povezani s određenim toksidromom. Na primjer, iako su antikolinergici, triciklički anti-depresivi mogu uzrokovati miozu zbog učinaka aktivacije muskarinskih i alfa-receptora. Ako je bolesnik mješovito otrovan (npr. heroinom i metamfetaminom), zjenice će vjerojatno biti srednje široke, a ne uske ili proširene. Čak i u slučaju čistog predoziranja, anoksična ozljeda može zamaskirati nalaze na koje možemo naići, pogotovo nakon što se ksenobiotik metabolizira. Vitalni znakovi pružaju usmjerenje u diferencijalnu dijagnozu, a određeni znakovi mogu biti patognomonični⁸. U sljedećim tablicama navedeni su znakovi koji mogu biti značajni prilikom postavljanja dijagnoze određenog trovanja: neobičan miris bolesnika⁸ (Tablica 2); značajke kod pregleda zjenica⁸ (Tablica 3); neuromuskularne promjene⁸ (Tablica 4); promjene na koži⁸ (Tablica 5); promjene u tjelesnoj temperaturi⁸ (Tablica 6) te promjene u frekvenciji disanja⁸ (Tablica 7). Fizikalni pregled, posebice procjenu mentalnog statusa i vitalnih znakova, potrebno je često ponavljati (otprilike svakih sat vremena, ovisno o stanju bolesnika) kako bi se utvrdio tijek trovanja i potreba za daljnjim postupcima. Kod bolesnika u komi provođenje odgovarajućeg fizikalnog pregleda predstavlja poseban izazov. Preporučuje se da se u bolesnika u komi napravi neurološki pregled koji mora obuhvatiti sljedeće stavke⁷:

- pregled zjenica s procjenom veličine i reaktivnosti
- poziciju očiju u neutralnom položaju i refleks lutkinih očiju

Tablica 1. Toksidromi

Toksidrom	Primjer tvari	Najčešća klinička slika	Ostali simptomi	Potencijalno liječenje
Opioidni	Heroin Morfin Oksikodon	Depresija svijesti, mioza, respiratorna depresija	Hipotermija, bradikardija; smrt zbog resp. aresta ili akutne plućne ozljede	Ventilacija, nalokson
Simpatomimetički	Kokain Amfetamin	Psihomotorna agitacija, midrijaza, znojenje, tahikardija, hipertenzija, hipertermija	Napad, rabdomioliza, akutni koronarni sindrom; smrt zbog napada, resp. aresta ili hipertermije	Hlađenje, sedacija s benzodiazepinima, hidracija
Kolinergički	Organofosfatni insekticidi Karbamati	Muskarinski: salivacija, lakrimacija, dijaforeza, urinacija (SLUD), mučnina, povraćanje, defekacija, bronhoreja Nikotinski: mišićne fascikulacije i slabost	Bradikardija, napadi, resp. arest i paraliza; smrt zbog resp. aresta, bronhoreje ili napada	Intubacija, ventilacija, atropin, pralidoksim ili drugi oksimi
Antikolinergički	Skopalamin Atropin	Poremećeno stanje svijesti, midrijaza, suha koža, retencija urina, ileus, hipertermija, suhe sluznice	Napadi, aritmije; smrt zbog hipertermije ili aritmija	Fizostigmin, sedacija benzodiazepinima, hlađenje
Salicilatni	Aspirin	Poremećeno stanje svijesti, resp. alkalozna i metabolička acidoza, tinitus, hiperpneja, tahikardija, znojenje, povraćanje	Subfebrilitet, ketonurija; smrt zbog akutne ozljede jetre ili edema mozga	Multidose aktivni ugljen, alkalinizacija urina s nadoknadom kalija, hemodijaliza
Sedativno-hipnotički	Benzodiazepini	Poremećeno stanje svijesti, ataksija	Stupor, koma, apnea, bradikardija	Ventilacija, flumazenil
Hipoglikemički	Sulfonilureja Inzulin	Poremećeno stanje svijesti, znojenje, tahikardija, hipertenzija	Otežan govor, bizarno ponašanje, napadi; smrt zbog napada	IV ili PO glukoza, glukagon, okteotid
Halucinogeni	LSD Fenilciklidin Psilocibin	Halucinacije, disforija, anksioznost	Hipertermija, midrijaza, simpatomimetički simptomi	Suportivne mjere
Serotoninski	Serotoninergični lijekovi, interakcije lijekova	Poremećeno stanje svijesti, hipertonus, hiperrefleksija, hipertermija	Tremor; smrt zbog hipertermije	Hlađenje, benzodiazepini, ciproheptadin
Ekstrapiramidalni	Haloperidol Olanzapin Risoperidon	Distonija, tortikolis, tremor, rigidnost mišića	Koreoatetoza, hiperrefleksija, napadi	Difenhidramin, benzodiazepini
Kardiotoksični	Beta-blokatori Blokatori kalcijevih kanala	Hipotenzija, bradikardija, šok	Hipoglikemija i hiperglikemija mučnina, povraćanje, napadi, delirij, koma	Redoslijed ovisi o vrsti liječenja; vazopresori glukagon hiperinulinemija/ euglikemija; liječenje: kristaloidi lipidna emulzija infuzija kalcija
Toksični alkoholni	Metanol Etilen-glikol Izopropilni alkoholi	Euforija, dezinhibicija, stupor, koma	Respiratorna depresija, kardiovaskularna depresija, očni simptomi – metanol, hipokalcemija i akutna bubrežna ozljeda – etilen-glikol	Suportivno liječenje 10 % etanol, fomepizol

Tablica 2. Neobičan miris pacijenta

Neobičan miris pacijenta	Uzrok
Aceton (voćni miris)	Etanol, izopropilni alkohol, kloroform, salicilati
Bademi	Cijanid
Češnjak	Arsen, organofosfati, fosfor
Kerozin	Organofosfati, paration
Svježe pokošena trava	Fosgen
Trula jaja	Hidrogen-sulfat
Zimzelen	Metil-salicilat

Tablica 3. Promjene na zjenicama

Midrijaza	Mioza	Nistagmus
Simpatikomimetici – kokain, amfetamini, katinoni	Opioidi – heroin, fentanil, kodein i ostali opijati	Barbiturati Karbamazepin Feniciklidin
Antikolinergici – atropin, antihistaminici, antiparkinsonici, alkaloidi	Sedativni hipnotici – barbiturati, benzodiazepini, alkoholna koma, zolpidem	Fenitoin Litij Etanol
Halucinogeni – LSD, psilocibin, meskalin	Kolinergici – bojni otrovi, karbamati, organofosfati	Toksični alkoholi Organofosfati Ugrizi škorpiona
Ostalo – MAO inhibitori, nikotin	Antipsihotici	Serotoninski sindrom Ketamin
Sindromi sustezanja	Feniciklidin	

Tablica 4. Neuromuskularne promjene

Epileptički napadi	Tremor	Koreoatetoz	Slabost ili paraliza	Rigidnost
Insekticidi	Litij	Kokain	Otapala	Antikolinergici
Lidokain	Simpatikomimetici	Antikolinergici	Teški metali	Metoklopramid
Simpatomimetici	Antikolinergici	Antiepileptici	Botulizam	Ugljični monoksid
Sindrom sustezanja	Sindromi sustezanja		Ugrizi zmija	Toksični alkoholi
Antidepresivi	Teški metali		Krpelji	Serotoninski sindrom
Antipsihotici			Trovanje morskim proizvodima	Cijanidi
Gljive				Maligni neuroleptični sindrom
Teški metali				Poslijeanoksijska ozljeda
Cijanidi				
Ugljični monoksid				

Tablica 5. Promjene na koži

Topla koža	Blijeda i znojna koža	Cijanoza	Deskvamacija
Antikolinergici	Simpatomimetici	Methemoglobin	Steven-Johnsonov sindrom
Disulfiramska reakcija	Kolinergici	Sulfhemoglobin	Toksična epidermalna nekroliza
Histidinsko trovanje	Halucinogeni		Teški metali
Ugljični monoksid	Teški metali		
	Salicilati		

Tablica 6. Promjene u tjelesnoj temperaturi

Hipertermija	
Povećanje proizvodnje topline	Simpatikomimetici Antikolinergici Sindromi sustezanja Litij Halucinogeni Izoniazid Strihinin Maligni neuroleptični sindrom Serotoninski sindrom MAO inhibitori Maligna hipertermija
Smanjeno odavanje topline	Antikolinergici
Povećanje metabolizma	Salicilati
Hipotermija	
Opioidi	Sedativni hipnotici
Simpatolitici (BB)	Hipoglikemici
Antipsihotici	Ugljični monoksid

Tablica 7. Promjene u frekvenciji disanja

Tahipneja/hiperventilacija	
Simpatomimetici	Halucinogeni
Antikolinergici	Sindromi sustezanja
Salicilati	Lijekovi udruženi sa zatajenjem jetre
Celularni otrovi	Toksini koji uzrokuju plućni edem (opijati)
Svi lijekovi koji uzrokuju metaboličku acidozu	
Bradipneja	
CNS depresanti	Tvari koje utječu na respiratornu muskulaturu – botulizam, karbamati, ugrizi zmija, organofosfati, tetrodotoksin, strihinin, tetanus

- kornealni refleksi
- stimulaciju temporomandibularnog zgloba i svih udova
- refleksi kašljanja ako je pacijent intubiran
- tonus mišića, patelarni refleksi i procjenu klonusa
- babinski refleksi
- procjenu stupnja poremećaja stanja svijesti skalom FOUR.

DIJAGNOSTIKA OTROVANJA

Elektrokardiogram

Svim bolesnicima potrebno je učiniti elektrokardiogram (EKG). Osobitu pozornost treba obratiti na sljedeće EKG uzorke:

- Blokada natrijevih kanala može se otkriti proširenjem QRS-a, visokim R-valom u aVR-u i povremeno Brugadinim uzorkom u V1. Ako se to utvrdi, treba razmisliti o primjeni hipertoničnog bikarbonata, nakon čega slijedi drugi EKG. Poboljšanje EKG-a nakon primjene hipertoničnog bikarbonata podupire dijagnozu intoksikacije blokatorom natrijevih kanala.
- Blokada kalijevih kanala može se otkriti produljenjem QTc. QTc interval veći od 500 ms može povećati rizik od *torsade de pointes*. Potrebno je nadoknaditi kalij i eventualno razmisliti o davanju dodatnog magnezija.

Ostale promjene koje možemo naći u EKG-u⁹, navedene su u Tablici 8.

Tablica 8. EKG promjene kod otrovanja

Bradikardija			
Beta-blokatori	Blokatori kalcijevih kanala	Kardijalni glikozidi (digoksin)	Kolinergici
Opioidi	Sedativni hipnotici	Magnezij	
Supraventrikularna tahikardija			
Simpatikomimetici	Antikolinergici	Celularni otrovi	Ugljični monoksid
Sindromi sustezanja			
Ventrikularna tahikardija			
Simpatikomimetici	Antidepresivi	Antipsihotici	Kardijalni glikozidi
Kalij			
QRS i QTC prolongacija			
Antidepresivi	Antipsihotici	Antihistaminici	Antiaritmiци
Organofosfati	Antimikrobni lijekovi (azitromicin, klorokin, fluorokinoloni)	Arsen	Talij

Laboratorijski nalazi

U većini slučajeva nije moguće dobiti anamnestičke podatke (ili nisu odgovarajući), pa se preporučuje proširena laboratorijska obrada. Početna obrada kod bolesnika sa sumnjom na trovanje uključuje:

- glukozu iz prsta (kao i za svakog bolesnika s promijenjenim mentalnim statusom)
- elektrolite uključujući kalcij, magnezij i fosfor
- kompletnu krvnu sliku
- jetrene enzime
- laktate
- ako je potrebno, test na trudnoću
- acidobazni status (ABS).

