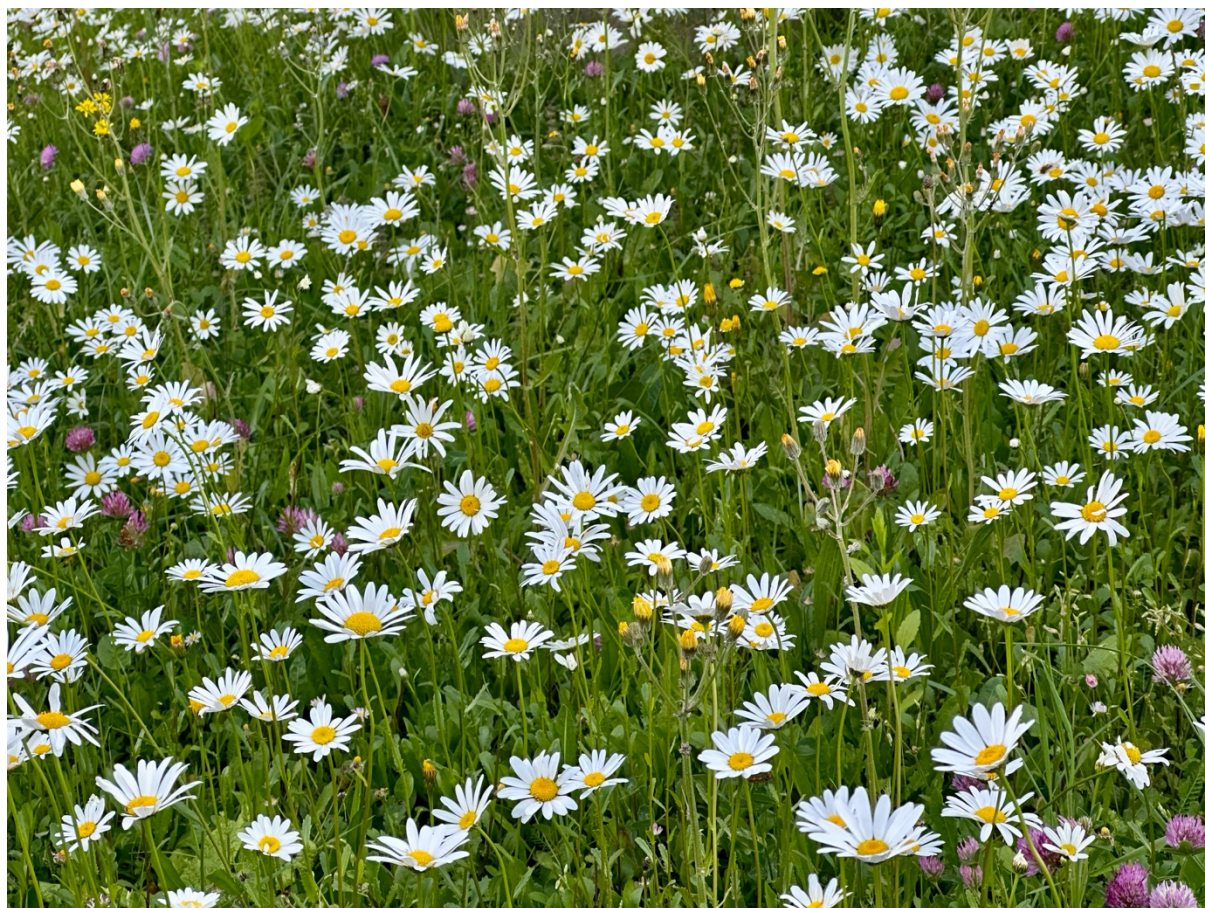


11. STROKOVNI SESTANEK SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA ANESTEZIOLOGIJO IN INTENZIVNO MEDICINO (SZAIM)

ZBORNİK



Maribor, maj 2024

KOLOFON

11. STROKOVNI SESTANEK SZAIM

Zbornik so izdali:

UKC Maribor, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Slovensko zdravniško društvo, Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno
medicino, dunajska cesta 162, 1000 Ljubljana

Urednica: doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC

Recenzenta:

doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.

doc. dr. Andrej Markota, dr. med.

Strokovno-organizacijski odbor:

Robert Berger, dr. med.

doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC

Silva Ostojic Kapš, dr. med.

doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., DESAIC, EDRA

izr. prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.

doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.

Tehnična urednica: doc. dr. Andreja Möller Petrun, DESAIC

Avtor fotografije: osebni arhiv urednice

Prispevki niso lektorirani, avtorske pravice imajo avtorji prispevkov, ki so odgovorni tudi za vsebino prispevkov.

Maribor, maj 2024

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616-089.5(082)(0.034.2)

STROKOVNI sestaneek Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (11 ; 2024 ; Maribor)

11. strokovni sestaneek Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (SZAIM) [Elektronski vir] / [urednica Andreja Möller Petrun]. - E-zbornik. - Maribor : UKC, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin ; Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo ; Ljubljana : Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino, 2024

Dostopno tudi na: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-sreca/zborniki>

ISBN 978-961-7196-38-2

COBISS.SI-ID 194596355



SZAIM

Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino
Slovenian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAICM)

KAZALO

BESEDA UREDNICE.....	6
RECENZIJA	8
SEPSA: SINDROM KAPILARNEGA PUŠČANJA	10
PROKALCITONIN V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU.....	28
ODLOČITVE OB KONCU ŽIVLJENJA BOLNIKOV V ENOTAH INTENZIVNE TERAPIJE	37
ANDEKSANET ALFA PRI PACIENTIH S TRAVMATSKO KRVAVITVIJO	48
ANDEKSANET ALFA: UPORABA PRI PACIENTIH Z ZNOTRAJLOBANJSKO KRVAVITVIJO.....	61
REMIMAZOLAM: PRIHODNOST SEDACIJE?	67
ANGIOTENZIN II – KLINIČNO SMISELNA UPORABA TER PREGLED NAJNOVEJŠE LITERATURE.....	77
INFORMIRANO SOGLASJE – POGLED ZDRAVNIKA IN BOLNIKA.....	89

AVTORJI

asist.dr. **Gordana Taleska Štupica, dr. med.**, DESA, EDIC
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni
klinični center Ljubljana

asist. **Matej Jenko, dr. med.**
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni
klinični center Ljubljana

asist. dr. **Polona Gams, dr. med.**,
Kirurgija Bitenc; Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo
operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Anja Kramarič Lozar, dr. med.,
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni
klinični center Ljubljana

doc. dr. **Peter Poredoš, dr. med.**, DESAIC, EDRA
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. **Senta Frol, dr. med.**
Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo
Nevrološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana

izr. prof. **Janja Pretnar Oblak, dr. med.**
Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo
Nevrološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana

dr. Anton Jošt, dr. med.
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino operativnih strok in terapijo bolečin,
Splošna bolnišnica Celje

doc. dr. **Andreja Möller Petrun, dr. med.**, DESAIC
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin,
UKC Maribor

dr. Branka Stražišar, dr. med.
Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok
Onkološki inštitut, Ljubljana

dr. Borut Stražišar, univ. dipl. pravnik
ERUDIO, Ljubljana

Beseda urednice

V zborniku, ki je pred vami, so na prvi pogled združene precej različne teme. V prvem prispevku najde bralec poglobljen in natančen opis patofizioloških mehanizmov sepse in septičnega šoka na ravni endotelija in glikokaliksa. Prispevek je zelo bazičen in omogoča razumevanje dogajanja, ki ga sepsa povzroči na ravni malih žil in celic, hkrati pa vzpodbuja k razmišljanju o možnih terapevtskih prijemališčih. Čeprav so v praksi zaenkrat vsi dosednji poskusi tarčnega zdravljenja kapilarnega popuščanja bolj ko ne spodleteli, se kljub temu nakazujejo nove možnosti.

Drugi prispevek se tematsko navezuje na prvega, saj opisuje diagnostično vrednost prokalcitonina ter možne motilne dejavnike pri interpretacije vrednosti prokalcitonina.

Sepsa se kljub vsej intenzivni terapiji žal še vedno pogosto konča neugodno za bolnika in njegove svojce, hkrati pa tudi za osebje, ki kljub trudu bolnika na koncu morda celo izgubi. S težo odločitev na koncu življenja, ne le v primeru sepse, se ukvarja drugi prispevek tega zbornika. V njem so najprej opisane definicije paliativne oskrbe ter različnih možnosti odtegnitve zdravljenja, ki bolniku le podaljšajo življenje v dnevih, ne izboljšajo pa njegove kvalitete. Sledi predstavitev uporabe takih odločitev v dveh slovenskih enotah intenzivne terapije, ki jih avtorici nato primerjata z različnimi evropskimi državami in ugotavljata, da je naša praksa primerljiva z evropskim nivojem.

Sledita poglavji o novem specifičnem antidotu za zaviralce antiXa ter njegovi klinični uporabi. Zdravilo veliko obeta, predvsem ker je učinkovito in ker število bolnikov na zaviralcih antiXa strmo narašča z njihovo uporabo pa tudi možnost hujših krvavitev. Tako evropska kot ameriška agencija za zdravila sta zaenkrat izdali dovoljenje za uporabo z določenimi resnimi zadržki: zdravilo ima resne neželene učinke, je predvsem trombogeno, podatki o uporabi so omejeni na nekaj raziskav in nenazadnje pa ima zdravilo tudi visoko ceno.

V prispevku o remimazolamu je opisan potencial novega benzodiazepina remimazolama. Zdravilo se bo morda kot relativno edinstveni predstavnik svoje skupine izkazalo za uporabnega tako v proceduralni sedaciji kot v enotah intenzivne terapije prav v eri poslavljanja benzodiazepinov iz klinične prakse zaradi plejade neželenih učinkov. Ali bo remimazolam imel res mesto v klinični uporabi in bo upravičil svoje potencialne prednosti, pa bo kot vedno pokazal čas.

Podobno bomo v nekaj naslednjih letih izvedeli, ali bo tretje novo zdravilo, angiotenzin II, postalo pomemben del arzenala za zdravljenje vazoplegije različne etiologije. Zdravilo je natančneje predstavljeno v tem zborniku predvsem s patofiziološkega vidika za boradi boljšega razumevanja njegovega mehanizma delovanja. Prvi podatki iz kliničnih raziskav, pa tudi iz naših lastnih izkušenj, so vzpodbudni, ni pa še jasno, ali zdravilo vpliva tudi na preživetje.

Zbornik zaključuje zelo pomemben prispevek o informiranem soglasju za terapevtske postopke in odločitve v medicini nasploh. Tema je zelo aktualna tako za anesteziološke kot za postopke v enoti intenzivne terapije. Prispevek lepo oriše vsa dejstva, tako z medicinskega kot s pravnega stališča. Predvsem pa izpostavi tudi vse dileme, ki se pojavljajo na dnevnem redu,

še posebej v času moderne družbe in dobe interneta ter z njim povezanih informacij in dezinformacij. Prikazane so tako dileme s strani zdravnikov kot tudi z vidika bolnikov.

Se po do sedaj napisanem bralec še sprašuje, kaj imajo vse te na prvi pogled različne teme skupnega? To, da zadevajo vsakdanjo klinično prakso perioperativne medicine, ki se poleg vedno zahtevnejših posegov ukvarja tudi z vedno več kompleksnimi bolniki. Težka osnovna obolenja in številne pridružene bolezni z vso pripadajočo terapijo pa včasih zahtevajo celo znanje vseh zgoraj opisanih tem pri enem samem bolniku.

Recenzija

Marko Zdravković

Pričujoč zbornik 11. strokovnega sestanka SZAIM sestavlja sedem prispevkov, ki jih lahko razdelimo v tri sklope: izbrane teme iz perioperativnega obdobja, nova zdravila ter pojasnilno dolžnost.

V prvem prispevku je s številnih zornih kotov pojasnjen nastanek sindroma kapilarnega puščanja pri pacientih s sepsa. Celovito razumevanje tega kliničnega pojava oziroma problema je pomembno za vsakodnevno visokokakovostno obravnavo pacientov s sepsa ter tudi za razvoj raziskovalnih vprašanj s tega področja.

Prvi prispevek tematsko dopolnjuje drugi, ki govori o prokalcitoninu. Gre za laboratorijski kazalnik, ki nam je ob pravilni interpretaciji lahko v precejšnjo pomoč pri diagnostiki okužb pa tudi napovedni dejavnik pri določenih operativnih posegih.

V tretjem prispevku avtorici prikažeta podatke o omejitvah zdravljenja v enoti intenzivne terapije operativnih strok iz leta 2022. Analiza lastnih podatkov je pomembna, da lahko tarčno usmerimo ukrepe za razvoj področja sprejemanja odločitev ob koncu življenja bolnikov v enotah intenzivne terapije. Primerjava z drugimi evropskimi državami je vsekakor dodana vrednost tega prispevka.

Eno izmed novih zdravil na našem trgu je andeksanet alfa - učinkovina, ki veže zaviralce FXa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, enoksaparin in fondaparin). četrti prispevek nudi pregled uporabe pri poškodovancih, peti prispevek pa pri tistih, ki imajo znotrajlobanjsko krvavitev.

Med novejša zdravila na našem trgu spada tudi novi sedativ, in sicer remimazolam. Farmakološke lastnosti in klinična uporabnost remimazolama sta pregledno opisani v šestem prispevku.

Sklop novejših učinkovin zaključuje prispevek o angiotenzinu II. Dobro poznavanje teh treh učinkovin je pomembno za perioperativno oskrbo pacientov in ustrezno sprejemanje odločitve, kdaj jih je smiselno uporabiti.

Zadnji prispevek predstavlja poglobljeno razpravo o zavestni privolitvi pacienta v anesteziološko oziroma perioperativno oskrbo.

Teme, ki so predstavljene v tem zborniku, so pomembne za naše vsakodnevno delo in v tej luči pričakujem, da se bodo številni sodelavci posluževali branja prispevkov.

Andrej Markota

Redni strokovni sestanki so bistveni za stalno izobraževanje v medicini. V pričujočem zborniku so predstavljene nekatere novosti v patofiziologiji in zdravljenju kritičnih bolezni s predstavitevijo treh novih zdravil (adneksanet alfa, remimazolam in angiotenzin II) ter pregled poteka odločanja ob koncu življenja in povzetek osnovnih legalnih okvirjev za pridobitev informiranega soglasja za medicinski poseg.

Asist. dr. Taleska Štupica je izjemno podrobno predstavila sindrom kapilarnega puščanja, ki je bistven pri patogenezi septičnega šoka. Poleg patofiziologije so v prispevku predstavljene tudi morebitne tarče za nove načine zdravljenja v prihodnosti.

Asist. Jenko je predstavil vlogo prokalcitonina pri odločanju o antibiotičnem zdravljenju bolnikov po operativnih posegih. V prispevku so predstavljeni tako fiziološka osnova sproščanja prokalcitonina pri bakterijski okužbi, kot dinamika sprememb koncentracije prokalcitonina ter ukrepanje pri povišanih vrednostih.

Asist. dr. Gams in dr. Kramarič Lozar sta prikazali potek odločanja ob koncu življenja, ko vzdrževanje bolnikovega življenja z uporabo aparatov in zdravil več ni smiselno. Razmišljanje sta podkrepili s prikazom lastnih rezultatov ter s primerjavo le-teh s podobnimi raziskavami v tujini.

Doc. dr. Poredoš ter doc. dr. Frol in izr. prof. dr. Pretnar Oblak so v dveh prispevkih opisali uporabo novega antidota za nekatera antikoagulantna zdravila (adneksanet alfa). V prispevkih je predstavljen mehanizem delovanja antidota ter indikacije za uporabo pri bolnikih s travmatsko krvavitvijo in pri bolnikih z znotrajlobanjsko krvavitvijo.

Dr. Jošt je prikazal mehanizem delovanja novega kratkodelujočega sedativa remimazolama, ki bi lahko imel pomembno vlogo zlasti pri proceduralni sedaciji.

V prispevku doc. dr. Möller Petrun je prikazano tretje novo zdravilo, in sicer vazopresor angiotenzin II, ki bi lahko v prihodnje imel pomembno vlogo pri zdravljenju bolnikov z distributivnim šokom.

V zaključnem prispevku sta dr. Borut Stražišar (univ. dipl. pravnik) in dr. Branka Stražišar (dr. med.) odlično predstavila pogled pravnika in pogled zdravnika na pridobitev informiranega soglasja za medicinski poseg.

SEPSA: SINDROM KAPILARNEGA PUŠČANJA

Gordana Taleska Štupica

IZVLEČEK

Sepsa nastane zaradi močnega odziva gostitelja na okužbo, ki ima za posledico odpoved organov. Endotelij aktivno prispeva k patofiziologiji sepse in kot tak predstavlja eno glavnih tarč za zdravljenje v prihodnosti. Apikalna stran endotelijskih celic je mesto za glikokaliks, ki je kompleksna mreža makromolekul, vključno s celično vezanimi proteoglikani in sialoproteini. Med sepso endotelijske celice okrepijo imunski odziv in aktivirajo koagulacijski sistem. So tako tarča kot vir vnetja in služijo kot povezava med lokalnim in sistemskim imunskim odzivom. Kot odziv na citokine, ki jih proizvajajo imunske celice, endotel izraža adhezijske molekule in proizvaja vazoaktivne spojine, vnetne citokine in kemoatraktante, s čimer preide iz antikoagulantnega v prokoagulantno stanje. Ti odzivi prispevajo k lokalnemu nadzoru okužbe, vendar lahko sistemska aktivacija endotelija in spremembe glikokaliksa med sepso ogrozijo njegovo prepustnost s premikom intersticijske tekočine in generaliziranim edemom, hipotenzijo, tkivno hipoksijo, nenazadnje mikrovaskularno trombozo in končno poškodbo tkiv. Dejansko pri sepsi prav glikokaliks deluje kot tarča za vnetne mediatorje in levkocite, njegova splošna prisotnost v tkivih pa pojasnjuje poškodbe tkiv, ki se pojavijo daleč od prvotnega mesta okužbe. Vnetno posredovana poškodba glikokaliksa je lahko odgovorna za številne specifične klinične učinke sepse, vključno z akutno poškodbo ledvic, odpovedjo dihanja in okvaro jeter. Poleg tega se lahko nekateri označevalci razgradnje glikokaliksa uporabijo kot označevalci endotelne okvare in resnosti sepse. Čeprav veliko eksperimentalnih dokazov kaže, da je sprememba glikokaliksa v veliki meri vpletena v endotelijsko poškodbo, ki jo povzroči sepsa, terapevtske strategije, katerih cilj je ohraniti njegovo celovitost, zaenkrat niso bistveno izboljšale izida pri teh bolnikih.

Ključne besede: sepsa, endotelij, glikokaliks, kapilarna prepustnost, mikrovaskularna tromboza

ABSTRACT

Sepsis is caused by an overwhelming host response to infection, resulting in organ failure. The endothelium actively contributes to the pathophysiology of sepsis and as such represents one of the major targets for future treatment. The apical side of endothelial cells is the site for the glycocalyx, which is a complex network of macromolecules, including cell-bound

proteoglycans and sialoproteins. During sepsis, endothelial cells amplify the immune response and activate the coagulation system. They are both a target and a source of inflammation and serve as a link between local and systemic immune responses. In response to cytokines produced by immune cells, the endothelium expresses adhesion molecules and produces vasoactive compounds, inflammatory cytokines, and chemoattractants, thereby switching from an anticoagulant to a procoagulant state. These responses contribute to local control of infection, but systemic activation of the endothelium and changes in the glycocalyx can compromise its permeability with interstitial fluid shift and generalized edema, hypotension, tissue hypoxia, microvascular thrombosis, and ultimately tissue damage. Indeed, in sepsis, it is the glycocalyx that acts as a target for inflammatory mediators and leukocytes, and its ubiquitous nature explains the tissue damage that occurs far from the original site of infection. Inflammatory-mediated damage to the glycocalyx may be responsible for many of the specific clinical effects of sepsis, including acute kidney injury, respiratory failure, and liver dysfunction. In addition, some markers of glycocalyx degradation can be used as markers of endothelial dysfunction and sepsis severity. Although much experimental evidence suggests that alteration of the glycocalyx is largely involved in sepsis-induced endothelial injury, therapeutic strategies aimed at preserving its integrity have not significantly improved the outcome of these patients so far.

Key words: sepsis, endothelium, glycocalyx, capillary permeability, microvascular thrombosis

UVOD

Sepsa in septični šok ostajata pogosta ter potencialno smrtonosna entiteta pri kritično bolnih odraslih in zahtevata takojšnje prepoznavanje in zdravljenje (1).

Nova definicija (Sepsis-3) je opredelila sepso kot življenjsko nevarno okvaro organov zaradi nereguliranega odziva gostitelja na okužbo (2). Septični šok je opredeljen kot vztrajna hipotenzija, ki zahteva vazopresorje za vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka nad 65 mmHg ali laktat nad 2 mmol/l kljub ustreznemu nadomeščanju tekočin (angl. fluid resuscitation) (2). Ključna načela pri obvladovanju sepse in septičnega šoka so zgodnje prepoznavanje, dajanje ustreznih protimikrobnih zdravil, nadzor izvora, podpora organom in zgodnje agresivno nadomeščanje tekočin. Kot priporočajo mednarodne smernice, se nadomeščanje začne s hitrim enkratnim intravenskim odmerkom tekočine, ki mu sledi nadaljnja uporaba tekočine glede na fiziološke parametre (3). Neizogibna posledica agresivnega tekočinskega nadomeščanja pa je preobremenitev s tekočino in njeni zapleti, zlasti kadar nadomeščanje ni skrbno nadzorovano.

Zaradi pomanjkanja hitrega in specifičnega diagnostičnega orodja ter dokaj nespecifične klinične slike je bila opredelitev sepse v zadnjih letih nekoliko spremenjena (2). Klinične značilnosti sepse odražajo odziv telesa na okužbo in vključujejo povišano telesno temperaturo, tahikardijo, hipotenzijo in levkocitozo ter okvaro končnih organov, kot so akutna poškodba pljuč, ledvic, encefalopatija in kardiomiopatija (4). Ker je sepsa sistemsko stanje, prizadene tako rekoč vse organe in tkiva, pri čemer je endotelij ena prvih vrst celic, ki se sooči z inzultom in se nanj odzove. Med sepsa sta dve najbolj izraziti vlogi endotelijskih celic (EC) ojačati imunski odziv in aktivirati koagulacijski sistem. Endotelna aktivacija in/ali okvara dokončno prispevata k poškodbi končnega organa med sepsa. Poleg tega endotelij zagotavlja povezavo med lokalnimi in sistemskimi imunskimi odzivi, saj je hkrati tarča in vir vnetja (5). Po stimulaciji EC izražajo adhezijske molekule in proizvajajo vazoaktivne spojine, vnetne citokine in kemoatraktante, s čimer preidejo iz antikoagulantnega v prokoagulantno stanje. Medtem ko endotelijska aktivacija lokalno pomaga v boju proti viru okužbe, lahko sistemska aktivacija povzroči mikrovaskularno trombozo, povečano prepustnost kapilar, hipotenzijo, tkivno hipoksijo in končno poškodbo tkiv.

Sepsa velja za vodilni vzrok umrljivosti po vsem svetu (6). Po podatkih iz literature je sepsa odgovorna za 19,7 % vseh smrti v svetovnem merilu, kar predstavlja 20 smrti vsako minuto. Čeprav je opazen napredek v razumevanju bolezni in njene patofiziologije izboljšal splošno preživetje zaradi sepse, je dolgoročna umrljivost zaradi nje še vedno pomembna, pri čemer stopnje umrljivosti dosegajo 10 do 40 %, odvisno od resnosti bolezni (6). To je predvsem posledica pomanjkanja specifičnega zdravljenja, saj je obvladovanje sepse še vedno odvisno od podpornega zdravljenja. Poleg visoke umrljivosti sepsa dramatično vpliva na kakovost življenja preživelih. Več kognitivnih in funkcionalnih motenj je vzrok neposrednega prehoda iz bolnišnic za akutno oskrbo v ustanove za kronično oskrbo in pojav »sindroma po sepsi« (7).

PATOFIZIOLOGIJA

Sindrom sepse je zelo kompleksen in še vedno ni popolnoma razumljen (8). Glavno zaporedje njegove patofiziologije – okužba, imunski odziv, mikro- in makrovaskularna odpoved ter okvara organov – je zdaj splošno sprejeto. Vendar pa so natančni vključeni mehanizmi polni negotovosti in ostajajo aktivno področje znanstvenih raziskav. V zadnjih letih vse večji pomen pripisujejo presnovnim in nevrofiziološkim vidikom procesov, na katerih temeljijo celična bioenergetska sprememba in odpoved epitelijskih in endotelijskih pregrad. Treba je poudariti, da obravnava tekočinskega ravnovesja in sindrom septičnega kapilarnega puščanja zavzemata pomemben del raziskovalnega področja sepse (9).

MIKROVASKULARNA OKVARA

Nereguliran odziv na okužbo pri sepsi preko širjenja s krvjo po celem telesu dramatično vpliva na mikrovaskularni sistem. Ustrezen mikrovaskularni odziv na okužbo vključuje, kot je bilo opisano v prvem stoletju, calor (toploto), rubor (rdečino), dolor (bolečino) in tumor (oteklino). Ti zunanji znaki odražajo povečano žilno prepustnost, spremembe krvnega pretoka in strjevanja krvi ter novačenje imunskih celic, vseh fizioloških in ustreznih procesov, katerih cilj je boj in zadrževanje napadalnega patogena (10). Pri sepsi se ti procesi razširijo, razširijo signale o poškodbi po telesu in postanejo neregulirani. Endotelij se s tem ne le odpove opravljanju svojih intrinzičnih funkcij, ampak tudi aktivno ojača ključne procese patofiziologije sepse. Za posledično okvaro mikrocirkulacije so značilni (i) *izguba pregradne funkcije*, (ii) *prokoagulantno stanje* in (iii) *motnje vazomotorne tonusa*, kar vse prispeva k okvarjeni perfuziji majhnih krvnih žil. Te spremembe skupaj poudarijo tkivno hipoksijo, kar neposredno vpliva na delovanje organov in izid zdravljenja septičnih bolnikov (10). V podporo tej ideji so Rivers in sodelavci v začetku 21. stoletja poročali, da je imela hitra optimizacija krvnega pretoka ugoden vpliv na preživetje sepse (11). Njihova znana študija o uporabi EGDT (early goal-directed therapy - *zgodnja, k cilju usmerjena hemodinamska stabilizacija*) je poročala o znatnem 16-odstotnem absolutnem zmanjšanju umrljivosti z agresivnim protokolom zdravljenja sepse v prvih 6 urah po sprejemu v urgentnem centru. Kljub začetnim pomislekom glede utemeljenosti te monocentrične študije z relativno "visoko" smrtnostjo kontrolne skupine (46,5 %), je bila EGDT sprejeta po vsem svetu in je postala temeljni element paketa za zdravljenje sepse. Pomembno vprašanje vezano na raziskavo je bilo, katere intervencije v protokolu so imele največji vpliv na umrljivost, kajti nekateri elementi EGDT se pri samostojnem testiranju niso izkazali za koristne. V prizadevanju za odgovor na zgornja vprašanja, so bile 15 let zatem objavljene tri multicentrične randomizirane kontrolirane študije (2014–2015), ProCESS, ARISE in ProMiSe, ki so primerjale originalni protokol EGDT s sodobno običajno terapijo in zaključile, da EGDT ni zmanjšala 90-dnevne umrljivosti v primerjavi z običajno terapijo (12).

Čeprav specifičnosti organov nedvomno vplivajo na delovanje endotelija, prispevek razpravlja o splošnih konceptih endotelija s posebnim poudarkom na vidikih prepustnosti.

POVEČANA ŽILNA PREPUSTNOST KOT POGlavITNA TEŽAVA

Žilna prepustnost, ki se pogosto imenuje sindrom kapilarnega puščanja, je sestavni del odziva na sepso (10). Še pomembneje je, da je bil priznan kot neodvisen napovedni dejavnik za izid sepse (13). V fizioloških pogojih endotelij deluje kot polprepustna membrana, ki nadzoruje

prenos tekočin, makromolekul, raztopljenih snovi in plinov med krvjo in intersticijskim prostorom. Kot odziv na septično nevihto je endotelijska pregrada porušena in omogoča uhajanje plazme in makromolekul v spodnjih tkivih. Ta povečana žilna prepustnost povzroči obsežno kopičenje tekočine, bogate z beljakovinami – ki se samo poslabša z osmotskim mehanizmom – v intersticijskih prostorih nastane edem. Albumin, glavni dejavnik plazemskega onkotskega tlaka, je odločilni dejavnik v tem procesu. Poleg dramatičnih hipovolemičnih posledic žilno puščanje poslabša mikrovaskularni pretok krvi. Nastanek edema poveča razdaljo, potrebno za difuzijo kisika, poveča intersticijski tlak in stisne kapilare, kar, skupaj z drugimi patofiziološkimi mehanizmi omenjenimi v prejšnjem odstavku, povzroči spremenjeno dostavo kisika v perifernih tkivih. Ta proces se poslabša s terapevtskim tekočinskim nadomeščanjem, ki ga izvajamo za podporo arterijskega tlaka in periferne prekrvitve. Poznejše poškodbe neposredno vplivajo na delovanje organov in izid sepse z različnimi procesi (14):

- V srcu je miokardni edem en glavnih dejavnikov septične kardiomiopatije, predvsem z vplivom na diastolično funkcijo zaradi povečane togosti miokarda.
- V pljučih se povečana žilna prepustnost kombinira z okvaro epitelne pregrade, da preplavi alveole, kar povzroči neskladje med perfuzijo in ventilacijo, arterijsko hipoksemijo in spremeni podajnost pljuč. Nastali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) zahteva mehansko predihavanje, kar samo povzroči nadaljnjo poškodbo pljuč in poveča sistemsko vnetje.
- V živčnem sistemu ogrožena krvno-možganska pregrada spodbuja encefalopatijo zaradi perivaskularnega edema, prehoda imunskih celic, toksinov in citokinov v možgane ter oksidativnega stresa.
- V jetrih je povečana žilna prepustnost v veliki meri označena s heterogenostjo mikrocirkulacijskega krvnega pretoka, kar na koncu povzroči hepatocelularno poškodbo in okvaro delovanja s posledicami, vključno s holestazo – ki sama po sebi daje prednost bakterijski translokaciji ter poslabšanju transporta in predelave črevesnih patogenih lipidov, nadalje spodbujanje sistema vnetja – ter motnje strjevanja krvi.
- V črevesju se okvara delovanja žilne pregrade združi s povečano prepustnostjo epitelija in preide v začarani krog bakterijske translokacije, poškodbe črevesja zaradi luminalne vsebine, vključno z aktiviranimi encimi trebušne slinavke, kar vodi do samodejne prebave ter poslabšanja lokalnega in sistema vnetja.

- V ledvicah je tvorba edema v parenhimu povezana s hipotenzijo in hipovolemijo, predlagana kot odločilen dejavnik pri nastanku akutne poškodbe ledvic.
- V imunskem sistemu je bila razgradnja endotelne pregrade povezana s povečano izgubo limfocitov, kar prispeva k imunski okvari in večji dovzetnosti za oportunistične okužbe (15).

V skladu s tem vedno več dokazov poudarja koristne učinke povečanja stabilnosti endotelne pregrade na izid sepse (10). Zaradi tega je zaščita pred sindromom kapilarnega puščanja pri sepsi razširjeno področje raziskav.

DRUGI DEJAVNIKI MIKROVASKULARNE OKVARE

Motnje strjevanja krvi, vazomotornega tonusa in oksidativnega stresa so prav tako vključene v mikrovaskularno okvaro med sepsom in bodo tukaj na kratko omenjene.

Strjevanje krvi

Motnje strjevanja krvi se skoraj vedno pojavijo med sepsom in so v veliki meri posledica endoteljske okvare. Prekomerna aktivacija koagulacijske kaskade, zaviranje naravnih antikoagulantnih poti in zmanjšana endogena fibrinoliza vodijo k protrombotičnemu stanju. Mehansko gledano so tkivni faktor (TF), von Willebrandov faktor (vWF), aktivirani protein C (APC) in zaviralec aktivatorja plazminogena tipa 1 (PAI-1) ključni proteini, katerih proizvodnja v endotelnih celicah ali izpostavljenost na celični površini sta med sepsom neregulirana (14). Kasnejše motnje strjevanja se lahko razlikujejo od subkliničnih znakov do difuzne mikrotromboze ali diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) in imajo ključno vlogo pri napredovanju bolezni s poslabšanjem mikrovaskularnih sprememb.

Vazomotorni tonus

Porušena regulacija vazomotornega tonusa je še ena pomembna značilnost mikrovaskularne okvare, povezane s sepsom, za katero sta skoraj vedno značilni vazodilatacija in zmanjšana reaktivnost gladkih mišic žil. Prekomerna tvorba dušikovega oksida (NO) in peroksinitritov, povečana sinteza prostaciklinov in pomanjkanje vazopresina so glavni mehanizmi, vključeni v porušeno regulacijo (8). Posledica izgube sistemskega žilnega upora pomembno spremeni kapilarni krvni pretok in prekrvitev tkiv, kar spodbuja šok. Hipotenzijo, povezano s tem procesom, v prvi vrsti uravnavamo z intravaskularno optimizacijo volemije.