Dodatni laboratorijski nalazi koje treba razmotriti:

- pokazatelje koagulacije (pogotovo kod trovanja varfarinom, salicilatima, nesteroidnim antireumaticima, ubodima otrovnih životinja ili ugrizima zmija te trovanjima s direktnim anti-koagulansima)
- kreatin-kinazu (ako postoji sumnja na rabdomiolizu uslijed produljene kome ili konvulzija)
- koncentraciju etanola (ako postoje dokazi ili sumnja na opijenost)
- koncentracije lijekova, ako je poznato ili se sumnja da ih bolesnik uzima u terapiji (karbamazepin, digoksin, litij, metotreksat, fenobarbital, fenitoin, teofilin, valproična kiselina)
- koncentraciju karboksihemoglobina ako je moguća izloženost ugljikovom monoksidu (može se mjeriti iz venske krvi)

- u bolesnika s poremećajem acidobazne ravnoteže, povećanim osmolnim procjepom u serumu ili procjepom zasićenosti kisikom (> 5 % razlike između izmjerene i izračunate vrijednosti) treba isključiti toksičnu etiologiju – u Tablici 9 navedeni su mogući uzroci promjena anionskog procjeka u ABS-u⁸, u Tablici 10 mogući uzroci porasta osmolnog procjeka⁸, a u Tablici 11 procjena zasićenosti kisikom⁸
- prisutnost metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom može biti prvi znak ingestije toksičnih tvari i treba razmotriti prisutnost: salicilata, etilen-glikola i metanola; potrebno je odrediti serumski kreatinin, glukozu, ketone i laktat kako bi se otkrili drugi mogući uzroci acidoze i anionskog procjeka
- koncentracije izopropilnog alkohola i beta-hidroksibutirata u krvi treba mjeriti u bolesnika s povišenim osmolnim procjepom bez metaboličke acidoze
- koncentraciju paracetamola.

Slikovne pretrage

U većini slučajeva slikovne pretrage nisu potrebne, osim u rijetkim indikacijama^{10, 11}. Rendgenske snimke mogu vizualizirati određene toksine, koji se mogu zapamtiti uz pomoć mnemonika CHIPES, a oni su sljedeći: C (klorirani ugljikovodici, soli kalcija, ampule *cracka*); H (teški metali), I (jod), P (psihotropni lijekovi, paleti droge, *Play-Doh*, soli kalija); E (enterične tablete (Aspirin)); S (salicilati, soli natrija, lijekovi sa sporim otpuštanjem)¹¹.

Tablica 9. Promjene u acidobaznom statusu

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom (> 13)		
Toksični alkoholi	Etanol	Salicilati
Izoniazid	Željezo	NSAIL
Simpatikomimetici	Anorganske kiseline	Metformin
Paraldehid	Toluen	Kolhicin
Celularni otrovi	Fenol	Strihinin
Metabolička acidoza sa smanjenim AG (< 6)		
Nitrati	Litij	Jod
Spirolakton	Amonijak	Acetazolamid

Tablica 10. Uzroci povećanja osmolalnog procjeka

Povećan osmolalni procjep (engl. <i>osmolal gap</i> , OG) (5 +/- 7 mOsm/L)		
Aceton	Etanol	Toksični alkoholi
Manitol	Etilni esteri	Glikolni esteri

Tablica 11. Uzroci povećanja zjapa zasićenosti kisikom

Povećanje zjapa zasićenosti kisikom (> 5 %)		
Ugljični monoksid	Cijanid	Sulfhemoglobin
Hidrogen-sulfid	Methemoglobin	

Progutani paketi droge *body packers* ili *body stuffers* mogu se vidjeti na običnim RTG snimkama.

Toksikološke analize

Toksikološki probir rijetko je potreban u bolesnika koji su slučajno, oralnim putem uzeli toksičnu tvar, osobito ako nemaju simptoma ili imaju tipičnu kliničku sliku otrovanja. Ciljani probir na paracetamol preporučuje se u bolesnika s nejasnom anamnezom ili kod namjernog trovanja jer je specifično liječenje otrovanja paracetamolom vrlo učinkovito u ranoj fazi bolesti. Objavljena retrospektivna analiza pokazala je mjerljive koncentracije paracetamola u serumu kod 9,6 % svih predoziranih bolesnika, a od njih je gotovo jedna trećina negirala uzimanje paracetamola¹². Na tržištu su dostupni imunokemijski testovi za otkrivanje prisutnosti opioida, metadona, benzodiazepina, metabolita kokaina, amfetamina, metamfetamina, barbiturata, tricikličkih antidepresiva, tetrahidrokanabinola, fenciklidina i dr. u mokraći. Navedeni su testovi brzi i jeftini, ali za neke analize nespecifični.

Opći kvalitativni toksikološki probir urina, krvi ili drugih tjelesnih tekućina (obično tekućom i plin-

skom kromatografijom i spektrometrijom mase) ima ograničenu kliničku korist. Opći toksikološki probir značajno je zahtjevnija analiza za izvedbu i zahtijeva dulje vrijeme izrade. Kvalitativna analiza često ne daje jasnu sliku o težini trovanja i otkriva specifične otrove samo kod manjeg broja bolesnika, pa rijetko rezultira promjenama u načinu liječenja te je malo vjerojatno da će bitno utjecati na konačni ishod liječenja¹³⁻¹⁵. Navedeni opći toksikološki probir treba koristiti za bolesnike s teškom ili neobjašnjivom kliničkom slikom trovanja. Najbolji uzorak za opći kvalitativni toksikološki probir je urin zbog duljeg vremena zadržavanja supstancija, što produljuje vrijeme otkrivanja, te viših koncentracija lijekova i njihovih metabolita. Kvantitativne analize imaju ograničenu ulogu u dijagnostici otrovanja. Korisni su kod određenih intoksikacija kada se koncentracije tumače zajedno s kliničkom slikom i vremenom trovanja. Supstancije za koje su potrebne kvantitativne metode jesu: paracetamol, karboksihemoglobin, methemoglobin, digoksin, litij, salicilati, željezo, toksični alkoholi, teški metali i antiepileptici.

Imunokemijske metode za neke supstancije u toksikologiji imaju značajna ograničenja. Lijekovi

Tablica 12. Mogući uzroci lažno pozitivnih rezultata imunokemijskim metodama

Amfetamini	Amantadin, aripiprazol, atenolol, bupropion, klorpromazin, klorokin, desipramin, doxepin, efedrin, labetalol, levometamfetamin, MDMA, metformin, fenilefrin, prometazin, pseudoefedrin, propranolol, ranitidin, selegiline, trazodon, trimipramin, meksiletin, fenfluramin, donepezil, izometepten, mefentermin, metoksifenamin, fenmetrazin, fentermin, fenilpropanolamin, kinarcin, tranilcipromin, tiramin
Barbiturati	Ibuprofen, naproksen
Benzodiazepini	Efavirenz, sertralin
Buprenorfin	Kodein, metadon, morfin, tramadol
Kokain	Specifičan test
LSD	Amitriptilin, bupropion, buspiron, diltiazem, doxepin, ergonovin, fentanil, fluoksetine, haloperidol, imipramin, labetalol, metoklopramid, norfentanil, proklorperazin, risperidon, sertralin, trazodon, verapamil
Metadon	Difenhidramin, doxylamin, kvetiapin, tapentadol, verapamil
Opioidi (morfij/kodein/heroin)	Dekstromorfan, difenhidramin, fluorokinoloni, imipramin, levofloxacin, naltrexon, ofloxacin, zrno maka, rifampin, verapamil, folkodin, hidrokodon, levalorfan, levorfanol, meperidin, nalokson, oksikodon
PCP	Dekstromorfan, difenhidramin, doxylamin, ibuprofen, imipramin, ketamin, lamotrigin, meperidin, tramadol, venlafaxine, zolpidem, sintetski katinoni
THC	Efavirenz, ponekad NSAID, pantoprazol, prometazin
Triciklički antidepresivi	Karbamazepin, cetirizin, ciproheptadin, difenhidramin, kvetiapin, klorpromazin

koji se uzimaju u terapiji, često križno reagiraju s nekim sredstvima ovisnosti u toksikološkom panelu za urin i daju lažno pozitivne rezultate (Tablica 12). Pozitivan rezultat toksikološkog probira u urinu potrebno je uputiti na potvrdno testiranje specifičnijim i osjetljivijim metodama (npr. metodom plinske kromatografije/masene spektroskopije). Problem potvrdnih metoda je što rezultati neće biti dostupni u dovoljno kratkom vremenskom razdoblju da bi imali utjecaja na početno zbrinjavanje bolesnika¹⁶. Pozitivan rezultat može ukazivati na nedavnu izloženost, a ne nužno na trenutnu akutnu intoksikaciju. Iako je dobiveni rezultat analitički točan, može biti klinički nepotreban. Na primjer, bolesnik koji je jučer konzumirao kokain, može imati epiduralni hematoma izazvan traumom. Toksikološka analiza urina može biti pozitivna na kokain, ali to nije uzrok aktualnih zdravstvenih problema bolesnika. S druge strane, na tržištu dostupni paneli za toksikološku analizu u urinu često su namijenjeni samo za standardne supstancije, a druge tvari ostaju neotkrivene. Nova sredstva ovisnosti (npr. nove psihoaktivne supstancije, NPS) najčešće nisu obuhvaćena standardnim toksikološkim analizama.

Ostali testovi

Važno je spomenuti da intoksikacija ne isključuje traumu glave ili meningitis. Za bolesnike s promi-

jenjem mentalnim statusom potrebne su dodatne pretrage (CT glave, lumbalna punkcija).

LIJEČENJE

Optimalno liječenje otrovanog bolesnika ovisi o specifičnosti otrova, pojavi i predviđenoj težini kliničke slike i vremenu koje je proteklo između izlaganja i pojave simptoma. Liječenje uključuje suportivnu skrb, dekontaminaciju, korištenje antidota i različite tehnike eliminacije. Ako je potrebna pomoć glede identifikacije toksične tvari ili lijeka, pomoć se može potražiti putem Centra za kontrolu otrovanja na telefonski broj 01 2348 342. Ako je moguće, izravno savjetovanje s medicinskim toksikologom često je korisno.

DEKONTAMINACIJA

Nakon početne stabilizacije bolesnika, može se provesti dekontaminacija pacijenta ako je to i indicirano. Što se prije provede dekontaminacija, to je učinkovitija u sprječavanju apsorpcije otrova. Izloženost korozivnim kemikalijama zahtijeva hitno liječenje jer trajanje kontakta, osim jačine i koncentracije toksičnog agensa, određuje stupanj destrukcije tkiva. U većini slučajeva potrebno je prije svega poduzeti odgovarajuće mjere osobne zaštite, a bolesnika što prije ukloniti s mjesta nesreće uz skidanje nakita i odjeće. Potrebno je

ukloniti sve suhe kemikalije (može se koristiti bilo koji prikladan instrument poput suhe četke ili ručnika) te bolesnika obilno ispirati vodom¹⁷. Za ispiranje treba koristiti umjereno toplu vodu u velikim količinama, ali pod niskim tlakom (npr. iz tuša ili crijeva) i nastaviti dok pH bilo kojeg izloženog tkiva ne postane neutralan. Neke kemikalije ne bi se trebale ispirati vodom. Na primjer, fenol se brzo apsorbira putem kože. Zbog slabije topljivosti u vodi preporučuje se ispirati zahvaćeno područje kože prvo s nerazrijeđenim polietilenglikolom (PEG300 ili PEG400) ili izopropanolom, pa oprati dvaput vodom i obilnom količinom sapuna, tijekom barem 10 min. Neke kemikalije poput živog vapna (kalcijev oksid) i pojedinih metala u elementarnom obliku (npr. natrij) burno reagiraju s vodom uz oslobađanje topline. Naposljetku, pojedine kemikalije mogu tijekom ispiranja vodom osloboditi toksične plinovite produkte, npr. metalni fosfidi u kontaktu s vodom oslobađaju toksični plin fosfin. Okularna izloženost zahtijeva ispiranje dok se ne postigne neutralna površinska pH-vrijednost oka. U bolesnika s značajnim izlaganjem kiseline ili lužinama u području očiju¹⁸ predlažemo ispiranje puferiranom otopinom za ispiranje oka (npr. Cederroth, Diphoterine). Ako nije dostupno, treba upotrijebiti vodu ili izotoničnu otopinu. Neke se kemikalije apsorbiraju kroz kožu ili proizvode pare apsorbirane kroz pluća i uzrokuju sustavnu toksičnost i/ili uzrokuju ozljedu dišnih puteva / pluća od udahnutih kaustičnih para, a ta sistemski djelovanja važna su za spomenuti kod sljedećih kemikalija:

- fenoli²⁰: agitacija, napadaji, koma, hipotenzija, aritmija
- uijeli fosfor²¹: hipokalcemija, hiperfosfatemija, nekroza jetre
- ugljikovodici: plućne, neurološke, bubrežne, kardiovaskularne, gastrointestinalne ozljede
- fluorovodična (HF) kiselina²² – ova korozivna anorganska kiselina može uzrokovati i lokalnu ozljedu (može se dogoditi ako je izložena otopini niske koncentracije) i potencijalno fatalnu sustavnu toksičnost od hipokalcemije, hipomagnezemije i srčanih aritmija. Kod ove kiseline važno je napomenuti da se dermalne opekline liječe neutralizatorom fluorida – kalcijem – uz obilno ispiranje vodom (koristi se 2,5 % gel kalcijevog glukonata), nestanak boli

označava i terapijski uspjeh. Bolesnicima sa sumnjom na sistemsku toksičnost zbog HF-a (npr. produljenje QTc intervala, srčana aritmija, hipokalcemija, hipomagnezemija ili druga očita sistemska bolest) potrebno je intravenski primijeniti preparat kalcija (i. v.). Za odrasle se kalcijev glukonat primjenjuje u dozi od 1000 mg (10 mL 10-postotne otopine) u infuziji polako tijekom dvije do tri minute; nekoliko ponovljenih doza može biti potrebno ako je prisutna teška hipokalcemija. U slučajevima sistemske toksičnosti primjenjuje se i nadomjestak magnezija (4 g i. v. tijekom 20 minuta).

DEKONTAMINACIJA ŽELUCA

Ispiranje želuca je postupak kojim se uz pomoć orogastrične sonde velikog promjera u želudac unose i aspiriraju manje količine tekućine u pokušaju odstranjenja dijelova tableta ili drugih toksina iz želuca. U laičkoj javnosti nazvana “ispumpavanje želuca”, ova ranije široko rasprostranjena metoda uvelike je napuštena zbog nejasne koristi (osobito u usporedbi s drugim lako dostupnim i manje invazivnim tehnikama) i rizika od ozbiljnih komplikacija.

Ispiranje želuca nije indicirano u sljedećim slučajevima²³:

- kad je doza manja od potencijalno teško toksične doze
- kad se lijek može adsorbirati aktivnim ugljenom
- kad bolesnik sam povraća; prošlo je > 1 h
- kad lijek ima specifičan antidot.

Ispiranje želuca kontraindicirano je u sljedećim slučajevima:

- ako bi bolesnik mogao izgubiti ili nema zaštitne reflekse
- kod trovanja lužinama
- kod osoba koje prenose pakete droge u crijevima (*body packers*)
- kod trovanja ugljikovodicima
- kod rizika za krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (GIT) zbog trovanja ili prethodne anamneze
- kad je tvar koja je uzeta, prevelika da bi ušla u cijev
- kod trovanje kiselinama, lužinama i deterdžentima.

Ispiranje želuca može se razmotriti u sljedećim slučajevima²⁴:

- kad postoji sumnja da je u želucu još uvijek velika količina ksenobiotika
- kad ksenobiotik u toj dozi može uzrokovati ozbiljnu toksičnost
- kad tvar nema specifičan antidot
- kad je omjer ugljen : ksenobiotik veći od 10 : 1
- ako bolesnik nije sam povratio
- ako je prošlo manje od 60 minuta.

Aktivni ugljen je visoko upijajući prah napravljen od pregrijanih poroznih čestica velike površine proizvedenih pirolizom organskog materijala. Njegova velika površina prekrivena je mrežom temeljenom na ugljiku koja također uključuje funkcionalne skupine (npr. karbonil, hidroksil) koje adsorbiraju kemikalije unutar nekoliko minuta od kontakta, sprječavajući gastrointestinalnu apsorpciju i naknadnu toksičnost. Najdjelotvorniji je unutar jednog sata od ingestije²⁵, a ne smije se davati pacijentima s odsutnim zaštitnim refleksima koji su intubirani. Doza je 1 g/kg TT za odrasle, a ako je omjer ugljen : unesena tvar > 10 : 1, potrebno je razmisliti o višestrukom doziranju ugljenom i/ili dodatnom pražnjenju želuca²⁶. Indiciran je ako je prošlo manje od sat vremena od ingestije i ako se radi o tvari koja se može adsorbirati na ugljen. Općenito, učinkovitost je upitna ako je od ingestije prošlo više od jednog sata, ali treba je razmotriti ako se očekuje odgođena apsorpcija, npr. nakon ingestije ekstremno velike količine tableta kada postoji rizik stvaranja bezoara (sljepljivanja tableta) ili nakon ingestije supstancija koje usporavaju gastrointestinalni (GI) motilitet i time pražnjenje želuca. Kontraindiciran je u sljedećim slučajevima:

- kad aktivni ugljen ne djeluje na tvar koja je ingestirana
- kad bolesnik nema zaštitne reflekse ili se očekuje da će ih izgubiti
- kod sumnje na perforaciju želuca zbog ingestije tvari
- kod tvari s visokim rizikom za aspiraciju – ugljikovodici
- kad se planira endoskopija kao dijagnostička metoda (kiselina i lužine).

Tvari na koje aktivni ugljen ne djeluje:

- ugljikovodici

- teški metali
- kiseline, lužine, alkoholi (uključujući toksične alkohole)
- metali poput željeza i litija
- organska otapala.

U određenim slučajevima može se u bolesnika primijeniti ponavljana doza aktivnog ugljena (engl. *multiple dose activated charcoal*; MDAC). Smatra se da su za takvu korist odgovorna tri različita mehanizma: prekid enterohepatične recirkulacije, olakšavanje transluminalne difuzije iz tijela u lumen crijeva ("dijaliza crijeva"), nakon čega slijedi izlučivanje te smanjena apsorpcija formulacije s produljenim ili odgođenim otpuštanjem.

Početna doza u ovom protokolu je sljedeća²⁷: 1 g/kg TT za odrasle / ili omjer 10 : 1; ako se radi o značajnoj količini ingestirane tvari, tada je inicijalna doza 2 g/kg TT, a 0,25-0,5 g/kg TT aktivnog ugljena ponavlja se svakih 1 do 6 sati. MDAC protokol je kontraindiciran kod svih slučajeva kako je navedeno i za aktivirani ugljen, a preporučuje se u slučaju sljedećih trovanja²⁸:

- ingestije karbamazepina, dapsona, fenobarbitala, kinina ili teofilina
- lijekova koji podliježu enterohepatičnoj recirkulaciji (eritromicin, ampicilin, rifampicin, tetraciklini, OHK)
- ingestije lijekova sa sporim otpuštanjem
- ingestije gljiva iz porodice Amanita.

Naposlijetku, kao zadnja metoda želučane dekontaminacije na raspolaganju je ispiranje cijelog crijeva. Ispiranje cijelog crijeva odnosi se na davanje osmotski uravnotežene otopine elektrolita polietilen-glikola (PEG-ES) ili makrogola 3350 za inducirane pojave tekuće stolice i mehaničko ispiranje pilula, tableta ili paketića lijekova iz GIT-a²⁹.

Ispiranje cijelog crijeva može biti korisno u sljedećim situacijama:

- potencijalnog toksičnog trovanja formulacijom tableta ili kapsula s produljenim otpuštanjem ili enteričkih tableta
- toksina koji nisu adsorbirani aktivnim ugljenom (npr. tablete željeza, strana tijela koja sadrže olovo)
- gutanja paketića nedopuštenih droga.

Kontraindikacije za ispiranje crijeva uključuju sljedeće situacije³⁰: ileus, crijevnu opstrukciju ili inte-

stinalnu perforaciju, značajno GI krvarenje, uzastopno povraćanje, hemodinamsku nestabilnost. Početna doza je dvije litre makrogola, a zatim 1,5 do 2 litre na sat. Treba nastaviti sve dok rektalni efluent ne bude bistar i nema radiografskih dokaza o toksinu u GIT-u. Može se primijeniti na usta ili putem nazogastične sonde, svakako uz uporabu antiemetika.

Ne preporučuju se tehnike želučane dekontaminacije koje uključuju uporabu emetika, korištenje manitola ili diluciju.

POJAČAVANJE ELIMINACIJE OTROVA

Tehnike eliminacije mogu ubrzati uklanjanje toksina, ali malo je studija istraživalo skraćuju li one stvarno trajanje kliničke toksičnosti i/ili poboljšavaju kliničke ishode. Opće indikacije za tehnike poboljšane eliminacije uključuju: ingestiju otrova koji se mogu izlučiti pojačanim mjerama eliminacije, neuspjeh suportivnog liječenja, pretpostavku da će klinički tijek biti kompliciran na temelju prirode i/ili koncentracije toksina, poremećenog uklanjanja toksina, popratnih bolesti, popratnih teških poremećaja elektrolita ili drugih laboratorijskih poremećaja koji se mogu ispraviti pojačanom eliminacijom ili nekom kombinacijom ovih elemenata. U svim slučajevima, očekivane koristi od uporabe tehnike poboljšane eliminacije moraju se pažljivo odvagnuti u odnosu na rizik od mogućih komplikacija povezanih s tehnikom.

Izlučivanje urinom nekih lijekova može se poboljšati promjenom pH urina³¹. Promjenom pH pretvara se kiselina ili baza topljiva u lipidima u lumenu tubula u ion s električnim nabojem. Nabijene čestice netopljive su u lipidima i ne mogu se lako reapsorbirati, a to dovodi do izlučivanja lijeka. Alkalinizacija urina može se razmotriti kod sljedećih trovanja³²: salicilatima, fenobarbitalom, kloropropamidom, mravljom kiselinom, fluoridom, metotreksatom, herbicidom 2,4-D. Urin alkaliniziramo uz pomoć hipertoničnog bikarbonata, u dozi 1 – 2 mmol/kg TT i. v. svakih 3-4 sata, sve do pH urina između 7,0 i 8,0. Tijekom postupka može doći do sljedećih nuspojava³³: opterećenja volumenom (hipertonična otopina), hipernatremije, hipokalemije (zbog bikarburije) te alkalemije koja vodi u pad razine ioniziranog kalcija, što se može komplicirati tetanijom. Alkalinizacija urina je naju-

činkovitija pojedinačna metoda, osim hemodijalize, za povećanje izlučivanja salicilata, stvarajući prosječno poluvrijeme eliminacije od pet sati naspram poluvremena od 8 i 19 sati u bolesnika liječenih diurezom izotoničnom otopinom soli ili standardnim potpornim postupcima.