Oksidativni stres

Opređen kot neravnovesje med proizvodnjo reaktivnih kisikovih/dušikovih vrst (ROS/RNS) in antioksidativno obrambo, oksidativni stres v glavnem sproži vnetna nevihta in hipoksija med sepsa (16). Produkcijo ROS/RNS v imunskih in endotelijskih celicah povečajo mehanizmi, ki vključujejo mitohondrijsko okvaro, ločevanje sintaz NO (eNOS in iNOS) ter aktivacijo ksantin oksidaze in nikotinamid dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaze. Prekomerni ROS/RNS ima posledice tako na endoteliju kot na njegovem okolju, kar povzroča celične poškodbe (oksidacija DNA in proteinov, peroksidacija lipidov), mitohondrijsko okvaro ali celo apoptozo. Te poškodbe s samim ustvarjanjem ROS/RNS nadaljujejo samozadostni proces lezije, ki je značilen za sepsa. To še posebej velja za mitohondrijsko funkcijo, na katero neposredno vpliva ROS/RNS, in katere okvara je glavni mehanizem proizvodnje ROS/RNS. Opozoriti je treba, da je vpletenost mitohondrijske okvare v patogenezo odpovedi organov, ki jo povzroči sepsa, vedno bolj priznana (16).

Za zaključek, motnje strjevanja krvi, vazomotorne tonusa in oksidativnega stresa skupaj z razpadom žilne pregrade spremenijo mikrocirkulacijski pretok in prekrvitev organov, kar povzroči okvaro njihovega delovanja. V središču koncepta sepse poškodovana tkiva prispevajo k ciklu poškodbe tako, da sproščajo mediatorje stresa, dodatno poškodujejo endotelne celice in mikrocirkulacijo.

ODPOVED ORGANOV

Odpoved organov je stalen proces, ki kritično zaplete patofiziologijo sepse. Prizadeti so lahko vsi organi, okvare pa lahko segajo od komaj zaznavnih do popolnoma nepopravljivih. Pomembna interakcija oz. komuniciranje (ang. crosstalk) med organskimi sistemi lahko povzroči odpoved oddaljenih organov in s tem vodi v večorgansko odpoved (angl. multiorgan failure, MOF), ki dramatično vpliva na izid sepse (17).

Specifični osnovni mehanizmi, ki vodijo do MOF, ostajajo nepopolno pojasnjeni, vendar zagotovo vključujejo kombinacijo hemodinamskih in presnovnih okvar. Kardiovaskularna okvara, morda bolj kot katera koli druga organska disfunkcija, vpliva na makrocirkulacijo in s tem neposredno prispeva k MOF. Dejansko septične makrovaskularne spremembe, ki jih običajno zaznamujeta hipovolemija in zmanjšan žilni tonus, na koncu skupaj z depresijo miokarda neposredno povzročijo arterijsko hipotenzijo in skupaj z okvaro mikrocirkulacije - spremenjeno tkivno prekrvitev.

Po drugi strani pa se lahko pri bolnikih s sepsa razvije MOF kljub normalnim sistemskim parametrom hemodinamike in oksigenacije krvi, kar poudarja kritično vlogo mikrocirkulacije

v tem procesu. Okvara endotelija in posledična motnja mikrocirkulacijske homeostaze dejansko veljata za glavna sprožilca MOF (17). Zmanjšana gostota kapilar in spremembe kapilarne perfuzije, ki so značilne za sepsa, povzročijo funkcionalni obvod krvi (ang.shunting) in končno tkivno hipoksijo, prevladujoč dejavnik pri okvari delovanja organov. Hipoteza o "citopatski hipoksiji" je bila v zadnjih desetletjih vedno pogosteje obravnavana. Ta teorija nakazuje, da je ogrožena celična bioenergetika posledica nezmožnosti uporabe kisika v celici in ne njegove dostave. To idejo podpirajo argumenti nekaterih kliničnih raziskav, ki so poročale, da so imele osebe, ki niso preživele sepse, nižjo številčnost mitohondrijskih dihalnih transkriptov in nižjo vsebnost ATP v mišicah kot preživele. Okvaro organov, ki jo povzroči sepsa, lahko obravnavamo kot posledico odziva celic s ciljem, da bi preprečili izčrpanje ATP in omogočili okrevanje (18). Zdi se, da mitohondrijska geneza v tej paradigmi predstavlja zelo pomemben dejavnik, ki daje prednost okrevanju mitohondrijskega procesa dihanja, izboljšanju delovanja organov in morebitnemu preživetju. Ta teorija končno predlaga, da je zmožnost septičnega bolnika, da preživi MOF, odvisna od zmožnosti njegovih celic in mitohondrijev, da ob ustrezni oskrbi s kisikom in ob najprimernejšem času, aktivirajo način okrevanja (19).

STRUKTURA IN FUNKCIJA ENDOTELIJSKE PREGRADE

Endotelijske celice se v eni plasti razporedijo vzdolž notranjega dela srca, krvnih in limfnih žil. Izvirajo iz angioblastov in hemangioblastov in so zato občutljive na mediatorje angiogeneze, kot je žilni endotelijski rastni faktor (VEGF) (20). Prostor med dvema sosednjima endotelijskima celicama se imenuje endotelijska špranja, ki deluje kot pomembno mesto regulacije endotelne prepustnosti (tj. paracelularne permeabilnosti). Apikalna stran endotelijskih celic je prekrita z *glikokaliksom*, ki je globok od 1 do 3 μm . Sinteza glikokaliksa je zapletena in vključuje več encimskih poti; dejavniki, ki uravnavajo njegovo izločanje, vključujejo lokalni pH in mehanske dražljaje. Sestavine glikokaliksa vključujejo na celice vezane proteoglikane, stranske verige glikozaminoglikana (GAG) in sialoproteine (20). Proteoglikani so sestavljeni iz jedrnega proteina, na katerega so povezani GAG. Jedrne beljakovine vključujejo sindekane, glipikane in perlekane. Ta kompleksna mreža ovija endotelne celice na njihovi luminalni strani in znotraj razpok, kjer se nadaljuje v zunajcelični matriks bazalne membrane. Topne komponente – to je albumin, nevezane molekule hialuronske kisline, trombomodulin in različne serumske beljakovine (na primer superoksid dismutaza, antitrombin III in celične adhezijske molekule) – so vezane na luminalne dele glikokaliksa (20).

Ključni posrednik žilnega tonusa je dušikov oksid (NO), ki se sintetizira v endotelijskih celicah. Produkcijo NO modulirajo endotelijski strižni stres in različne signalne molekule, kot so bradikinin, adenzin, serotonin in VEGF. Zaradi vsesplošne vloge neregulirane aktivnosti NO pri sepsi je bilo narejenih veliko poskusov, da bi se popravilo heterogeno neravnovesje NO pri sepsi, vendar niso dokazali koristi. Endotelne celice proizvajajo tudi prostaciklin, ki poleg tega, da prispeva k vazodilataciji, preprečuje odlaganje trombocitov na žilni steni. Endotelij proizvaja tudi močne vazokonstriktorje, kot je endotelin-1, in olajša pretvorbo angiotenzina-1 v angiotenzin-2, še enega močnega vazokonstriktorja, ki je produkt sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

FUNKCIJA ENDOTELIJSKE PREGRADE PO POŠKODBI OB SEPSI - MOLEKULARNI MEHANIZMI

Med sepsio mediatorji stresa vodijo homeostazo proti razgradnji endotelijske pregrade, kar povzroči nastanek medceličnih vrzeli, nenadzorovanega pretoka beljakovinske tekočine v intersticij in posledično poslabšanje mikrocirkulacijske perfuzije, kar povzroči odpoved več organov in smrt (13,14). Prispevek se naprej osredotoča na molekularne mehanizme, ki sodelujejo pri uravnavanju delovanja endotelijske pregrade, in na to, kako nanje vpliva stanje sepse.

Kompleksne interendotelijske spojne strukture, kot so *adhezivni spoji* in *tesni spoji* oz. stičišča, igrajo ključno vlogo pri ohranjanju žilne celovitosti in omogočajo endotelijskim celicam komunikacijo z okoliškimi strukturami. Organizacija spojnih kompleksov endotelijskih celic se spreminja vzdolž žilnega drevesa - na primer, endotelijska stičišča v možganih so bogata s tesnimi spoji, ki zagotavljajo strog nadzor prepustnosti skozi krvno-možgansko pregrado. To je v nasprotju s slabo organiziranimi tesnimi stiki, ki se nahajajo v postkapilarnih venulah, ki zlahka omogočajo ekstravazacijo vnetnih in imunskih celic (20).

Adhezivni spoji so odgovorni za regulacijo medcelične adhezije, aktinskega citoskeleta in znotrajcelične signalizacije in so sestavljeni iz glavnega transmembranskega žilno - endotelnega (VE, vascular endothelial) proteina - kadherina, ki medsebojno deluje s citoplazemskimi proteini, znanimi kot katenini. Pri sepsi je zunajcelična domena VE-kadherina podvržena proteolizi z nevtrofilno elastazo in metaloproteinazami (21).

Stičišča *VE-kadherina* so strogo regulirana z Rho proteini, poddružino majhnih GTPaz, ki pripadajo naddružini Ras. Ključna podtipa poddružine Rho vključujeta Rac1 in RhoA, za katera je bilo ugotovljeno, da opravljata osrednjo vlogo pri vzdrževanju celovitosti endotelne pregrade. Skrbno uravnotežena aktivacija Rac1 in inhibicija RhoA stabilizira kompleks VE-

kadherina in preprečuje žilno puščanje. V eksperimentalnih modelih sepse se to ravnovesje izgubi in v endotelijskih celicah so ugotovili okvaro z Rho povezanih poti. Aktivacija Rac1 in inhibicija RhoA sta povezana s stabilizacijo VE-kadherina in zmanjšanim žilnim puščanjem v lipopolisaharidnem (LPS) in interleukinskem (IL)-1 β modelu endotelne okvare (22,23,24).

Tesni stiki tvorijo neprekinjeno medcelično pregrado in nadzorujejo paracelularno gibanje ionov in raztopljenih snovi. Tesni stiki so sestavljeni iz adhezijskih molekul, kot so kladin, okcludin in spojne adhezijske molekule, ki obstajajo v kompleksu s citoplazemskimi gradbeni proteini *zonule occludens (ZO)-1, -2 in -3*. Gradbeni proteini ZO povezujejo tesne stike s *aktinskim citoskeletom* bodisi prek neposredne povezave bodisi prek nadaljnjih interakcij proteinov. ZO-1 ima več domen, ki omogočajo široko paleto celične signalizacije, s čimer zagotavljajo plastičnost funkcije tesnih stikov (25).

Poleg ključne vloge adherentnih in tesnih stikov pri vzdrževanju žilne homeostaze imajo *koneksini* vlogo pri medcelični komunikaciji, ki je bistvenega pomena. Koneksini so transmembranski proteini, ki tvorijo medcelične kanale in povezujejo citoplazme sosednjih celic ter tako omogočajo izmenjavo ionov in majhnih metabolitov.

Pri okvari ključnih adhezijskih molekul posredujeta TNF- α in IL-1 β , glavna provnetna citokina pri sepsi, katerih proizvodnja se poveča zaradi aktivacije od NF- κ B (nuclear factor - κ B) odvisne transkripcije. Pri septičnih bolnikih je aktivnost NF- κ B v korelaciji z resnostjo bolezni in je bistveno večja pri bolnikih, ki niso preživeli. Aktivacija NF- κ B igra bistveno vlogo v patofiziologiji sepse s posredovanjem vnetnega odziva preko proizvodnje ključnih citokinov, kot je TNF- α . V eksperimentalnih modelih sepse se pot NF- κ B stimulira z uporabo lipopolisaharida (LPS), sestavnega dela zunanje membrane Gram-negativnih bakterij. LPS ima ključno vlogo pri povzročanju Gram negativne sepse preko aktiviranja signalizacije na toll receptorjih (TLR, Toll-like receptor). Nazadnje ta kaskada omogoča jedrsko translokacijo ključnih transkripcijskih faktorjev, kot je NF- κ B, da bi spodbudili transkripcijo provnetnih citokinskih genov.

Žilni endotelijski rastni faktor, VEGF (ang. vascular endothelial growth factor) je močan faktor angiogeneze in posrednik za povečano žilno prepustnost, ki ga proizvajajo endotelijske celice in makrofagi (20). Ekspresijo VEGF spodbuja predvsem hipoksija, pa tudi provnetni citokini, kot sta IL-1 β in TNF- α . Naj bi VEGF spodbujal prepustnost endotelijskih celic prek vrste mehanizmov. Najprej je bilo dokazano, da tretma endotelijskih celic z VEGF povzroči razvoj prej odsotnih fenestracij. Poleg tega VEGF povzroči nastanek skupkov veziklov, ki povezujejo luminalne in abluminalne površine endotelijskih celic. Te skupke so poimenovali vezikularne vakuolarne organele in naj bi tvorili pot za transcelično gibanje tekočin in topljencev. Končno

lahko VEGF neposredno vpliva na ključne endotelne spojne strukture. Z uporabo tehnik, ki temeljijo na imunofluorescenci, so raziskovalci razkrili, da je tretma endotelijskih celic z VEGF povzročil izgubo VE-kadherina in okcludina (20).

GLIKOKALIKS PRI SEPSI

Glikokaliks, mrežasta struktura sestavljena od proteoglikanov in glikoproteinov, obroblja žilni endotelij in uravnava kapilarni in intersticijski onkotski pritisk za modulacijo filtracije tekočine. Omejitev transvaskularnega gibanja velikih, negativno nabitih molekul, kot je albumin, povzroči albuminski gradient, ki nasprotuje pretoku tekočine skozi endotelij (14).

Pri sepsi degeneracija glikokaliksa povzroči žilno puščanje, slabo perfuzijo, nenormalno koagulacijo ter aktivacijo in adhezijo levkocitov. To poškodbo oz. razgradnjo glikokaliksa posredujejo *šedaze*, encimi, kot so *heparinaza* in *metaloproteinaze*, ki jih aktivirajo vnetni citokini, kot je TNF- α , in reaktivne kisikove vrste (ROS), in ki cepijo ključne komponente glikokaliksa, *heparan sulfat* in *sindekan-1*. Cepitev teh pomembnih komponent glikokaliksa in razgradnja medceličnih stikov prispeva k žilnemu puščanju. Ker funkcija glikokaliksa vključuje preprečevanje adhezije trombocitov ter aktivacije in adhezije levkocitov, lahko poškodba glikokaliksa povzroči samoobnavljajoči se cikel vnetja in nadaljnje poškodbe endotelija. Več študij je pokazalo, da so topni markerji razgradnje glikokaliksa, kot je *sindekan-1*, *hialuronan* in *heparan sulfat*, povezani s prisotnostjo sepse, njene resnosti in umrljivosti (26).

Intravenska tekočinska terapija, ključna sestavina zdravljenja sepse, lahko poslabša poškodbo glikokaliksa. Hormon *atrijski natriuretični peptid*, ki se sprošča iz atrijev srca kot odziv na mehansko raztezanje, je bil predlagan kot pomemben mediator razgradnje glikokaliksa. Alternativno, lahko hitra intravenska infuzija tekočine povzroči neposredni endotelijski strižni stres, ki lahko spodbudi aktivnost metaloproteinaz, ki razgrajujejo glikokaliks, ali povzroči aktivacijo nevtrofilcev, kar lahko privede do poškodbe endotelija povzročene s strani *nevtrofilne elastaze*. Na podlagi komponent glikokaliksa, prisotnih v obtoku, v raziskavah na živalih in nekaj kliničnih študijah so bili *albumini* in *sveže zamrznjena plazma* ponujeni kot možnosti zaščite pred razgradnjo glikokaliksa. Ali opazovani učinek lahko prevedemo v izboljšano umrljivost pri sepsi, je treba še ugotoviti, saj kristaloidne raztopine trenutno ostajajo prednostno sredstvo za oživljanje pri septičnem šoku. Široko uporabljena zdravila, kot sta *deksametazon* in *doksiciklin*, lahko izkazujejo svoj koristen učinek z zaviranjem metaloproteinaz in zmanjšanim izločanjem komponent glikokaliksa. Domneva se tudi, da *heparin* ščiti glikokaliks z zaviranjem heparinaze in tako zmanjša aktivnost metaloproteinaz.

Nazadnje je bilo predlagano tudi *zaviranje angiopoetina 2 (Ang2)* za ohranjanje celovitosti glikokaliksa. Medtem ko je sprejeto, da motnje v glikokaliksu prispevajo k poškodbam celotnega organizma pri sepsi, ostaja nejasno, ali bi vzdrževanje ali obnavljanje glikokaliksa samo po sebi koristilo preživetju (27).

GLAVNI SPROŽILCI MODULACIJE ENDOTELIJSKE PREGRADE MED SEPSO

Septična nevihta prek različnih mehanizmov povzroči motnje endotelne pregrade. Poleg vnetnih posrednikov in oksidativnega stresa je znano, da na delovanje endotelne pregrade in sindrom kapilarnega puščanja pri sepsi vplivajo tudi drugi mediatorji. Ključno vlogo med temi mediatorji, kot poročajo trenutni dokazi, ima ravnovesje *Ang1/Ang2 (angiopoetin 1/angiopoetin 2)*. Oba Ang1 in Ang2 vežeta Tie2, endotelijski receptor za tirozin kinazo, na katerega imata antagonistične učinke. Ang1, agonist, zavira žilno puščanje. Ang2 po drugi strani poveča prepustnost endotelija z antagoniziranjem interakcije Ang1/Tie2 in z indukcijo internalizacije VE-Kadherina (28). Kot odziv na vnetne mediatorje endotelne celice povečajo ekspresijo Ang2, kar povzroči moteno ravnovesje Ang1/Ang2 in poveča žilno prepustnost. Po podatkih, endotelno specifična prekomerna ekspresija Ang2 pri miših vodi do razvoja sepsi podobnih hemodinamskih sprememb, učinek, ki ga je mogoče razveljaviti z injiciranjem adenovirusa, ki kodira Ang1 (28). Raven Ang2 v obtoku pri septičnih bolnikih se zadnje čase uveljavlja kot napovedovalec izida sepse (14). Možnost zdravljenja z infuzijo Ang1 pa je omejena s stranskimi učinki pljučne hipertenzije.

Sfingozin-1-fosfat (S1P) krepi endotelijsko pregrado s stimulacijo svojega endotelijskega receptorja 1, ki je povezan z G-proteinom (S1PR1), kar vodi do reorganizacije citoskeleta in sestave adherentnih stičišč. Nazadnje, S1P ščiti endotelne celice tudi od zunaj z zaviranjem metaloproteinaz in zmanjšanjem razgradnje glikokaliksa. Pri bolnikih s sepsa so poročali o znižanih serumskih koncentracijah S1P, ki so bile povezane z resnostjo bolezni (29). Več študij je celo poudarilo možne koristi ciljanja na S1P za izboljšanje izida sepse.

Žilni endotelijski rastni faktor (VEGF) je bil identificiran in označen kot dejavnik žilne prepustnosti, preden so poročali, da spodbuja proliferacijo, migracijo in preživetje endotelijskih celic, s čimer dramatično prispeva k angiogenezi (20). Mehansko gledano je znano, da VEGF spodbuja prepustnost endotelija z indukcijo VE-kadherina, okcludina in internalizacijo ZO-1, predvsem z indukcijo hiperaktivacije eNOS in kasnejše nitrozilacije beljakovin. Po drugi strani pa so poročali, da bi lahko imel VEGF zaščitno vlogo pri delovanju endotelijske pregrade, zlasti z aktiviranjem Rac1 (30). Zanimivo je, da so različne raziskave

poročale o povišanih plazemskih koncentracijah VEGF pri septičnih bolnikih, kar bi lahko bilo povezano z resnostjo okvare zaradi sepse.

Nenazadnje, bistveni dejavnik pri mikrovaskularni funkciji in celovitosti endotelijske pregrade med sepsom je že omenjeni *glikokaliks*. Čeprav je na splošno sprejeto, da poškodba glikokaliksa poslabša septični inzulit v celotnem organizmu, se postavlja vprašanje, ali bi obnovitev integritete glikokaliksa sama po sebi izboljšala preživetje sepse (27).

AMP-AKTIVIRANA PROTEIN KINAZA (AMPK)

AMP-aktivirana protein kinaza (AMPK) je bila identificirana leta 1987 kot encim, ki je odgovoren za zaviranje maščobnih kislin in sintezo holesterola v jetrih podgan. Nekaj let pozneje so ga opisali kot presnovnega mojstra, ki je v telesu prisoten povsod in igra ključno vlogo pri energetski homeostazi z orkestriranjem integriranih odzivov na pomanjkanje energije. Poleg teh presnovnih vidikov se je nato pokazalo, da AMPK zagotavlja množico tkivno specifičnih celičnih regulativnih funkcij, med temi tudi delovanje na endotel (31).

Glavne tarče AMPK in njena aktivacija v klinični praksi. AMPK ima ključno vlogo pri uravnavanju žilne funkcije. Vključeni mehanizmi se zanašajo na regulacijo različnih signalnih poti in poti izražanja genov, ki daleč presegajo celični presnovni status (31). Zanimivo je, da je bila krepitev epiteljske pregrade z aktivacijo AMPK povezana s potencialnimi terapevtskimi posledicami, kot je zaščita pred poškodbo pljuč, ki jo povzroči LPS, zaviranje okužbe dihal z okrepitevijo epitelne pregrade dihalnih poti, lajšanje vnetne črevesne bolezni, zmanjšanje ishemične poškodbe ledvičnih tubulov in izboljšanje okrevanja po akutni ishemični možganski kapi z zmanjšanjem motenj krvno-možganske pregrade (31).

S širšega vidika lahko AMPK tudi modulira funkcijo endotelne pregrade z uravnavanjem agonistov, ki vplivajo na prepustnost celic. Natančneje, nedavno je bila opisana vloga razmerja S1P-AMPK za stabilizacijo endotelne pregrade. Pred časom se je pokazalo, da endotelijski AMPK oslabi ekspresijo Ang2 kot odziv na strižni stres. AMPK bi bil vključen tudi v interakcije (angl. crosstalk) z VEGF. Končno je sposobnost AMPK, da izboljša delovanje mitohondrijev, poveča avtofagijo ali vpliva na proizvodnjo ROS in vnetnih citokinov, znanih kot dejavniki, ki motijo regulacijo endotelijske pregrade, prav tako logično povezana s koristnimi vplivi na delovanje endotelne pregrade (32).

Ugotovljeno je bilo, da več klinično uporabnih molekul, ki se večinoma predpisujejo kot *antidiabetiki*, aktivira AMPK. Kot je nedavno bilo poročano, ima več antidiabetičnih učinkovin koristne vloge v kardiovaskularnem sistemu prek AMPK odvisnih signalnih poti (31,33). Leta 2000 je bilo dokazano, da ima *metformin* antidiabetično vlogo z zaviranjem kompleksa 1

mitohondrijske dihalne verige, kar povzroči zmanjšanje mitohondrijske respiracije in s tem proizvodnje ATP. Od takrat je več študij potrdilo, da so zaščitni učinki metformina na srce in ožilje posredovani z aktivacijo AMPK (33). Po drugi strani je mitohondrijska inhibicija povezana z večjo proizvodnjo laktata, zaradi česar je dajanje metformina sporno pri določenih patoloških stanjih, pri katerih obstaja tveganje za laktacidozo, kot je sepsa. Številne druge molekule, znane kot antidiabetiki ali uporabljene v tradicionalni azijski medicini, lahko prav tako aktivirajo AMPK. Med njimi lahko omenimo *statine*, *polifenole* (berberin, resveratrol), *analoge GLP-1* (Glucagon-like peptide-1). Vendar se zdi, da je uporaba teh aktivatorjev omejena, zlasti zaradi njihove nizke specifičnosti in pomembnosti njihovih neciljnih učinkov. Bolj zanimivi so *zaviralci SGLT2* (SGLT2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors), znani tudi kot *gliflozini*, nova peroralna antidiabetična sredstva z lastnostmi aktivacije AMPK. Njihov zaviralni učinek na SGLT2 v proksimalnem tubulu zmanjša ledvične tubulni prag za glikozurijo in poveča izločanje glukoze z urinom ter tako prepreči hiperglikemijo. FDA je trenutno odobrila štiri gliflozine: kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin in ertugliflozin. Klinične raziskave, opravljene za oceno morebitnih srčno-žilnih zapletov pri uporabi teh zdravil, presenetljivo poudarjajo njihov izjemen zaščitni učinek na kardiovaskularni sistem (34). Molekularni mehanizmi, na katerih temelji zaščita kardiovaskularnega sistema, ostajajo večinoma neznani in so predmet obsežnih raziskav v osnovnih in translacijskih študijah. V tem kontekstu vse več študij opisuje aktivacijske učinke vseh SGLT2 zaviralcev na AMPK. Vendar najbolj opisani SGLT2i za aktiviranje AMPK pri nizkih koncentracijah ostaja *kanagliflozin*. V skladu s tem je bilo pokazano, da aktivacija AMPK s kanagliflozinom zavira vnetje, zavira NADPH oksidazo, uravnava nastajanje dušikovega oksida in krepi avtofagijo. To področje raziskav je trenutno v razcvetu in bi moralo v bližnji prihodnosti omogočiti boljše razumevanje vključenih mehanizmov (35). Raziskovalno področje namreč kaže na velik terapevtski potencial za aktivacijo AMPK pri boleznih, povezanih z mikrovaskularnim uhajanjem. Vendar pa so še vedno potrebni trdni dokazi za podporo razvoju te strategije zdravljenja.

VPLIV ZDRAVLJENJA

Običajna zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju sepse, lahko dejansko povzročijo poškodbe endotelija. Na primer *tekočinsko zdravljenje* je lahko koristno, če se uporablja zgodaj v poteku sepse, vendar je lahko neučinkovito pri popravljanju s sepsa povzročenih mikrocirkulacijskih sprememb, če se uporablja pozneje (36). Lahko ima celo škodljive učinke na endotelno funkcijo, ko ga uporabljamo v prevelikih količinah, z induciranjem razgradnje glikokaliksa, kar vodi do izgube pregradne funkcije. Domneva se, da *kateholamini*, ki jih pogosto dajemo

med septičnim šokom, prispevajo k endotelijski okvari in spodbujajo zvišanje ravni glukoze, kar lahko potencialno negativno vpliva na endotelij. Tudi *antibiotiki*, kot je vankomicin, imajo lahko škodljive učinke na endotelne celice in sprožijo sproščanje vnetnih citokinov, kot je IL-6, kar lahko prispeva k odpovedi organov (27).

Zaradi izgube antioksidativne obrambe v glikokaliksu je *antioksidantno zdravljenje* logičen način za zaščito endotelnih celic. Kljub temu randomizirane klinične raziskave niso dokončno dokazale, da antioksidanti izboljšajo izide pri septičnih bolnikih. Možen razlog za mešane rezultate študij z antioksidanti je lahko neučinkovito ciljanje antioksidativne terapije. Glede na možne škodljive učinke RNS, ki jih povzroča iNOS pri sepsi, je bila uporaba *selektivnih zaviralcev iNOS* obsežno raziskana na živalskih modelih sepse in izkazalo se je, da deluje zaščitno (37).

Čeprav so se specifična *zdravila, usmerjena v zmanjšanje adhezije levkocitov*, kot so protitelesa proti adhezijskim molekulam, kot je CD11a, izkazala za učinkovita pri poškodbah pljuč, ki jih povzroči sepsa, ni na voljo nobenih kliničnih zdravil za omejitev adhezije levkocitov na endotelij (38). Seveda bi lahko zaščita endotelnih celic na druge načine, morda z darovalci NO, posredno povzročila modulacijo adhezije levkocitov. Zato bi se dalo trditi, da imajo lahko *vazodilatatorji* ugodne učinke na reševanje endotelne funkcije. Pokazano je bilo, na primer, da *zaviranje fosfodiesteraze 4* izboljša mikrovaskularni pretok in funkcijo endotelijske pregrade pri živalskih modelih sepse. Endotelna aktivacija NF- κ B igra ključno vlogo v kaskadi dogodkov, ki vodijo do okvare endotelnih celic pri sepsi. *Blokiranje aktivacije NF- κ B* s protivnetnimi zdravili povzroči zmanjšano izražanje iNOS, zmanjšan nitrozativni stres in oslABLJENO znižanje regulacije eNOS (39), vse to pa ima koristno zaščitno vlogo za endotelijske celice. *Zaviranje aktivacije NF- κ B* v endotoksičnem modelu zmanjša vnetje pljuč in prepustnost endotelija ter izboljša delovanje pljuč.

Čeprav je pri sepsi sporno, obstajajo različni dokazi, ki kažejo na zaščitne učinke sintetičnih *steroidov* na endotelij. Dokazano je, da kortikosteroidi ščitijo glikokaliks, deksametazon pa je bil koristen pri zaščiti ledvične mikrocirkulacije (40). Zaščitno delovanje sintetičnih steroidov na delovanje endotelija pa je mogoče nevtralizirati s prekomerno prisotnostjo NO, ki lahko blokira glukokortikoidni receptor.

Nadomestna inovativna metoda zaščite ogroženega endotelija je lahko uporaba *hemoperfuzije* z vlakni, imobiliziranimi s polimiksinom B, ki že dokazano ugodno vpliva na razmerje PaO₂/FiO₂ pri bolnikih v enoti intenzivne terapije. V nedavni eksperimentalni raziskavi je bilo dokazano, da lahko zmanjša tudi adhezijo levkocitov in trombocitov na endotelne celice (27).

ZAKLJUČEK

Endotelijska okvara in razgradnja glikokaliksa sta ključni značilnosti sepse. Eden od vidikov te okvare je povečana prepustnost endotelija, ki vodi do intersticijskega edema. Medtem ko je ta začetna povečana prepustnost endotelija verjetno koristna za imunski odziv gostitelja, saj omogoča transvaskularni tok protiteles in antibakterijskih peptidov, na koncu to postane škodljivo. Pri hudi sepsi in septičnem šoku okvara endotelija in glikokaliksa, namreč, povzroči spremembe v makro- in mikrocirkulaciji, spremeni prekrvitev organov in prispeva k celični hipoksiji, kar vse vodi v okvaro organov. Vnetna poškodba endotelija je lahko odgovorna za številne specifične klinične učinke sepse, vključno z akutno poškodbo ledvic, respiratorno odpovedjo in okvaro jeter. Označevalci razgradnje glikokaliksa, kot so mikroalbuminurija ali ravni endokana ali selektinov v obtoku, se obetavno uporabljajo kot označevalci resnosti sepse. Nekateri od predlaganih načinov zdravljenja sepse, vključno s kortikosteroidi, lahko preprečijo spremembe endotelija in glikokaliksa. Njihovo dejansko klinično učinkovitost je treba še dokazati.

LITERATURA

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
4. Nunnally ME, Patel A. Sepsis - What's new in 2019? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019 Apr;32(2):163-168. doi: 10.1097/ACO.0000000000000707.
5. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S21-7. doi: 10.1097/00003246-200107001-00011.
6. Kempker JA, Martin GS. A global accounting of sepsis. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):168-170. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33065-X.
7. Huang CY, Daniels R, Lembo A, et al. Sepsis Survivors Engagement Project (SSEP). Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. *Int J Qual Health Care*. 2019 Apr 1;31(3):191-198. doi: 10.1093/intqhc/mzy137.
8. Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
9. Besen BA, Taniguchi LU. Negative Fluid Balance in Sepsis: When and How? *Shock*. 2017 Jan;47(1S Suppl 1):35-40. doi: 10.1097/SHK.0000000000000701.
10. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S13-9. doi: 10.1186/cc3753.
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77. doi: 10.1056/NEJMoa010307.

12. Edriss H. What comes after the Early Goal Directed Therapy for sepsis era? *J Thorac Dis* 2017;9(10):3514-3517.
13. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015 Jun 15;19(1):251. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1.
14. Hou PC, Filbin MR, Wang H, et al., ProCESS Investigators(*). Endothelial Permeability and Hemostasis in Septic Shock: Results From the ProCESS Trial. *Chest*. 2017 Jul;152(1):22-31. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.010.
15. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e422-e436. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
16. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakynthinos E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:5985209. doi: 10.1155/2017/5985209.
17. Spapen HD, Jacobs R, Honoré PM. Sepsis induced multi-organ dysfunction syndrome—a mechanistic approach. *J Emerg Crit Care Med* 2017; 1:27. doi: 10.21037/jeccm.2017.09.04.
18. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):66-72. doi: 10.4161/viru.26907.
19. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, Suliman HB, Piantadosi CA, Mayhew TM, Breen P, Stotz M, Singer M. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182(6):745-51. doi: 10.1164/rccm.201003-0326OC.
20. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care*. 2015 Jan 28;19(1):26. doi: 10.1186/s13054-015-0741-z.
21. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Malik AB. Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. *Circ Res*. 2017 Jan 6;120(1):179-206. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306534.
22. Lampugnani MG, Dejana E, Giampietro C. Vascular Endothelial (VE)-Cadherin, Endothelial Adherens Junctions, and Vascular Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Oct 1;10(10):a029322. doi: 10.1101/cshperspect.a029322.
23. Liu T, Guevara OE, Warburton RR, et al. Modulation of HSP27 alters hypoxia-induced endothelial permeability and related signaling pathways. *J Cell Physiol*. 2009 Sep;220(3):600-10. doi: 10.1002/jcp.21773.
24. Hodge RG, Ridley AJ. Regulating Rho GTPases and their regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016 Aug;17(8):496-510. doi: 10.1038/nrm.2016.67.
25. Ni J, Lü L, Chen H, Xu C, Cai W, Hong G, Zhao G, Lu Z. Plasma ZO-1 proteins predict the severity and outcome of sepsis: A prospective observational study. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:691-696. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.003.
26. Castanares-Zapatero D, Bouleti C, Sommereyans C, et al. Connection between cardiac vascular permeability, myocardial edema, and inflammation during sepsis: role of the α 1AMP-activated protein kinase isoform. *Crit Care Med*. 2013 Dec;41(12):e411-22. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829866dc.
27. Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, et al. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2021 Jan 1;117(1):60-73. doi: 10.1093/cvr/cvaa070.
28. Ziegler T, Horstkotte J, Schwab C, et al. Angiopoietin 2 mediates microvascular and hemodynamic alterations in sepsis. *J Clin Invest*. 2013 Jul 1;123(8):3436-45. doi: 10.1172/JCI66549.
29. Winkler MS, Nierhaus A, Holzmann M, et al. Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis. *Crit Care*. 2015 Oct 26;19:372. doi: 10.1186/s13054-015-1089-0.
30. Yang Y, Chen QH, Liu AR, Xu XP, Han JB, Qiu HB. Synergism of MSC-secreted HGF and VEGF in stabilising endothelial barrier function upon lipopolysaccharide stimulation via the Rac1 pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Dec 16;6:250. doi: 10.1186/s13287-015-0257-0.
31. Lu Q, Li X, Liu J, et al. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Biosci Rep*. 2019 Feb 15;39(2):BSR20181995. doi: 10.1042/BSR20181995.

32. Zhao Z, Hu J, Gao X, et al. Activation of AMPK attenuates lipopolysaccharide-impaired integrity and function of blood-brain barrier in human brain microvascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol*. 2014 Dec;97(3):386-92. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.006.
33. Pulakazhi Venu VK, El-Daly M, Saifeddine M, et al. Minimizing Hyperglycemia-Induced Vascular Endothelial Dysfunction by Inhibiting Endothelial Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Attenuating Oxidative Stress: Implications for Treating Individuals With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2019 Oct;43(7):510-514. doi: 10.1016/j.cjcd.2019.01.005.
34. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Sci Rep*. 2018 Mar 27;8(1):5276. doi: 10.1038/s41598-018-23420-4.
35. Salt IP, Hardie DG. AMP-Activated Protein Kinase: An Ubiquitous Signaling Pathway With Key Roles in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017 May 26;120(11):1825-1841. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309633.
36. Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Jun;20(3):301-8. doi: 10.1097/MCC.0000000000000091.
37. Patil NK, Parajuli N, MacMillan-Crow LA, et al. Inactivation of renal mitochondrial respiratory complexes and manganese superoxide dismutase during sepsis: mitochondria-targeted antioxidant mitigates injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Apr 1;306(7):F734-43. doi: 10.1152/ajprenal.00643.2013.
38. Wang Y, Roller J, Menger MD, et al. Sepsis-induced leukocyte adhesion in the pulmonary microvasculature in vivo is mediated by CD11a and CD11b. *Eur J Pharmacol*. 2013 Feb 28;702(1-3):135-41. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.024.
39. Ding J, Song D, Ye X, et al. A pivotal role of endothelial-specific NF-kappaB signaling in the pathogenesis of septic shock and septic vascular dysfunction. *J Immunol*. 2009 Sep 15;183(6):4031-8. doi: 10.4049/jimmunol.0900105.
40. Johannes T, Mik EG, Klingel K, et al. Low-dose dexamethasone-supplemented fluid resuscitation reverses endotoxin-induced acute renal failure and prevents cortical microvascular hypoxia. *Shock*. 2009 May;31(5):521-8. doi: 10.1097/SHK.0b013e318188d198.

PROKALCITONIN V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU

Matej Jenko

POVZETEK

Prispevek prikazuje možnosti uporabe prokalcitonina (PCT) za vodenje antibiotičnega zdravljenja po operacijah. PCT je zelo zanesljiv označevalec bakterijske okužbe, mejna vrednost je ob upoštevanju vnetnega odgovora ob operativnem posegu višja. Odvisna je od značilnosti operativnega posega. PCT je zvišan tudi pri ledvični odpovedi, kardiogenem šoku in miokardnem infarktu. Visoka vrednost brez prisotnosti bakterijskega vnetja je lahko povezana s slabšim izhodom zdravljenja tudi v kasnejšem poteku bolezni.

Ključne besede: bakterijska okužba, vnetni odgovor, perioperativno obdobje, napovedni dejavnik, označevalec okužbe

ABSTRACT

The article presents the possibilities of using procalcitonin (PCT) for guiding antibiotic therapy after surgeries. PCT is a highly reliable marker of bacterial infection, with a threshold value that is higher when considering the inflammatory response to surgical intervention. It depends on the characteristics of the surgical procedure. PCT levels can also be elevated in renal failure, cardiogenic shock, and myocardial infarction. A high value without the presence of bacterial inflammation may be associated with poorer treatment outcomes even later in the disease course.

Key words: arterial infection, inflammatory response, perioperative period, prognostic factor, infection biomarker

FIZIOLOGIJA PROKALCITONINA

Prokalcitonin (PCT) je peptid, tvori se kot prohormon kalcitonina. Zapis zanj je na genu CALC-1 na kromosomu 11. Pri zdravi osebi se prohormon razcepi v aktivni hormon kalcitonin, ki ima vlogo v homeostazi kalcija in fosfata. PCT kot del opisane poti nastaja skoraj izključno v C celicah ščitnice. V kalcitonin se pretvori še preden doseže sistemski obtok. Zaradi tega je koncentracija PCT v krvi pri zdravih osebah zelo nizka, običajno pod 0,02 µg/L (1). Na nastajanje PCT v fizioloških razmerah vplivajo C-celice ščitnice, kot odziv na povišane vrednosti kalcija. Vplivajo tudi drugi hormoni, glukokortikoidi, glukagon, gastrin, somatostatin, vitamin D in stimulacija preko β-adrenergičnih receptorjev. Med vnetjem niti hiperkalcemija, niti povečano izločanje kateregakoli od naštetih dejavnikov ne poveča izločanja PCT (2).

Bolniki s sistemsko bakterijsko okužbo (in določenimi vnetji ali stanji nebakterijskega izvora) imajo visoke vrednosti PCT v krvi zaradi nastanka v parenhimskih tkivih (predvsem vranice, ledvic, trebušne slinavke, črevesja, adipocitih pljuč in centralnega živčnega sistema). Diagnostična uporabnost tega je bila prvič opisana leta 1993. Sepsa (pozitivne hemokulture) so bile povezane s povišanim PCT. Sistemsko vnetje, povezano z virusnim povzročiteljem, pa ni povzročilo porasta PCT (3). Na aktivacijo gena za nastanek prokalcitonina vplivajo citokini (interlevkin-6, interlevkin 1β, TNF-α), prisotnost bakterij in lipopolisaharidov. Tkiva, kjer ob okužbi nastaja PCT, nimajo metabolne poti za nastanek kalcitonina, zato se prokalcitonin sprošča v kri.

Najvišje vrednosti prokalcitonina so ob bakterijskih okužbah. Lokalizirane okužbe (abscesi in empiemi), subakutni infekcijski endokarditis ter avtoimuna vnetja ne povzročijo porasta PCT (4). Ob virusnih okužbah se sprošča interferon-γ, ki zavira nastajanje PCT.

Glivne okužbe lahko povzročijo porast PCT, a je slednji približno 4x manj izrazit kot pri bakterijski okužbi (5,6).

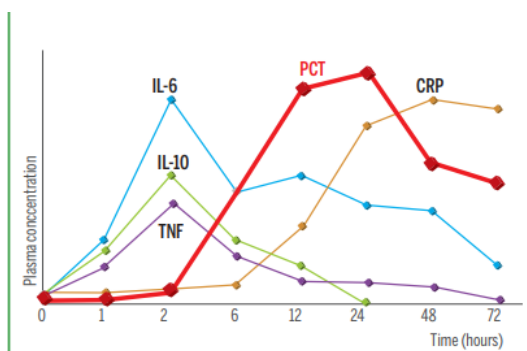
Poleg okužb je lahko PCT povišan še kot posledica številnih drugih stanj. Značilnost večine izmed njih je, da je vrednost PCT višja od referenčne vrednosti (običajno 0,24 µg/L), a še vedno nižja, kot pri sistemski bakterijski okužbi. Običajno tudi pri obsežnih operativnih posegih vrednosti PCT ne presežejo 3 µg/L in imajo trend upada (7). Zelo visok PCT takoj po operativnem posegu (>3 µg/L) ima vsaj pri določenih operativnih posegih značilno napovedno vrednost za pozne zaplete, tudi ob ugodnem zgodnjem poteku po operaciji in odsotnosti okužbe (8). Ob obsežni poškodbi tkiva bo vrednost PCT povišana tudi ob politravmi, obsežnih opeklinah in ishemiji črevesja. Paraneoplastični tumorji (drobnocelični pljučni karcinom in medularnih karcinom ščitnice) imajo povišane vrednosti PCT. Bolniki s kronično ledvično

odpovedjo imajo višje bazalne vrednosti PCT tudi, če ne potrebujejo hemodialize (do 0,8 μ g/L) (7). Vse oblike hemodialize njegov nivo pomembno znižajo (pomembno za interpretacijo uspešnosti zdravljenja bakterijske okužbe ob sočasni dializi). Imunosupresivna terapija, sploh ob zdravljenju akutnih zavrnitev, lahko pomembno vpliva na PCT (9). Vrednost PCT je povišana tudi ob akutnem srčnem popuščanju, kardiogenem šoku in akutnem miokardnem infarktu (10). Novorojenčki imajo lahko povišane vrednosti PCT, ki dosežejo vrh v 48 urah po rojstvu in dosegajo vrednosti okrog 15 μ g/L (11).

KINETIKA PROKALCITONINA

Vrednost PCT v krvi začne poraščati 3 ure po pričetku vnetja (bakterijski okužbi). Vrh doseže po 12-24 urah. CRP bo pričel poraščati 4 ure po pričetku okužbe in bo vrh dosegel po 36 urah. Razpolovni čas PCT je 22-36 ur. Citokini, kot je interleukin-6, vrh dosežejo pred PCT (Graf 1). Ena izmed raziskav je primerjala C–reaktivni protein (CRP), PCT in število levkocitov kot znak okužbe dihal. PCT (menjša vrednost je bila 0,49 μ g/L) je bil bolj občutljiv kot CRP (mejna vrednost 10) in število levkocitov (mejna vrednost 11 x 10⁹L). Za diagnozo bakterijske okužbe je bila pozitivna napovedna vrednost PCT 50,4%, medtem ko sta imela CRP in število levkocitov 43% pozitivno napovedno vrednost. Negativna napovedna vrednost PCT je bila 79%, v primerjavi s 74,8% za CRP in 72% za število levkocitov (12).

PCT običajno odvzamemo v epruveto iz venske krvi (brez dodatkov – rdeča). Metoda preiskave je kemiluminiscenca, rezultati so na voljo po 50 minutah. Rezultat je izražen v μ g/L, v tuji literaturi tudi ng/ml. Cena preiskave (leto 2024, UKC Ljubljana) je 11,92 EUR. Referenčna laboratorijska vrednost je < 0,24 μ g/L.



Graf 1: Kinetika različnih označevalcev bakterijske okužbe. Objavljeno z dovoljenjem Biomerieux (<https://www.biomerieux.com> 8.4.2024), povzeto po Meisner M. *J Lab Med* 1999;23:263-72

PROKALCITONIN OB BAKTERIJSKIH OKUŽBAH

Največkrat opisano področje raziskav so okužbe dihal in sepsa, tudi po operativnih posegih in pri bolnikih, ki se zdravijo v enoti intenzivne terapije. Čeprav je izhodni PCT lahko povišan, se dolžina in uspešnost zdravljenja po uvedbi antibiotične terapije orientirata glede na vrednost PCT. Antibiotik se ukine, ko vrednost PCT pade za 80-90%. Tak način zdravljenja okužb in sepse v enoti intenzivne terapije zmanjša čas trajanja antibiotične terapije in izboljša preživetje (13). Predlagan protokol, kako zdraviti bakterijske okužbe v enoti intenzivne terapije je prikazan na Tabeli 1 (14). Več raziskav je preučevalo ali je takšen način varen. Izkaže se, da je pojavnost stranskih učinkov antibiotične terapije ob enaki učinkovitosti zdravljenja nižja, zato imajo bolniki, kjer se za dolžino zdravljenja z antibiotiki uporablja PCT, nižjo smrtnost (13,15).

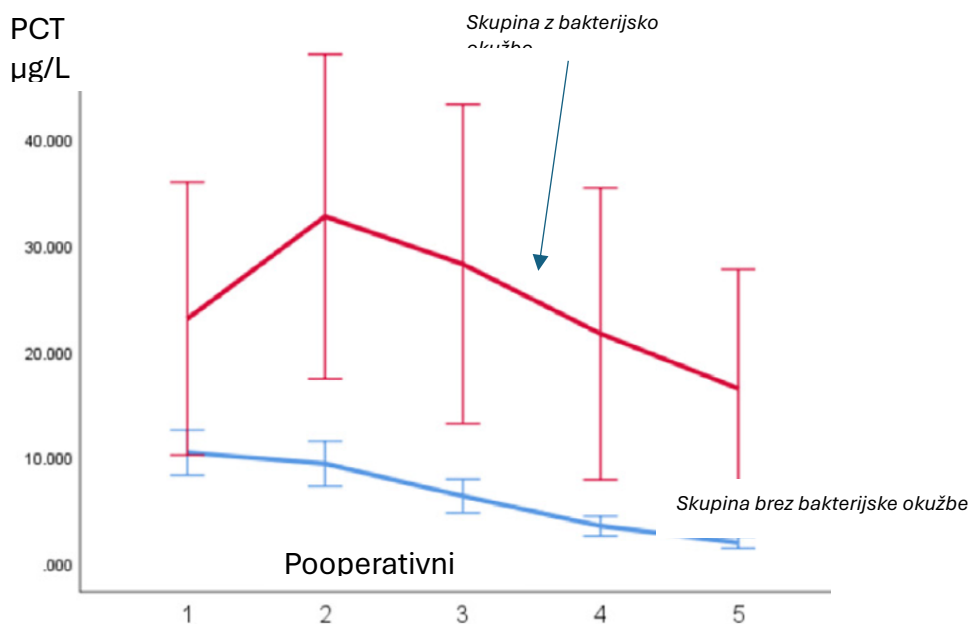
Klinična ocena	Bakterijska okužba možna		Bakterijska okužba verjetna	
	<0,5	> 0,5	< 0,5	> 0,5
<i>Intrepretacija bakterijske okužbe glede na vrednost PCT</i>	Nizka verjetnost okužbe	Visoka verjetnost okužbe	Nizka verjetnost okužbe	Visoka verjetnost okužbe
<i>Skupna interpretacija</i>	Bakterijska okužba ni verjetna	Bakterijska okužba je verjetna	Bakterijska okužba je možna	Bakterijska okužba je zelo verjetna
<i>Antibiotično zdravljenje in sledenje</i>	Ne uvajaj antibiotika ali razmisli o meritvi PCT čez 24ur in prenehaj z antibiotičnim zdravljenjem, če ostane <0,5μg/L	Merjenje PCT vsakih 24-48 ur. Ukini antibiotik, ko je PCT <0,5μg/L ali je vrednost padla za 80%	Razmisli o meritvi PCT čez 24ur in prenehaj z antibiotičnim zdravljenjem, če ostane <0,5μg/L	Merjenje PCT vsakih 24-48 ur. Ukini antibiotik, ko je PCT <0,5μg/L ali je vrednost padla za 80%

Tabela 1: PCT za vodenje terapije ob bakterijskih okužbah v enoti intenzivne terapije povzeto po (14)

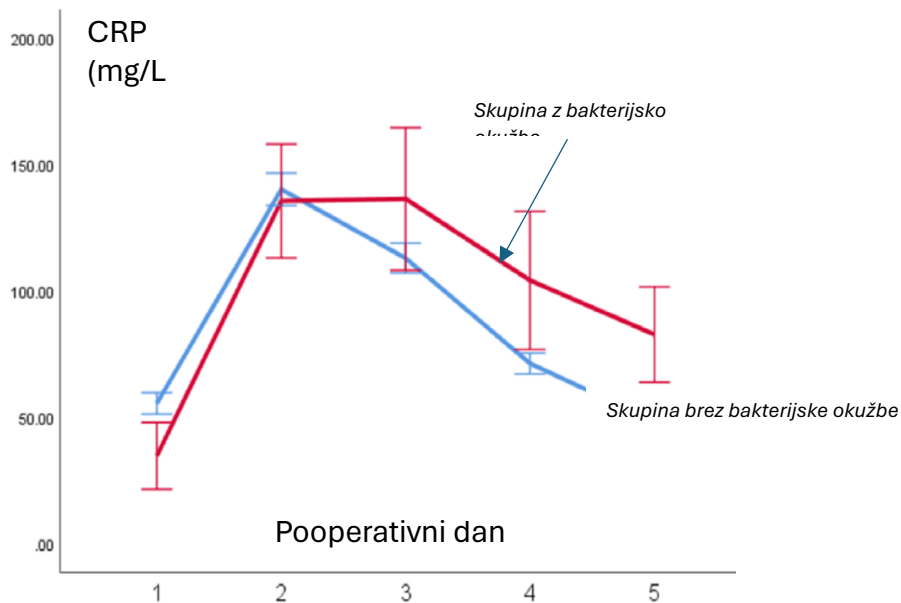
Tudi pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju je PCT zanesljiv pokazatelj bakterijske okužbe kljub temu, da je prva vrednost nekoliko višja zaradi operativnega posega. Metaanaliza,

ki je preučevala okužbe po srčnih operacijah, je mejo za verjetno bakterijsko okužbo postavila pri 3 μ g/L (16). Bolniki po travmatoloških operacijah imajo višji PCT prvih 48 ur, nato mora pričeti upadati. Bolniki, ki so imeli sepso po operativnem posegu, so imeli višji PCT kot kontrolna skupina (3,32 in 0,85 μ g/L) (17).

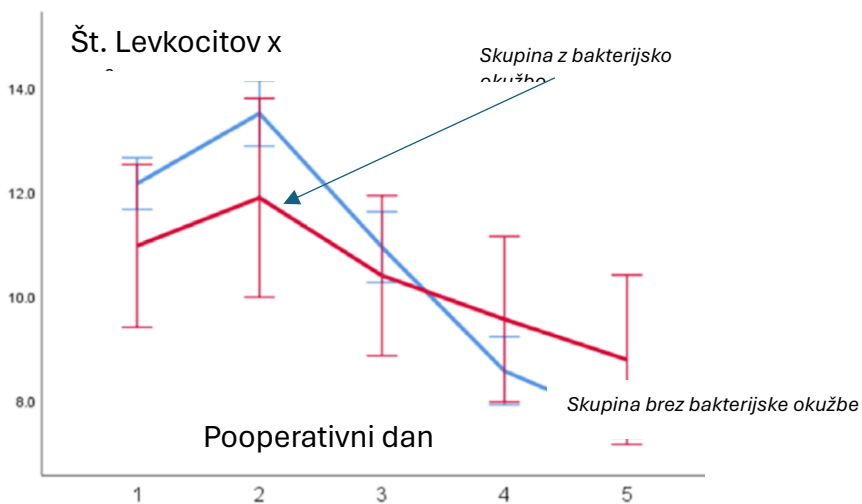
Primerjavo trenda vrednosti CRP, PCT in števila levkocitov prikazuje raziskava, ki je poskušala opredeliti pomen PCT pri diagnozi zgodnje pooperativne bakterijske pljučnice po srčni operaciji (18). Vključeni so bili bolniki, ki so imeli drugi dan po operaciji rentgenske znake pljučnice, izolirano patogeno bakterijo iz dihal in klinične značilnosti okužbe dihal. Vprašanje o smiselnosti meritve PCT se je pojavilo ravno zaradi pričakovane višje vrednosti zaradi pooperativnega vnetja in posledičnega problema, kako opredeliti okužbo. Spremembe vrednosti PCT so najbolj odražale bakterijsko okužbo. Grafi 2, 3 in 4 prikazujejo gibanje vrednosti PCT, CRP in števila levkocitov v prvih petih dneh po srčni operaciji pri bolnikih z bakterijsko okužbo in brez nje.



Graf 2: Gibanje vrednosti PCT (μ g/L, prikazane tisočinke za decimalno piko) v prvih petih dneh po srčni operaciji, pri prvi skupini se je razvila bakterijska pljučnica, pri drugi skupini ni bilo bakterijske okužbe. Povzeto po (12).



Graf 3: Gibanje vrednosti CRP, prikazane tisočinke za decimalno piko) v prvih petih dneh po srčni operaciji, pri prvi skupini se je razvila bakterijska pljučnica, pri drugi skupini ni bilo bakterijske okužbe. Povzeto po (12).



Graf 4: Gibanje vrednosti CRP, prikazane tisočinke za decimalno piko) v prvih petih dneh po srčni operaciji, pri prvi skupini se je razvila bakterijska pljučnica, pri drugi skupini ni bilo bakterijske okužbe. Povzeto po (12).

Visok PCT po operativnem posegu je lahko znak drugih neželenih perioperativnih dogodkov, ne le okužbe. Poleg akutnega miokardnega infarkta in kardiogenega šoka, ki sta očitna razloga višjih vrednosti, je PCT povišan tudi pri ishemiji črevesja po operaciji. Visoke vrednosti ($>20 \mu\text{g/L}$) so bile najdene pri bolnikih z intesticijsko nekrozo. Bolniki, ki so imeli difuzno ishemijo, so imeli nekoliko nižje vrednosti (19).

Stanje	Vpliv na PCT	Prilagojen mejni PCT za bakterijsko okužbo
Kronična ledvična bolezen	Proventni metaboliti spodbujajo pot nastanka PCT	$> 0.85-1.5 \mu\text{g/L}$
Akutna ledvična odpoved	Podobno kot zgoraj, vpliva več dejavnikov	$> 0.42-2 \mu\text{g/L}$
Kardiogeni šok	Višji PCT je povezan z višjo smrtnostjo	$> 2\mu\text{g/L}$ verjetnost okužbe $> 10\mu\text{g/L}$ verjetna sepsa $> 10\mu\text{g/L}$ višja smrtnost pri bolnikih z mehansko cirkulatorno podporo
Srčne operacije	Višji PCT ob vnetnem odzivu, predvsem pri uporabi zunajtelesnega obtoka	$1 - 9 \mu\text{g/L}$ Meja za okužbo $> 5 \mu\text{g/L}$ Večja verjetnost poznih zapletov
Po nesrčni operaciji	Višji PCT ob vnetnem odzivu	$> 1,5 \mu\text{g/L}$ za pooperativno okužbo $> 0,75 \mu\text{g/L}$ je povezan z večjo umrljivostjo
Opekline	Povišan PCT ob vnetnem odzivu	$> 5 \mu\text{g/L}$ predvidi sepso
Travma	Povišan PCT ob vnetnem odzivu	$> 0,2 \mu\text{g/L}$ verjetnost okužbe $>2 \mu\text{g/L}$ večja verjetnost zapletov $> 5\mu\text{g/L}$ ob odsotnosti okužbe - višja smrtnost

V Tabeli 2 so zbrana nekatera stanja, ki vplivajo na nivo prokalcitonina (21).

PROKALCITONIN KOT NAPOVEDNI DEJAVNIK IZHODA ZDRAVLJENJA

Ne glede na ostale dejavnike, se visoka vrednost PCT kaže kot napovedni dejavnik izhoda zdravljenja. Pri srčnih operacijah je PCT > 5µg/L povezan z več zapleti v pooperativnem obdobju, čeprav je lahko bolnik že odpuščen iz intenzivne terapije in ne gre samo za akutni pojav okužbe (8). PCT >1 µg/L po srčnem zastoju je povezan s slabšim nevrološkim izhodom (20). Podobni zaključki za še nekatera stanja oz. bolezni so zbrani v Tabeli 2.

ZAKLJUČEK

PCT je zanesljiv pokazatelj bakterijske okužbe. Pri interpretaciji je potrebno poznavanje vpliva bolnikovih bolezni na PCT in ustrezno prilagoditi mejno vrednost. PCT ima tudi pomen pri predvidevanju izhoda zdravljenja.

LITERATURA

1. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2018 May;38(5):569–81.
2. P Maruna, Maruna P, Maruna P, K Nedělníková, Nedělníková K, R Gürlich, et al. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000 Jan 1;
3. M. Assicot, Assicot M, D. Gendrel, Bohuon C, H. Carsin, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515–8.
4. Misa Nakamura, Nakamura M, Ryohei Kono, Kono R, Sadahiro Nomura, Nomura S, et al. Procalcitonin: Mysterious Protein in Sepsis. *Basic Clin Med.* 2013 Feb 1;2(1).
5. Dou Yu, Yuhong D, Jikun Du, Du J, Helu Liu, Liu HL, et al. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection—a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Aug 1;76(4):464–9.
6. Yingli Liu, Yingli Liu, Xiaoli Zhang, Xiaoli Zhang, Tianfang Yue, Tianfang Yue, et al. Combination of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Distinguishing Fungal from Bacterial Infections Early in Immunocompromised Children. *Antibiotics.* 2022 May 29;11(6):730–730.
7. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017(38):59–68.
8. Klingele M, Bomberg H, Schuster S, Schäfers HJ, Groesdonk HV. Prognostic value of procalcitonin in patients after elective cardiac surgery: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec;6(1):116.
9. Sabat R, Höflich C, Döcke WD, Kern F, Volk HD, Oppert M, et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T-cell antibodies. *Intensive Care Med.* 2001 Jun;27(6):987–91.
10. L Belfioretti, Marco Marini, Matteo Francioni, Ilaria Battistoni, L Angelini, G Pongetti, et al. Procalcitonin as predictor of in-hospital mortality in a cardiogenic shock population: a 10-years single centre retrospective study. *Eur Heart J Suppl.* 2023 May 1;25(Supplement_D):D176–D176.
11. Tuoni C, Ciantelli M, Morganti R, Violi M, Tamagnini S, Filippi L. Procalcitonin levels in preterm newborns: Reference ranges during the first three days of life. *Front Pediatr.* 2022 Aug 29;10:925788.

12. Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec;21(1):386.
13. Yannick Wirz, Wirz Y, Marc Meier, Meier MA, Lila Bouadma, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients : a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2018 Aug 15;22(1):191–191.
14. Schuetz P. How to best use procalcitonin to diagnose infections and manage antibiotic treatment. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2023 Apr 25;61(5):822–8.
15. Christopher R. Carpenter, Carpenter C. Review: Procalcitonin-guided starting and stopping of antibiotics in acute respiratory infections reduces mortality. *Ann Intern Med*. 2018 Feb 20;168(4).
16. Nicolotti D, Grossi S, Palermo V, Pontone F, Maglietta G, Diodati F, et al. Procalcitonin for the diagnosis of postoperative bacterial infection after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2024 Feb 7;28(1):44.
17. Gian Paolo Castelli, Castelli GP, Castelli GP, Claudio Pognani, Pognani C, Pognani C, et al. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med*. 2009 Jun 1;37(6):1845–9.
18. Jin H, Gu SP, Wang Y, Pan K, Chen Z, Cao HL, et al. Diagnosis Value of Procalcitonin Variation on Early Pneumonia after Adult Cardiac Surgery. *Heart Surg Forum*. 2021 Aug 25;24(4):E734–40.
19. R Borioni, Raoul Borioni, M Garofalo, Mariano Garofalo, Franco Turani, Franco Turani, et al. Kinetics of serum procalcitonin in patients with acute mesenteric ischemia and bowel infarction after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2022 Apr 1;63(2):202–7.
20. Martin Annborn, Annborn M, Josef Dankiewicz, Dankiewicz J, David Erlinge, Erlinge D, et al. Procalcitonin after cardiac arrest - An indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation*. 2013 Jun 1;84(6):782–7.
21. Susan E. Smith, Smith SE, Justin Muir, Muir J, Julie Kalabalik-Hoganson, Kalabalik-Hoganson J. Procalcitonin in special patient populations: Guidance for antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 7;77(10):745–58.

ODLOČITVE OB KONCU ŽIVLJENJA BOLNIKOV V ENOTAH INTENZIVNE TERAPIJE

Polona Gams
Anja Kramarič Lozar

POVZETEK

Napredek v medicini je bistveno povečal možnosti zdravljenja in preživetja kritično bolnih ali hudo poškodovanih. V enotah intenzivne terapije se zato pri določenih bolnikih pojavljajo etične dileme. Kako dolgo vztrajati pri polni medicinski oskrbi? Ali agresivni postopki zgolj odlašajo neizogiben konec življenja? Ali kljub neučinkovitosti uvedeno terapijo še intenzivirati? Paliativna oskrba in zdravljenje ob koncu življenja sta zato nepogrešljiv del intenzivne terapije. Paliativna oskrba lahko izboljša kakovost življenja bolnikov, ki se spopadajo s hudo boleznijo, medtem ko odločitev o omejitvi ali odtegnitvi posameznih vrst zdravljenja ob koncu življenja predstavlja za bolnike umik od nepotrebnih in agresivnih terapij. Cilj paliativne oskrbe je zagotoviti olajšanje simptomov, bolečine in stresa, izboljšati splošno počutje posameznika ter podpreti tako bolnike kot njihove družine skozi potek bolezni. Ta prispevek raziskuje etične vidike odločanja ob koncu življenja ter primerja letno prakso v terciarni in sekundarni kirurški enoti intenzivne terapije v Sloveniji s praksami iz drugih držav.

Ključne besede: paliativna oskrba, odtegnitev zdravljenja, opustitev zdravljenja, etika, opustitev oživljanja

ABSTRACT

The progress of medicine has substantially increased the possibilities of treatment and survival of critically ill or severely injured individuals. This leads to ethical dilemmas in intensive care units. How long to persist with full medical care? Do aggressive procedures merely delay the inevitable end of life? Should therapy be intensified, even when it turns out to be inefficient? Palliative care and end-of-life treatment are therefore indispensable components of intensive therapy. Palliative care can improve the quality of life of the patients, who are facing serious illness, while decisions to limit or withdraw specific types of treatment at the end of life represent a withdrawal from unnecessary and aggressive therapies. The goal of palliative care is to provide relief from unpleasant symptoms, pain and stress, improve the overall well-being of the individual and support both patients and their families throughout the course of the

illness. This paper explores the ethical aspects of end-of-life decision-making and compares annual practices in tertiary and secondary surgical intensive care units in Slovenia with practices from other countries.

Key words: palliative care, withholding treatment, withdrawing treatment, ethical issues, do not resuscitate order

UVOD

Napredek v medicini je bistveno povečal možnosti zdravljenja in preživetja kritično bolnih ali hudo poškodovanih. Intenzivno zdravljenje in podaljševanje življenja ob uporabi aparatur in zdravil lahko za bolnika in svojce predstavlja breme in ni vselej v njegovo korist.

V enoto za intenzivno terapijo (EIT) sodijo osebe, ki jih zaradi osnovne bolezni ali poslabšanja stanja neposredno ogroža smrt, vendar je njihovo stanje z intenziviranjem zdravljenja rešljivo in bi omogočalo tako preživetje kot možnost ugodnega izida po zaključku zdravljenja. Stanje ob koncu življenja pa je situacija, za katero je značilno hudo poslabšanje zdravja zaradi narave bolezni ali drugega vzroka. Dodatne preiskave in zdravljenje ne morejo več privedi zdravstvenega stanja do ozdravitve. Odločitev o prenehanju postopkov zdravljenja in vzdrževanja življenja prepreči podaljševanje neutemeljenega zdravljenja in bolnikovo dodatno trpljenje zaradi nadaljevanja intenzivnih medicinskih postopkov (1).

Zelo pogosto vprašanje in etična dilema v intenzivni medicini je, ali intenzivno zdravljenje le odlašaja prihajajoči konec življenja (2). Ob tem izgubi svoj smisel in postane bolniku predvsem v breme. Ko breme ukrepov presega njihovo koristnost in učinkovitost, jih je z etičnega vidika upravičeno in umestno ukiniti. Ustavitev postopkov, ki zgolj vzdržujejo biološko življenje in odlašajo smrt, se z etičnega in pravnega vidika ključno razlikuje od evtanazije in samomora z zdravnikovo pomočjo. **Evtanazija** pomeni vnesti v bolnikovo telo sredstva, z namenom da povzročijo njegovo smrt. **Samomor z zdravnikovo pomočjo** pa pomeni, da zdravnik bolniku namenoma priskrbi in omogoči zaužiti sredstva, ki povzročijo njegovo smrt.

PALIATIVNA OSKRBA

Splošni paliativni pristop v obravnavi bolnika naj bi se začel že zgodaj po diagnozi neozdravljive bolezni in naj bi se sprva tudi prepletal z zdravljenjem, usmerjenim k upočasnjevanju osnovne bolezni. Namenjen je vsem bolnikom, ki se srečajo z diagnozo neozdravljive bolezni, ne glede na njihovo starost, diagnozo in prognozo (3). Z napredovanjem

osnovne bolezni običajno paliativna oskrba v obravnavi prevlada in se nadaljuje z obravnavo v procesu umiranja, smrti in žalovanja. Ob iztekajočem življenju si vsak človek želi, da mu je zagotovljena najboljša kakovost življenja, dostojanstvo, spoštovanje in upoštevanje njegove volje. Oskrba umirajočega bolnika je zgolj del celostne paliativne oskrbe (4).