Ekstrakorporalna eliminacija (engl. *extracorporeal treatment*; ECTR) podrazumijeva korištenje heterogene skupine postupaka za uklanjanje otrovnog sredstva i za potporu ili privremenu zamjenu funkcije vitalnog organa. ECTR postupci uključuju hemodijalizu, hemoperfuziju, hemofiltraciju, hemodijafiltraciju, terapijsku izmjenu plazme, zamjensku transfuziju i peritonealnu dijalizu. ECTR postupci koriste se u samo 0,1 % otrovanja³⁴. Od 2012. god. Radna skupina za ekstrakorporalno liječenje trovanja (EXTRIP) objavila je Konsenzusne preporuke stručnjaka i na dokazima bazirane preporuke za ECTR za brojne otrove. Ova Radna skupina načelno preporučuje hemodijalizu kao poželjan ECTR za teška trovanja dugodjelujućim barbituratima, etilen-glikolom, metanolom, litijem, metforminom, salicilatima, teofilinom, talijem i valproatnom kiselinom. Ne preporučuje se ECTR kod trovanja cikličkim anti-depresivima, blokatorima kalcijevih kanala, digoksinom, metotreksatom, propranololom, klorokinom, hidroksiklorokinom i kininom³⁵. Prema istim preporukama, ECTR se predlaže za neke slučajeve teškog otrovanja paracetamolom, karbamazepinima i izoniazidom i može biti opravdan za tešku toksičnost fenitoina. Od 2021. god. Radna skupina također je dodala preporuke za ECTR kod bolesnika s teškom toksičnošću gabapentinoida (npr. gabapentin, pregabalin), sotalola, atenolola i baklofena kada postoji oštećenje bubrežne funkcije. Pojednosti o ECTR-u i drugim aspektima detaljnije se mogu potražiti na web-stranici Radne skupine³⁶. Intermitentna hemodijaliza je prvi izbor za ECTR, umjesto kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije (engl. *continuous renal replacement therapy*; CRRT), zbog veće brzine uklanjanja toksina u ranim fazama liječenja, kada je minimaliziranje izloženosti i distribucije toksina kritično važno. Također, intermitentna hemodijaliza je još uvijek dostupnija i jeftinija u svijetu od CRRT-a³⁷. Peritonejska dijaliza značajno je manje učinkovita od hemodijalize ili hemoperfuzije i ri-

jetko je indicirana u zbrinjavanju otrovanih bolesnika. Zamjenska transfuzija odnosi se na uzimanje određene količine krvi otrovanom bolesniku i njezinu zamjenu istom količinom pune krvi – postupak se obično ponavlja dva do tri puta. Zamjenske transfuzije rijetko su indicirane, ali mogu biti korisne u liječenju masivne hemolize (npr. zbog trovanja arsenom ili natrijevim kloratom), teške methemoglobinemije, teške sulfhemoglobinemije (npr. sekundarne izloženosti vodikovom sulfidu) ili neonatalne toksičnosti lijeka³⁸.

Simptomatsko liječenje temelj je dobre skrbi u toksikologiji. Ako ovladamo simptomima kojima se pacijent prezentira, dobro ćemo vladati i kompletnom situacijom u kojoj se možemo naći. Simptomi i znakovi na koje treba posebno obratiti pozornost, jesu: hipotenzija i hipertenzija, promjene u EKG-u, agitiranost, hipertermija te epileptički napadi.

Druge metode usmjerene na poboljšanje eliminacije toksina uključuju: plazmaferezu, uklanjanje cerebrospinalne tekućine, hiperbaričnu terapiju kisikom, kelacijsku terapiju te specifično vezanje toksina na antitijela, vezivanje toksina u enterohepatičkoj cirkulaciji, kationski izmjenjivač, vezanje u crijevnom traktu i intravensku terapiju lipidnom emulzijom. Ove metode rijetko se koriste.

Zakiseljavanje mokraće (pH mokraće ispod 5,5) amonijevim kloridom ili askorbinskom kiselinom ranije se koristilo za liječenje intoksikacija slabim bazama kao što su amfetamini, kinini ili fenciklidin. Međutim, ova je praksa napuštena jer učinkovitost nije utvrđena i može doći do jatrogene toksičnosti (od teške acidemije).

Općenito, tvari koje se dobro vežu na proteine plazme i zato imaju veliki volumen distribucije u tijelu (velika većina lijekova i pesticida) ne mogu se u značajnoj mjeri ukloniti metodama ubrzane eliminacije. Konzultacijom s telefonskom službom Centra za kontrolu otrovanja, dostupnom

0 – 24 sata za savjetovanje u slučaju otrovanja (01 2348 342), možete među ostalim dobiti i informacije o učinkovitosti hemodijalize i drugih metoda ubrzane eliminacije kod otrovanja određenom kemikalijom.

PROTUOTROVI (ANTIDOTI)

Supportivna skrb osnova je liječenja otrovanog bolesnika, ali postoje slučajevi u kojima brza primjena specifičnog protuotrova može spasiti život. Primjena protuotrova je prikladna kada postoji trovanje za koje postoji protuotrov, stvarna ili predviđena ozbiljnost trovanja opravdava njegovu upotrebu, a očekivane dobrobiti terapije nadmašuju povezane rizike. Protuotrovi dramatično smanjuju morbiditet i mortalitet kod određenih intoksikacija, ali su nedostupni za većinu toksičnih tvari, stoga se koriste samo u malom broju slučajeva³⁹. Protuotrovi smanjuju ili poništavaju učinke otrova na različite načine. Oni mogu spriječiti apsorpciju, izravno vezati i neutralizirati otrove, antagonizirati učinke krajnjih organa ili inhibirati pretvorbu u toksičnije metabolite. Potrebno je uzeti u obzir farmakokinetiku i toksina i protuotrova. Toksičnost se može ponoviti ako se protuotrov eliminira brže od same toksične tvari, osobito ako protuotrov djeluje antagonizirajući učinke na krajnje organe ili inhibirajući pretvorbu u toksične metabolite. Na primjer, nalokson poništava somnolenciju i respiracijsku depresiju izazvanu opioidima, ali simptomi se ponavljaju u otprilike jednoj trećini slučajeva jer je poluvrijeme eliminacije naloksona samo 30 do 90 minuta⁴⁰. Iako se odgovor na empirijski primijenjene protuotrove može koristiti za potporu sumnji na dijagnozu, njihova neselektivna uporaba može potencijalno povećati morbiditet bolesnika. Na primjer, rutinska primjena flumazenila bolesnicima u komi za koje se sumnja na predoziranje benzodiazepinima, može izazvati epileptičke napadaje. U kliničkim bolničkim centrima preporučuje se dostupnost antidota koji su navedeni u tablicama 13-15.

Tablica 13. Antidoti koji moraju biti dostupni odmah u Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu (OHBP-u)

Ime lijeka	Otrovanje
10 % etanol	Toksični alkoholi
Acetilcistein	Paracetamol
Aktivni ugljen	Tvari koje se vežu za aktivni ugljen
Atropin	Organofosfatni insekticidi, karbamatni insekticidi, neki bojni otrovi, bradikardije uzrokovane toksičnosti lijekova
Difenhidramin	Ekstrapiramidalni simptomi, histaminom posredovane reakcije
Kalcijev klorid	Blokatori kalcijevih kanala, sistemski efekti hidrofluorne kiseline
Kalcijev glukonat	Lokalno djelovanje hidrofluorne kiseline
Hidroksikobalamin	Cijanidi
Glukoza	Inzulin, PO antidijabetici
Flumazenil	Benzodiazepini
Glukagon	Blokatori beta-receptora, blokatori kalcijevih kanala
Idarucizumab	Dabigatran
Intralipid, 20 %	Sistemske nuspojave lokalnih anestetika, blokatori beta-receptora, blokatori kalcijevih kanala
Octaplex (4FPCC)	Direktni anikoagulansi (osim dabigatrana)
Oktreotid	Sulfonilureja
Metilensko modriilo	Methemoglobinemija (nitriti, sulfonamidi)
Nalokson	Opijati
Natrijev hidrogenkarbonat	Klasa 1a i 1c antiaritmici, TCA Trovanje salicilatima (alkalinizacija urina) Trovanje fenobarbitalom Trovanje kloropropramidom Trovanje klorofenoksi herbicidima Trovanje toksičnim alkoholima Trovanje metotreksatom Trovanje kloridnim plinovima
Sugamadeks	Reverzija rokuronija/vekuronija/pankuronija
Tiamin	Wernickeov sindrom, trovanje etilen-glikolom
Viperfav	Europske zmije otrovnice
Vitamin K1	Varfarin, antikoagulantni rodenticidi

Tablica 14. Antidoti koji moraju biti dostupni unutar 60 minuta

Ime lijeka	Indikacija za trovanje
Antivenin Lactrodectus	Crna udovica
Andeksanet-alfa	Reverzija antikoagulantnog učinka rivaroksabana ili apiksabana (u slučaju životno ugrožavajućeg krvarenja ili krvarenja koje se ne može kontrolirati)
Bromokriptin	Neuroleptični maligni sindrom
Ciproheptadin	Serotoninski sindrom
Dantrolen	Neuroleptični maligni sindrom
Deferoksamin	Željezo
Digoksin specifična antitijela (DigiFab)	Digoksin
Fizostigmin	Antikolinergici
Fomepizol	Etilen-glikol Dietilen-glikol Metanol
Folna kiselina	Metanol
L-karnitin	Na-valproat
Makrogol	Irigacija crijeva

Ime lijeka	Indikacija za trovanje
Mesna	Ciklofosamid
Protamin-sulfat	Heparin Niskomolekularni heparin
Piridoksin	Izoniazid Gljive iz reda Gyromitra Etilen-glikol

Tablica 15. Antidoti dostupni u regionalnim kliničkim bolničkim centrima

Lijek	Indikacija za trovanje
Botulinski antitoksin	Botulizam
Pralidoksim ili drugi oksimi	Organofosfatni insekticidi, Karbamatni insekticidi
Dimerkaprol (B.A.L)	Teški metali Arsen Živa Zlato Olovo
Penicilamin	Olovo
Na-Ca-EDTA	Teški metali Olovo Kadmij Kobalt Bakar
Fentolamin	Hipertenzivna kriza zbog simpatomimetika Ekstravazacija kateholamina
Kalijev jodid	Radioaktivni jod
Silimarin	Gljive koje sadrže amatotoksin: Amanita, Lepiota, Galerina

SIMPTOMATSKO LIJEČENJE

Potporna skrb najvažniji je dio liječenja i često je dovoljna za potpuni oporavak bolesnika. Supportivna skrb za otrovanog pacijenta slijedi slične smjernice kao i za druge bolesnike u kritičnom stanju, no specifični problemi rješavaju se na prilagođen način.