Zdravstveni delavci, običajno gre za multidisciplinarni pristop, si v paliativni oskrbi prizadevajo za obvladovanje telesnih težav napredovale bolezni in izvajanje kakovostne zdravstvene nege, skrbijo tudi za lajšanje psihičnih, socialnih in duhovnih stisk. Zdravljenje in obvladovanje težav načrtujejo individualno, glede na bolnikovo zdravstveno stanje, možnosti, ki so zanj primerne ter tudi glede na njegove želje. Pri tem je pomembno, da težave dovolj zgodaj prepoznajo, jih ocenijo ter pravočasno in ustrezno ukrepajo. Skupaj predstavljata možnost za kakovostno in daljše življenje, tudi kadar ozdravitev osnovne bolezni ni več možna (5).

Pomembne so ustrezne komunikacijske veščine ter sočutno podajanje informacij glede predvidenega poteka bolezni in dodatnih možnosti oskrbe. V paliativni oskrbi stremijo k preprečevanju za bolnika nepotrebnih sprejemov v bolnišnico in neučinkovitih ter pogosto obremenilnih diagnostičnih in terapevtskih postopkov ob koncu življenja.

Glavni elementi paliativne oskrbe so (6):

- posameznemu bolniku prilagojeno obvladovanje problemov (telesnih, psiholoških, duhovnih, socialnih) v obdobju obravnave neozdravljive bolezni,
- strokovna oskrba v zadnjem obdobju življenja in med umiranjem,
- podpora družini med boleznijo in med žalovanjem.

Paliativna oskrba se v nekoliko prilagojeni obliki izvaja tudi v EIT. Vključuje obvladovanje simptomov in znakov bolezni ob koncu življenja, komunikacijo s sorodniki in postavljanje ciljev oskrbe, ki zagotavljajo dostojanstveno smrt. Potrebno je blažiti neprijetne simptome, ki jih najpogosteje srečamo med zdravljenjem v EIT: bolečina, žeja, anksioznost, motnje spanja in občutek dispneje (7). Kadar podaljševanje zdravljenja ne more zagotoviti izboljšanja bolnikove neresljive bolezni, ali se paradokso izkaže celo za večje breme kot dobrobit za bolnika, se zdravniki odločajo za opustitev ali odtegnitev intenzivnega zdravljenja. Glavni problem je, da umirajoči bolniki v EIT večinoma nimajo več sposobnosti za soodločanje, zato se namesto njih odločijo zdravniški konziliji (8). Učinkovita uporaba paliativne oskrbe in odločitev o uvedbi zdravljenja ob koncu življenja v EIT zahtevajo specifična znanja in izkušnje ter posebna usposabljanja, ki jih anesteziologi in drugi specialisti intenzivne medicine morda nimajo (2). Tovrstne odločitve so vedno individualno prilagojene bolniku, sprejete s strani več

strokovnjakov, ki bolnika zdravijo, imajo izkušnje s tovrstno patologijo in samim potekom bolezni. Upoštevajo celotno bolnikovo stanje, tako trenutno kot pred boleznijo, pridružene bolezni, funkcionalni status pred kritično boleznijo, itn.

Hospitalizacija svojca v EIT je breme tudi za njegove družinske člane. Velik delež le-teh doživlja anksioznost (70%) in depresijo (35%). Nekateri razvijejo celo akutno stresno motnjo in posttravmatsko stresno motnjo. Simptomi se pogosteje izražajo pri partnerjih obolelega in najbližjih družinskih članih (9). Zadovoljstvo svojcev z zdravljenjem in obravnavo v EIT je povezano z dobro komunikacijo z zdravstvenim osebjem, občutkom vključenosti v sprejemanje odločitev in specifičnimi ukrepi, ki so prispevali k udobju bolnika ob njegovem koncu življenja (10).

DEFINICIJE

- Stanje ob koncu življenja: Situacija, za katero je značilno hudo poslabšanje zdravja zaradi narave bolezni ali drugega vzroka in v kateri je v najbližji prihodnosti mogoče pričakovati bolnikovo smrt (1).
- »**Ne oživljaj**« (ang. do not resuscitate, DNR oz. do not attempt resuscitation, DNAR): Oblika opustitve zdravljenja, odločitev, da se bolnika ne oživlja.
- **Opustitev zdravljenja** (ang. withholding treatment): Odločitev, da se bolniku ne uvede dodatno ali ne intenzivira trenutno zdravljenje, za katero je mogoče presoditi, da zgolj podaljšuje proces umiranja, ni v bolnikovo korist in je neutemeljeno (diagnostični in terapevtski postopki; hemofiltracija/hemodializa; antibiotiki; vazoaktivna zdravila; umetno predihavanje; krvni nadomestki; hranjenje in hidriranje z medicinsko pomočjo; kirurško zdravljenje).
- **Odtegnitev zdravljenja** (ang. withdrawing treatment): Ukinitve zdravljenja, ki ga bolnik že prejema in za katero je mogoče presoditi, da zgolj podaljšuje proces umiranja, s tem ni v bolnikovo korist in je neutemeljeno (hemofiltracija/hemodializa, antibiotiki, vazoaktivna zdravila, umetno predihavanje, krvni nadomestki, hranjenje in hidriranje z medicinsko pomočjo) (11).

ODLOČITVE OB KONCU ŽIVLJENJA

Odločitve za opustitev ali odtegnitev zdravljenja so pogoste – v kar 40 – 70% smrti v EIT (12). Kljub desetletjem etičnih in medicinskih debat so tovrstne odločitve še vedno težke in nerutinske (13). Zdravniki psihološko gledano lažje odredijo opustitev zdravljenja, ki še ni bilo indicirano, kot odtegnitev obstoječe terapije. Pri odtegnitvi je glede na literaturo prisoten večji

občutek aktivnega končanja življenja (14). Odločitev, kot je ugasniti ventilator ali terminalna ekstubacija, je marsikomu etično in moralno težje sprejemljiva kot odločitev opustitve intubacije. Ne glede na to pa je zdravnik odgovoren tako za sprejete kot ne-sprejete odločitve med zdravljenjem. Končni rezultat opustitve ali odtegnitve zdravljenja je na koncu enak, to je skrajšanje časa do smrti. Zato so v večini pravnih in filozofskih analiz sklenili, da ni etične, moralne ali legalne razlike med opustitvijo ali odtegnitvijo zdravljenja (11).

Analiza odločanja glede omejitve zdravljenja v Intenzivni terapiji operativnih strok UKC LJ v letu 2022

V letu 2022 je bil pri 79 bolnikih sklican konzilij, ki je odločal o medicinsko utemeljenem oz. neutemeljenem intenzivnem zdravljenju in uvedbi paliativne oskrbe ob koncu življenja. Pri 11 bolnikih je potekalo tudi drugo odločanje. Od bolnikov, ki so imeli podpisan paliativni list, jih je 56 umrlo v Intenzivni terapiji kirurških strok UKC LJ (CIT), v povprečju 1,98 dni po 1. odločanju in 0,86 dni po 2. odločanju (Tabela 1).

21 jih je bilo premeščenih na oddelek. 9-krat so bili premeščeni na klinični oddelek (KO) za nevrokirurgijo, 7-krat na KO za abdominalno kirurgijo, 2-krat na KO za travmatologijo in po 1-krat na KO za torakalno kirurgijo, 1-krat v Splošno Bolnišnico Trbovlje in 1-krat v Bolnišnico Petra Držaja. 15 jih je na oddelku umrlo, 6 jih je bilo odpuščenih domov ali v druge negovalne ustanove. V povprečju so na oddelku umrli po 23,93 dneh (min. 0, max. 104 dni). 3-je bolniki so bili premeščeni na oddelek šele po drugem odločanju.

Od skupno 90 odločanj je bila največkrat odrejena opustitev oživljanja, 88-krat, sledijo 74-krat opustitev mehanske podpore srca, 68-krat opustitev operativnih posegov, 66-krat opustitev hemodialize in hemofiltracije, 53-krat opustitev diagnostike in 53-krat opustitev vazopresorjev, 49-krat opustitev nadomeščanja krvnih derivatov, 46-krat opustitev kemoterapije, 25-krat opustitev mehanske ventilacije, 23-krat opustitev antibiotikov, 13-krat opustitev prehrane, 5-krat opustitev intubacije in 1-krat opustitev hidracije (slika 1). Konzilij je iz terapije največkrat

	V CIT-u od			
	V CIT-u od 1. odločanja	2. odločanja	Na oddelku od 1. odločanja	Na oddelku od premestitve
Število bolnikov s paliativnim listom	79	11	21	21
Število umrlih	56	7	15	15
povprečje (dnevi)	1,98	0,86	29,73	23,93
MIN	0,00	0,00	0	0
MAX	12,00	3,00	104	104
SD	2,96	1,21	37,34	33,71

Tabela 1. Čas do smrti. SD – standardna deviacija, CIT - Intenzivna terapija kirurških strok UKC LJ

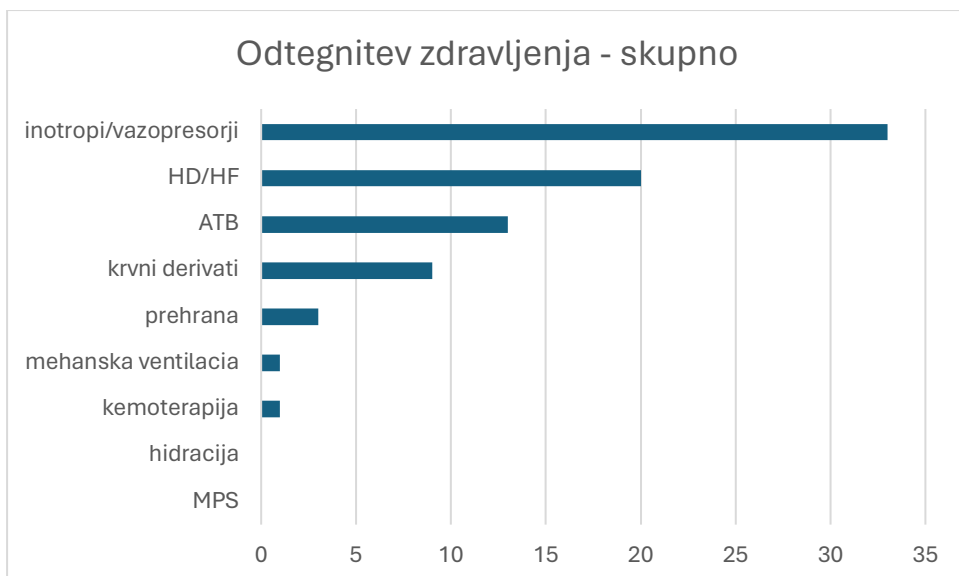
odtegnil inotropno ali vazopresorno podporo (33-krat), sledijo 20-krat odtegnitev hemodialize in hemofiltracije, 13-krat odtegnitev antibiotikov, 9-krat odtegnitev krvnih derivatov, 3-krat odtegnitev prehrane in 1-krat odtegnitev kemoterapije in 1-krat mehanske ventilacije. Konzilij v nobenem od primerov ni odtegnil hidracije in mehanske podpore srca (slika 2). Vrsta in pogostnost opustitve in odtegnitve sta se med skupinama bolnikov po prvem in drugem odločanju razlikovali (slika 3, slika 4).

Leta 2022 je bilo v CIT sprejetih 463 bolnikov, umrlo je 87(18,8%) bolnikov, od tega 57(65,5%) s podpisanim paliativnim listom.

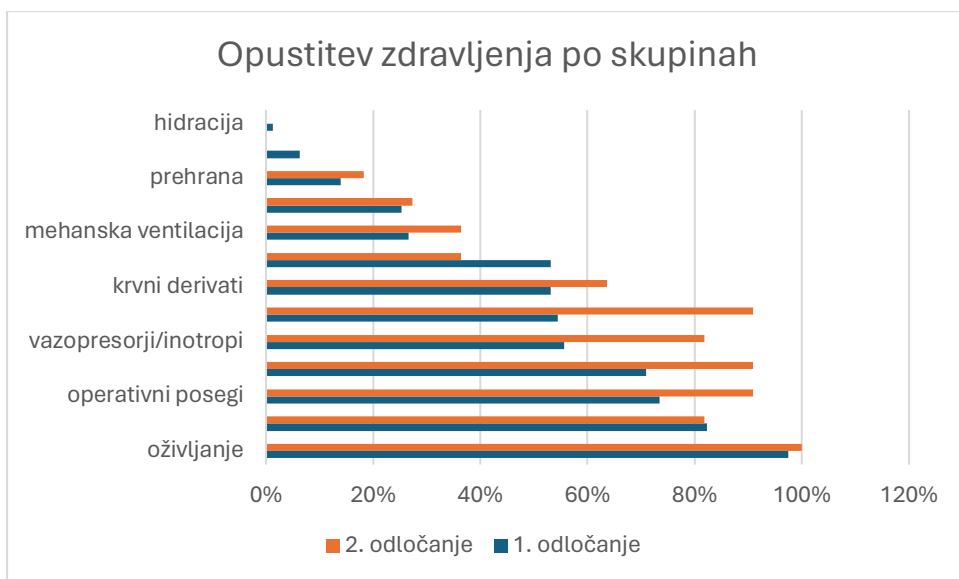
V Splošni bolnišnici Novo mesto so v letu 2022 zdravili 124 pacientov, od tega jih je v EIT umrlo 40 (32,2%). 23 (57,5%) bolnikov od tistih, ki so umrli, je imelo pred smrtjo podpisano omejitev zdravljenja. 17 od teh jih je umrlo v EIT, 6 pa po premestitvi na oddelek. Omejitve zdravljenja niso ločevali glede na opustitev/odtegnitev.



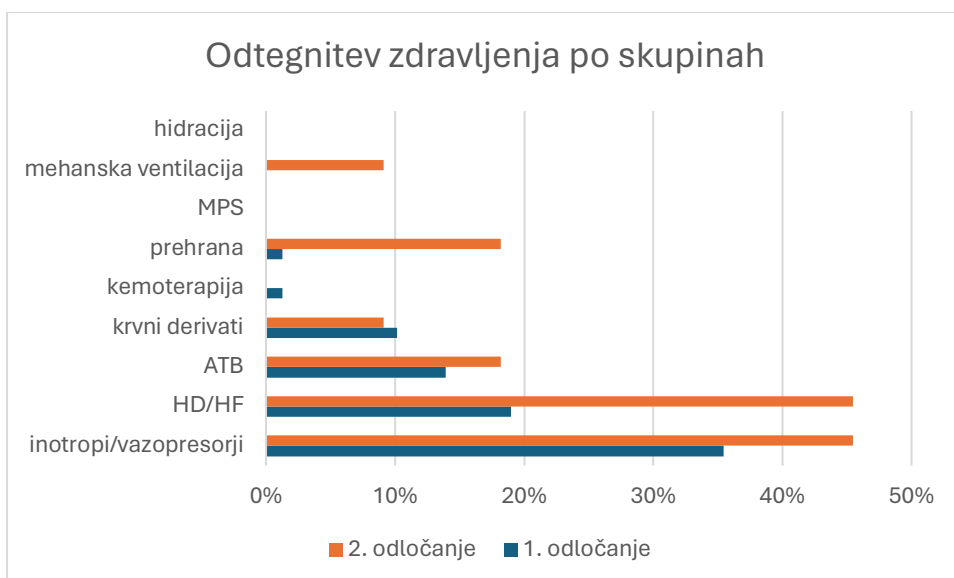
Slika 1. Opustitev medicinsko neutemeljenega zdravljenja glede na vrsto zdravljenja. MPS – mehanska podpora srcu, HD/HF – hemodializa/hemofiltracija, ATB – antibiotiki.



Slika 2. Odtegnitev medicinsko neutemeljenega zdravljenja glede na vrsto zdravljenja. MPS – mehanska podpora srcu, HD/HF – hemodializa/hemofiltracija, ATB – antibiotiki.



Slika 3. Opustitev medicinsko neutemeljenega zdravljenja glede na 1. ali 2. odločanje. MPS – mehanska podpora srcu, HD/HF – hemodializa/hemofiltracija, ATB – antibiotiki.



Slika 4. Opustitev medicinsko neutemeljenega zdravljenja glede na 1. ali 2. odločanje. MPS – mehanska podpora srcu, HD/HF – hemodializa/hemofiltracija, ATB – antibiotiki.

PRIMERJAVA Z DRUGIMI EVROPSKIMI DRŽAVAMI

V večini evropskih držav imajo bolniki ob smrti v EIT sklenjeno odločitev o omejitvi zdravljenja. Bolniki z omejitvijo zdravljenja so večkrat starejši, bolj krhki, imajo hujše bolezni

in so manj pogosto elektivno sprejeti v EIT (15). Omejitve zdravljenja se v večjem procentu pojavlja pri državah na severu Evrope kot v vzhodni in južni Evropi (tabela 2). V Franciji so v multicentrični raziskavi ugotovili 20,3% smrtnost, 52% umrlih bolnikov je imelo ob zaključku zdravljenja podpisan paliativni list (16). V Italiji so v multicentrični raziskavi zabeležili 17,7% smrtnost, od tega jih je imelo 62% podpisan paliativni list (17). V Španiji so v multicentrični raziskavi ugotovili 18,4% smrtnost, od tega jih je imelo 6,6% podpisan paliativni list (18). Na Norveškem (1 izbrani klinični center) je bila smrtnost 16,2%, 53% bolnikov je imelo podpisan paliativni list (19). V evropski multicentrični raziskavi, kjer so gledali podatke samo za paciente nad 80 let, je umrlo 22,1% hospitaliziranih bolnikov, od tega jih je imelo 27,2% podpisan paliativni list (15). Leta 2021 so v Lancetu objavili raziskavo ETHICUS-2, kjer so primerjali odločitve ob koncu življenja po svetu (Tabela 3) (20). V CIT-u je imeli 65,5% bolnikov ob smrti opustitev in 38% bolnikov ob smrti odtegnitev zdravljenja.

Intenzivna enota	Francija	Italija	Španija	Norveška	Slovenija - CIT
Smrtnost	20,3%	17,7%	18,4%	16,2%	18,8%
Delež umrlih z omejitvijo zdravljenja	52%	62%	6,6%	78,8%	65,5%

Tabela 2. Primerjava smrtnosti in deleža bolnikov z omejitvijo zdravljenja med evropskimi državami

Intenzivna enota	Afrika	Latinska Amerika	Severna Amerika	Azija	Avstralija	Srednja Evropa	Severna Evropa	Južna Evropa	Svet
Omejitev zdravljenja	20%	61%	54%	42%	45%	47%	38%	42%	44%
Opustitev zdravljenja	13%	6%	36%	39%	46%	37%	53%	25%	36%

Tabela 3. Tabela deležev umrlih bolnikov z omejitvijo ali opustitvijo zdravljenja po svetu.

ZAKLJUČEK

Vsak bolnik posebej se ob zaključku življenja znajde v svoji unikatni in neponovljivi situaciji. Lečeči zdravniki so velikokrat v dilemi pri odločitvah, kateri postopki bi še omogočili bolnikovo ozdravitev, kateri pa bi le po nepotrebnem odlašali z naravnim iztekom bolezni v smrt. Čim več ljudi bi morali spodbujati, da vnaprej izrazijo svojo voljo, katere vrste zdravljenja bi imeli, katere ukrepe pa opustili v primeru kritične bolezni. Namreč, ko pride do

kritičnega poslabšanja bolezni, bolniki v EIT v veliki večini niso več sposobni samostojnega odločanja zaradi same narave kritičnega poslabšanja in odvisnosti od aparatov ali pa zaradi uporabe zdravil. Odtegnitev in opustitev zdravljenja sta glede na pravne in filozofske akte enakovredna, vseeno pa se zdravniki lažje odločajo za slednje. Smrtnost v slovenski centralni enoti kirurške intenzivne terapije je primerljiva z drugimi evropskimi. Podobno kot v razvitih državah se v centralni in regionalni bolnišnici že pred smrtjo bolnikov odločamo za omejitev zdravljenja. S tem se bolnikom omogoči dostojno smrt brez nepotrebnega umetnega podaljševanja življenja.

LITERATURA

1. Grosek Š, Grošelj U, Oražem M, Borovšak Z, Ebert Moltara M, Gradišek P, et al. Etična priporočila za odločanje o zdravljenju in paliativni oskrbi bolnika ob koncu življenja v intenzivni medicini: skupna izjava Slovenskega združenja za intenzivno medicino in Komisije RS za medicinsko etiko. 1. izd. ed. Ljubljana: Univerzitetni klinični center; 2015. 55 p.
2. Mercadante S, Gregoretti C, Cortegiani A. Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):106.
3. Teno JM, Gozalo PL, Bynum JP, Leland NE, Miller SC, Morden NE, et al. Change in end-of-life care for Medicare beneficiaries: site of death, place of care, and health care transitions in 2000, 2005, and 2009. *Jama.* 2013;309(5):470-7.
4. Donna E. Paliativna oskrba.
5. Connolly C, Miskolci O, Phelan D, Buggy DJ. End-of-life in the ICU: moving from 'withdrawal of care' to a palliative care, patient-centred approach. *British journal of anaesthesia.* 2016;117(2):143-5.
6. Crooms RC, Gelfman LP. Palliative Care and End-of-Life Considerations for the Frail Patient. *Anesth Analg.* 2020;130(6):1504-15.
7. Michels G, Schallenburger M, Neukirchen M. Recommendations on palliative care aspects in intensive care medicine. *Critical care (London, England).* 2023;27(1):355.
8. Myburgh J, Abillama F, Chiumello D, Dobb G, Jacobe S, Kleinpell R, et al. End-of-life care in the intensive care unit: Report from the Task Force of World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care.* 2016;34:125-30.
9. Schmidt M, Azoulay E. Having a loved one in the ICU: the forgotten family. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):540-7.
10. Hinkle LJ, Bosslet GT, Torke AM. Factors associated with family satisfaction with end-of-life care in the ICU: a systematic review. *Chest.* 2015;147(1):82-93.
11. Cochrane TI. Withdrawing and withholding life-sustaining treatment. *Handb Clin Neurol.* 2013;118:147-53.
12. Tanaka Gutiez M, Efstathiou N, Innes R, Metaxa V. End-of-life care in the intensive care unit. *Anaesthesia.* 2023;78(5):636-43.
13. Tonelli MR, Curtis JR. Understanding the similarities and distinctions between withholding and withdrawing life-sustaining interventions. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(6):664-6.
14. Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. *Critical care medicine.* 2008;36(3):953-63.
15. Guidet B, Flaatten H, Boumendil A, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, et al. Withholding or withdrawing of life-sustaining therapy in older adults (≥ 80 years) admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1027-38.

16. Lesieur O, Leloup M, Gonzalez F, Mamzer MF. Withholding or withdrawal of treatment under French rules: a study performed in 43 intensive care units. *Annals of intensive care*. 2015;5(1):56.
17. Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, Peta M, Marchesi M, Barbisan C, et al. End-of-life decision-making and quality of ICU performance: an observational study in 84 Italian units. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1495-504.
18. Esteban A, Gordo F, Solsona JF, Alía I, Caballero J, Bouza C, et al. Withdrawing and withholding life support in the intensive care unit: a Spanish prospective multi-centre observational study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1744-9.
19. Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R, Stavem K. Decisions to withhold or withdraw life-sustaining treatment in a Norwegian intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(3):329-36.
20. Avidan A, Sprung CL, Schefold JC, Ricou B, Hartog CS, Nates JL, et al. Variations in end-of-life practices in intensive care units worldwide (Ethicus-2): a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1101-10.

ANDEKSANET ALFA PRI PACIENTIH S TRAVMATSKO KRVAVITVIJO

Peter Poredoš

POVZETEK

Vse več pacientov za preprečevanje tromboemboličnih dogodkov in njihovo zdravljenje prejema zaviralce koagulacijskega faktorja Xa (FXa). Pri pacientih z atrijsko fibrilacijo, ki prejemajo zaviralce FXa, se je velika krvavitev, ki je zahtevala hospitalizacijo, pojavila pri 2,35 - 4,57 na 100 oseb/leto. Poleg tega so številni pacienti potrebovali izničenje učinka antikoagulacijskih zdravil zaradi nujnega operativnega posega.

Andeksanet alfa je rekombinantna, modificirana oblika humanega FXa, ki veže zaviralce FXa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, enoksaparin in fondaparin), sama po sebi pa nima encimske aktivnosti. Dosedanje raziskave so pokazale veliko učinkovitost zdravila pri izničenju učinka rivaroksabana in apiksabana pri življenje-ogrožujočih krvavitvah. Žal pa je podatkov za uporabo pri ostalih zaviralcih FXa in za izničenje učinka zaviralcev FXa pred nujnimi operativnimi posegi premalo za oblikovanje priporočil. Tako je uporaba andeksaneta alfa odobrena samo za izničenje učinka rivaroksabana in apiksabana v primeru življenje-ogrožujoče in neobvladljive krvavitve ter krvavitve v kritično mesto (intrakranialno, spinalno, retroperitonealno, intraokularno in perikardialno). Potrebna je previdnost pri uporabi andeksaneta alfa v primeru potrebe po heparinizaciji med posegom, saj pride do začasne odpornosti na heparinske preparate. Pri indikacijah je potrebno upoštevati omejitve raziskav, v katere so vključili samo paciente, ki so zaviralec faktorja Xa prejeli znotraj 15 oz. 18h pred poškodbo ali spontano intrakranialno krvavitvijo, paciente s poškodbo glave z Glasgowsko koma skalo 8 ali več ter volumnom intrakranialnega hematoma do 60 ml).

Zaradi povečanega tveganja za tromboembolične zaplete ob uporabi andeksaneta alfa se priporoča previdnost pri uporabi ter čim prejšnja ponovna uvedba antikoagulantne terapije. Zdravilo ima velik potencial, pot do širše rutinske uporabe predvsem pred nujnimi operativnimi posegi pa je še dolga.

Ključne besede: andeksanet alfa, življenje-ogrožujoča krvavitev, odpornost na heparin, zaviralci faktorja Xa

ABSTRACT

The number of patients receiving factor Xa (FXa) inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic events is growing. The incidence of major bleeding requiring hospitalization in patients with atrial fibrillation receiving FXa inhibitors, ranges from 2.35 – 4.57 per 100 people/year. Besides this, many patients need urgent reversal of anticoagulation effect because of urgent surgical procedure.

Andexanet alpha is a recombinant, modified form of human FXa, that binds FXa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, enoxaparine and fondaparine), whereas the drug itself does not have an enzymatic activity. Recent investigations have shown great efficiency of the drug for the reversal of rivaroxaban and apixaban activity in life-threatening bleeding. Unfortunately, the data for use in other FXa inhibitors and for reversal of FXa inhibitors before urgent surgical procedures is still lacking, therefore no recommendations could be formed. At the moment the use of Andexanet alpha is approved only for the reversal of the effect of rivaroxaban and apixaban in patients with life-threatening and uncontrolled bleeding or critical site bleeding (intracranial, spinal, retroperitoneal, intraocular and pericardial). Consideration on andexanet alpha use is required in case of later use of heparine as andexanet alpha causes heparine resistance. Consideration in indications for the drug use is also required due to limitations of the studies, as only patients, who received FXa inhibitor within 15-18h before trauma or spontaneous intracranial bleeding, patients with head injury with Glasgow coma scale of 8 or higher or intracranial hematoma bleeding up to 60 ml, were included.

Due to higher risk of thromboembolic events a caution is needed with the use of andexanet alpha and an early reintroduction of anticoagulant therapy is recommended.

Andexanet alpha has a high potential, but the way to the routine use, especially before elective surgery, is long.

Key words: andexanet alpha, life-threatening bleeding, heparine resistance, factor Xa inhibitors

UVOD

Zaviralci faktorja Xa (FXa) zmanjšajo trombotične dogodke pri pacientih z atrijsko fibrilacijo in venskimi tromboembolizmi, a povečajo tveganje za krvavitev. Točnih podatkov o številu pacientov, ki prejemajo zaviralce FXa nimamo, imamo pa podatke o močnem porastu uporabnikov teh zdravil: ocena iz drugih evropskih držav se giblje med 0,11–8,71 novih uporabnikov/10.000 prebivalcev letno za rivaroksaban in 0,01–8,12 novih uporabnikov

/10.000 prebivalcev letno za apiksaban (1). Prejemniki novih oralnih antikoagulantnih zdravil (NOAK) so običajno mlajši od 75 let, moški in približno 20% jih jemlje prilagojen odmerek zdravila zaradi okrnjenega ledvičnega delovanja (1). V Sloveniji se vsako leto poraba apiksabana in rivaroksabana poveča za 8-10%, trenutno pa obe zdravili prejema približno 45.000 pacientov, kar je okrog 2% populacije. Narašča tudi uporaba edoksabana.

V raziskavah na pacientih z atrijsko fibrilacijo, ki so prejeli zaviralec FXa, se je velika krvavitev pojavila v 2,1 – 3,5% na letni ravni (2). Pojavnost velike krvavitve, ki zahteva hospitalizacijo, je po podatkih iz ZDA znašala 2,35 do 4,57 na 100 oseb/leto pri pacientih z atrijsko fibrilacijo (3). Na antikoagulantno zdravljenje vezana velika krvavitev prinaša povečano tveganje za trombotične dogodke in smrt (4), pacienti, ki prejemajo zaviralce FXa, pa imajo tudi povečano tveganje za krvavitev v primeru nujnega operativnega posega.

Velika akutna krvavitev je krvavitev s hemodinamsko nestabilnostjo, padcem hemoglobina za več kot 20 g/L ali potrebo po vsaj 2 enotah koncentriranih eritrocitov. Med kritična mesta za krvavitev pa štejemo intrakranialno in spinalno krvavitev, intraokularno krvavitev, perikardialno tamponado, krvavitev v dihalne poti, hemotoraks, intraabdominalno, retroperitonealno krvavitev in krvavitev v ude (5). Velika krvavitev in krvavitev na kritičnem mestu pomembno povečata obolevnost in umrljivost. Znotrajlobanjska krvavitev ob antikoagulantnem zdravljenju prinaša kar 40-65% smrtnost znotraj 30-90 dni (6).

MERJENJE UČINKA ZAVIRALCEV FXa

Merjenje antikoagulantnega učinka NOAK je kompleksno (7).

- **Rezidualno koncentracijo NOAKa v plazmi** lahko določimo s kromatografsko masno spektrometrijo, pri čemer najnižja koncentracija NOAK v plazmi, ki prispeva h krvavitvi, ni znana. Mednarodno združenje za trombozo in hemostazo (angl. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) priporoča izničenje antikoagulantnega učinka pri pacientih z veliko krvavitvijo in koncentracijo NOAKa > 50 ng/ml, pri pacientih za invazivni poseg z visokim tveganjem za krvavitev pa pri koncentraciji NOAKa > 30 ng/ml. Smatra se, da koncentracija rivaroksabana, apiksabana in edoksabana pod 30 ng/ml ni več klinično pomembna za krvavitve (8).
- Test prve izbire za kvantitativno določanje rivaroksabana, apiksabana in edoksabana je kromogeni **test anti-FXa aktivnosti**, ki je kalibriran na zdravilo, katerega učinek merimo (9). V kolikor specifični test ni na voljo, je možna uporaba merjenja anti-Xa aktivnosti kalibrirane za nizkomolekularni ali nefrakcionirani heparin, s čimer se izključi klinično pomemben učinek zaviralcev FXa, ne da pa se jih kvantificirani.

- **Protrombinski čas (PČ)** je zgolj kvalitativni test, pri čemer podaljšani PČ pomeni samo, da pacient prejema zaviralec FXa (rivaroksaban, edoksaban), za apiksaban pa ni občutljiv. Normalni PČ v nobenem primeru ne izključuje prejemanja zdravil (9). **Aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ)** je slabo odziven za vse zaviralce FXa.

Na rezultate zgoraj navedenih testov je potrebno čakati tudi do 2h, kar ima pri nujnih primerih močno omejeno uporabnost. Zato v nujnih primerih stopajo v ospredje obposteljni viskoelastični testi.

Testi rotacijske trombelastometrije (ROTEM) nakazujejo od odmerka odvisen odgovor na zdravilo. Žal vrednost praga časa strjevanja (angl. Clotting Time, CT) in reakcijskega časa (R), ki bi bila dovolj občutljiva in specifična za vodenje kliničnih odločitev, ni poznana (9). Poleg tega viskoelastične metode niso dovolj občutljive za določitev koncentracije NOAKa v plazmi – ne zaznajo nižjih vrednosti rivaroksabana, edoksabana, pri apiksabanu pa niti višjih koncentracij ne. Posledično normalne vrednosti ne morejo zanesljivo izključiti klinično relevantnih plazemskih nivojev NOAKov.

Novejši viskoelastični testi s pomočjo naprave **ClotPro** so pokazali močno linearno povezavo med časom strjevanja krvi ob reakciji s strupom Russellovega gada (RVV) in plazemskimi koncentracijami rivaroksabana, apiksabana in edoksabana. Z visoko občutljivostjo in specifičnostjo je bilo možno določiti vrednost praga CT, pri katerem je bila koncentracija navedenih zdravil v plazmi > 50 ng/ml, ki predstavlja tveganje za večjo krvavitev (10) (Tabela 1).

KAJ JE ZDRAVILO ANDEKSANET ALFA?

Andeksanet alfa je rekombinantna, modificirana oblika humane beljakovine FXa, ki je bila spremenjena tako, da nima encimske aktivnosti (11). Na aktivnem mestu so serin zamenjali z alaninom, odstranjena je bila tudi na membrano vezana karboksiglutaminska kislinska G1a domena, obe vezavni mesti sta nujno potrebni za delovanje FXa. Alanin namesto serina prekine encimsko aktivnost FXa, a še vedno omogoča vezavo zaviralcev FXa (12). Andeksanet alfa tako veže direktne in indirektne zaviralce faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, enoksaparin in fondaparin) v plazmi in jih kompetitivno inhibira (Slika 1). Andeksanet alfa ima večjo afiniteto za vezavo na zaviralec FXa kot nativni FXa (12). Odsotnost G1a domene

Zdravilo	Laboratorijski test	Komentar
Rivaroksaban	APTČ	slabo odziven
	PČ	samo kvalitativni
	Aktivnost FXa – kalibriran	kvantitativni
	ROTEM	slabo odziven
	CT pri RVV-ClotPro	kvantitativni
Apiksaban	APTČ	slabo odziven
	PČ	slabo odziven
	Aktivnost FXa – kalibriran	kvantitativni
	ROTEM	slabo odziven
	CT pri RVV-ClotPro	kvantitativni
Edoksaban	APTČ	slabo odziven
	PČ	samo kvalitativni
	Nastanek trombina	bolj občutljiv
	Aktivnost FXa – kalibriran	kvantitativni
	ROTEM	slabo odziven
	CT pri RVV-ClotPro	kvantitativni

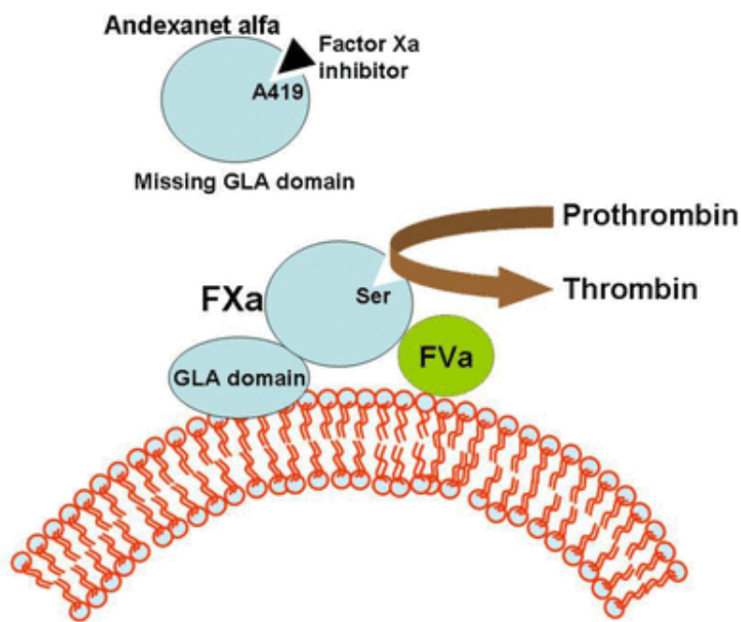
Tabela 1: NOAK in laboratorijski testi

APTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas, PČ – protrombinski čas, FXa – faktor X, ROTEM – rotacijska tromboelastometrija, CT – čas strjevanja (angl. clotting time), RVV - strup Russellovega gada

onemogoča vezavo andeksanet alfa v protrombinazni kompleks in pretvorbo protrombina v trombin. Po aplikaciji andeksanet alfa hitro zmanjša plazemski nivo vezane in proste frakcije zaviralca FXa in posledično zmanjša anti-FXa aktivnost (13).

Andeksanet alfa zavira samo anti-FXa aktivnost, ne pa tudi anti-FIIa aktivnost heparina, zato je le delni antidot za heparin (14).

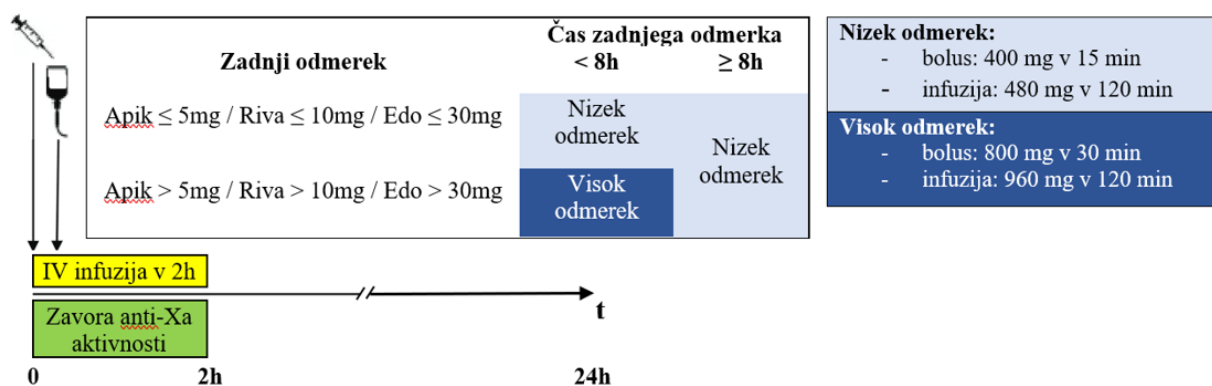
Učinek andeksanet alfa so v raziskavah merili z anti-FXa aktivnostjo, koncentracijami nevezanega zaviralca FXa in nastankom trombina (15). Intravensko dajanje zdravila doseže največji učinek 2 minuti po koncu bolusa. Razpolovni čas distribucije zdravila znaša 30 min, volumen distribucije pa 5 L. Metabolizira se preko encima citokrom P450 in se iz telesa izloči preko ledvic, eliminacijski razpolovni čas pa znaša 5-7h (16).



Slika 1. Struktura andeksaneta alfa. Povzeto po (17).

ODMERJANJE ANDEKSANETA ALFA

Andeksanet alfa se zaradi kratkega razpolovnega časa daje v obliki intravenskega bolusa v trajanju 15 minut (nižji odmerek – 400 mg) ali 30 minut (višji odmerek – 800 mg), ki mu sledi kontinuirana infuzija zdravila (nižji odmerek 480 mg ali višji odmerek 960 mg) v trajanju 120 minut. Majhen odmerek se daje pacientom, pri katerih je od zadnjega odmerka rivaroksabana ali apiksabana preteklo ≥ 8 ur, ali je bil odmerek apiksabana ≤ 5 mg ali rivaroksabana ≤ 10 mg, ne glede na čas jemanja. Veliki odmerek se uporabi, če je pacient prejel > 5 mg apiksabana ali > 10 mg rivaroksabana in je od zadnjega odmerka minilo < 8 ur (Slika 2) (15, 18).



Slika 2. Aplikacija andeksaneta alfa. Povzeto po (19).

VARNOST IN UČINKOVITOST ANDEKSANETA ALFA

Osnova za pridobivanje odobritve s strani regulatornih organov (Evropske agencije za zdravila – EMA) so bili rezultati raziskav ANNEXA-A in ANNEXA-R, ki sta potekali pri zdravih preiskovancih, starih 50-75 let (14). Pogoj za odobritev je bil, da se dokaže vsaj 80 % znižanje aktivnosti proti-FXa, kar je bilo v navedenih raziskavah tudi doseženo. Z dajanjem andeksanet alfa v obliki bolusa, ki mu je sledila kontinuirana infuzija, je prišlo do zmanjšanja aktivnosti proti-FXa za okoli 95% (92% pri apiksabanu (ANNEXA-A) in 96% pri rivaroksabanu (ANNEXA-R)). Največja učinkovitost je bila dosežena v 2 minutah po koncu dajanja bolusa. Aktivnost anti-FXa se je vrnila na raven placeba približno 2 uri po koncu dajanja bolusa ali infundiranja, odvisno od odmerka, kar določa razpolovno dobo zdravila okrog 2h. Znižana je bila tudi aktivnost nevezanega apiksabana in rivaroksabana, ker ima andeksanet alfa visoko afiniteto za zaviralec FXa.

Ugotovljeno je bilo, da se andeksanet alfa veže tudi na zaviralec poti tkivnega faktorja (TFPI) in ga inhibira, posledično se poveča tvorba trombina, kar povzroči prokoagulantni učinek in poveča tveganje za tromboembolične dogodke (8). Poveča se tudi koncentracija D-dimera. Aktivnost plazemskega TFPI je popolnoma zavrta 2 minuti do 15 ur po bolusu andeksanet alfa, na izhodišče pa se vrne šele v 3 dneh. Tvorba trombina se takoj poveča nad izhodiščno vrednost (pred antikoagulantnim zdravljenjem) in ostane zvečana več kot 20 ur (14). Povečano tveganje za tromboembolične dogodke po prejetju andeksanet alfa nagovarja k čim prejšnji ponovni uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja.

Sledila je multicentrična prospektivna, faze 3b/4 raziskava ANNEXA-4 za oceno varnosti in učinkovitosti andeksanet alfa pri pacientih z veliko krvavitvijo, ki prejemajo zaviralce FXa (20). Andeksanet alfa so dali pacientom, ki so imeli večjo intrakranialno (329/477; 69%) ali gastrointestinalno krvavitev (109/477; 22,9%). Povprečna starost pacientov je bila 77,9 leta. Ugotavljali so učinkovito zmanjšanje anti-FXa aktivnosti: 93% znižanje aktivnosti pri apiksabanu in 94% znižanje pri rivaroksabanu. Ob tem je > 80% pacientov doseglo dobro ali odlično hemostatsko učinkovitost, s čimer so dokazali povezavo med anti-FXa aktivnostjo in klinično hemostatsko učinkovitostjo. Stopnja umrljivosti pacientov z intrakranialno krvavitvijo je v raziskavi znašala 19%, pacientov z gastrointestinalno krvavitvijo pa 15 %, pri čemer je bila večja pri pacientih nad 75 let (20). Glede na siceršnjo umrljivost pacientov z intrakranialno krvavitvijo, ki prejemajo zaviralce FXa (celo 65%) (6), je na umrljivost pacientov, ki prejmejo andeksanet alfa navidezno nižja. Žal je imela raziskava samo 1 krak in ni imela kontrolne skupine. Pri interpretaciji navedenih rezultatov pa je potrebna previdnost, saj so bili iz ANNEXA-4 raziskave izključeni starejši pacienti s pridruženimi boleznimi in s slabo

prognozo, kar je pomembno vplivalo na stopnjo umrljivosti (izključitveni kriterij je bil GCS < 7 in volumen intrakranialnega hematoma > 60ml).

Na podlagi navedenih raziskav je EMA v aprilu 2019 podala pogojno dovoljenje za andeksanet alfa za izničenje antikoagulantnega učinka apiksabana in rivaroksabana pri življenje-ogrožujočih in neobvladanih krvavitvah. Odobritev je bila zgolj pogojna tudi na strani FDA v maju 2018 zaradi potencialno prokoagulantnega učinka. Edoksaban ima podoben način delovanja in ugotovljeno je bilo, da andeksanet alfa pomembno zmanjša anti-Xa aktivnost z dobro hemostatsko učinkovitostjo pri pacientih z akutno veliko krvavitvijo ob jemanju edoksabana. Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti in varnosti andeksanet alfa pri edoksabanu tovrstna uporaba še ni bila odobrena (21).

Nekaj manjših raziskav je primerjalo hemostatsko učinkovitost, umrljivost in siceršnjo varnost med andeksanetom alfa in koncentratom protrombinskega kompleksa (PCC). Ugotavljali so višjo hemostatsko učinkovitost andeksanet alfa, a tudi več tromboemboličnih dogodkov (22). Andeksanet alfa se je izkazal kot enako učinkovit pri stabilnosti hematoma na CT preiskavi 6 in 24h po poškodbi (23). Gre za majhne raziskave z različno izbiro pacientov, zato so za potrditev varnosti andeksanet alfa in kliničnega izhoda pacientov potrebne večje randomizirane raziskave. V teku je randomizirana, kontrolirana raziskava za primerjavo učinkovitosti in varnosti andeksaneta alfa s standardnim pristopom k pacientom z intrakranialno krvavitvijo ob jemanju NOAK (20). Poleg tega poteka multicentrična prospektivna raziskava ANNEXA-S za oceno učinkovitosti in varnosti andeksanet alfa pri pacientih za nujni operativni poseg, ki prejema zaviralec FXa (21). Poteka tudi multicentrična opazovalna raziskava ASTRO-DE na pacientih z intrakranialno krvavitvijo ob rivaroksabanu in apiksabanu, ki so prejeli andeksanet alfa.

Konec leta 2023 je bila predčasno po vključenih 450 pacientih ustavljena postmarketinška raziskava uporabe andeksanet alfa pri pacientih z akutno znotrajlobanjsko krvavitvijo ob jemanju zaviralcev FXa. Andeksanet alfa je namreč dosegel odlično hemostatsko učinkovitost, dokazano omejil potencialno življenje-ogrožujočo znotrajlobanjsko krvavitev ter dosegel večjo varnost zdravljenja v primerjavi s standardnim zdravljenjem (24).

Neželeni učinki: Pacienti dobro prenašajo andeksanet alfa. Med najpogostejšimi neželenimi učinki so okužbe urinarnega trakta, infuzijske reakcije (rdečina) in pljučnica (25). Vendar pa je bila uporaba andeksaneta alfa odobrena z opozorilom tveganja za tromboembolične dogodke, ishemijo, srčni zastoj in nenadno smrt. Protrombotično delovanje andeksaneta alfa se je v ANNEXA-4 raziskavi pokazalo kot tromboembolični dogodek znotraj 30 dni po prejetju

zdravila pri 18% pacientov (26). Meta-analiza raziskav, ki je primerjala koncentrat protrombinskega kompleksa, idarucizumab in andeksanet alfa, je pokazala, da so vsa 3 zdravila podobno hemostatsko učinkovita, imajo podobno umrljivost, vendar pa je bila pojavnost tromboz pri andeksanetu večja (10,7% v primerjavi s 4,3% pri PCC in 3,8% pri idarucizumabu). Večja pojavnost tromboemboličnih dogodkov je lahko posledica aktivacije koagulacijskega sistema ob krvavitvi in/ali povišanega tromboemboličnega tveganja pacientov v raziskavi (omejena gibljivost, poškodba, enota intenzivne terapije). Na pojavnost ni vplival čas bolusa zdravila (do 6 dni, 6-14 dni ali 15-30 dni), niti ne starost pacienta in pridružene bolezni, ampak samo ponovna uvedba antikoagulantne terapije. V primeru zgodnje ponovne uvedbe antikoagulantne terapije namreč niti en pacient ni utrpel tromboemboličnega zapleta.

Merjenje učinkovitosti andeksanet alfa: Z merjenjem stopnje izničenja aktivnosti zaviralca FXa po aplikaciji andeksanet alfa bi lahko ugotovili ustreznost odmerjanja za posamičnega pacienta. Žal je glede vpliva andeksanet alfa na merjenje anti-Xa aktivnosti podatkov zelo malo. Ob redčenju vzorca krvi za testiranje pride do disociacije zaviralca FXa iz andeksanet alfa in posledično do lažno visokih vrednosti anti-FXa aktivnosti. V nekaterih laboratorijih se zato že poslužujejo modificiranih testov za merjenje anti-Xa aktivnosti z manjšim redčenjem vzorcev (27). Zanesljivost viskoelastičnih testov so skušali ugotoviti v raziskavi, kjer so izničenje učinka apiksabana, edoksabana in rivaroksabana skušali izmeriti z RVV-testom (ClotPro). Ugotovili so, da ob standardnem odmerku andeksanet alfa ni prišlo do normalizacije RVV časa strjevanja krvi (10).

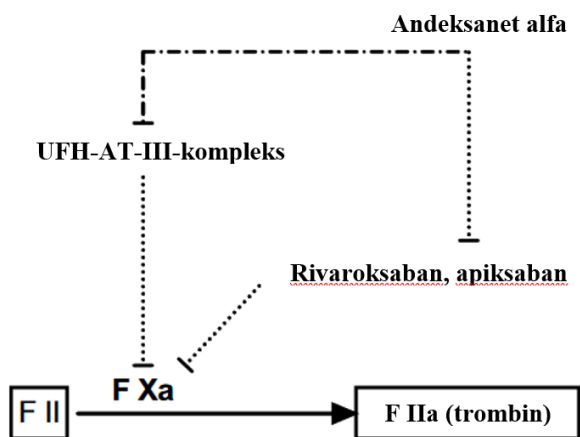
ODPORNOST NA NEFRAKCIONIRANI HEPARIN

Leta 2019 sta bila objavljena primera rezistence na nefrakcionirani heparin (UFH) kmalu po prejetju andeksanet alfa pri pacientih, ki so prejeli heparin pri nujni žilni operaciji (28). Ugotovili so, da andeksanet alfa zavre učinek UFH, kar se je pokazalo z odsotnostjo podaljšanja aktiviranega časa strjevanja krvi (ACT), med posegom pa so opazili nastajanje krvnih strdkov (29). Pomemben antikoagulantni učinek heparina je preko vezave na antitrombin III (AT-III) (30). V raziskavi so ugotovili, da andeksanet alfa veže komplekse heparin-AT-III in ne sekvestrira heparina samega po sebi (Slika 3). Posledično pride do izčrpanja AT-III in odpornosti na heparin. Ugotavljali so, da lahko nadomeščanje AT-III zmanjša odpornost (31).

Andeksanet alfa zmanjša nivo zaviralcev FXa za 3h, vendar lahko odpornost na heparin traja dlje (14) in žal varen čas uporabe heparina po prejetju andeksanet alfa ni poznan. V primeru,

da bi po začetni diagnostiki pacient lahko ob nadaljnjem zdravljenju potreboval heparin (ruptura anevrizme aorte, perikardialna tamponada), strokovnjaki v tem primeru priporočajo dajanje protrombinskega kompleksa namesto andeksanet alfa. V kolikor je pacient prejel andeksanet alfa, mora biti o tem obveščeno osebje, ki nadaljuje z zdravljenjem pacienta.

Dosedanje raziskave še niso zagotovile dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti andeksanet alfa, da bi ga lahko uporabljali pred nujnimi kirurškimi posegi. Obstajajo sicer podatki o uspešni uporabi andeksanet alfa pred odstranitvijo intrakranialnega hematoma (32), vendar lahko odpornost na heparin predstavlja resen problem pri kompleksnih odprtih nevrovaskularnih posegih, kjer bi bil potreben heparin. Skratka, potrebna je zgodnja prepoznavna pacientov, pri katerih bo potreben heparin med posegom.



Slika 3. Shema z andeksanetom alfa povzročene odpornosti na heparin. Povzeto po (31).

ANDEKSANET ALFA IN SMERNICE

Pred aplikacijo andeksanet alfa je najprej potrebna opredelitev tveganja: obseg in mesto krvavitve, hemodinamski status pacienta, časovni interval med zadnjim odmerkom zdravila in sprejemom v bolnišnico, verjetnost zaužitja prevelikega odmerka, pridružene bolezni, ki lahko povečajo antikoagulantni učinek in učinek dodatnih zdravil (33).

Andeksanet alfa je bil na podlagi ugotovitev raziskave ANNEXA-4, v kateri so ugotavljali učinkovitost in varnost andeksanet alfa pri pacientih z intrakranialnimi in gastrointestinalnimi krvavitvami, vključen v različne smernice in priporočila za ukrepanje pri pacientih z življenje-ogrožujočimi in nenadzorovanimi krvavitvami.

V smernicah Ameriškega srčnega združenja (angl. American Heart Association, AHA) in Ameriškega združenja za možgansko kap (angl. American Stroke Association, ASA) iz leta 2022 so priporočili uporabo andeksaneta alfa za izničenje antikoagulantnega učinka zaviralcev

FXa pri pacientih s spontano intracerebralno krvavitvijo s stopnjo dokazov 2a (34). V smernicah Evropske organizacije za možgansko kap (angl. European Stroke Organisation, ESO) (35) je bilo podano šibko priporočilo na temelju malo dokazov za uporabo andeksanet alfa pri pacientih z akutno znotrajlobanjsko krvavitvijo, zdravljenih z rivaroksabanom ali apiksabanom.

Evropske smernice za ukrepanje ob veliki krvavitvi in koagulopatiji po poškodbi iz leta 2023 so v svoji 6. izdaji (36) opredelile vlogo andeksaneta alfa pri krvavitvah ob poškodbi. Prvo priporočilo se nanaša na merjenje plazemske koncentracije zaviralca FXa in anti-Xa aktivnosti, kalibrirane na posamezno zdravilo. V kolikor le-to ni na voljo, priporočajo merjenje anti-Xa aktivnosti kalibrirane na nizkomolekularne heparine. Drugo priporočilo pa se nanaša na aplikacijo andeksanet alfa, ki naj bi ga prejel pacient z življenje-ogrožujočo krvavitvijo in ki jemlje apiksaban ali rivaroksaban, še posebej v primeru poškodbene znotrajlobanjske krvavitve (stopnja dokaza 2C). V kolikor andeksanet alfa ni na voljo ali pacient prejema edoksaban, priporočajo dajanje protrombinskega kompleksa (25-50 enot/kg telesne teže). Prav tako dajanje andeksanet alfa ob poškodbi možganov pri pacientu, ki prejema rivaroksaban ali apiksaban priporoča avstrijska interdisciplinarna skupina (37).

Evropsko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino je leta 2022 izdalo posodobljene smernice za ukrepanje ob hudi perioperativni krvavitvi. Zaradi pomanjkanja ustreznih raziskav so izdali priporočilo, da se pacientom, ki prejemajo zaviralce FXa ob hudi perioperativni krvavitvi, aplicira koncentrat protrombinskega kompleksa (stopnja dokazov 2C) (38).

Kaj pa pacienti, ki potrebujejo nujni operativni poseg (npr. poškodba vratne hrbtenice) in pacient jemlje zaviralec FXa? Raziskav in podatkov o andeksanet alfa pri tovrstnih pacientih ni. Mnenje avstrijskega ekspertnega konsenza je, da se tovrstnim pacientom andeksanet alfa profilaktično pred operativnim posegom ne daje, tudi če gre za paciente z veliki tveganjem za krvavitev (37).

ZAKLJUČEK

Andeksanet alfa je trenutno edino registrirano zdravilo za izničenje učinka zaviralcev FXa in zapolnjuje kritično vrzel pri obravnavi pacientov z življenje - ogrožujočo krvavitvijo. Zaradi povečanega tveganja za tromboembolične dogodke in odpornosti na heparin je pri njegovi uporabi potrebno skrbno pretehtati med koristmi zdravljenja in tveganjem. V prihodnosti se predvideva uporaba andeksaneta alfa tudi za izničenje učinka zaviralcev FXa pred nujnimi operativnimi posegi, a je do takrat še dolga pot pridobivanja podatkov o varnosti zdravila.

LITERATURA

1. Ibáñez L, Sabaté M, Vidal X, et al. Incidence of direct oral anticoagulant use in patients with nonvalvular atrial fibrillation and characteristics of users in European countries (2008-2015): a cross-national drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85:2524–39.
2. Sarich TC, Seltzer JH, Berkowitz SD, et al. Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. *Am Heart J* 2015;169(6):751–7.
3. Lip GY, Pan X, Kamble S, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a “real-world” observational study in the United States. *Int J Clin Pract* 2016;70(9):752–63.
4. Held C, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2015;36:1264-72.
5. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the american college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:594–622.
6. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001486.
7. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2017;135:E604–33.
8. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(3):623-7.
9. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review. *Chest* 2017;151:127–38.
10. Oberladstätter D, Voelckel W, Schlimp C, et al. A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. *Anaesthesia* 2020;76:373–80.
11. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby IJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol* 2016;9(2):115–22.
12. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19(4):446–51.
13. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–24.
14. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015;113(5):931–42.
15. Crowther M, Lu G, Conley PB, et al. Reversal of factor Xa inhibitors-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa. *Crit Care Med* 2014;42(12):A1469.
16. Crowther MA, Lu G, Conley P, et al. Sustained reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alpha using a bolus plus infusion regimen in a phase II placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2014;35(Suppl.):137.
17. Sartori M, Cosmi B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45(3):345-52.
18. Crowther MA, Kittl E, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 2):OC 20.1.
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612-76.

20. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326–35.
21. Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Specific Anticoagulation Reversal in Patients with Acute Bleeding during Treatment with Edoxaban. *Thromb Haemost* 2022;122(6):998-1005.
22. Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1637–47.
23. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, et al. Andexanet alfa versus 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of factor Xa inhibitors in intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2021;35:255–61.
24. Andexxa Phase IV trial stopped early after achieving pre-specified criteria on haemostatic efficacy versus usual care. News release. AstraZeneca. June 5, 2023. Accessed September 26, 2023. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/andexxa-phase-iv-trial-stopped-early-after-achieving-pre-specified-criteria-on-haemostatic-efficacy-versus-usual-care.html>
25. Portola Pharmaceuticals. Andexxa (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo): US prescribing information. 2018. <http://www.fda.gov/>. Accessed 15 May 2018.
26. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.
27. Bourdin M, Perrotin D, Mathieu O, et al. Measuring residual anti-Xa activity of direct factor Xa inhibitors after reversal with andexanet alfa. *Int J Lab Hematol* 2021;43(4):795–801.
28. Watson CJ, Zettervall SL, Hall MM, et al. Difficult intraoperative heparinization following andexanet alfa administration. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2019;3:390–4.
29. Siddiqui F, Tafur A, Bontekoe E, et al. Assay-based differentiation in the neutralization profile of unfractionated heparin, enoxaparin, and fondaparinux by andexanet alfa. *J Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029619895120.
30. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, et al. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:386–9.
31. Mütter M, Schwindt W, Mesters RM, et al. Andexanet-Alfa-Associated Heparin Resistance in the Context of Hemorrhagic Stroke. *Neurocrit Care* 2022;37:372–6.
32. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, et al. Andexanet alfa versus 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of factor Xa inhibitors in intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2021;35:255–61.
33. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cukeri A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American college of cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042–67.
34. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. American Heart Association/American Stroke Association. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022;53(7):e282–361.
35. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J* 2019;4(4):294–306.
36. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 2023;27(1):80.
37. Wiegele M, Schöchl H, Haushofer A, et al. Diagnostic and therapeutic approach in adult patients with traumatic brain injury receiving oral anticoagulant therapy: an Austrian interdisciplinary consensus statement. *Crit Care* 2019;23(1):62.
38. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40(4):226-304.

ANDEKSANET ALFA: UPORABA PRI PACIENTIH Z ZNOTRAJLOBANJSKO KRVAVITVIJO

Senta Frol
Janja Pretnar Oblak

POVZETEK

Andeksanet alfa (AA) je specifičen antidot za inhibitorje faktorja Xa. Uporaba AA je indicirana pri bolnikih na rivaroksabanu ali apiksabanu, ki utrpijo znotrajlobanjsko krvavitev (ZLK). V prispevku je predstavljen algoritem obravnave bolnikov na rivaroksabanu in apiksabanu, ki utrpijo ZLK.

Ključne besede: andeksanet alfa, znotrajlobanjska krvavitev

ABSTRACT

Andexanet alfa (AA) is a specific antidote for factor Xa inhibitors. Use of AA is indicated in patients treated with rivaroxaban or apixaban who suffer intracranial haemorrhage (ICH). In the manuscript a treatment algorithm proposal for rivaroxaban and apixaban-treated patients who suffer ICH is presented.

Key words: andexanet alfa, intracranial haemorrhage

UVOD

Direktna oralna antikoagulacijska (DOAK) zdravila so zdravila prvega izbora pri bolnikih s kardioembolično ishemično možgansko kapjo (1-3). Med DOAK sodijo inhibitorji trombina (dabigatran) in inhibitorji faktorja Xa (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban). Vsi DOAK so na voljo za predpisovanje na slovenskem tržišču.

Kljub visoki učinkovitosti in varnosti DOAK pribl. 0.1 % bolnikov letno utрпи hemoragično možgansko kap oz. znotrajlobanjsko krvavitev (ZLK).

Bolnika, ki je na terapiji z DOAK in utрпи ZLK moramo obravnavati po istih smernicah kot bolnika, ki ne prejema DOAK, le način zdravljenja je odvisen od vrste DOAK.

Vsi DOAK-i imajo sedaj svoje specifične antidote. Antidot za inhibitorje faktorja Xa se imenuje andeksanet alfa (AA) (4). AA je modificirana neaktivna oblika humanega faktorja Xa

in je specifičen antidot za obrat antikoagulacijske aktivnosti tako direktnih kot indirektnih inhibitorjev faktorja Xa (4). Trenutno je uporaba AA odobrena za zdravljenje življenje-ogrožajočih ali nekontroliranih krvavitev pri bolnikih, ki prejemajo apiksaban ali rivaroksaban. AA se aplicira intravensko in sicer najprej kot bolus nato sledi kontinuirana infuzija. Odmerek AA je odvisen od vrste, odmerka inhibitorja Xa ter zadnjega zaužitja inhibitorja Xa. Nižji odmerek AA, ki se aplicira kot 400 mg bolusno ter nato v infuziji v odmerku 480 mg v času 120 minut, je priporočeni odmerek, kadar je bolnik zaužil rivaroksaban ali apiksaban pred ≥ 8 urami (ne glede na odmerek rivaroksabana ali apiksabana) ali če je bil zadnji odmerek ≤ 5 mg za apiksaban in ≤ 10 mg za rivaroksaban, neodvisno od časovnega intervala zadnjega zaužitja (5). Višji odmerek AA, ki se aplicira kot 800 mg bolusno ter nato v kontinuirani infuziji v odmerku 960 mg v času 120 minut, je indiciran zgolj, kadar je čas zadnjega zaužitja < 8 ur ali neznan ali če je bil zadnji odmerek > 5 mg za apiksaban ali > 10 mg za rivaroksaban (5). Učinkovitost in varnost zdravljenja velikih krvavitev z AA je bila preizkušana v raziskavi ANNEXA-4 (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of F Xa Inhibitors) (4). V raziskavi je bilo vključenih 352 bolnikov, med katerimi je imelo 227 bolnikov ZLK (4). V raziskavi so ugotovili dobro hemostatsko učinkovitost, saj je le 20 % bolnikov razvilo signifikantno povečanje volumna ZLK (4). Umrljivost znotraj 30 dni po aplikaciji AA je bila pri bolnikih z ZLK 14 % (4). Ugotovljena umrljivost je veliko nižja v primerjavi z umrljivostjo pri bolnikih z ZLK na DOAK brez zdravljenja s specifičnimi antidoti. So pa v raziskavi ANNEXA-4 ugotavljali, da je 10 % bolnikov utrpelo trombotični dogodek znotraj 30 dni (ishemična možganska kap, prehodni možgansko-žilni dogodek, miokardni infarkt, pljučna embolija, globoka venska tromboza) (4). V randomizirani raziskavi ANNEXA-I so preučevali učinkovitost in varnost uporabe AA pri bolnikih z ZLK v primerjavi s standardno terapijo zdravljenja. V skupini, ki je prejela standardno terapijo zdravljenja je bilo 86,9% bolnikov zdravljenih z aplikacijo koncentrata protrombinskega kompleksa (KPK). V ANNEXA-I je bilo vključenih tudi 10% bolnikov, ki so bili zdravljeni z edoksabanom. Zaradi potrditve pričakovane hemostatske učinkovitosti AA so raziskavo predčasno prekinili. Publikacije ANNEXA-I zaenkrat še ni. Glede na to, da so v ANNEXA-I raziskavi vključeni tudi bolniki, zdravljeni z edoksabanom, bomo s tem pridobili tudi zelo pričakovane podatke o učinkovitosti in varnosti uporabe AA pri bolnikih, zdravljenih z edoksabanom, ki utrpijo ZLK. V tem delu je potrebno tudi zapisati, da AA zaenkrat še ni odobren način zdravljenja pred nevrokirurškimi posegi.

V Sloveniji je AA že registrirano zdravilo in pričakujemo, da bo dostopno na našem tržišču v kratkem.

BOLNIKI NA RIVAROKSABANU ALI APIKSABANU, KI UTRPIJO HEMORAGIČNO MOŽGANSKO KAP

European Stroke Organization (ESO) (6) in European Heart Rhythm Association (EHRA) (7) smernice svetujejo uporabo AA pri bolnikih zdravljenih z rivaroksabanom ali apiksabanom, ki so utrpeli življenje-ogrožajočo ali nekontrolirano krvavitev, in so zaužili rivaroksaban ali apiksaban manj kot 48 ur pred morebitno aplikacijo AA.

PREDLOG OBRAVNAVE (SOP) BOLNIKOV, KI SO NA RIVAROKSABANU ALI APIKSABANU UTRPIJO AKUTNO MOŽGANSKO KAP

V nedavno objavljenem preglednem članku o izkušnjah z AA v vsakodnevni klinični praksi je bila na podlagi analize vseh objavljenih primerov, kohort, raziskav, preglednih člankov ter smernic uporabe AA pri bolnikih z ZLK do 18.1.2023 (8) ocenjena varnost in učinkovitost uporabe AA. Izhod zdravljenja je bil ocenjen z učinkovitostjo hemostaze, znotrajbolnišnično umrljivostjo in ugotavljanjem pogostosti trombotičnih dogodkov (možganska kap, globoka venska tromboza, miokardni infarkt, pljučna embolija). Po natančnem pregledu vse literature je bilo identificiranih 337 člankov, od teh je bilo vključenih v sistematični pregled 74. Identificiranih je bilo 283 bolnikov, katere so objavili v literaturi in so bili zdravljeni z AA ob utrpeli ZLK. Šest raziskav je vključevalo individualne podatke 28 bolnikov z ZLK, 234 bolnikov pa so opisali v 13-ih serijah bolnikov. Odlična in dobra hemostatska učinkovitost je bila dosežena pri 167 bolnikih od 240 bolnikov v seriji bolnikov (69.6 %) ter pri 16 od 21 bolnikov opisanih v posameznih prikazih bolnikov (76.2 %). Osemindvajset od 216 bolnikov (13.0 %) v opisu kohort ter 3 od 11 bolnikov (27.3 %) je utrpelo trombotični dogodek. Sedeminštirideset od 175 bolnikov (26.9 %) v kohorti bolnikov in 11 od 28 bolnikov (39.3 %) med posameznimi opisi primerov, jih je umrlo v bolnišnici.