Zaštitu dišnih puteva intubacijom treba izvesti rano kod otrovanog bolesnika s poremećajem stanja svijesti, osim ako je uzrok lako reverzibilan (npr. intoksikacija opioidima ili hipoglikemija) zbog visokog rizika od aspiracije i posljedičnih komplikacija. Trahealna intubacija nije rutinski indicirana isključivo u svrhu dekontaminacije želuca. Preporučuje se primjena sedacije i/ili paralize s mehaničkom ventilacijom, posebno u prisutnosti teških acidobaznih poremećaja i/ili akutnog respiracijskog zatajenja kako bi se ograničio rizik od komplikacija poput povišene tjelesne tempe-

rate, acidoze i rabdomiolize. Jedna rijetka iznimka od ovog važnog načela zbrinjavanja dišnog puta jest trovanje salicilatima, kod kojeg treba izbjegavati strojnu ventilaciju osim ako je to apsolutno nužno potrebno. Tradicionalna pretpostavka da je Glasgowska ljestvica kome (engl. *Glasgow Coma Score*; GCS) ispod 8 uvjet za intubaciju, nije apsolutno točna⁴¹. Studije su pokazale da bolesnici s alkoholnom opijenošću i niskim GCS-om mogu postići zadovoljavajući klinički odgovor i bez intubacije. Također, GCS od osam ili više ne pruža potpuno jamstvo da se stanje pacijenta neće pogoršati i zahtijevati intubaciju.

U bolesnika koji su agitirani, važno je procijeniti razlog uznemirenosti. On može biti jednostavan – npr. distenzija mokraćnog mjehura kod antikolinergične toksičnosti, bol u bolesnika s ozljedom ili glad, no puno se češće susrećemo s potrebom za kemijskom sedacijom. Za ekstremnu agitaciju koja predstavlja neposrednu opasnost po život⁴²,

preporučuje se uporaba ketamina (npr. 1,5 mg/kg i. v. ili 5-7 mg/kg intramuskularno, i. m.). Kod umjereno jake agitacije preporučuje se primjena antipsihotika (npr. 10 mg droperidola i. m. ili 10 mg olanzapina i. m. / i. v.). Nešto manja doza antipsihotika u kombinaciji s midazolamom može ubrzati učinak, po cijenu blagog povećanja rizika respiracijske depresije (npr. 5 mg droperidola plus 5 mg midazolama). Za blagu agitaciju izbor su benzodiazepini. Manja doza antipsihotika je druga opcija (npr. haloperidol 5 mg i. v.). Infuzija deksmedetomidina može biti od pomoći kod ponavljajuće agitacije ili agitacije koju je teško liječiti jer se može titrirati i ne utječe na disanje. Primarne kontraindikacije za deksmedetomidin su bradikardija, AV blok ili hipotenzija. Infuziji deksmedetomidina treba određeno vrijeme da počne djelovati, pa se može započeti istodobno s jednom od navedenih terapija (s planom da se deksmedetomidin koristi kao terapija održavanja za agitaciju). U početku može biti potrebno fizičko sputavanje kako bi se pacijent i osoblje zaštitili od ozljeda. Međutim, cilj je uvijek kemijski smiriti pacijenta, uz što raniji prekid vezivanja. Sputavanje može potaknuti razvoj rhabdomyolize i hipertermije, stvarajući rizik od začaranog kruga epileptičkih napadaja i povišene tjelesne temperature kod određenih bolesnika.

Hipertermija se može definirati kao središnja temperatura iznad otprilike 40-41 °C. Hipertermija je emergentno stanje u kontekstu intoksikacije jer može dovesti do epileptičkih napadaja, rhabdomyolize i zatajenja jetre (vrtlog hipertermija-napadaj-smrt). Pacijent u ovom stanju obično neće reagirati na antipiretsku terapiju (npr. paracetamolom) jer odražava višak toplinske energije (a ne disfunkciju hipotalamusa). Kontrola hipertermije ovisi o fizičkom hlađenju, što može uključivati jedno ili više od sljedećeg (ovisno o raspoloživim resursima i težini hipertermije)⁴³:

- resuscitaciju rashlađenim kristaloidima
- hlađenje isparavanjem (mlakom vodom poprsati i ventilatorom hladiti tijelo pacijenta)
- ledene obloge
- ledenu kupku.

U najtežim slučajevima (npr. s epileptičkim napadajem ili komom) potrebna je intubacija s depolarizirajućim paralizantom, u kombinaciji s navedenim

tehnikama. Zbrinjavanje epileptičkih napadaja u otrovanog pacijenta pogotovo može biti izazovno. Osobit rizik za epileptičke (i refraktorne) napadaje moguć je kod trovanja sljedećim tvarima:

- antidepresivima (bupropion, citalopram, triciklici, venlafaksin)
- hidrazinima (izoniazid, gljive Gyromitra)
- litijem
- blokatorima natrijevih kanala
- simpatomimeticima
- tramadolom
- sindromima sustezanja.

Benzodiazepini su prva linija liječenja toksikoloških epileptičkih napada (midazolam 10 mg i. v. / i. m.) Pridruženu hipoglikemiju ili hiponatrijemiju, ako su prisutne, potrebno je odmah liječiti. Hiponatrijemija se može odmah liječiti primjenom dviju ampula hipertoničnog natrijevog bikarbonata (ukupno 100 mEq u 100 ml). Liječenje druge linije za kontinuirani epileptični status vjerojatno je indukcija anestezije ketaminom i propofolom, nakon čega slijedi intubacija. Nakon intubacije, može se koristiti infuzija propofola za održavanje sedacije i sprječavanje ponovnog napadaja. U pravilu treba dodati i antiepileptik. Fenitoin je kontraindiciran kod toksikoloških napadaja⁴⁴. Fenitoin ima antiaritmijsko djelovanje klase Ib, što može pogoršati učinak blokiranja natrija kod nekih intoksikacija. Početni izbor obično je fenobarbital ili levetiracetam. Fenobarbital je odgovarajući izbor za napadaje zbog prekida uzimanja etanola, benzodiazepina ili barbiturata. Doza 15-18 mg/kg trebala bi osigurati antiepileptičko djelovanje, uz istodobno liječenje sindroma ustezanja. Nedostatak fenobarbitala je što može izazvati sedaciju. Levitiracetam se primjenjuje u sljedećoj dozi⁴⁵: 60 mg/kg TT (do 4,5 g) tijekom 10 minuta; održavanje s 1-1,5 g svakih 12 sati. Uz navedeno, važno je naglasiti i sljedeće situacije: otrovanje blokatorom natrijevih kanala treba liječiti hipertoničnim bikarbonatom, a predoziranje izoniazidom ili trovanje gljivom Gyromitra treba liječiti visokom dozom piridoksina i. v. (5 grama i. v.).

Hipotenziju treba u početku liječiti bolusima balansiranih kristaloidnih otopina. Vazopresori su potrebni kada hipotenzija ne odgovara na boluse tekućine. U ovoj procjeni ključna je uporaba he-

modinamskog ultrazvuka. Općenito, vazopresori s izravnim djelovanjem na adrenergične receptore, kao što su noradrenalin ili adrenalin, imaju prednost u odnosu na agense s neizravnim djelovanjem, kao što je dopamin. Superiornost lijekova s izravnim djelovanjem dokazana je u slučaju trovanja tricikličkim antidepresivima⁴⁶.

Hipertenziju u agitiranih pacijenata najbolje je inicijalno liječiti nespecifičnim sedativima kao što su benzodiazepini⁴⁷. Kada hipertenzija zahtijeva specifičnu terapiju zbog oštećenja ciljnih organa, lijekovi koji su poželjni jesu blokatori kalcijevih kanala, labetalol ili nitroprusid. Primjena beta-blokatora za bolesnike sa simpatičkom hiperaktivnošću (npr. trovanje kokainom) općenito se ne preporučuje jer može rezultirati neoponiranom alfa-adrenergičkom stimulacijom i pojačanom vazokonstrikcijom⁴⁸. Primjena beta-blokatora nakon što je vazodilatacija postignuta alfa-blokadom ili drugog vazodilatatora (npr. nitroprusida) prihvatljiva je u ovim okolnostima. Izuzev navedenog, pozitivan rezultat probira na kokain ili amfetamine kod inače asimptomatskog pacijenta bez tahikardije ne bi se trebao smatrati kontraindikacijom za beta-blokatore.

Klinički značajne bradiaritmije udružene s nepovoljnim znakovima treba liječiti na standardan način, atropinom i/ili privremenim elektrostimulatorom. Međutim, u bolesnika s trovanjima postoje odstupanja u odnosu na standardnu ALS (engl. *Advanced Life Support*; ALS) dogmu liječenja bradiaritmija. U bolesnika s intoksikacijom blokatorom kalcijevih kanala ili beta-blokatorom, primjena kalcija, glukagona, vazopresora, izoproterenola, visokih doza inzulina s glukozom ili drugih terapija može otkloniti potrebu za privremenim srčanim stimulatorom⁴⁹. Bradikardija zbog trovanja digoksinom zahtijeva specifičnu terapiju s monoklonalnim antitijelima. Ovakva bradikardija može se prezentirati s tipičnim EKG znakovima toksičnosti digitalisa⁵⁰:

- *downsloping* ST depresija s karakterističnim izgledom *Salvador Dali*
- ravni, invertirani ili dvofazični T-valovi
- skraćen QT interval.

Tvari ili lijekovi koji blokiraju natrijeve kanale mogu produljiti QRS interval, što dovodi do tahikardije širokog QRS kompleksa. U slučaju sumnje,

preporučuje se primijeniti hipertonični bikarbonat (1-2 mmol/kg TT i. v.). Sužavanje QRS kompleksa, kao odgovor na natrijev bikarbonat, podupire dijagnozu toksičnosti blokatora natrijevih kanala⁵¹. Liječenje monomorfne ventrikularne tahikardije udružene s otrovanjem također je različito u odnosu na liječenje ostalih takvih aritmija. Amiodaron treba izbjegavati (u bolesnika s produljenjem QT intervala amiodaron će uzrokovati daljnje produljenje). Lidokain je donekle jedinstven među antiaritmikima po tome što ne produljuje QTc ili QRS intervale. Lidokain može biti koristan kod intoksikacija koje inhibiraju natrijeve i/ili kalijeve kanale. Lidokain u dozi od 1,5 mg/kg TT i. v. lijek je izbora za sve aritmije koje bi mogle biti povezane s trovanjem.