Pri bolnikih, ki so zdravljeni z rivaroksabanom ali apiksabanom in utrpijo akutno nevrološko simptomatiko, je protokol obravnave isti kot pri bolnikih, ki ne prejema antikoagulacijske terapije. Pri bolnikih, ki utrpijo ZLK je indicirano akutno zniževanje krvnega tlaka pod 140 mmHg sistoličnega krvnega tlaka, uvedba analgetične terapije ter obrat antikoagulacijske aktivnosti, če bolnik prejema antikoagulacijsko zdravilo za normalizacijo hemostaze.

V urgentni ambulanti je potreben odvzem krvi, ki poleg osnovnega nabora laboratorijskih preiskav vsebuje še določitev nivoja antiXa specifičnega za določen inhibitor faktorja Xa, ter ledvično funkcijo (oGF).

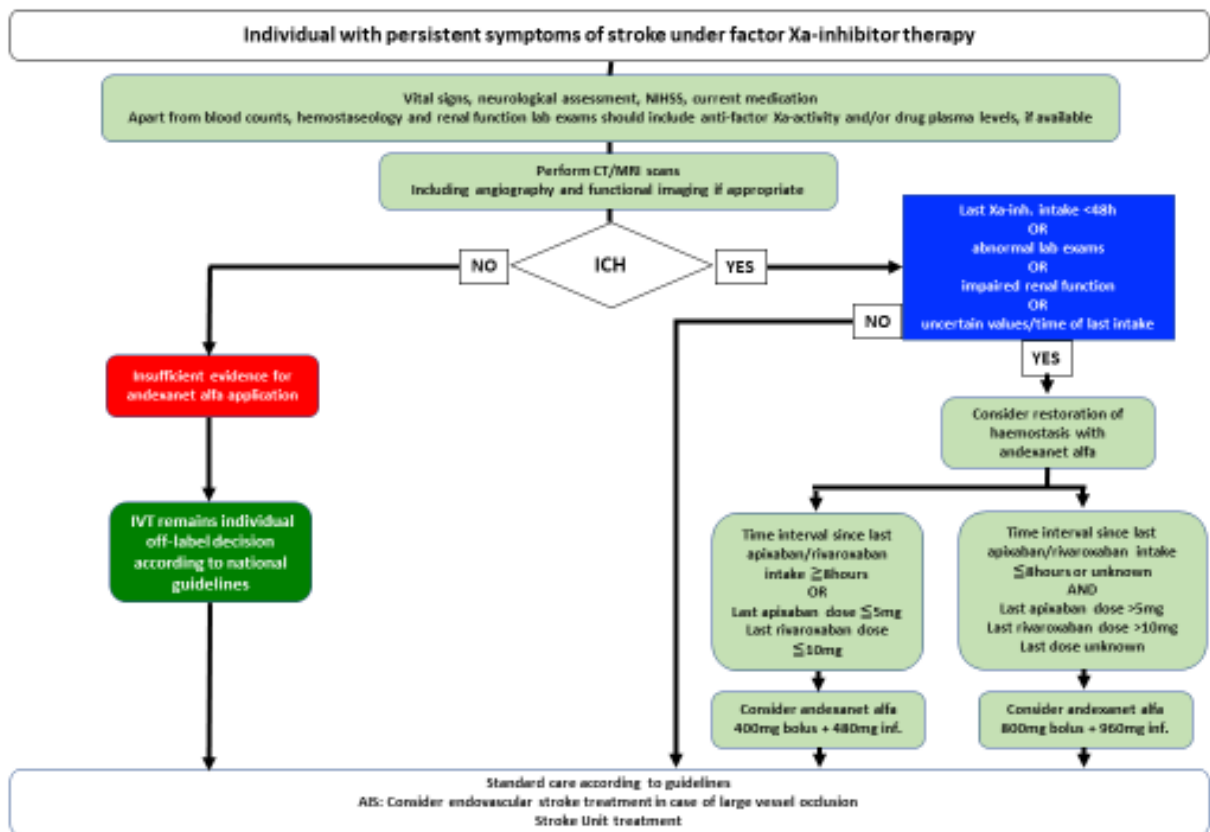
Predlagan algoritem zdravljenja (standardni operativni postopek, SOP):

Če je od zadnjega odmerka rivaroksabana ali apiksabana minilo manj kot 48 ur, ali če nimamo podatka, kdaj je bolnik zadnjič vzel rivaroksaban ali apiksaban ali če so testi koagulacije patološki (torej povišane vrednosti antiXa specifičen za rivaroksaban ali antiXa specifičen za apiksaban), je svetovana intravenska aplikacija AA. Odmerek AA je odvisen od vrste, odmerka inhibitorja Xa ter časa zadnjega zaužitja inhibitorja Xa. Nižji odmerek AA, ki se aplicira kot 400 mg bolusa ter nato v infuziji v odmerku 480 mg v času 120 minut, je priporočeni odmerek, kadar je bolnik zaužil rivaroksaban ali apiksaban pred ≥ 8 urami (ne glede na odmerek rivaroksabana ali apiksabana) ali če je bil zadnji odmerek ≤ 5 mg za apiksaban in ≤ 10 mg za rivaroksaban, neodvisno od časovnega intervala zadnjega zaužitja. Višji odmerek AA, ki se aplicira kot 800 mg bolusa ter nato v kontinuirani infuziji v odmerku 960 mg v času 120 minut, je indiciran zgolj, kadar je čas zadnjega zaužitja < 8 ur ali neznan ali če je bil zadnji odmerek > 5 mg za apiksaban ali > 10 mg za rivaroksaban. Vse bolnike, katerim se aplicira AA je potrebno sprejeti v Enoto za možgansko kap (EMK).

Glede na lokacijo ZLK je potrebna tudi konzultacija nevrokirurga glede ev. kirurške evakuacije. Pri bolnikih s subarahnoidalno krvavitvijo (SAK), kjer dokažemo anevrizmo, je potrebna izključitev anevrizme (endovaskularni ali nevrokirurški način zdravljenja). Planiran kirurški poseg je kontraindikacija za uporabo AA.

Glede na dejstvo, da dokončnega članka raziskave ANNEXA-I še ni na voljo, smo skupaj s prof. Kermerjem objavili »current opinion« o uporabi AA pri bolnikih z ZLK v reviji CNS Drugs (9). V prispevku smo izpostavili še vedno ne-odgovorjena vprašanja glede uporabe AA pri bolnikih z ZLK: uporaba AA pred nevrokirurškimi operacijami, uporaba pri bolnikih, ki so razvili akutno nevrološko simptomatiko ob utrpeli ZLK več kot 6 ur pred prihodom v urgentno ambulanto ter o souporabi koncentrata protrombinskega kompleksa in AA.

Kadar AA ni na voljo, se lahko poslužujemo uporabe koncentrata protrombinskega kompleksa, ki je kot druga izbira zdravljenja priporočeno zdravljenje ZLK pri bolnikih na inhibitorjih faktorja Xa tudi v ESO smernicah (6).



Slika 1: SOP obravnave bolnikov na rivaroksabanu ali apiksabanu, ki utrpijo ZLK

SKLEPNE MISLI, SPOROČILO ZA DOMOV

Število bolnikov, zdravljenih z inhibitorji faktorja Xa strmo narašča. Kljub visoki učinkovitosti in varnosti inhibitorjev faktorja Xa zelo nizek odstotek bolnikov utрпи ZLK.

Zaenkrat je uporaba AA kot specifičnega antidota za inhibitorje faktorja Xa indicirana zgolj za zdravljenje bolnikov na rivaroksabanu ali apiksabanu, ki utrpijo ZLK. V Sloveniji je AA že registrirano zdravilo in pričakujemo, da bo dostopno na našem tržišču v kratkem.

Bolnika, ki je na terapiji z apiksabanom in rivaroksabanom in utрпи ZLK, moramo obravnavati po istih smernicah kot bolnika, ki ne prejema DOAK, le način normalizacije hemostaze je odvisen od vrste DOAK.

V prispevku je predstavljen SOP obravnave bolnika na apiksabanu in rivaroksabanu, ki utрпи ZLK in je v pomoč vsem zdravnikom, ki se v urgentni ambulanti srečujejo s temi bolniki.

LITERATURA

1. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361:1200-1202.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
4. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, *et al.*; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380(14):1326-1335.
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf
6. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, *et al.* European Stroke Organisation guideline on reversal of oral anticoagulants in acute intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2019;4(4):294–306.
7. Steffel J, Verhame P, Potpara T, *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018:1330-1393.
8. Frol S, Oblak JP, Šabovič M, Kermer P. Andexanet Alfa to Reverse the Effect of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *CNS Drugs.* 2023;37(6):477-487.
9. Frol S, Pretnar Oblak J, Šabovič M, Kermer P. Andexanet alfa: what we have learned from clinical trials and real-world data. *CNS Drugs.* 2024

REMIMAZOLAM: PRIHODNOST SEDACIJE?

Anton Jošt

POVZETEK

Remimazolam (CNS7056) spada med novejša ultrakratkodelujoča benzodiazepine. Razvili so ga kot "mehko zdravilo" (angl. 'soft drug') z ugodnejšim sedativnim in manj stranskimi učinki, kot jih imajo obstoječa zdravila. Estrska skupina v remimazolamu se lahko hitro hidrolizira z nespecifičnimi esterazami, kar pripomore k hitri deaktivaciji spojine. Posledica tega je edinstven in zelo ugoden farmakološki profil s hitrim začetkom in prenehanjem delovanja ter predvidljivim trajanjem učinka. Kot pri sorodnih zdravilih, je tudi tu možna uporaba antagonistov benzodiazepinov flumazenila.

Za farmakokinetiko in farmakodinamiko remimazolama so odločilni visok očistek plazme, majhen volumen distribucije, kratek razpolovni čas eliminacije, kratek razpolovni čas ne glede na dolžino infuzije (angl. context-sensitive half-time) in hiter začetek ter konec delovanja. Remimazolam ima tudi izredno ugoden varnostni profil, s precej manjšim tveganjem za kardiorespiratorno depresijo, pa tudi bolečino pri vbrizgavanju, zaradi česar je lahko primeren sedativ za številne klinične namene.

Preliminarne klinične raziskave kažejo, da se remimazolam dobro obnese pri proceduralni sedaciji, pa tudi pri indukciji in vzdrževanju splošne anestezije. Zaenkrat pri nas remifentanil še ni v široki uporabi zaradi omejenih izkušenj. V bodoče bo potrebnih več raziskav, ki bodo bolj predstavile koristnost uporabe remimazolama, eventualne zaplete, vpliv odmerjanja na zbujanje, karakteristike sprememb v EEG in nenazadnje tudi stroškovno upravičenost (farmakoekonomiko) za določene namene.

Ključne besede: remimazolam, farmakologija, proceduralna sedacija, anestezija, benzodiazepini

ABSTRACT

Remimazolam (CNS7056), a new ultra-short-acting benzodiazepine, has been developed as a 'soft drug' to offer a more desirable sedative effect than existing medications. The esterase linkage in remimazolam allows for quick hydrolysis, leading to the deactivation of metabolites by non-specific tissue esterase. This results in a unique and beneficial pharmacological profile, including a fast onset and cessation of sedation and a predictable

duration of action. Like other benzodiazepines, the sedative effects of remimazolam can be reversed with flumazenil.

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam are marked by high clearance, a small steady-state volume of distribution, a short elimination half-life, a short context-sensitive half-life, and a quick onset and recovery. Furthermore, remimazolam has a superior safety profile, with a low risk of cardiorespiratory depression and injection pain, making it a preferred hypnotic agent in various clinical scenarios.

Preliminary clinical studies indicate that remimazolam is well-tolerated and effective for procedural sedation and for the induction and maintenance of general anesthesia. However, the clinical application of remimazolam has so far been rather limited. Therefore, additional studies on its recovery issues or postoperative complications, the characteristics of electroencephalogram changes, and cost-benefit analyses are needed to promote its widespread use.

Keywords: remimazolam, pharmacology, procedural sedation, anesthesia, benzodiazepines

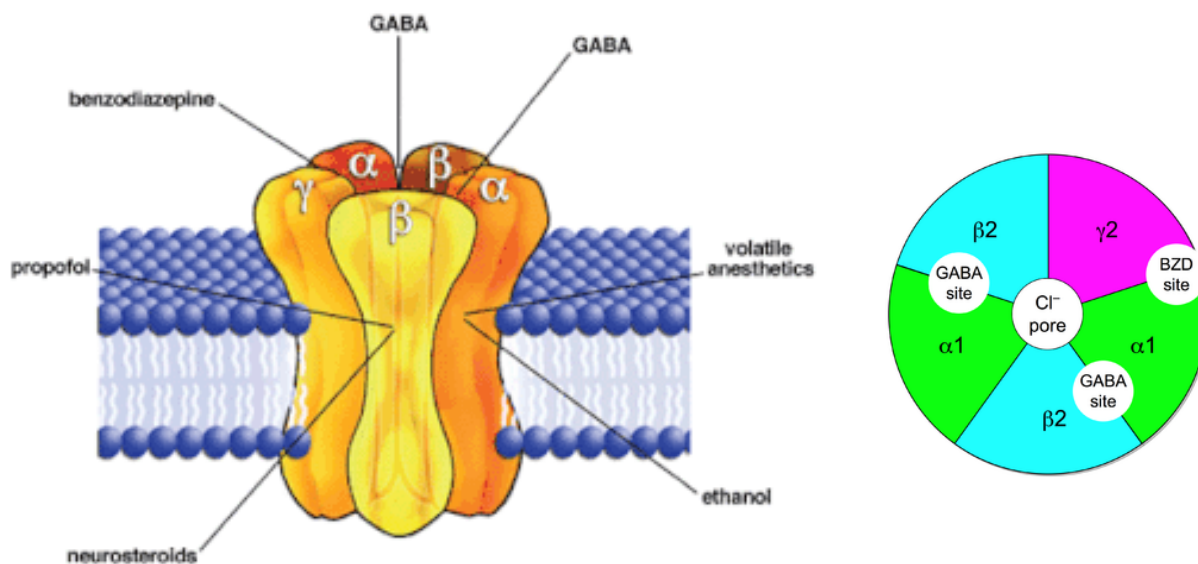
UVOD

Farmakološke lastnosti

Remimazolam spada v družino benzoiazepinov. Kot substanca CNS7056 je bil sintetiziran že proti koncu prejšnjega tisočletja, prva predklinična testiranja pa so se začela po letu 2007, ko je patent za zdravilo odkupila nemška farmacevtska družba Paion, ki ga pod imenom *ByFavo*[®] trži še danes (1).

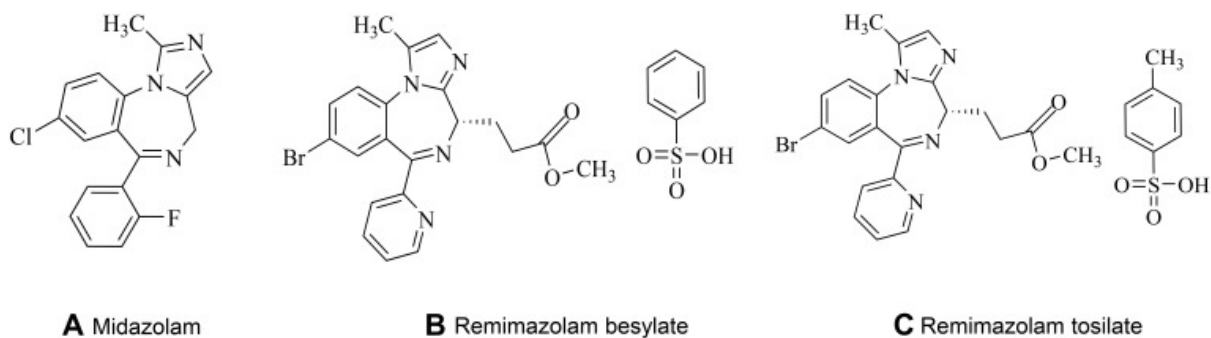
Kot vsi benzodiazepini, se remimazolam z veliko afiniteto veže na benzodiazepinska mesta gama-amino-maslenokislinskih receptorjev tipa A [$GABA_A$], kjer preko mehanizma pozitivne alosterične modifikacije vpliva na prepustnost ionskega kanalčka za Cl^- ione, kar na postsinaptični membrani zniža mirovni potencial in zmanjša vzdražnost osrednjega živčnega sistema (OŽS). Receptorji so prisotni povsod v OŽS, najpogostejši je pentamer s petimi podenotami ($\alpha_2\beta_2\gamma$). Zaradi večjega števila posameznih podenot je možnih veliko kombinacij takšnih receptorskih pentamerov, od katerih pa nimajo vsi vezavna mesta za benzodiazepine, ki je med (nekaterimi) α in γ podenotami. Receptorji se nahajajo tudi v mnogih tkivih in endokrinih žlezah (2).

Snovi, ki se vežejo na receptor, izkazujejo različne učinke. Tipično so to: anksiolitični, antikonvulzivni, amnestični, sedativni, hipnotični, evforični, pri nekaterih spojinah pa tudi halucinogeni in učinek relaksacije (2).

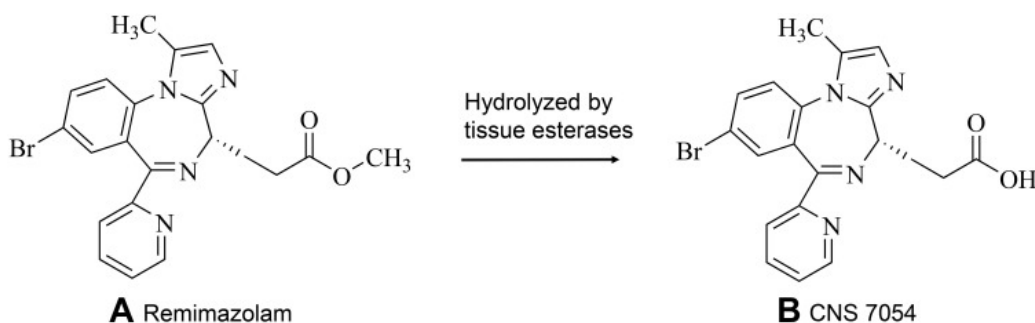


Slika 1. Shematski prikaz GABA_A receptorja in vezavnih mest za nekatere od možnih ligandov, med katerimi so številni anestetiki, neuropeptidi in tudi alkohol (2).

Novi tip ultrakratkodelujočega sedativa/anestetika so sintetizirali z dodajanjem stranske karboksilestrske skupine v kemijsko strukturo midazolama (Slika 2). Esteraze v organizmu (predvsem jetna CES-1) to estrsko skupino hitro razgradijo v neaktivni metabolit CNS7054, ki ima vsaj 300-krat manjšo afiniteto vezave na receptor od remimazolama, kar je odločilnega pomena za njegovo (ugodno) farmakokinetiko (Slika 3). S tem se tudi ne vpleta v metabolne procese v ledvicah in jetrih. Razen pri zelo hudi jetrni okvari (hudo pomanjkanje jetrne karboksilesteraze) prilagajanje odmerkov zdravila ni potrebno (1,3). CNS7054 se nato v majhnem obsegu presnavlja s hidrosilicijo in glukuronidacijo.



Slika 2. Kemijska struktura midazolama (A) in soli remimazolam besilata (B) ter remimazolam tosilata © (1).



Slika 3. Razgradnja remimazolama v praktično neaktiven metabolit CNS7054 (1).

Remimazolam je namenjen za intravensko dajanje. Preko GIT se sicer dobro resorbira, vendar je razpoložljivost zdravila slaba zaradi znatnega metabolizma prvega prehoda. Kot alternativa se nakazuje nazalna aplikacija pri otrocih. Povprečni porazdelitveni razpolovni čas ($t_{1/2\alpha}$) remimazolama je 0,5 do 2 min. Volumen njegove porazdelitve (V_D) je 0,9 l/kg. Remimazolam in njegov glavni presnovek (CNS7054) se v ~90 % vežeta na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin.

Raziskave in vitro niso pokazale, da bi remimazolam ali CNS7054 zavirala izoencime citokroma P450 *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP2B6* in *CYP2C8*. Pri človeku ni indukcije glavnih inducibilnih izoencimov P450 *1A2*, *2B6* in *3A4*. Raziskave in vitro niso pokazale klinično pomembnega vpliva zaviralcev in substratov encima CES na presnovo remimazolama. Remimazolam ni bil pomemben substrat skupine prenašalcev zdravil pri človeku (OATP1B1, OATP1B3, BCRP in MDR1 (P-glikoprotein)). Enako velja

tudi za CNS7054, ki so ga testirali za MRP2-4. Nasprotno je bilo ugotovljeno, da je CNS7054 substrat prenašalcev MDR1 in BCRP. Pri remimazolamu in CNS7054 niso opazili pomembnega zaviranja ali pa sploh niso opazili zaviranja prenašalcev zdravil OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ali MDR1 pri človeku.

Povprečni razpolovni čas izločanja remimazolama ($t_{1/2\beta}$) je od 7 do 11 minut. Očistek plazme je visok (68 ± 12 l/h) in ni povezan s telesno maso. Pri zdravih preskušancih se vsaj 80 % odmerka remimazolama izloči z urinom v obliki CNS7054 v 24 urah. V urinu so zaznali samo sledi ($< 0,1$ %) nespremenjenega remimazolama.

Razmerje med odmerkom remimazolama in največjo koncentracijo remimazolama v plazmi (C_{\max}) ter skupno izpostavitvijo ($AUC_{0-\infty}$) pri človeških prostovoljcih kaže na od odmerka odvisno razmerje v razponu odmerkov 0,01–0,5 mg/kg.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki - Starost nima pomembnega učinka na farmakokinetiko remimazolama, ki se daje za proceduralno sedacijo.

Ledvična okvara - Pri bolnikih z blago ledvično odpovedjo do končne ledvične odpovedi, ki ne potrebujejo dialize (vključno z bolniki z vrednostjo GFR < 15 ml/min), se farmakokinetika remimazolama ni spremenila.

Jetrna okvara - Huda okvara delovanja jeter je povzročila zmanjšanje očistka in posledično podaljšano okrevanje po sedaciji.

Farmakodinamične interakcije med zdravili

Sočasna uporaba remimazolama z opioidi in snovmi, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, vključno z alkoholom, bo verjetno povzročila povečano sedacijo in kardiorespiratorno depresijo.

Primeri vključujejo derivate opiatov (ki se uporabljajo kot analgetiki, antitusiki ali substitucijska terapija), antipsihotike, druge benzodiazepine (ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali uspavala), barbiturate, propofol, ketamin, etomidat; sedativne antidepressive, H1-antihistaminike in zdravila proti hipertenziji, ki delujejo na osrednje živčevje.

Sočasna uporaba remimazolama in opioidov lahko povzroči globoko sedacijo in respiratorno depresijo. Pri bolnikih je treba spremljati morebitne znake respiratorne depresije in globino sedacije. Uživanju alkohola se je treba izogibati 24 ur pred uporabo remimazolama, ker lahko znatno okrepi sedativni učinek remimazolama (3).

PRIMERI UPORABE IN ODMERJANJA ZDRAVILA

Proceduralna sedacija

Remimazolam je registriran za uporabo pri starejših od 18 let. Zdravilo je v obliki praška, ki ga je potrebno redčiti s fiziološko raztopino, v vialah po 20 oz. 50 mg. Tipične razredčitve naj bi po navodilih proizvajalca bile 2,5 mg/ml oz. 1 mg/ml. Priporočeno shemo za omerjanje glede na starost, oceno po ASA ter težo pacienta prikazuje Preglednica 1 (3).

Preglednica 1: Smernice za odmerjanje za odrasle*

	Odrasli, stari < 65 let	Starejši bolniki, stari ≥ 65 let in/ali z oceno ASA-PS# III–IV in/ali telesno maso < 50 kg
Proceduralna sedacija z opioidom**	<u>Indukcija</u> Dajanje opioida* Počakajte 1–2 min Začetni odmerek: Injiciranje: 5 mg (2 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti <u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 2,5 mg (1 ml) v 15 sekundah Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 33 mg.	<u>Indukcija</u> Dajanje opioida* Počakajte 1–2 min Začetni odmerek: Injiciranje: 2,5–5 mg (1–2 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti <u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) v 15 sekundah Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 17,5 mg.
Proceduralna sedacija brez opioida	<u>Indukcija</u> Injiciranje: 7 mg (2,8 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti <u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 2,5 mg (1 ml) v 15 sekundah Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 33 mg.	<u>Indukcija</u> Injiciranje: 2,5–5 mg (1–2 ml) v 1 minuti Počakajte 2 minuti <u>Vzdrževanje/titracija</u> Injiciranje: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) v 15 sekundah Največji skupni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 17,5 mg.

* Za uporabo pri bolnikih, ki sočasno jemljejo opioide, snovi, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, alkohol ali benzodiazepine, glejte poglavje 4.4.

Slika 1: Preglednica priporočenega odmerjanja remimazolama (3).

Naše izkušnje kažejo, da je predlagana shema v večini primerov nezadostna za sedacijo zlasti pri posegih, ki so bolj boleči oz. dražeči. V glavnem smo se posluževali nekoliko višjih odmerkov od priporočenih, pa tudi čas injiciranja smo praviloma skrajšali. Imamo nekaj izkušenj z gastro- in kolonoskopijami, kjer sedacije navadno niso tako globoke in zahtevne, saj so operaterji navajeni delati v pogojih, ko pacienti ne spijo oz. so le blago sedirani. Drugače je npr. pri bronhoskopiji, kjer smo pri bolj vitalnih preiskovancih s pridom uporabljali uravnoteženo kombinacijo remimazolama s propofolom, pri čemer smo količino slednjega

uspeli zmanjšati za okoli 50 % glede na primere, kjer smo uporabljali samo propofol, kar je praviloma tudi zmanjšalo incidenco kardiocirkulatornih in respiratornih zapletov. Vsekakor je potrebno odmerjanje individualno vseskozi prilagajati in skrbno spremljati stanje pacienta in fazo posega.

Zanimiv primer je sedacija za DISE (angl. Drug Induced Sleep Endoscopy, DISE), ki jo izvajamo pri pacientih z obstruktivno apnejo v spanju. Nekajminutna preiskava, kjer s tankim endoskopom, uvedenim skozi nos, specialist ORL gleda anatomske razmere in dinamiko strukturnih sprememb v žrelnem prostoru v stanju, ki bi naj bilo najbližje normalnemu spanju. Praktično nobeno zdravilo (benzodiazepini, opiat, deksmedetomidin, propofol, barbiturati) ni idealno, saj v zadostnih odmerkih poleg sedacije/hipnoze povzročajo tudi zmanjšanje tonusa mišic v tem področju, centralno apnejo in nenazadnje anestezijo. Po drugi strani pa je že prisotnost endoskopa zelo močan dražilni dejavnik, ki onemogoča normalno spanje, povzroča kihanje, napenjanje, premikanje in zbujanje pacienta. Uporabljamo osnovni anestezijski monitoring in BIS pri vsakem pacientu, da dosežemo željeno globino sedacije. To nam daje dober vpogled in bogati naše izkušnje pri uporabi sedativov. Izkazalo se je, da samo z uporabo remimazolama razmeroma težko dosežemo ciljni BIS (60 - 70), problem pa je tudi prej omenjeno draženje z endoskopom, čeprav pacienti na videz dobro spiyo. Tako sedaj osebno največkrat uporabljam remimazolam kot premedikacijo/indukcijo v počasnem odmerku cca. 0,1 mg/kg, nato pa propofol v manjših bolusih npr. 20 do 30 mg iv pred uvajanjem endoskopa in za vzdrževanje. Po potrebi dodajam tudi remimazolam po 2 - 3 mg, kadar so potrebe po propofolu prevelike oz. traja poseg dalj časa. Prav pri teh posegih opažam izjemno individualno variabilnost odziva na vse uporabljene hipnotične agense.

Premedikacija

Remimazolam se zdi zelo uporaben kot intravensko pomirjevalo v operacijski sobi med pripravo pacienta oz. neposredno pred indukcijo v splošno anestezijo, še posebej pri krajših operativnih posegih, kjer pacient ni dobil premedikacije pred odhodom z oddelka. Naše izkušnje kažejo, da smo lahko v kratkem času dosegli dobro premedikacijo - sedacijo in celo hipnozo, s čimer smo lahko uporabili precej manjše odmerke propofola pred splošno anestezijo (intubacija, uporaba laringealne maske). V primerih, ko je šlo za zelo kritične in nestabilne paciente, se nam je ta praksa dobro obrestovala.

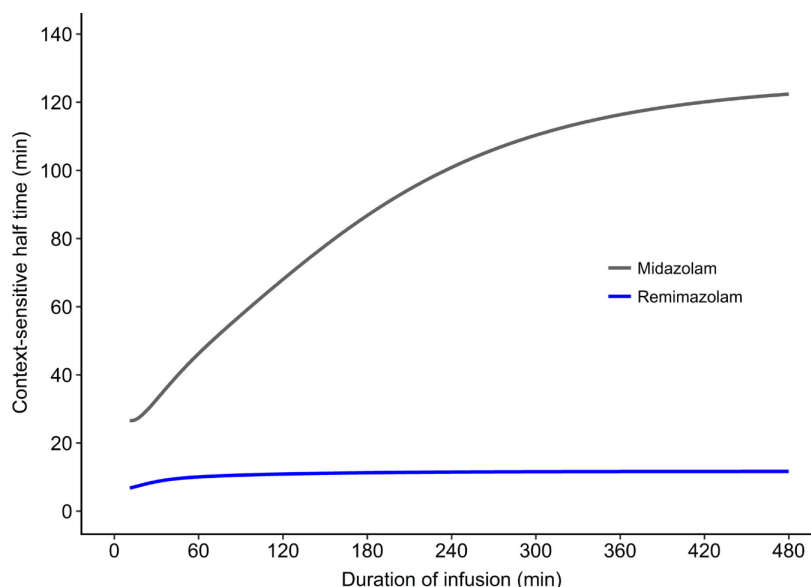
Ker je namenjen odraslim nad 18 let, za premedikacijo otrok (še) ni primeren. Omenjajo se možnosti nazalne aplikacije, vendar le-ta še ni v širši klinični uporabi. Zaradi možne depresije dihanja, se rutinsko dajanje na oddelku brez strogega nadzora odsvetuje.

Remimazolam za splošno anestezijo

Uporaba remimazolama je odprla nove možnosti za benzodiazepine kot hipnotično komponento intravenske splošne anestezije - TIVA. V raziskavi so ga primerjali s propofolom in pokazali, da je bil enako učinkovit glede potrebe po dodatnih sedativih, zavedanju med anestezijo in premikanju med operacijo. Za propofol so uporabljali naslednjo shemo: med indukcijo 2,0 - 2,5 mg/kg/h, za vzdrževanje 4 - 10 mg/kg/h, remimazolam pa v dveh skupinah med indukcijo 6 in 12 mg/kg/h, nato pa 1 mg/kg/h za vzdrževanje. Čas pri indukciji do izgube zavesti je bil pri propofolu najkrajši (79 s), pri remimazolamu pa 102 s v prvi skupini oz. 87 s v drugi skupini. Prav tako je bilo zbujanje pri propofolu hitrejše (13 min) v primerjavi z remimazolamom (19 min) v obeh skupinah (4). Pomembna razlika pa je bila tudi v varnostnem profilu. Med uporabo remimazolama je bilo zabeleženo skoraj dvakrat manj hipotenzivnih reakcij, manj bradikardij in manj uporabe vazopresorjev.

Remimazolam za sedacijo v enotah intenzivne terapije

Ker so pacienti v enotah intenzivne terapije kritično bolni in lahko imajo odpoved večih organov (jetra ali ledvica), bi bilo idealno zdravilo v takih primerih kratkodelujoče sredstvo z metabolizmom, ki je neodvisen od jeter ali ledvic. V tem pogledu bi lahko bil remimazolam obetavno zdravilo za dolgotrajno sedacijo pri pacientih v enoti intenzivne terapije zaradi svojih ugodnih farmakokinetičnih lastnosti, ki so skoraj neodvisne od delovanja teh organov, minimalnega kopičenja zdravila v telesu, neaktivnega metabolita in posledično hitrega in predvidljivega prenehanja sedativnega učinka, poleg tega pa je na voljo tudi učinkovit antidot (5). Raziskava, kjer so preučevali dolgotrajnejše infuzije remimazolama na prostovoljcih, je pokazala, da je razpolovni čas koncentracije remimazolama v plazmi kratek in dokaj stabilen ne glede na dolžino infuzije (angl. context-sensitive half-time). Primerjavo z midazolamom vidimo na Sliki 4 (6).



Slika 4. Razpolovni čas koncentracije remimazolama v plazmi glede na trajanje infuzije v primerjavi z midazolamom (6).

Objavljenih je že kar nekaj manjših kliničnih raziskav, ki v glavnem potrjujejo, da je sedacija z remimazolamom vsaj tako učinkovita kot s primerljivimi zdravili, nakazuje pa se tudi bolj ugoden varnostni profil. Uporabljeni odmerki se gibljejo okoli 0,2 mg/kg/h (7, 8), titrirano glede na individualne potrebe oz. oceno sedacije po standardnih točkovnikih (npr. RASS - Richmond agitation and sedation scale). Yao s sod. je v opravil tudi stroškovno primerjavo skupin pacientov, ki so bili sedirani z remimazolamom, v primerjavi z ostalimi. Stroški same sedacije so sicer bili bistveno višji (za 66 %), medtem ko je bilo zdravljenje v enoti inetnzivne terapije in celokupno bolnišnično zdravljenje v povprečju celo cenejše, vendar razliki nista bili statistično značilni (8).

ZAKLJUČEK

Remimazolam je obetavno zdravilo za različna področja uporabe. Glede na svoje farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti združuje dobre strani anesteziologom dobro poznanega midazolama, remifentanila in tudi propofola, katere lahko v določenih primerih uspešno zamenjuje oz. dopolnjuje. Poleg večjih kliničnih raziskav, ki bodo bolje pokazale prednosti in smotrnost uporabe zdravila za različne namene, pa bo vsekakor na prvem mestu gotovo ostala dobra klinična presoja in individualno prilagajanje odmerjanja na podlagi lastnih izkušenj in ustreznega monitoringa za doseganje zastavljenih terapevtskih ciljev.

LITERATURA

1. Hu Q, Liu X, Wen C, Li D, Lei X. Remimazolam: An Updated Review of a New Sedative and Anaesthetic. *Drug Des Devel Ther.* 2022 Nov 15;16:3957-3974.
2. https://en.wikipedia.org/wiki/GABAA_receptor, dostop 3. 4. 2024
3. Byfavo 20 mg prašek za raztopino za injiciranje. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/byfavo-epar-product-information_sl.pdf, dostop 12. 4. 2024
4. Doi M, Morita K, Takeda J, Sakamoto A, Yamakage M, Suzuki T. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth.* 2020;34:543–53.
5. Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2022;17(1):1.
6. Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jelezcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2020; 132:636–651.
7. Choi HR, Song IA. Review of remimazolam and sedatives in the intensive care unit. *Acute Crit Care.* 2022 May;37(2):151-158.
8. Yao Z, Liao Z, Li G, Wang L, Zhan L, Xia W. Remimazolam tosylate's long-term sedative properties in ICU patients on mechanical ventilation: effectiveness and safety. *Eur J Med Res.* 2023 Oct 21;28(1):452.

ANGIOTENZIN II – KLINIČNO SMISELNA UPORABA TER PREGLED NAJNOVEJŠE LITERATURE

Andreja Möller Petrun

POVZETEK

V zadnjih nekaj letih je angiotenzin II doživel renesanso. Gre za edinstven vazopresor, ki ima poleg direktnega učinka na gladko mišičje žilja tudi številne druge učinke v telesu. Trenutni podatki iz literature so v prid njegovi uporabi pri vazoplegičnem, pa tudi kardiogenem šoku pri bolnikih, ki niso odzivni na kateholamine in vazopresin. Zaradi relativnega pomanjkanja podatkov še vedno ni čisto jasno, kdaj je optimalni čas za začetek infuzije zdravila. Raziskave, ki potekajo in tudi tiste, ki so v načrtu, bodo dale odgovor na to vprašanje ter tudi razjasnile določene pomisleke glede varnosti zdravila. Trenutno je največja prepreka za širšo uporabo zdravila njegova zelo visoka cena. V prispevku so opisani fiziološki in patofiziološki učinki angiotenzina II, njegova farmakologija ter znanstveni pregled najnovejše literature na področju klinične uporabe zdravila.

Ključne besede: angiotenzin II, vazoplegija, septični šok, imunomodulacija, tromboza

ABSTRACT

In the last few years, angiotensin II had a revival. It is an unique vasopressor having an impact of many processes in the body beside vasoconstriction. Current data support its use in vasoplegic and cardiogenic shock states in patients resistant to catecholamines and vasopressin. Due to relative paucity of data, it is still not clear what is the optimal timing to start with the drug. The ongoing and planned studies will give answers to this question and bring more clear data about its safety concerns. At the moment, the very high costs of the drug is preventing its wider use. In this article a review of its physiological and pathophysiological effects is given, its pharmacology is described and a state of the art scientific review of the current literature is presented.

Keywords: angiotensin II, vasoplegia, septic shock, immunomodulation, thrombosis

UVOD

Šok je življenje ogrožujoče stanje, ki povzroča nezadostno dostavo kisika in hranil tkivom ter tako vodi v večorgansko popuščanje, odpoved ali celo smrt (1). Septični šok je najpogostejša vrsta šoka pri kritično bolnih ne glede na populacijo bolnikov, ki se zdravijo v posamezni enoti intenzivne terapije. Za zdravljenje sepse in septičnega šoka obstajajo smernice, ki temeljijo na velikih randomiziranih raziskavah (2). V splošnem je ena od glavnih težav večine smernic, da veljajo za neko povprečno populacijo, za posameznika z vsemi svojimi genetskimi ter drugimi posebnostmi pa pogosto ne. V enoti perioperativne intenzivne terapije se srečujemo tudi s hemoragičnim, kardiogenim šokom ali vazoplegijo, povezano s sistemskim vnetnim odgovorom po velikih operativnih posegih, še posebej po operacijah na srcu z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka. Za obravnavo teh vrst šokovnih stanj so priporočila manj jasna. V literaturi je vse več podatkov o tem, da je potrebno medicinske postopke ter metode zdravljenja prilagoditi posameznikovim značilnostim do mere, kot jih poznamo - govorimo o tako imenovani personalizaciji medicine (1,3).

Angiotenzin II (ATII) je vazopresor, ki je dober primer personalizacije zdravljenja šokovnega stanja, saj nekateri bolniki na zdravljenje z angiotenzinom odgovorijo ugodno, drugi pa ne. V nadaljevanju so opisani trenutno poznani fiziološki ter patofiziološki učinki ATII, njegove osnovne farmakološke značilnosti ter pregled najnovejše literature na področju klinične uporabe ATII.

SISTEM RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON (RAAS)

V zadnjih letih je vse bolj jasno, da je sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) bistveno bolj kompleksen ter odvisen od številnih endogenih ter eksogenih dejavnikov, kot je opisano v klasičnih učbenikih fiziologije (4,5). Sistem renin-angiotenzin (RAS) igra pomembno vlogo na endokrini, parakrini ter intrakrini ravni (4,6). Poznamo klasični in neklasični RAS, ki sta dva nasprotujoča si sistema in omogočata ravnovesje v zdravem organizmu (7). Zainteresirani bodo natančen opis obeh sistemov našli v dveh preglednih člankov Bitker in sod. ter Garcia in sod.(4,5). Pri klasičnem RAS ključno vlogo igrata angiotenzin konvertaza (angl. angiotensin-converting enzyme - ACE) ter angiotenzin II (ATII). Pri neklasičnem RAS pa angiotenzin konvertaza 2 (ACE2) ter angiotenzin (1-7) (4). ACE2 je tudi povezana z vstopanjem virusa SarsCov2 v pnevmocite in intestinalne celice ter igra pomembno vlogo pri akutnem distress sindromu odraslih (ARDS), vendar natančen opis tega področja presega obseg tega prispevka (4,5,8).

Cirkulirajoči RAS je skupaj s kateholamini in vazopresinom pomemben za regulacijo krvnega pritiska ter homeostaze vode in elektrolitov, slednje je odvisno od aldosterona (RAAS). RAS na parakrini in intrakrini ravni sodeluje pri modulaciji prepustnosti žilja, vpliva na vnetne procese, celično rast, diferenciacijo, migracijo ter apoptozo (9,10).

Izhodiščna molekula klasičnega in neklasičnega RAS je angiotenzinogen, glikozilirana beljakovina, ki nastaja v jetrnih lobulih. Angiotenzinogen nima intrinzične aktivnosti, njegova koncentracija v krvi je relativno konstantna.

Renin je encim, ki se sprošča iz pericitov v bližini aferentnih arteriol ter jukstaklomerularnega aparata v ledvicah. Do sproščanja renina pride ob znižanju arterijskega pritiska, dehidraciji, hipoksičnem metabolizmu in aktivaciji simpatičnega živčnega sistema. Renin pretvarja angiotenzinogen v angiotenzin I, ki je biološko neaktiven dekapeptid. Aktivnost renina je omejujoči faktor v delovanju RAS (11,12). Na sproščanje renina vpliva tudi koncentracija ATII po principu negativne povratne zanke (4).

KLASIČNI RAS

V pljučih ACE pretvarja angiotenzin I v ATII (5). ACE je pomembna tudi za inaktivacijo bradikina, ki je peptid s pomembno vlogo pri natriurezi ter vazodilataciji (4). Čeprav so pljuča glavni vir ACE, je le-ta prisotna še v plazmi, mastocitih, ledvičnem žilju, srcu in možganih (13). ATII pa lahko iz angiotenzina I nastane tudi s pomočjo drugih encimov, ki niso del klasičnega RAS (4,14). ACE je glavna tarča antihipertenzivov iz skupine inhibitorjev ACE. ATII je zelo potenten vazopresor, ki pa ga v plazmi različni encimi hitro razgradijo v angiotenzin III, angiotenzin IV in angiotenzin (1-7).

Angiotenzin III je prav tako kot ATII potenten vazopresor, veže se na angiotenzin tip 1 in tip 2 receptorje (AT1R in AT2R), aktivira pa tudi sproščanje aldosterona ter vzpodbuja žejo in apetit po slani hrani (4,5,15).

Glavna vloga angiotenzina IV je zmanjšanje reabsorpcije natrija in vode v ledvicah, aktivira NO sintetazo, s čimer v glavnem nasprotuje delovanju ATII (4,16). Angiotenzin IV se veže na AT4R, ki so v veliki meri prisotni predvsem v možganih, kjer verjetno igrajo vlogo pri regulaciji spoznavno-senzoričnih in motoričnih funkcij, najdemo pa jih tudi v ledvičnih arterijah (4,17). V višjih koncentracijah se angiotenzin IV veže tudi na AT1R in povzroča enake učinke kot ATII (5).

ATII se veže AT1R, preko katerega je posredovanih večino njegovih učinkov, in tudi na AT2R (5,15).

Poleg AT1R in AT2R trenutno poznamo še AT4R ter MAS receptor (17).

AT1R so z G-proteini spojeni receptorji na gladkih mišicah perifernega žilja, odgovorni za vazopresorni učinek ATII, reabsorbcijo natrija, klorida in bikarbonata v ledvicah ter sekrecijo kalija in vodikovih ionov (13). ATII povzroča adrenergično stimulacijo ter povečano transkripcijo endotelina 1, sproščanje aldosterona ter povečanje minutnega volumna srca z inhibicijo vagalnega tonusa. Eden od osrednjih učinkov ATII je tudi sproščanje vazopresina iz supraoptičnega jedra preko hipofize v kri (18).

ATII sodeluje še pri celični rasti, apoptozi, vnetnem odgovoru, sistemu strjevanja krvi, najverjetneje pa vpliva tudi na funkcijo mitohondrijev (12). Dobro poznana je njegova vloga pri remodelaciji miokarda v sklopu kongestivnega srčnega popuščanja (19).

AT1R so prisotni še v nadledvični žlezi, srčni mišici, granulocitih, limfocitih ter glomerulih in proksimalnih tubulih ledvic (4). Nenormalna kronična aktivacija AT1R med drugim vodi v hipertrofijo srčne mišice, vnetje žilnega endotelija ter aterosklerozo, oksidativni stres, razvoj rakavih celic, avtoprotiteles, maligne hipertenzije (20). AT1R so glavna tarča sartanov, ki jih uporabljamo za zdravljenje hipertenzije (21).

NEKLASIČNI RAS

Angiotenzin (1-7) je glavna molekula neklasičnega RAS (4). Nastane lahko po dveh poteh. ACE2 cepi angiotenzin I v angiotenzin (1-9), nato pa ACE cepi angiotenzin (1-9) v angiotenzin (1-7). Druga pot je s pomočjo ACE2, ki cepi ATII v angiotenzin (1-7). Receptor za angiotenzin (1-7) je MAS, ki je protoonkogen (5). Po vezavi angiotenzina (1-7) na MAS se poveča produkcija arahidonske kisline ter sintetaze dušikovega monoksida (NO). Aktivacija MAS receptorjev povzroči tudi zmanjšanje občutljivosti baroreceptorskega refleksa, tonusa simpatičnega živčevja, krvnega pritiska, hipertrofije miokarda ter fibroze (5). MAS receptorji so prisotni predvsem v možganih, kjer naj bi bili odgovorni za regulacijo srčno-žilnega sistema, imajo nevroprotektivno vlogo ter najverjetneje tudi vpliv na spoznavne funkcije (22). MAS najdemo tudi v intrarenalnem epiteliju, srcu ter žilnem endoteliju (4,14,17).

Angiotenzin (1-9) se veže na AT2R. Vloga AT2R je posredovanje učinkov, ki v glavnem nasprotujejo učinkom, posredovanih preko AT1R. Najdemo jih v endoteliju, ledvicah, nadležični žlezi, srčni mišici ter možganih (4). Angiotenzin (1-9) ima kardioprotektivno in antifibrotično vlogo. Verjetno so AT2R vpleteni tudi v modulacijo bolečine, razvoj centralnega živčevja, urinarnega trakta, imajo antidiuretsko in antinatriuretično vlogo, odgovorni pa so tudi za določene metabolne motnje (17).

Vse več podatkov je o tem, da med sepsa in šokovnimi stanji, ki so posledica vazodilatacije, pride do aktivacije neklasičnega RAS, s čimer se pri izbranih bolnikih verjetno odpirajo tudi nove terapevtske možnosti, predvsem z eksogenim angiotenzinom (1-7) in ACE2 (5).

ANGIOTENZIN II KOT VAZOPRESOR

Pri kritično bolnih z vazodilatatornim šokom je aktivacija klasičnega RAS (kot fiziološki odgovor za ohranjanje hemostaze) patofiziološko spremenjena (4,23). Pri septičnih bolnikih so povišane vrednosti renina in angiotenzina I povezane z resnostjo poteka bolezni, okvarjena je tudi pot signaliziranja z ATII (24,25). Posledično se zaradi zmanjšane aktivnosti ACE poveča razmerje angiotenzin I/ATII, ki je povezano z večjo umrljivostjo (23). Podobno se zgodi pri bolnikih, ki med operacijo na srcu potrebujejo zunajtelesni krvni obtok. Ker kri v času zunajtelesnega krvnega obtoka ne kroži skozi pljuča, pride do manjšega pretvarjanja angiotenzina I v ATII, posledica je pomanjkanje ATII, kar je delno vzrok za vazoplegijo, ki se pri teh bolnikih vsaj prehodno relativno pogosto pojavlja (26).

V modelih sepse so ugotavljali tudi zmanjšano ekspresijo AT1R v žilah in ledvicah (5,27). Eksogena infuzija ATII ima tako potencialno ugoden učinek pri teh bolnikih, saj s tem zmanjšamo razmerje angiotenzin I/ATII, posledično se zmanjša potrebo po vazopresorjih kot sta noradrenalin in vazopresin (28-30). ATII namreč povzroča direktno vazokonstrikcijo preko vpliva na gladke mišice v steni žilja, poveča tonus simpatika ter endogeno sproščanje vazopresina in kateholaminov (29). Hkrati pa ima vsaj v začetni fazi septičnega šoka tudi ugodne imunomodulatorne učinke, ki so opisani v nadaljevanju.

Čeprav je bil ATII kot vazopresor v številnih kliničnih raziskavah uporabljan že več desetletij, je bil s strani ameriške agencije za zdravila (Food and Drug Administration, FDA) za klinično uporabo odobren šele 2017 in s strani evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency, EMA) dve leti kasneje (31-33).

Wan in sod. so že leta 2009 na ovčjem modelu gram negativnega septičnega šoka pokazali, da je akutna ledvična odpoved v sklopu sepse najverjetneje povezana z vazodilatacijo eferentnih arteriol ter da infuzija ATII poleg systemskega krvnega tlaka izboljša tudi ledvično funkcijo (34). ATII naj bi zmanjšal tudi intrarenalno vnetje ter apoptozo (35).

Rezultati prve novejšje pilotne raziskave uporabe ATII za zdravljenje distributivnega šokovnega stanja pri ljudeh (ATHOS trial) so bili objavljeni leta 2014 (36). Ugotavljali so, da je uporaba ATII zmanjšala potrebo po kateholaminih in vazopresinu pri bolnikih, ki so zaradi distributivnega šoka potrebovali več različnih vazopresorjev hkrati. Sledila je dvojno slepa multicentrična raziskava ATHOS-3, katere glavni izsledok je bil, da je uporaba ATII pri

bolnikih, ki so potrebovali ekvivalent $> 0.2 \mu\text{g/kg/min}$ odmerka noradrenalina, prispevala k pomembnemu dvigu srednjega arterijskega tlaka (29). Razmerje obetov za doseganje višjega srednjega arterijskega tlaka je bilo za ATII 8-krat večje v primerjavi s placebom. Post hoc analiza podskupine bolnikov, vključenih v ATHOS-3 raziskavo, ki so zaradi akutne ledvične odpovedi potrebovali nadomestno ledvično zdravljenje, je pokazala ugoden učinek uporabe ATII v primerjavi s placebom (30). Prav tako so bolniki, ki so imeli povišano koncentracijo renina v plazmi in so dobili ATII, imeli boljše preživetje (25). Wieruszewski in sod. so v eni od post-hoc analiz ATHOS-3 ugotovili, da so bolniki, pri katerih je bila v terapijo dodana infuzija ATII pri nižjih odmerkih noradrenalina in vazopresina, imeli boljši klinični izhod, kot pri bolnikih, ki so ob odločitvi za infuzijo ATII imeli višje odmerke le-teh (37). Do podobnih izsledkov so prišli v retrospektivni multicentrični raziskavi uporabe ATII pri zdravljenju šoka Smith in sod (38). See in sod. so izvedli pilotno raziskavo pri 40 bolnikih v enoti intenzivne terapije, ki so kot primarni vazopresor dobili ATII. Te bolnike so primerjali z 80 bolniki, ki so dobili standardne vazopresorje (brez ATII). Pri bolnikih z ATII so ugotavljali boljše preživetje v enoti intenzivne terapije, manj akutne ledvične okvare pri bolnikih, ki so predhodno dobivali ACE inhibitorje ter nižje koncentracije serumskega troponina, pojavnost tromboz pa je bila v obeh primerjanih skupinah enaka in nizka (39).

Wieruszewski in sod. so leta 2021 objavili do sedaj največjo postmarketinško raziskavo uporabe AT II pri bolnikih s šokom. Ugotovili so, da je od 270 vključenih bolnikov na infuzijo ATII ugodno hemodinamsko odgovorilo 67%, pri teh bolnikih so ugotavljali boljše preživetje. Na infuzijo ATII so bili bolj odzivni bolniki z nižjimi serunskimi koncentracijami laktata in tisti, ki so predhodno dobivali vazopresin (40).

Tudi o uporabi ATII za zdravljenje vazoplegije med in po operacijah na srcu z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka sta bili do sedaj opravljeni 2 raziskavi, nekaj pa jih trenutno še poteka. Omenjeni raziskavi sta ugotovili, da je uporaba ATII med in po takih operacijah varna, dosežene so bile ciljne vrednosti srednjega arterijskega tlaka, plazemska koncentracija renina je bila pri uporabi ATII nižja kot pri bolnikih, ki so dobivali le kateholaminske vazopresorje, pa tudi potreba po obravnavi v enoti intenzivne terapije je bila krajša pri bolnikih, ki so dobili ATII (41,42).

Zaradi pomislekov o morebitnem negativnem vplivu ATII na srčno funkcijo, so bili bolniki z okrnjenim iztisnim deležem izključeni iz večine raziskav. V nedavno objavljeni opazovalni raziskavi uporabe ATII pri bolnikih, ki so zaradi kardiogenega šoka potrebovali zunajtelesno mehansko podporo, so ugotovili, da je bila uporaba infuzije ATII pri teh bolnikih varna, saj je imela ugodne hemodinamske učinke ter ni prišlo do poslabšanja srčne funkcije (43).

IMUNOMODULATORNI UČINKI ANGIOTENZINA II

Tako aktivacija klasičnega kot neklasičnega RAS ima pomembne učinke na prirojeno in pridobljeno imunost (4). Regulirata vnetje, proliferacijo celic, fibrogenozo ter apoptozo.

ATII preko klasičnega RAS aktivira kemotakso nevtrofilcev ter makrofagov, produkcijo kisikovih prostih radikalov ter sekrecijo proinflammatoryh citokinov. Hkrati preko aktivacije limfocitov inhibira CD8+ aktivacijo T limfocitov. Pomembno vlogo pa naj bi pri tem igrala tudi ACE.

ATII naj bi po podatkih eksperimentalne raziskave na mišjem modelu iz leta 2022 poleg kompleksnih imunomodulatornih učinkov v sklopu RAS imel tudi vlogo močnega opsonina, ki pospešuje odstranjevanje bakterij iz telesa (44,45). Preko AT1R na levkocitih naj bi ojačal prirojeni mieloidni imunski odgovor na hudo sistemsko okužbo in s tem pripomogel k obrambi pred bakterijami (46,47).

Fiziološko nasprotne učinke ima aktivacija neklasičnega RAS, ki ji tako pripisujejo imunoprotektivne učinke na tkiva med sepsa (4).

Najpogosteje uporabljan vazopresor noradrenalin, ki je trenutno po priporočilih za zdravljenje sepse še vedno zdravilo prvega izbora, ima znane imunosupresivne učinke. Noradrenalin namreč v primerjavi z vazopresinom negativno vpliva na proinflammatory citokine ter verjetno pomembno prispeva k imunoparalizi, povezani s septičnim šokom (48). Ker so podatki za ATII zaenkrat še skopi, ostaja ATII vazopresor drugega oziroma tretjega izbora pri zdravljenju septičnega šoka (2). Če bodo dodatne klinične raziskave potrdile ugodne učinke ATII na imunski odgovor, bo predvsem v sklopu personalizirane medicine ter glede na fazo septičnega šoka AT II verjetno imel pomembnejšo vlogo pri zdravljenju vazoplegije.

NEŽELENI UČINKI UPORABE ANGIOTENZINA II

Busse in sod. so leta 2017 (pred odobritvijo za klinično uporabo) v svojem sistematičnem pregledu dotedanje literature v zvezi z neželenimi učinki ATII ugotavljali, da je varnostni profil ATII sprejemljiv (32). Pri več kot 31.000 bolnikov, ki so v okviru kliničnih raziskav dobili ATII kot vazopresor, so bili neželeni učinki relativno redki. Najpogosteje so se pojavljali glavobol, bolečina v prsnem košu ter ortostatski simptomi. Najbolj resni neželeni učinki so bili poslabšanje astme (bronhokonstrikcija) ter poslabšanje levostranskega srčnega popuščanja pri bolnikih s predhodnim levostranskim srčnim popuščanjem, ki pa so bili opisani le v nekaj posameznih primerih. Opisan je bil tudi en primer intracerebralne krvavitve s smrtnim izidom. Med neželenimi učinki ATII je v informacijah o zdravilu s strani proizvajalca ter FDA in EMA navedena tudi povečana možnost za nastanek tromboz v zvezi z uporabo ATII (31,33).

Mehanizem nastanka tromboz sicer ni dobro pojasnjen, je pa verjetno vpleten imunomodulatorni učinek ATII (posredovan predvsem preko IL-6) ter učinek ATII na endotelij majhnih žil (49). Prav tako ima ATII vpliv na ekspresijo PAI-1 (angl. plasminogen activator inhibitor 1) (50). Tveganje naj bi bilo vsaj in-vitro povečano tako za arterijske kot za trombozo globokih ven. Splošno tveganje za tromboze naj bi po podatkih proizvajalca bilo povečano za 12.9% pri Ang-II vs. 5.1% pri placebo, tveganje za globoko vensko trombozo pa 4,3% pri ATII v primerjavi z 0% pri placebo, vendar ti odstotki ne razlikujejo med klinično pomembnimi in nepomembnimi trombozami (31).

Podatki iz kliničnih raziskav zaenkrat niso v prid povečanemu tveganju za tromboze. Avtorji izvirne raziskave ATHOS-3 niso poročali o klinično pomembni razliki v pojavnosti globoke venske tromboze pri uporabi ATII (1,8%) in placeba (0%) (29). Prav tako ni bilo večjega pojava tromboz pri pilotni raziskavi uporabe ATII kot primarnega vazopresorja pri kritično bolnih (39). Pri največji post marketinški raziskavi ATII za zdravljenje šoka je do tromboze prišlo pri 4 od 270 bolnikov (40). Nizka je bila pojavnost globoke venske tromboze tudi pri retrospektivni raziskavi Smith in sod. kjer so poročali o 3,1% pojavnosti minimalnih do zmernih tromboz, od katerih je le 1 primer bil klinično pomemben ob dejstvu, da je antitrombotično profilakso dobivalo le 75,4% vseh bolnikov (38).

Poleg nejasnosti o mehanizmu nastanka tromboz, povzročenih z ATII, je zaradi osnovne bolezni (npr. sepse), ki zahteva infuzijo vazopresorjev, zelo težko razločevati, ali so tromboze dejansko posledica osnovne bolezni ali infuzije ATII.

Ostali neželeni učinki ATII so trombocitopenija, tahikardija, ishemija črevesa in aker (4,3% pri ATII vs 2,5% pri placebo) (33).

ODMERJANJE (33)

ATII je na voljo le za intravensko uporabo. V Evropi so na tržišču le 2 ml vial po 2,5mg/ml, medtem ko so v Severni Ameriki na voljo tudi 1 ml vial po 2,5mg/ml. Zdravilo razredčimo v 500 ml ali 250 ml fiziološke raztopine, glede na volumski status bolnika. Priporoča se odmerjanje preko osrednjega venskega katetra. Začetni odmerek je običajno 20 ng/kg/min (upoštevamo idealno telesno težo bolnika!). Odmerek lahko vsakih 5 minut titriramo do zelenega srednjega arterijskega tlaka v korakih po 5-15 ng/kg/min do maksimalnega odmerka 80 ng/kg/min v prvih treh urah. Največji priporočeni vzdrževalni odmerek po treh urah je 40 ng/kg/min. Priporočeno je, da uporabljamo najmanjši odmerek, s katerim dosežemo željeni srednji arterijski tlak. Po izkušnjah Oddelka za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin UKC Maribor je učinek ustreznega odmerka pri bolnikih, ki so odzivni na ATII,

podobno kot v literaturi viden, v 2-5 minutah. Hkrati je pri odzivnih bolnikih običajno možno v nekaj minutah do urah zmanjšati odmerke noradrenalina in vazopresina ali jih celo ukiniti. Po stabilizaciji hemodinamskega stanja postopno (v nekaj urah) znižujemo odmerek ATII v korakih po 5-15 ng/kg/min, v kolikor srednji arterijski tlak to dopušča. Po podatkih iz literature so infuzijo ATII večinoma uporabljali do 48 ur, takšne so izkušnje tudi v naši bolnišnici. Na našem oddelku smo se pri prvih bolnikih predvsem zaradi visoke cene in pomanjkanja izkušenj odločali za dodajanje infuzije ATII pri odmerkih noradrenalina 0,5 mcg/kg/min in več ter hkratni uporabi maksimalnega odmerka vazopresina. Trenutno se za uporabo ATII odločimo pri odmerku noradrenalin 0,3 mcg/kg/min ob hkratni infuziji vazopresina, če z obojim pri bolniku predhodno ne dosežemo ustreznega srednjega arterijskega pritiska in smo hkrati mnenja, da ne gre za ireverzibilni šok. Verjetno pa bi bilo vsaj pri določenih bolnikih glede na podatke iz literature smiselno o ATII razmišljati že pri ekvivalentnih odmerka noradrenalina 0,2 mcg/kg/min ali celo nižje. Če je možno, pred začetkom infuzije ATII pošljemo vzorec krvi za določitev serumske koncentracije renina, vendar na izvid zaradi dolgotrajnosti določanja (približno 3 ure v UKC Maribor) ne čakamo. Glavna težava, povezana z določanjem koncentracije renina je, da je preiskava v naši (in večini ostalih bolnišnic) dostopna le med delovnikom 8.00-14.00 ure ter dolg časovni interval do rezultata. Prav tako je koncentracija renina verjetno bolj povedna za resnost šokovnega stanja, kot da bi bil rezultat odločilen za to, ali bolnik ATII potrebuje ali ne (25). Dodatno je kontroliranje serumske koncentracije renina smiselno naslednji dan po začetku infuzije ATII, saj je lahko napovedni dejavnik izboljševanja/poslabšanja stanja, če je le-ta nižja/višja kot pred infuzijo ATII (51-53). Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba pri otrocih do 18. leta starosti zaenkrat ni odobrena. Tudi o morebitnih interakcijah z drugimi zdravili zaenkrat ni podatkov. Posebne raziskave o farmakokinetiki zdravila zaenkrat niso bil izvedene, je pa v skladu s fiziologijo razpolovni čas ATII v plazmi manj kot 1 minuto, kar omogoča zelo dobro možnost titriranja.

ZAKLJUČEK

Angiotenzin II je na novo odkrito staro zdravilo za zdravljenje šokovnih stanj s svojstvenim mehanizmom delovanja ter vplivom na kateholaminski in sistem arginin-vazopresin. Podatki iz literature govorijo v prid temu, da je pri pravilno izbranih bolnikih zelo učinkovit vazopresor z ugodnim učinkom na delovanje ledvic ter odstranjevanje bakterij iz organizma v zgodnji fazi septičnega šoka. Kljub začetnim pomislekom je uporaba verjetno varna tudi pri kardiogenem šoku. Trenutno še ni čisto jasno, kdaj je pravi trenutek za začetek infuzije ATII, podatki pa bolj govorijo v prid zgodnejši uporabi. Pri nekaterih bolnikih je zaradi mehanizma delovanja morda

smiselno razmisliti tudi o ATII kot o primarnem vazopresorju. Glavna ovira za širšo uporabo v klinični praksi pa je trenutno zelo visoka cena zdravila.

LITERATURA

1. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascón GA, u. a. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Crit Care*. 1. Dezember 2022;26(1):372.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, u. a. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. November 2021;47(11):1181–247.
3. Vincent JL, Singer M, Einav S, Moreno R, Wendon J, Teboul JL, u. a. Equilibrating SSC guidelines with individualized care. *Crit Care*. 17. November 2021;25(1):397.
4. Bitker L, Burrell LM. Classic and Nonclassic Renin-Angiotensin Systems in the Critically Ill. *Crit Care Clin*. April 2019;35(2):213–27.
5. Garcia B, Zarbock A, Bellomo R, Legrand M. The alternative renin–angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Crit Care*. 20. November 2023;27(1):453.
6. Zhuo JL, Li XC. New Insights and Perspectives on Intrarenal Renin-Angiotensin System: Focus on Intracrine/Intracellular Angiotensin II. *Peptides*. Juli 2011;32(7):1551–65.
7. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. September 2008;264(3):224–36.
8. Abassi Z, Higazi AAR, Kinaneh S, Armaly Z, Skorecki K, Heyman SN. ACE2, COVID-19 Infection, Inflammation, and Coagulopathy: Missing Pieces in the Puzzle. *Front Physiol*. 2020;11:574753.
9. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*. Juni 2003;35(6):881–900.
10. Laghnam D, Jozwiak M, Nguyen LS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Immunomodulation: A State-of-the-Art Review. *Cells*. 13. Juli 2021;10(7):1767.
11. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. Juli 2006;86(3):747–803.
12. Corrêa TD, Takala J, Jakob SM. Angiotensin II in septic shock. *Crit Care*. 2015;19(1):98.
13. Hall A, Busse LW, Ostermann M. Angiotensin in Critical Care. *Crit Care Lond Engl*. 20. März 2018;22(1):69.
14. Bellomo R, Zarbock A, Landoni G. Angiotensin II. *Intensive Care Med* [Internet]. 8. Januar 2024 [zitiert 16. Januar 2024]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07290-7>
15. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, u. a. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 1. Juli 2018;98(3):1627–738.
16. Kramár EA, Harding JW, Wright JW. Angiotensin II- and IV-induced changes in cerebral blood flow. Roles of AT1, AT2, and AT4 receptor subtypes. *Regul Pept*. 29. Januar 1997;68(2):131–8.
17. Singh KD, Karnik SS. Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. *J Cell Signal*. Juni 2016;1(2):111.
18. Qadri F, Culman J, Veltmar A, Maas K, Rascher W, Unger T. Angiotensin II-induced vasopressin release is mediated through alpha-1 adrenoceptors and angiotensin II AT1 receptors in the supraoptic nucleus. *J Pharmacol Exp Ther*. November 1993;267(2):567–74.
19. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*. 2. Dezember 1997;96(11):4065–82.
20. Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, Vanderheyden PML, u. a. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev*. Oktober 2015;67(4):754–819.