POSEBNE OKOLNOSTI

Otrovanja u djece

Otrovanja su značajan javnozdravstveni problem na globalnoj razini, a posebno se ističu u djece, kod koje su otrovanja najčešća⁵². Izvori otrovanja su različiti, broj otrova je u porastu, a načini otrovanja i vrste otrova mijenjaju se s vremenom. Većina slučajeva uključuje djecu mlađu od pet godina i radi se o nenamjernom otrovanju. Kod nenamjernih otrovanja najčešće se radi o jednom otrovu, koji je uzet peroralnim putem, u maloj dozi, obično kod kuće i uglavnom se radi o lakšim otrovanjima. Za razliku od nenamjernih, namjerna otrovanja događaju se kod starije djece i adolescenata, a najčešće se radi o namjernoj ingestiji više supstancija, nekad i u kombinaciji s etanolom, uzetih izvan kuće, koje rezultiraju težim ili teškim otrovanjima. Namjerna ingestija može biti rekreativna (povremena zlouporaba određenih, najčešće psihoaktivnih supstancija i etanola), alarmirajuća (kao „poziv u pomoć“ kod privlačenja pozornosti na određeni problem) ili suicidalna (gdje u podlozi postoji određena psihopatologija). Kod svake namjerne ingestije u pokušaju suicida nužna je hospitalizacija, a nakon stabilizacije pacijenta u terapijski postupak neophodno je uključiti i pregled kod psihijatra. Najčešći uzrok akutnih otrovanja u djece su lijekovi. U različitim državama po učestalosti se razlikuju vodeći lijekovi kao uzrok otrovanja, a u Republici Hrvatskoj najčešće su to benzodiazepini⁵³. U nekim drugim

državama (Sjedinjene Američke Države) analgetici i antipiretici su najčešći uzrok otrovanja lijekovima kod djece. Na drugom mjestu je etilni alkohol, zatim slijede kućne kemikalije, a potom otrovanja koja su vezana za doba godine: ugljični monoksid tijekom zime, biljke i pesticidi u proljeće i ljeto⁵³. U zadnje vrijeme se kod djece bilježi i pojava otrovanja novim psihoaktivnim supstancijama, poglavito sintetskim kanabinoidima. Radi se o lako dostupnim i relativno jeftinim novim drogama čije se prisustvo ne može detektirati uobičajenim urinskim testovima za droge, a predoziranje rezultira atipičnim kliničkim slikama koje uključuju agresivno ponašanje i psihotične reakcije. Kao i kod odraslih, na prvom je mjestu procjena i stabilizacija vitalnih funkcija. Potrebno je obaviti kratak početni pregled i procijeniti hitne mjere potrebne za stabilizaciju i sprječavanje pogoršanja stanja bolesnika. Kod vitalno ugroženog djeteta zbog otrovanja provode se uobičajeni postupci reanimacije. Nakon što je pacijent stabiliziran, potrebno je uzeti anamnezu koja kod sumnje na otrovanje uključuje tri osnovna pitanja: što, kad i koliko? Ostali bitni podatci uključuju informacije o roditeljevju poduzimanju postupka dekontaminacije (izazivanje povraćanja), zadnjem obroku (apsorpcija), mokrenju i stolici (eliminacija), postojanju drugih bolesti koje mogu dodatno otežati kliničko stanje i uzimanju lijekova u trajnoj terapiji (moguće interakcije). Obavezno je tražiti ambalažu uzetog sredstva na uvid, ako je moguće. Anamneza je nepouzdana pa se najčešće pribjegava opservaciji i hospitalizaciji dok se ne isključi neželjeno djelovanje otrova. Informacije za anamnezu treba potražiti od tima izvanbolničke hitne medicinske pomoći (HMP), policije, obitelji, prijatelja, liječnika primarne zdravstvene zaštite i iz dostupne medicinske dokumentacije. Kod pregleda djeteta obavezno je potpuno skinuti pacijenta te potražiti znakove:

- traume
- infekcije ili otekline ekstremiteta
- uporabe droga (npr. tragova igle)
- pretražiti odjeću, novčanike i džepne knjižice u potrazi za tabletama, bočicama tableta ili opremom povezanom s drogama, ali pritom paziti da se izbjegne ubod iglom
- izmjeriti tjelesnu temperaturu komatозnom pacijentu.

Fizikalni pregled uzima se „od glave do pete“ s posebnim osvrtom na sljedeće:

- oči: veličina zjenica, simetričnost, odgovor na svjetlo, nistagmus
- usnu šupljinu: specifični mirisi, korozivne ozljede, vlažnost/suhoća sluznice, postojanje refleksa *gag*
- trbuh: prisutnost peristaltike
- kožu: topla/suha, topla/znojna, hladna, boja, opekline
- neurološki status: svijest i mentalni status, tremor, konvulzije, kvaliteta tetivnih refleksa.

Neposredne radnje uz pregled djeteta uključuju:

- pulsnu oksimetriju
- elektrokardiogram (EKG)
- kontinuirano praćenje srčanog ritma (EKG monitor)
- kapilarno mjerenje glukoze (kod promijenjenog stanja svijesti)
- intravenski pristup treba osigurati u svim slučajevima ozbiljnog otrovanja.

Općem detoksikacijskom postupku cilj je ukloniti otrov do neškodljive razine, eliminirati već resorbirani otrov i, ako je moguće i potrebno, antidotom poništiti učinak. Dekontaminacija GIT-a uključuje lavažu želuca i primjenu medicinskog ugljena, a ispiranje debelog crijeva rijetko se radi u djece. Ispiranje želuca ne treba razmatrati osim ako je pacijent progutao potencijalno po život opasnu količinu otrova i postupak se može poduzeti unutar 60 minuta od ingestije. Isto vrijedi i za medicinski ugljen koji se daje u dozi 1 g/kg²⁶. Ako se razmatra davanje makrogola u svrhu ispiranja crijeva, doza je sljedeća: kod djece od 6 do 12 godina – 1000 mililitara/sat, kod djece od 9 mjeseci do 6 godina – 500 mililitara/sat. Ubrzavanje izlučivanja može se postići forsiranom diurezom i hemodijalizom pod uvjetom da se radi o otrovu koji se izlučuje putem bubrega, malim molekulama koje su topljive u vodi, slabo vezanim za proteine plazme i s malim volumenom distribucije. Primjena antidota je rijetka, samo u jasnim indikacijama, obično nakon što je bolesnik stabiliziran i dijagnoza postavljena, osim kod otrovanja organofosfatima, predoziranju opijatima i benzodiazepinima, otrovanju ugljičnim monoksidom i ugrizom zmija otrovnica gdje je primjena antidota neodgovorna. Manji broj pacijenata treba primjenu antido-

ta i intenzivno liječenje, uglavnom je nakon stabilizacije vitalnih funkcija i detoksikacijskog postupka dostatno suportivno liječenje koje je i najvažnije u liječenju akutno otrovane djece.

PREPORUKE ZA HOSPITALIZACIJU I PRIJAM U JEDINICU INTENZIVNOG LIJEČENJA OSOBA OTROVANIH LIJEKOVIMA ILI NEDOPUŠTENIM SUPSTANCIJAMA

Većina bolesnika s akutnim otrovanjem uspješno se liječi suportivnim metodama i dekontaminacijom koje se provode u hitnoj službi ili objedinjenim hitnim bolničkim prijamima. Rijetki bolesnici trebaju prijam u jedinice intenzivnog liječenja, a najčešći razlozi prijama su nesposobnost zaštite dišnog puta, respiracijska insuficijencija, hemodinamska nestabilnost, poremećaj svijesti i potreba praćenja vitalnih funkcija (detaljno razrađeno u Tablici 16)⁵⁴. Navedeno je uglavnom posljedica tzv. teškog trovanja uslijed konzumacije velike količine sredstava trovanja s posljedičnim razvojem

oštećenja/zatajenja organa ili organskog sustava, ili postojanjem komorbiditeta koji bi mogli životno ugroziti bolesnika⁴¹. Oštećenje organa može se ustanoviti kliničkim pregledom (toksidromi), laboratorijskim nalazima ili promjenom EKG-a. Prilikom procjene težine i ishoda otrovanja u obzir treba uzeti: karakteristike svih uzetih tvari (mogući sinergistički ili aditivni učinci), količinu unesene tvari, formulaciju sredstva, tj. mogućnost produženog otpuštanja, vrijeme proteklo od ingestije, pojavu odgođenih simptoma, karakteristike bolesnika (dob i popratne bolesti) i pojavu komplikacija. Trenutno dostupni bodovni sustavi procjene težine bolesti i predviđanja mortaliteta u intenzivnim jedinicama (engl. *Simplified Acute Physiology Score – SAPS*, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – APACHE*, *Sequential Organ Failure Assessment – SOFA*) nespecifični su u predviđanju ishoda liječenja otrovanog bolesnika, a sustavi prilagođeni trovanju poput *Poisoning Severity Score (PPS)* nisu zaživjeli u kliničkoj

Tablica 16. Kriteriji prijama u jedinicu intenzivnog liječenja

Poremećaj svijesti
<ul style="list-style-type: none"> • sopor, koma • delirij
Respiracijska insuficijencija (hipoksemija, hiperkapnija) i/ili potreba orotrahealne intubacije
Hipotenzija (sistolčki arterijski tlak < 80 mmHg)
Epileptički napadi (produljenog trajanja ili ponavljajući)
Atrioventrikulski blok 2. ili 3. stupnja
Maligne aritmije (pogotovo s nepovoljnim znakovima)
Značajni poremećaji acidobazne ravnoteže (najčešće metabolička acidoza, pH < 7,2)
Značajni metabolički poremećaji koji zahtijevaju brzu korekciju i produljeno praćenje (npr. simptomatska hipoglikemija nakon primjene derivata sulfonilureje ili inzulina)
Hipotermija/hipertermija (T > 40 °C)
Otrovanja s mogućim odgođenim naglim pogoršanjem:
<ul style="list-style-type: none"> • Lijekovi s produljenim oslobađanjem • Konzumacija paketića lijekova/droga • Koncentracija lijeka koja je povezana s lošim ishodom
Potreba invazivnog hemodinamskog nadzora (npr. kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka), elektrostimulacije srca
Potreba za ispiranjem cijelog crijeva s ciljem brže eliminacije otrova iz probavnog sustava
Potreba provođenja hemodijalize, hemoperfuzije, hemofiltracije
Potreba primjene antidota i nadzora njegova učinka (npr. zmijski protuotrovi, digoksin-specifična protutijela, fizostigmin, kontinuirana i. v. primjena naloksona)
Bolovi u prsima (npr. kokain, ugljični monoksid)
Promjene EKG-a: QRS > 120 ms ili QTc > 500 ms (npr. trovanje tricikličkim antidepressivima)

EKG: elektrokardiogram

praksi⁵⁵. *New-Poisoning Mortality Scoring system* (new-PMS) razvijen je 2021.⁵⁶ s ciljem rane stratifikacije otrovanih bolesnika u hitnoj službi s obzirom na rizik mortaliteta i lakšu procjenu potrebe hospitalizacije. Otrovanja uzrokovana uzimanjem tvari koje djeluju na kardiovaskularni sustav (antihipertenzivi, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, metildigoksin itd.) i psihotropnim lijekovima (triciklički antidepresivi, antipsihotici) povezana su s povišenim rizikom razvoja ozbiljnih komplikacija te uglavnom iziskuju prijam u jedinicu intenzivnog liječenja^{57, 58}. U slučaju trovanja dijalizabilnim tvarima (npr. litij, salicilati) bolesnike je također uputno hospitalizirati u jedinicama intenzivnog liječenja⁵⁹⁻⁶¹. Bolesnike koji su uzeli sredstvo trovanja u suicidalnoj namjeri, potrebno je trajno nadzirati, a čim je klinički moguće, učiniti pregled psihijatra koji će procijeniti potrebu i mogućnosti daljnjeg psihijatrijskog liječenja.

NOVE PSIHOAKTIVNE TVARI

U Republici Hrvatskoj, kao i u drugim zemljama, sredstva ovisnosti koja uključuju i nove psihoaktivne tvari, predstavljaju veliki javno-zdravstveni problem. Najčešće sredstvo ovisnosti je alkohol. U istraživanju o uporabi sredstava ovisnosti u općoj populaciji Republike Hrvatske⁶² navodi se da je neko alkoholno piće konzumiralo 83,3 % odraslih, a muškarci su pili alkohol češće nego žene (87,5 % muškaraca i 79 % žena). U svim dobnim skupinama prevalencija konzumacije alkohola bila je iznad 70 %. Sedative ili trankvilizatore uzimalo je 20,1 % odraslih – češće žene (23,7 %) nego muškarci (16,6 %). Neku ilegalnu drogu barem jednom u godini uzelo je 11,2 % odraslih, pri čemu je najčešće korištena ilegalna droga bila kanabis. Kanabis je uzimalo 10,2 % odraslih i 20,3 % mlađih odraslih, a češće su ga uzimali muškarci nego žene (14,2 % muškaraca i 6,2 % žena). Kanabis je u posljednjih godinu dana uzimala gotovo svaka četvrta osoba u dobi između 15. i 24. godine (23,4 %). Prevalencije uzimanja ilegalnih droga osim kanabisa (amfetamina, *ecstasyja*, kokaina, LSD-a i heroina) ispod su 2 % kod odraslih i ispod 4 % kod mlađih odraslih. Najčešće uzimana ilegalna droga osim kanabisa bio je kokain, koji je uzimalo 1,9 % odraslih i 3,9 % mlađih odraslih te amfetamini koje je uzimalo 1,8 % odraslih te

3,5 % mlađih odraslih. Prema istraživanju, 0,6 % odraslih i 1,0 % mlađih odraslih konzumiralo je neku „novu drogu“. Najveća prevalencija uzimanja bilo koje „nove droge“ u posljednjih godinu dana (1,2 %) utvrđena je kod najmlađe dobne skupine (između 15. i 24. godine), a muškarci su „nove droge“ uzimali češće nego žene (0,8 % muškaraca naspram 0,3 % žena)⁶².

Tržište novih psihoaktivnih tvari karakterizira pojava velikog broja psihoaktivnih tvari na području Europe i činjenica da se svake godine otkrivaju novi psihoaktivni spojevi. Pojam ‘nove psihoaktivne tvari’ pokriva širok raspon tvari koje nisu kontrolirane međunarodnim sporazumima o kontroli droga, iako neke od njih mogu podlijegati nacionalnim regulatornim mjerama. Godine 2021. države članice Europske unije zaplijenile su rekordnih 8,5 tona novih psihoaktivnih tvari. Proizvođači droga nastavljaju kreirati nove psihoaktivne spojeve kako bi izbjegli zakonsku kontrolu. Rizici po zdravlje ovih novih tvari obično su nepoznati, potencijalno izlažu korisnike riziku od ozbiljnih ili čak smrtonosnih trovanja ili drugih zdravstvenih problema. Čini se da su mjere zakonske kontrole u Europi i zemljama izvan EU-a pridonijele smanjenju broja novih derivata nekih droga, poput fentanila. Međutim, i dalje se pojavljuju druge tvari osmišljene kako bi izbjegle generičke definicije u zakonodavstvu, pri čemu Kina i Indija ostaju važne zemlje za proizvodnju tih tvari ili prekursora koji su potrebni za njihovu proizvodnju. Nacionalne procjene prošlogodišnje uporabe novih psihoaktivnih tvari (isključujući ketamin i GHB) među mladim odraslim osobama (od 15. do 34. godine) kreću se od 0,1 % u Latviji do 5,1 % u Rumunjskoj. Među školskom djecom u dobi od 15 do 16 godina, najnovijim europskim istraživanjem (ESPAD 2019.) iz 2019. procjenjuje se da se doživotna uporaba novih psihoaktivnih tvari kretala od 0,9 % do 6,6 %, s doživotnom uporabom od 1,1 % do 5,2 % za sintetske kanabinoide i 0,2 % do 2,5 % za sintetske katinone. Otkrivena 24 nova kanabinoida činila su više od polovice novih tvari koje su prvi put prijavljene Sustavu ranog upozoravanja EU-a u 2022. godini. Sve je veća zabrinutost da bi korisnici kanabisa mogli biti izloženi riziku od nenamjernog izlaganja sintetskim kanabinoidima. Godine 2021. došlo je do

sveukupnog porasta prijave biljnog materijala u kojem su, uz sintetske kanabinoide, pronađeni THC ili drugi prirodni kanabinoidi, pri čemu je najmanje 13 europskih zemalja, uglavnom Njemačka i Švedska, prijavilo takve slučajeve. Moguće je da su takvi krivotvoreni proizvodi dostupniji, ali se ne otkriju. Krivotvoreni kanabis izgleda slično prirodnom kanabisu i može se lažno prodati kao kanabis korisnicima koji ništa ne sumnjaju. Sintetski kanabinoidi visoko su potentne tvari, a krivotvoreni proizvodi nose rizik od trovanja. Dodatno zabrinjava to što su jestivi proizvodi na bazi kanabisa (hrana, često u obliku 'slatkiša' koji obično sadrže ekstrakt kanabisa) postali očitiji na ilegalnom europskom tržištu od 2021. Osim rizika koje ti proizvodi predstavljaju zbog prisutnosti THC-a i mogućnosti da ih se pogrešno zamijeni s legitimnim komercijalnim proizvodima, osobito kad su u pitanju djeca, postoji zabrinutost da neki od tih proizvoda mogu sadržavati sintetske kanabinoide. Pojavili su se novi regulatorni izazovi i zabrinutost u vezi s mogućnošću interakcije između komercijalizacije derivata kanabisa i tržišta rekreativnih droga. Takav je primjer pojava novih polusintetskih kanabinoida tijekom 2022. godine. Heksahidrokanabinol (HHC) identificiran je u svibnju 2022., a prijavilo ga je 20 država članica EU-a do ožujka 2023. Tri druga polusintetska kanabinoide, HHC acetat, heksahidrokanabiforol i tetrahidrokanabidiol, također su identificirana na europskom tržištu droga. Čini se vjerojatnim da se te tvari proizvode iz kanabidiola ekstrahiranog iz kanabisa s niskim sadržajem THC-a. Prodaju se na internetu i u trgovinama kao 'legalne' zamjene za kanabis, a uključuju konoplju prskanu ili pomiješanu s HHC-om, koja izgleda i miriše kao prirodni kanabis, kao i e-cigarete i jestive proizvode od kanabisa. Učinci HHC-a kod ljudi nisu proučavani, ali iskazi korisnika upućuju na to da bi mogli subjektivno biti slični onima kanabisa. Međutim, neki od proizvoda dostupni su u oblicima koji mogu imati visoke doze, što izaziva zabrinutost oko mogućih implikacija njihove dostupnosti na javno zdravstvo. Sintetski katinoni i novi sintetski opioidi relativno su dobro etablirani na nekim europskim tržištima droga. Prodaju se kao zamjena za stimulanse poput amfetamina ili opioida poput heroína. U 2022. Sustavu ranog upozoravanja

EU-a prijavljeni su znakovi o mogućem porastu sintetskih katinona koji se lažno prodaju kao MDMA ili koji se koriste za krivotvorenje MDMA-e. Iako je ukupan razmjer ovog problema nepoznat, prijavile su ga službe za analizu sadržaja droga u najmanje tri države članice EU-a, uključujući Španjolsku, Nizozemsku i Austriju. Zahvaćeni proizvodi uključivali su tablete, kristale i praškove *ecstasyja*, koji su obično sadržavali 4-CMC (klefedron), 3-MMC, 4-MMC (mefedron) i dipentilon. Iako je 2022. službeno prijavljen samo jedan novi sintetski opioid, nedavne informacije, uglavnom iz baltičkih zemalja, upućuju na povećanu dostupnost i štete (uključujući smrtno slučajeve) povezane sa sintetskim opioidima, posebice derivatom fentanila – karfentanilom i visokopotentnom skupinom benzimidazolskih opioida, koji uključuju droge kao što su izotonitazen, protonitazen i metonitazen. Benzimidazolski opioidi pojavili su se nakon uvođenja kontrolnih mjera, uvedenih u zemljama proizvođačima i drugdje, kako bi se smanjila dostupnost derivata fentanila, uključujući karfentanil. Sintetski opioidi često su visoko potentni, što znači da mala količina može biti dovoljna za proizvodnju velikog broja uobičajenih uličnih doza i može predstavljati povećan rizik od trovanja opasnog po život. Sintetski opioidi povezani su sa smrtnim slučajevima izazvanim drogama, a nedavna izvješća iz Estonije i Litve pokazuju da predoziranje tim drogama sada predstavlja značajan udio smrti od predoziranja u tim zemljama. Novi preliminarni podatci iz 2023. upućuju na to da se smrtnost povezana s opioidima benzimidazola sve više otkriva u Latviji i to predstavlja zabrinjavajući razvoj. Godine 2022. estonska je policija izvijestila o zapljeni mješavina koje sadrže novi sintetski opioid metonitazen i bromazolam, novi benzodiazepin te mješavina koje sadrže nove opioide protonitazen i metonitazen te sedativ i analgetik za životinje ksilazin. Ove mješavine, poznate kao "benzo-dope" i "tranq-dope" povezane su s povećanjem broja smrtnih slučajeva od predoziranja u Kanadi i Sjedinjenim Državama. Potrebno je razmotriti i dodatno istražiti koje su mjere za smanjenje štete i prevenciju učinkovite u smanjenju rizika od smrtnosti povezanih s uporabom sintetskih opioida. Preporučuje se prilagodba opskrbe opioidnim an-

tagonistom naloksonom novim potrebama uz adekvatnu dostupnost samim konzumentima kako bi se učinkovitije odgovorilo na zdravstvene rizike koje predstavljaju sintetski opioidi⁶³.

TROVANJE GLJIVAMA

Nenamjerno trovanje gljivama, posebno kod djece, predstavlja mali, ali relativno konstantan postotak konzultacija zatraženih od centara za kontrolu otrova, a u Hrvatskoj se radi oko 2 % svih upućenih poziva Centru za kontrolu otrovanja⁶⁴. Dominantno smrtonosna trovanja odnose se na gljive iz skupine *Amanita* – skupine ciklopeptidnih trovanja⁶⁵. U Hrvatskoj je prisutno više vrsta gljiva iz ove porodice, a u ranoj fazi teško je izdiferencirati o kojem se ciklopeptidnom trovanju radi. Glavna karakteristika ove skupine gljiva je da je odgođena prezentacija znak značajne toksičnosti. Osim amantotoksina prisutni su i drugi ciklopeptidni toksini, od kojih treba izdvojiti falotoksin koji je odgovoran za ranu pojavu gastrointestinalnih simptoma. Sam amantotoksin odgovoran je za najtežu posljedicu trovanja. Klinička slika podijeljena je na tri faze:

- faza 1
 - slika teškog gastroenteritisa
 - proljevi počinju pet sati nakon ingestije i traju do 24 sata, obilni su
 - ako proljevi počnu prije pet sati od ingestije – moguće je da se ne radi o amaniti
- faza 2
 - faza poboljšanja
 - 12-36 sati nakon ingestije
 - početak znakova akutne ozljede jetre (histološki)
 - GIT simptomi mogu postojati ili biti potpuno odsutni
- faza 3
 - 2-6 dana nakon ingestije
 - smrt uslijed akutne ozljede jetre ili bubrega
 - jasni laboratorijski i klinički znakovi akutne ozljede jetre, ali tek 2-3 dana nakon ingestije.

Liječenje ovih trovanja odvija se u jedinicama intenzivnog liječenja, dominantno je potporno, s naglaskom na to da se aktivni ugljen daje tijekom prva 24 sata (amantotoksin je podložan enterohepatičnoj recirkulaciji), uporaba silimarina ili sili-

binina te N-acetil-cisteina i polimiksina B. Sve pacijente s ovim trovanjem treba rano uputiti u centre koji se bave transplantacijama jetre. Osim trovanja ciklopeptidima iz skupine *Amanita*, postoje i brojna druga bitna trovanja uzrokovana sljedećim proteinima prisutnim u gljivama:

- giromitrinom – aldehidni metabolit inhibira reakcije piridoksina koji dovodi do neuroloških simptoma
- muskarinom – simptomi kolineričnog toksidroma
- kopriom – dovodi do reakcije slične disulfiramu
- iboteničnom kiselinom i muscimolom – halucinogeni simptomi
- orelaninom i norleucinom – dovode do odgođene oligurične akutne bubrežne ozljede.

ZAKLJUČAK

Zbrinjavanje otrovanog bolesnika može biti dijagnostički i terapijski izazovno. Anamneza i fizikalni pregled često mogu dati naznake za odgovarajuću dijagnozu. Strukturiran i ciljan pristup kakav je opisan u ovim preporukama, može značajno olakšati promišljanje kliničaru. Većina bolesnika trebat će samo promatranje i rijetko će razviti ozbiljne toksične učinke. Međutim, zbog onih bolesnika koji pokazuju ozbiljne znakove trovanja, potrebno je brzo djelovati. Prvi je korak stabilizacija ABC (dišni put, disanje, cirkulacija), kao kod svakog ugroženog bolesnika. Identifikacija otrova, ciljana anamneza, korištenje toksidroma ili laboratorijskih testova može usmjeriti liječnike na rano postavljanje dijagnoze. Simptomatsko liječenje ključno je u početnom zbrinjavanju otrovanih bolesnika. Metode smanjenja apsorpcije otrova, kao i uporaba antidota, postupci su koji zahtijevaju vrijeme, a zajedno s odgovarajućom skrbi opisanom u ovim preporukama, dovode do smanjenja smrtnosti otrovanih bolesnika.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW et al. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. Clin Toxicol 2020;58:1360–541.

2. Albert M, McCaig LF, Uddin S. Emergency department visits for drug poisoning: United States, 2008–2011. *NCHS Data Brief* 2015;196:1–8.
3. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017–2018, c2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm>.
4. Spyres MB, Farrugia LA, Kang AM, Calello DP, Campleman SL, Pizon A et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry—the 2018 Annual Report. *J Med Toxicol* 2019;15:228–54.
5. Kim K, Choi JW, Park M, Kim MS, Lee ES. A nationwide study of patients hospitalised for poisoning in Korea based on Korea National Hospital Discharge In-Depth Injury Survey data from 2005 to 2009. *BMJ Open* 2015;5:008823–3.
6. Schabelman E, Kuo D. Glucose before Thiamine for Wernicke Encephalopathy: A Literature Review. *J Emerg Med* 2012;42:488–94.
7. Emergency Department Critical Care Archives [Internet]. London: Approach to the critically ill poisoned patient EMCrit Project, c2009 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://emcrit.org/ibcc/tox/#top>.
8. Levine MD. General approach to drug poisoning in adults. *In: UpToDate*, Hendrickson RG ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/general-approach-to-drug-poisoning-in-adults>.
9. Yates C, F. Manini A. Utility of the Electrocardiogram in Drug Overdose and Poisoning: Theoretical Considerations and Clinical Implications. *Curr Cardiol Rev* 2012;8: 137–51.
10. Hawley PC, Falko JM. “Pseudo” Renal Failure After Isopropyl Alcohol Intoxication. *Sout Med J* 1982;75: 630–1.
11. Savitt DL, Hawkins HH, Roberts JR. The radiopacity of ingested medications. *Ann Emerg Med* 1987;16:331–9.
12. Sporer KA, Khayam-Bashi H. Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status. *Am J Emerg Med* 1996;14: 443–6.
13. Brett AS. Implications of Discordance Between Clinical Impression and Toxicology Analysis in Drug Overdose. *Arch Intern Med* 1988;148:437–41.
14. Kellermann AL, Fihn SD, LoGerfo JP, Copass MK. Impact of drug screening in suspected overdose. *Annals of Emergency Medicine*. *Ann Emerg Med* 1987;16:1206–16.
15. Pohjola-Sintonen S, Kivistö KT, Vuori E, Lapatto-Reiniluoto O, Tiula E, Neuvonen PJ. Identification of Drugs Ingested in Acute Poisoning: Correlation of Patient History With Drug Analyses. *Therapeut Drug Mon* 2000;22:749–52.
16. Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, Lee KC. Clinical Interpretation of Urine Drug Tests. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2017;92. [cited 2023 Nov 13]. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(16\)30825-4/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(16)30825-4/fulltext).
17. Brent J. Water-based solutions are the best decontaminating fluids for dermal corrosive exposures: A mini review. *Clin Toxicol* 2013;51:731–6.
18. Spector J, Fernandez WG. Chemical, Thermal, and Biological Ocular Exposures. *Emerg Med Clin North Am* 2008;26:125–36.
19. Dalamaga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, Papadavid E. Hypocalcemia, Hypomagnesemia, and Hypokalemia Following Hydrofluoric Acid Chemical Injury. *J Burn Care Res* 2008;29:541–3.
20. Spiller HA, Quadrani-Kushner DA, Cleveland P. A Five Year Evaluation of Acute Exposures to Phenol Disinfectant (26%). *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:307–13.
21. Barillo DJ, Cancio LC, Goodwin CW. Treatment of white phosphorus and other chemical burn injuries at one burn center over a 51-year period. *Burns* 2004;30:448–52.
22. Höjer J, Personne M, Hultén P, Ludwigs U. Topical Treatments for Hydrofluoric Acid Burns: A Blind Controlled Experimental Study. *J Toxicol* 2002;40:861–6.
23. Saetta JP, March S, Gaunt ME, Quinton DN. Gastric Emptying Procedures in the Self-Poisoned Patient: Are we Forcing Gastric Content beyond the Pylorus? *J Roy Soc Med* 1991;84:274–6.
24. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:140–6.
25. Hoegberg LCG, Shepherd G, Wood DM, Johnson J, Hoffman RS, Caravati EM et al. Systematic review on the use of activated charcoal for gastrointestinal decontamination following acute oral overdose. *Clin Toxicol* 2021;59:1196–227.
26. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Single-Dose Activated Charcoal. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:61–87.
27. Ilkhanipour K, Yealy DM, Krenzelok EP. The comparative efficacy of various multiple-dose activated charcoal regimens. *Am J Emerg Med* 1992;10:298–300.
28. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Statement and Practice Guidelines on the Use of Multi-Dose Activated Charcoal in the Treatment of Acute Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:731–51.
29. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Höjer J, Benson B, Hoppu K et al. Position paper update: Whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol* 2014;53:5–12.
30. Position Paper: Whole Bowel Irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:843–54.
31. Morgan AG, Polak A. The Excretion of Salicylate in Salicylate Poisoning. *Clin Sci* 1971;41:475–84.
32. Garretson LK, Geller RJ. Acid and Alkaline Diuresis. *Drug Safety* 1990;5:220–32.
33. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on Urine Alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:1–26.
34. Jha V, Padmaprakash KV. Extracorporeal treatment in the management of acute poisoning: What an intensivist should know? *Indian J Crit Care Med* 2018;22:862–9.
35. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS et al. The EXTRIP (Extracorporeal Treatments In Poisoning) workgroup: Guideline methodology. *Clin Toxicol* 2012;50:403–13.
36. Extracorporeal Treatments In Poisoning Workgroup [Internet]. Executive Summary of Recommendations Substances, c2019. [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.extrip-workgroup.org/recommendations>.

37. Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Ouellet G, Roy L, Decker BS et al. A Stepwise Approach for the Management of Poisoning with Extracorporeal Treatments. *Semin Dial* 2014;27:362–70.
38. Ghannoum M, Gosselin S. Enhanced Poison Elimination in Critical Care. *Adv Chron Kidney Dis* 2013;20:94–101.
39. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC et al. 2001 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2002;20:391–452.
40. Watson WA, Steele MT, Muelleman RL, Rush MD. Opioid Toxicity Recurrence After an Initial Response to Naloxone. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:11–7.
41. Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bédry R et al. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Ann Intens Care* 2020;10:157.
42. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:825–73.
43. Laskowski LK, Landry A, Vassallo SU, Hoffman RS. Ice water submersion for rapid cooling in severe drug-induced hyperthermia. *Clinic Toxicol* 2015;53:181–4.
44. Blake KV, Massey KL, Hendeles L, Nickerson D, Neims A. Relative efficacy of phenytoin and phenobarbital for the prevention of theophylline-induced seizures in mice. *Ann Emerg Med* 1988;17:1024–8.
45. Lee T, Warrick BJ, Sarangarm P, Alunday RL, Bussmann S, Smolinske SC et al. Levetiracetam in toxic seizures. *Clinic Toxicol* 2017;56:175–81.
46. Buchman AL, Dauer J, Geiderman JM. The Use of Vasoactive Agents in the Treatment of Refractory Hypotension Seen in Tricyclic Antidepressant Overdose. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:409–13.
47. Hollander JE. The Management of Cocaine-Associated Myocardial Ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267–72.
48. Lange RA. Potentiation of Cocaine-Induced Coronary Vasoconstriction by Beta-Adrenergic Blockade. *Ann Intern Med* 1990;112:897.
49. Hamzić J. High-dose Insulin Euglycemic Therapy. *Acta Clin Croat* 2022;61:73-76.
50. Life in the Fastlane [Internet]. Amsterdam: Digoxin Effect, c2024 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://litfl.com/digoxin-effect-ecg-library/>.
51. Hoffman JR, Votey SR, Bayer M, Silver L. Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1993;11:336–41.
52. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R et al. Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. *Clinic Toxicol* 2022;60:1381–643.
53. Rešić A, Jakušić N. Acute Poisoning in Children – Children's Hospital Zagreb, Period 1982-2009. *Clinic Toxicol* 2011;49:238–8.
54. Brandenburg R, Brinkman S, de Keizer NF, Kesecioglu J, Meulenbelt J, de Lange DW. The need for ICU admission in intoxicated patients: a prediction model. *Clinic Toxicol* 2016;55:4–11.
55. Schwarz ES, Kopec KT, Wiegand TJ, Wax PM, Brent J. Should We Be Using the Poisoning Severity Score? *J Med Toxicol* 2017;13:135–45.
56. Han KS, Kim SJ, Lee EJ, Shin JH, Lee JS, Lee SW. Development and validation of new poisoning mortality score system for patients with acute poisoning at the emergency department. *Crit Care* 2021;25:29.
57. Beaune S, Juvin P, Beaucher A, Casalino E, Megarbane B. Deliberate drug poisonings admitted to an emergency department in Paris area – a descriptive study and assessment of risk factors for intensive care admission. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1174-79.
58. Maignan M, Pommier P, Clot S, Saviuc P, Debaty G, Briot R et al. Deliberate Drug Poisoning with Slight Symptoms on Admission: Are there Predictive Factors for Intensive Care Unit Referral? A three-year Retrospective Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;114:281–7.
59. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:875–87.
60. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 2015;66:165–81.
61. Masson R, Colas V, Parienti JJ, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation* 2012;83:1413–7.
62. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Uporaba sredstava ovisnosti u općoj populaciji Republike Hrvatske, c2001-2004 [cited 2023 Nov 13]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/03/Publikacija_GPS_HZJZ.pdf.
63. The European Union Drugs Agency [Internet]. Lisbon: European Drug Report 2023: Trends and Developments [cited 2023 Nov 13]. Available from: https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en.
64. Babić Ž. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za 2022. *Arh hig rada toksikol* 2023;74:69–73.
65. McGraw-Hill [Internet]. Beverly Hills: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11e, c2019 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2569>.