21. Sica DA. Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* Mai 2006;8(5):381–5.
22. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, u. a. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 1. Januar 2018;98(1):505–53.
23. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, u. a. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care Lond Engl.* 6. Februar 2020;24(1):43.
24. ZHANG W, CHEN X, HUANG L, LUN N, ZHOU L, WU G, u. a. Severe sepsis: Low expression of the renin-angiotensin system is associated with poor prognosis. *Exp Ther Med.* Mai 2014;7(5):1342–8.
25. R B, Lg F, Lw B, Mt M, Kr H, Dw B, u. a. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. *A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 11. Januar 2020 [zitiert 17. Januar 2024];202(9). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609011/>
26. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care.* 4. Februar 2020;24(1):36.
27. Leisman DE, Fernandes TD, Bijol V, Abraham MN, Lehman JR, Taylor MD, u. a. Impaired angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int.* Januar 2021;99(1):148–60.
28. Garcia B, Su F, Dewachter L, Favory R, Khaldi A, Moiroux-Sahraoui A, u. a. Myocardial effects of angiotensin II compared to norepinephrine in an animal model of septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 18. September 2022;26(1):281.
29. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, u. a. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 3. August 2017;377(5):419–30.
30. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, u. a. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med.* Juni 2018;46(6):949–57.
31. Research C for DE and. Drug Trials Snapshots: GIAPREZA. FDA [Internet]. 2. September 2019 [zitiert 6. Dezember 2023]; Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-giapreza>
32. Busse LW, Wang XS, Chalikonda DM, Finkel KW, Khanna AK, Szerlip HM, u. a. Clinical Experience With IV Angiotensin II Administration: A Systematic Review of Safety. *Crit Care Med.* August 2017;45(8):1285–94.
33. Giapreza | European Medicines Agency [Internet]. [zitiert 6. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/giapreza>
34. Wan L, Langenberg C, Bellomo R, May CN. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(6):R190.
35. Lankadeva YR, Kosaka J, Evans RG, Bellomo R, May CN. Urinary Oxygenation as a Surrogate Measure of Medullary Oxygenation During Angiotensin II Therapy in Septic Acute Kidney Injury. *Crit Care Med.* Januar 2018;46(1):e41–8.
36. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, u. a. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care Lond Engl.* 6. Oktober 2014;18(5):534.
37. Wieruszewski PM, Bellomo R, Busse LW, Ham KR, Zarbock A, Khanna AK, u. a. Initiating angiotensin II at lower vasopressor doses in vasodilatory shock: an exploratory post-hoc analysis of the ATHOS-3 clinical trial. *Crit Care Lond Engl.* 5. Mai 2023;27(1):175.
38. Smith SE, Newsome AS, Guo Y, Hecht J, McCurdy MT, Mazzeffi MA, u. a. A Multicenter Observational Cohort Study of Angiotensin II in Shock. *J Intensive Care Med.* Januar 2022;37(1):75–82.
39. See EJ, Clapham C, Liu J, Khasin M, Liskaser G, Chan JW, u. a. A PILOT STUDY OF ANGIOTENSIN II AS PRIMARY VASOPRESSOR IN CRITICALLY ILL ADULTS WITH VASODILATORY HYPOTENSION: THE ARAMIS STUDY. *Shock Augusta Ga.* 1. Mai 2023;59(5):691–6.

40. Wieruszewski PM, Wittwer ED, Kashani KB, Brown DR, Butler SO, Clark AM, u. a. Angiotensin II Infusion for Shock: A Multicenter Study of Postmarketing Use. *Chest*. Februar 2021;159(2):596–605.
41. Coulson TG, Miles LF, Serpa Neto A, Pilcher D, Weinberg L, Landoni G, u. a. A double-blind randomised feasibility trial of angiotensin-2 in cardiac surgery. *Anaesthesia*. September 2022;77(9):999–1009.
42. Coulson TG, Miles LF, Zarbock A, Burrell LM, Patel SK, von Groote T, u. a. Renin-angiotensin-aldosterone system dynamics after targeted blood pressure control using angiotensin II or norepinephrine in cardiac surgery: mechanistic randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. Oktober 2023;131(4):664–72.
43. Wieruszewski PM, Seelhammer TG, Barreto EF, Busse LW, Chow JH, Davison DL, u. a. Angiotensin II for Vasodilatory Hypotension in Patients Requiring Mechanical Circulatory Support. *J Intensive Care Med*. Mai 2023;38(5):464–71.
44. Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, Cao DY, Bernstein EA, Shen XZ. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol*. Mai 2018;14(5):325–36.
45. Chappell MC. The Non-Classical Renin-Angiotensin System and Renal Function. *Compr Physiol*. Oktober 2012;2(4):2733–52.
46. Leisman DE, Privratsky JR, Lehman JR, Abraham MN, Yaipan OY, Brewer MR, u. a. Angiotensin II enhances bacterial clearance via myeloid signaling in a murine sepsis model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23. August 2022;119(34):e2211370119.
47. Bryniarski P, Nazimek K, Marcinkiewicz J. Immunomodulatory Activity of the Most Commonly Used Antihypertensive Drugs—Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Int J Mol Sci*. 4. Februar 2022;23(3):1772.
48. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden AE, u. a. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. September 2020;202(6):830–42.
49. Senchenkova EY, Russell J, Vital SA, Yildirim A, Orr AW, Granger DN, u. a. A critical role for both CD40 and VLA5 in angiotensin II-mediated thrombosis and inflammation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. Juni 2018;32(6):3448–56.
50. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest*. 1. März 1995;95(3):995–1001.
51. Gleeson PJ, Crippa IA, Mongkolpun W, Cavicchi FZ, Van Meerhaeghe T, Brimiouille S, u. a. Renin as a Marker of Tissue-Perfusion and Prognosis in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. Februar 2019;47(2):152–8.
52. Meersch M, Weiss R, Massoth C, Küllmar M, Saadat-Gilani K, Busen M, u. a. The Association Between Angiotensin II and Renin Kinetics in Patients After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 1. Mai 2022;134(5):1002–9.
53. Sadjadi M, von Groote T, Weiss R, Strauß C, Wempe C, Albert F, u. a. A Pilot Study of Renin-Guided Angiotensin-II Infusion to Reduce Kidney Stress After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 30. Januar 2024;

INFORMIRANO SOGLASJE – POGLED ZDRAVNIKA IN BOLNIKA

Borut Stražišar
Branka Stražišar

POVZETEK

Koncem 19. in začetek 20. stoletja je bilo informirano soglasje za medicinski poseg obravnavano v luči priznavanja osebnostnih pravic. Nueremberški procesi so informirano soglasje uvedli kot odgovor na etično sporne medicinske raziskave v času nacistične Nemčije. Koncem 20. stoletja je informirano soglasje postalo instrument aktivne udeležbe pacienta v postopku zdravljenja. Z vse pogostejšimi sodnimi postopki je informirano soglasje v začetku 21. stoletja postalo način pravne zaščite zdravnika in zdravstvene organizacije. Tekom razvoja informiranega soglasja se je izgubila njegova temeljna vloga – pravica pacienta do soodločanja ter zavedanje profesionalne odgovornosti zdravnika pri predstavljanju posega oz, postopka zdravljenja.

UVOD

Teoretična izhodišča o informiranem soglasju so podana v najinem prispevku Informirano soglasje – pravica ali breme (1). S tem prispevkom želiva posodobiti izhodišča iz najinega članka iz leta 2016.

Namen tega prispevka je podati nekoliko drugačne poglede na informirano soglasje. Do drugačnih pogledov na informirano soglasje so privedli zlasti naslednji dejavniki:

- pandemija COVID-19;
- uvedba informacijske tehnologije v medicino (telemedicina, umetna inteligenca);
- nižanje ravni bralne pismenosti;
- omejitve dostopa do zdravstvenih storitev (finančne, kadrovske);
- amerikanizacija medicine;
- višanje pravnih standardov.

V dobi širokega dostopa do vseh informacij postaja problem verodostojnosti teh informacij in zlasti razumevanja pridobljenih informacij. Pacienti so vse bolj opremljeni z dodatnimi diagnostičnimi testi, informacijami ter zlasti dezinformacijami. Hkrati se na sodiščih viša standard informiranega soglasja. Ne zadošča več samo formular – izkazati je potrebno, da je

pacient razumel vsebino zahtevanega soglasja. Le popolno razumevanje posega ali zdravljenja je temelj za pacientovo svobodno voljo.

Avtorja uvodoma podajava nekatere omejitve tega prispevka. Prva omejitev je, da se v prispevku še vedno ukvarjava s problematiko informiranega soglasja zunaj raziskovalne dejavnosti. Druga omejitev tega prispevka je, da sva avtorja pri podajanju izhodišč zaradi osebnih interesov lahko tudi pristranska (zdravnica ter bolnik s COVID).

Ker se na informirano soglasje gleda primarno preko zaščite zdravnika in institucije pred možnimi tožbami, so naporu usmerjeni predvsem v formalizem samega postopka. Pomembno je, da se informirano soglasje pridobi in to z vsemi možnimi neželenimi dogodki. S tem pa izginjata dve temeljni funkciji informiranega soglasja:

- soodločanje pacienta kot instrumenta večjega angažiranja pacienta pri lastnem zdravljenju;
- zavedanje pacienta, da imajo tudi povsem rutinski posegi lahko neželene dogodke.

Povzdigovanje formalizma informiranega soglasja nad samo vsebino je zameglila tudi dejstvo, da je informirano soglasje pacientova pravica. Kot je za vse pravice značilno, se jim lahko imetnik odpove.

Prispevek je razdeljen v štiri sklope. V prvem sklopu podajava pravna in znanstvena izhodišča informiranega soglasja. Drugi sklop predstavlja zdravnikov pogled na informirano soglasje. Tretji sklop predstavlja pacientov pogled na informirano soglasje. V četrtem sklopu pa podajava nekatere možne rešitve.

RAZVOJ PRAVA

Informirano soglasje ima več funkcij (2):

- funkcije, ki se nanašajo na bolnika:
 - o zagotavljanje transparentnosti – daje bolniku občutek, da je spoštovan kot oseba;
 - o zagotavljanje nadzora in odobritve – zagotavlja bolnikovo svobodo;
 - o zagotavljanje skladnosti z bolnikovimi vrednotami – omogoča bolniku, da se odloča skladno s svojimi vrednotami;
 - o zaščita in spodbujanje dobrobiti – sistem varovanja pred tveganji oz. koristi morajo biti večje od tveganj;
- politične funkcije:
 - o spodbujanje zaupanja – gre za zaupanje splošne javnosti;

- zagotavljanje regulativnih zahtev;
- spodbujanje integritete – predvsem na ravni osebjja in organizacije.

Postopek informiranega soglasja naj bi veljal za zaključenega, veljavnega in pomembnega, ko so izpolnjeni naslednji pogoji: razkritje informacij, sposobnost razumevanja in prostovoljnost. Sposobnost posameznika, da sprejme odločitev, je odvisna od njegove sposobnosti razumevanja ključnih informacij, upoštevanja narave posamezne situacije skupaj s posledicami, razlogov za dano informacijo in sposobnost prostovoljno izraziti odločitev. Tako naj bi na veljavnost informiranega soglasja vplivali naslednji dejavniki (3):

- zdravstvena ekipa:
 - slaba komunikacijska usposobljenost;
 - pomanjkanje časa za sam postopek;
 - nesposobnost zaznave pomanjkanja bolnikovega razumevanja;
 - pravna narava dokumenta;
- bolnik:
 - tesnoba in strah pred novimi metodami;
 - zdravstveni status (terminalna stanja);
 - kognitivne omejitve (nevrološke pomanjkljivosti, starejši);
 - zanikanje bolezni;
- dokument:
 - zapleteno izrazoslovje;
 - zdravstvena terminologija;
 - pravna narava;
 - dolžina dokumenta.

Eno izmed temeljnih pravnih načel je, da nihče ne more biti sodnik v lastni zadevi. Gre za zahtevo, ki jo je vzpostavil Justinijanov zakonik in predstavlja tudi ustavni temelj sodobnih družb (4). Luter v zvezi s tem omenja obstoj dveh kraljevin – kraljevine začasne sablje in božje kraljevine. V zvezi s tem izpostavlja vprašanje, do katere meje je potrebno spoštovati začasno – zemeljsko oblast (5). Razprave o informiranem soglasju so namreč v svojem bistvu pravzaprav razprave o tem temeljnem načelu. Sodni postopki o (ne)ustreznosti informiranega soglasja namreč temeljijo na izvedencih medicinske stroke. Le-ti pa so člani poklicnih zbornic in tako zavezani njihovim poklicnim kodeksom. Temeljno vprašanje informiranega soglasja je njegov obseg.

Že leta 2006 sta se v ZDA v zvezi z informiranim soglasjem pojavila dva standarda (6):

- pristop, temelječ na zdravniku – zdravnik je dolžan informirati bolnika o tveganjih, koristih in alternativnih možnostih zdravljenja na način kot bi to naredil razumno skrben praktik na takšnem področju;
- pristop, temelječ na bolniku – zdravnik je dolžan informirati bolnika o tveganjih, koristih in alternativnih možnostih zdravljenja na način, ki ga pričakuje razumen pacient za sprejem odločitve.

Oba pristopa imata svoje pomanjkljivosti. Zdravniški standard pade na testu enotnosti – zdravniki imajo namreč različne pristope že na območju iste regije. Bolnikov standard pade na istem testu – vsak bolnik je unikaten. Vsak bolnik ima svoje preference, ki temeljijo zlasti na njegovem življenjskem stilu, vrednotah in preferenčnem sistemu. Iz navedenih razlogov so nekateri začeli zagovarjati pristop deljene odločitve o zdravljenju – zdravnik poda bolniku vsa tveganja, koristi in alternativne možnosti, bolnik pa poda zdravniku vse relevantne osebne podatke, ki izražajo bolnikov preferenčni sistem (6).

Sodobno pravo se razvija v smeri pristopa, temelječega na bolniku. Sodišča ne presojuje več, ali je bilo informirano soglasje podpisano. Sodišča danes presojuje, ali je bolnik, ki je soglasje podpisal, omenjeno soglasje tudi razumel – zahteva po razumevanju (6).

Dano soglasje za poseg je veljavno zgolj v primeru, da ima bolnik sposobnost izraziti soglasje, da se je lahko pogovoril in razumel vse relevantne informacije, da je pristanek prostovoljen in da je jasno izrazil svojo voljo. Relevantne informacije pa zajemajo naslednje 4 elemente: tveganja, koristi, poznavanje alternativ in splošno znanje o posegu. Iz pregleda raziskav izhaja, da se večinoma komunikacija z bolnikom ukvarja predvsem s tveganji, ne pa z ostalimi elementi, ki pa dejansko zagotavljajo bolnikovo samoodločanje (7,8).

Prav iz navedenih razlogov se sodobna medicinska znanost na področju informiranega soglasja ukvarja predvsem z iskanjem rešitev, kako izboljšati bolnikovo razumevanje. Analiza raziskav na tem področju med letom 2008 in 2018 je pokazala, da (7):

- tiskane predstavitve lahko povečajo bolnikovo razumevanje v 43% primerov;
- avdiovizualne predstavitve lahko povečajo bolnikovo razumevanje v 56% primerov;
- kombinacija predstavitev lahko poveča bolnikovo razumevanje v 67% primerov;
- interaktivne digitalne predstavitve lahko povečajo bolnikovo razumevanje v 85% primerov;
- ustna predstavitev s preverjanjem lahko poveča bolnikovo razumevanje v 100% primerov.

V primerih, ko obstaja možnost pristranskih informacij, so razumevanje najbolj povečale interaktivne digitalne predstavitve ter ustne predstavitve (7).

V času pandemije se je namesto informiranega soglasja vse bolj začela širiti bolnikova informirana privolitev. Ta temelji zgolj na zdravnikovi predstavitvi postopka zdravljenja ter na možnih zapletih in neželenih učinkih. Bolnik pa lahko omenjeni postopek sprejme ali zavrne (9).

Upoštevati je potrebno, da je bolnikovo informirano soglasje, kot oblika soodločanja, omejena zaradi različnih dejavnikov: zavarovanje krije zgolj določene oblike zdravljenja, različni zdravniki imajo z različnimi metodami zdravljenja različne izkušnje in usposobljenost, bolnik ne upošteva vedno celovite slike... Zato se v medicini vse bolj uporablja tudi pojem bolnikove privolitve k postopku zdravljenja – bolnik daje zdravniku dovoljenje, da ga zdravnik zdravi v njegovem najboljšem interesu (8).

So tudi področja, kjer je informirano soglasje omejeno zaradi drugih dejavnikov: javnega interesa, urgentnega stanja, začasne bolnikove nesposobnosti, bolnikovega osebnega statusa... Soglasje pomeni izjavo volje za določeno ponudbo. Soglasje pa avtomatično ne pomeni tudi privolitve v logične naslednje korake (soglasje k odvzemu tkiv ne pomeni tudi soglasja k odvzemu organov) (10).

Italijanski kodeks medicinske deontologije je s spremembo leta 2014 uvedel dodatni pojem – informirano nesoglasje (11). Z zakonom št. 219/2017 so v Italiji uvedli *vnaprejšnje informirano nesoglasje* glede bodočih posegov: zavrnitev vzdrževanja življenja, zavrnitev umetnega hranjenja in hidracije, zahteva po globoki sedaciji. Omenjeni zakon tako vse posege še vedno opredeljuje kot postopke zdravljenja, za katere je potrebno pridobiti ali bolnikovo informirano soglasje ali informirano nesoglasje. Tudi Vatikan je na tem področju spremenil svoje stališče – papež Frančišek zagovarja, da ni nikakršne potrebe po podaljšanju bolnikovega življenja za vsako ceno (12).

Zaradi razvoja medicine in zlasti razloga, da je je bolniku praktično nemogoče razložiti vse okoliščine posega, se je v medicini začela razvijati tudi ideja o *bolnikovi informirani zahtevi*. Soglasje namreč pomeni bolnikovo pasivno pristajanje na zdravnikove predloge. Bolnikova informirana zahteva pa naj bi pomenila bolj aktivno bolnikovo vlogo v njegovem zdravljenju. S tem naj bi tudi bolj sledili zahtevam po deljenem odločevanju o postopkih zdravljenja (13). V *Republiki Sloveniji* je vsebina ti. informiranega soglasja urejena v 6. in 7. poglavju Zakona o pacientovih pravicah (Uradni list RS, št. 15/08, 55/17, 177/20 in 100/22 – ZNUZSZS) in sicer v členih od 19 – 31.

Omenjeni zakon informirano soglasje deli v tri pravice:

- pravica do obveščeniosti (pojasnilna dolžnost) – 20. člen;
- pravica do sodelovanja (sodelovanje pri izbiri zdravljenja) – 21. člen;
- pravica do privolitve v zdravljenje oz. poseg – 26. člen.

Deloma je vsebina informiranega soglasja zajeta že v 11. členu omenjenega zakona. Prvi odstavek tega člena namreč določa, da ima pacient pravico do primerne, kakovostne in varne zdravstvene obravnave v skladu z medicinsko doktrino. V drugem odstavku tega člena pa je navedeno, da je primerna zdravstvena obravnava tista, ki je skladna s pacientovimi potrebami ter zmožnostmi zdravstvenega sistema v Republiki Sloveniji in temelji na enostavnih, preglednih in prijaznih administrativnih postopkih ter vzpostavlja s pacientom odnos sodelovanja in zaupanja.

Opozoriti gre, da je slovenska zakonodaja pri informiranem soglasju sprejela širšo varianto. Tako je skladno z določbo prvega odstavka 20. člena omenjenega zakona pacienta potrebno obvestiti o:

- pacientovem zdravstvenem stanju in verjetnem razvoju ter posledicah bolezni ali poškodbe;
- cilju, vrsti, načinu izvedbe, verjetnosti uspeha ter pričakovanih koristih in izidu predlaganega medicinskega posega oziroma predlaganega zdravljenja;
- možnih tveganjih, neželenih učinkih, negativnih posledicah in drugih neprijetnosti predlaganega medicinskega posega oziroma predlaganega zdravljenja, vključno s posledicami njegove opustitve;
- morebitnih drugih možnosti zdravljenja;
- postopkih in načinov zdravljenja, ki v Republiki Sloveniji niso dosegljivi ali niso pravice iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Pojasnilna dolžnost je na lečečem zdravniku oz. zdravniku, ki je usposobljen za takšen poseg. Skladno z določbo prvega odstavka 22. člena Zakona o pacientovih pravicah se pacientu sme le izjemoma zamolčati podatke o njegovem zdravstvenem stanju, če zdravnik glede na okoliščine oceni, da bi mu takšno obvestilo povzročilo resno zdravstveno škodo, razen kadar pacient, ki je sposoben odločanja v svojo najboljšo zdravstveno korist, izrecno zahteva, da je o svojem zdravstvenem stanju popolnoma obveščen. Razloge za zamolčanje podatkov se ločeno dokumentira v zdravstveni dokumentaciji.

Pravico do privolitve ureja 26. člen Zakona o pacientovih pravicah. Privolitev je lahko ustna ali pisna:

- pacient lahko da privolitev ustno, z dejanjem oziroma ravnanjem, iz katerega je mogoče zanesljivo sklepati, da pomeni privolitev – četrti odstavek 26. člena navedenega zakona;
- za operativni ali drug medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo, mora biti pacientova privolitev dokumentirana na obrazcu iz 27. člena tega zakona – peti odstavek 26. člena navedenega zakona.

Določba sedmega odstavka 26. člena Zakona o pacientovih pravicah določa tudi primer, ko pacient v medicinski poseg privoli, pisne privolitve pa noče dati. V tem primeru je treba to dejstvo in morebitne razloge dokumentirati na obrazcu iz 27. člena tega zakona in potrditi s podpisom dveh polnoletnih prič.

V zvezi z informiranim soglasjem je za namen nadaljnjega izvajanja potrebno opozoriti, da gre v vseh naštetih primerih za pravice. Staro rimsko načelo je *Ubi non accusator ibi non iudex* – kjer ni tožnika ni sodnika. Nihče posameznika ne more prisiliti, da uresničuje svoje pravice. Posledično pomeni, da lahko svoje pravice uresničujemo zgolj v omejenem obsegu ali samo zoper določene osebe. Enako velja tudi za pravice pacientov.

Pa še kot zanimivost – *Corpus Hippocraticum* je celo zapovedoval, da je potrebno pacientu zamolčati vse, odvrniti njegovo pozornost od tega, kar se počne z njim in zamolčati njegovo sedanje in pričakovano stanje (14).

POGLED ZDRAVNIKA

Zdravniki na informirano soglasje večinoma gledamo, kot:

- na dodatno nepotrebno administriranje – dodatni obrazci v pacientovem popisu in dodatni čas za pojasnila in pridobitev soglasja;
- obliko zaščite pred tožbami pacientov – povečanje formalne pomembnosti same pisne izjave, ne pa dobrobiti pacienta;
- uvajanje »a la carte« zdravljenja, ker ustanova nima jasno vzpostavljene politike zavrnitve zdravljenja;
- v nekaterih primerih kot koristno pomoč v postopku zdravljenja;
- obliko izživljanja nezadovoljnih pacientov oz. njihovih svojcev.

Zdravnik lahko opravi poseg brez pacientove privolitve v petih primerih:

- ko gre za urgentna stanja iz naslova javnega zdravja – karantene, cepljenja;
- ko gre za zdravstveno urgentno stanje in bolnik ni sposoben dati soglasja;
- ko pacient zavrne pravico do informiranega soglasja;

- v primerih ti. terapevtskega privilegija – ko zdravnik oceni, da bi razkritje podatkov škodilo pacientu;
- v primeru neopravilnega pacienta – njegovo voljo nadomesti drugi (npr. pri Alzheimerjevi bolezni, deliriju...).

Ne glede na opravljeno diagnostiko pacienta (le-ta nikoli ni popolna zaradi omejitev časa in denarja ali zaradi zamolčanja določenih dejstev s strani pacienta) bo informirano soglasje vedno pomanjkljivo. To je verjetno tudi razlog, da je največ tožb prav iz naslova neustreznega informiranega soglasja, ne pa iz razloga zdravniške napake. Če izhajamo iz določbe prvega odstavka 20. člena zakona o pacientovih pravicah, bi morali dejansko zdravniki poznati poleg svoje stroke tudi sistem storitev, ki so plačane iz sredstev ZZZS doma in v tujini oz. storitev, ki so možne, pa jih ZZZS ne plačuje.

Drugi problem pri informiranem soglasju (zlasti pri pojasnilni dolžnosti), je pojav pomanjkanja časa za preverjanje ali pacient dejansko razume namen in posledice zdravljenja oz. posega. K dodatnemu pomanjkanju časa pa prispeva tudi pojav t.i. popularne »ljudske strokovne literature« ter internetne ljudske medicinske znanosti. Zavedati se je potrebno, da so temu pojavu podvrženi vsi poklici – ne samo medicina. Tako se srečujemo s primeri, ko pacienti vedo več o svoji bolezni in operirajo s strokovnimi izrazi, pri čemer pa nimajo širšega vpogleda oz. izraze celo napačno razumejo.

Tretji problem informiranega soglasja je odnos samih pacientov do informiranega soglasja. V vsakdanji praksi je videti, da večinoma pacienti informirano soglasje razumejo kot birokratski postopek, v katerega sta ujeta tako pacient kot zdravnik. Njihovo razmišljanje je velikokrat naslednje – saj sem prišel sem zaradi operacije, zakaj moram sedaj podpisovati, da se strinjam z operacijo. Res pa je, da se ta nepotrební birokratski papir v primeru neželenega dogodka hitro spremeni v tožbeno podlago.

Zdravljenje je dolgotrajni proces. Zaradi različnih okoliščin ASA1 pacient lahko nenadoma postane ASA3 pacient, kar lahko vpliva na samo dano informirano soglasje. Predhodno dano soglasje pa lahko postane tudi vzrok zdravljenja zaradi zdravljenja samega – daleč od interesa pacienta. Lahko si predstavljamo primer, ko bi pacientu z oceno ASA1 hkrati za vsak primer dali v podpis še izjavo za DNR (angl. do not reanimate). Istočasno pa bi mu zagotavljali, da gre za povsem rutinski poseg in da se nima česa bati.

Pacientova avtonomija na področju zdravstva med zdravnikom in pacientom vzpostavlja nova razmerja. Vloga zdravnika se spreminja (15):

- splošna dostopnost medicinskih testov in storitev zdravnikov vse bolj postavlja v vlogo svetovalcev, interpretov ter napotovalcev;
- zdravniki bodo še naprej, skladno z njihovo medicinsko doktrino, izvajali diagnostične in terapevtske storitve, ki pacientom niso splošno dostopne;
- zdravniki bodo še vedno ostali vratarji do nekaterih zdravstvenih storitev – gre za vprašanje zagovarjanja zdravstveno potrebne storitve in ne storitve na zahtevo pacienta.

POGLED BOLNIKA – PRAVNIKA

Eno izmed temeljnih načel na področju prava je, da mora biti izražena volja svobodna - v nasprotnem primeru govorimo o napakah volje. Za napake volje se najpogosteje navajajo grožnja, zmeta in prevara. Veljavnost informiranega soglasja se tako vedno presoja preko resnične volje posameznika. Na oblikovanje resnične volje pa vplivajo tudi zunanje okoliščine. Bolnik, kot pravnik, sicer vedno podpisuje informirano soglasje. Vzpostavlja se vprašanje smiselnosti takšnega početja. Nekaj primerov:

- podpis informiranega soglasja tik pred samim operativnim posegom;
- podpis informiranega soglasja v primeru, ko med podpisom in izvedbo posega mine dalj časa (npr. 4 ali več mesecev);
- podpis informiranega soglasja v primeru neprijetnih novic – npr. terminalnega stanja ali zdravstvenega stanja s slabo možnostjo izida;
- podpis informiranega soglasja za široko plejado postopkov – samo za vsak primer.

V vseh naštetih primerih bo sodišče z veliko verjetnostjo ugotovilo, da izražena volja pod informiranim soglasjem ni bila bolnikova prava volja. Glede na svoboščine in pravice do nedotakljivosti življenja (o katerih razpravlja vsa zdravstvena stroka) bolnik povsem »svobodno«
podpisuje soglasje za svojo smrt. Slednje itak najdemo kot možni neželeni dogodek prav na vsakem informiranem soglasju. Obrazec za informirano soglasje paciente vse bolj spominja na navodila v škatlicah zdravil v delu neželeni, stranski učinki.

V primeru neželenega izida je povsem logično, da bo pacient razlog za to iskal v samem posegu (ne glede na to, da je v informiranem soglasju naštet tudi takšen zaplet). Nenazadnje bolniki vseskozi poslušamo, da zdravniki vedno delajo v interesu pacienta – da ščitijo interes pacienta. Postavlja se povsem enostaven enačaj – nastanek neželenega dogodka pomeni zgolj to, da zdravnik ni ravnal v pacientovem najboljšem interesu. Takšna pričakovanja s strani pacientov povečujejo še novice o uspehih v zdravstveni stroki ter prikazovanje akreditacij, kot zagotovila varnosti pacientov (torej neželenih dogodkov ne bi smelo biti). Precejšnji del pacientov se

zaveda, da so izidi zdravljenja vendarle odvisni od t.i. loterije življenja – a vendar, človeško je, da obstaja nek tuzemni krivec za naše trenutno stanje. In prav je, da se ga eksemplarično obsodi. Naslednje vprašanje, ki se mi kot pacientu – pravniku zastavi je, zakaj moram podpisovati informirano soglasje oz. zakaj so zadeve v zvezi z informiranim soglasjem tako zapletene. Informirano soglasje je moja pravica. Pravici se lahko odpovem – torej svoj del odgovornosti prenesem nazaj na izvajalca poklica. Sploh pa, če se prostovoljno pojavim v operacijski dvorani, ali ni to dovolj jasno izraženo soglasje za določen operativni poseg. Zakaj nimamo enostavno še obrazca, ki bi določal, da se pacient odpoveduje pravici do informiranega soglasja?

In končno – kako lahko nekdo dokaže, da sem dejansko razumel vse, kar mi mora biti pojasnjeno iz naslova pojasnilne dolžnosti? Sam podpis, da sem to razumel, še ne potrjuje svobodnosti mojega podpisa. Ne nazadnje, večinoma pojasnilna dolžnost izhaja iz strokovne literature, ne pa iz mojega specifičnega primera.

MOŽNI PRISTOP

Prvi korak je ugotavljanje interesa pacienta, da se s svojimi odločitvami vključuje v proces svojega zdravljenja. Tako bi lahko ločili naslednje primere:

- odrek pacienta za informirano soglasje – torej odločitve in odgovornosti so v celoti v rokah lečečega zdravnika;
- popolno informirano soglasje – pacient se aktivno vključuje v celoten postopek svojega zdravljenja (lahko privede do a la carte sistema);
- delno informirano soglasje – pacient soglaša k ponujenim možnostim postopkov zdravljenja;
- upoštevanje vnaprej izražene volje (33. člen Zakona o pacientovih pravicah).

V primeru, ko se pacient odloči za uveljavljanje pravice do informiranega soglasja, predlagava uporabo modela deljenega postopka sprejemanja odločitve (16):

- pogovor o izbiri:
 - o korak nazaj – postavitvev na začetek;
 - o ponudba izbire;
 - o upravičenje izbire (prilagoditev izbire in negotovosti);
 - o preverjanje odzivnosti pacienta;
 - o zavlačevanje zaključka;
- pogovor o možnostih:

- preverjanje znanja pacienta;
 - ponujanje možnosti;
 - opis možnosti (neželeni izidi in koristi);
 - sprejemanje pacientovih odločitev;
 - povzemanje;
- pogovor o odločitvi:
 - fokusiranje na preference;
 - sprejemanje različnih preferenc;
 - sprejemanje odločitve;
 - ponudba možnosti spremembe odločitev.

Informirano soglasje bi tako morali bolj prikazovati kot eno izmed pravic pacientov. Predvsem pa bi morali pacienti razumeti informirano soglasje kot način njihove aktivne udeležbe v samem postopku zdravljenja. Informirano soglasje bi tako moralo postati zlasti način aktivnejšega vključevanja pacientov v samo zdravljenje in s tem tudi izboljšanje rezultatov zdravljenja.

Za doseg te ciljev bi bilo potrebno spremeniti tako postopek pridobivanja informiranega soglasja, kot tudi sam predpisani obrazec. Postopek pridobivanja informiranega soglasja bi moral biti jasneje opredeljen kot postopek v interesu pacienta – ne kot njegova pravna zaščita. Postopek pridobivanja informiranega soglasja bi moral biti predstavljen pacientu kot njegova pravica do večje aktivne vloge v njegovem postopku zdravljenja (in s tem večje možnosti za uspešni izid). Na informirano soglasje ne moremo gledati, kot na nekaj statičnega. Gre za razmerje med pacientom in zdravnikom od začetka do zaključka zdravljenja. Logično je, da se želja in volja pacienta do njegove aktivne vloge v tem času veča ali manjša. Postopek informiranega soglasja bi moral služiti tudi zavedanju pacienta o možnih neželenih izidih. Postopek informiranega soglasja bi moral biti pacientu predstavljen kot njegova pravica z možnostjo odpovedi tej pravici. Odpoved pravici do informiranega soglasja še ne pomeni, da pacient ne soglaša s posegom ali postopkom zdravljenja – zgolj ne želi prevzeti aktivne vloge pri tem.

Ne nazadnje je postopek informiranega soglasja namenjen tudi lečečemu zdravniku. Postopek je tihi opomin, da znanost nima vseh odgovorov. Da se lahko vsak rutinski poseg, zaradi zamolčanih okoliščin in dejstev na strani pacienta, spremeni v njegovo nočno moro.

ZAKLJUČEK

Informirano soglasje je od konca 19. stoletja dalje vse do danes prevzemalo različne naloge – od oblike zaščite osebnostne pravice do lastnega telesa, preko prepovedi medicinskih poizkusov proti volji pacienta in pravice do soodločanja, vse do oblike zaščite pred morebitnimi tožbami. Presoja informiranega soglasja danes ni več vezana na obliko in podpis, vse bolj se presoja, ali je bila ustrezna informacija podana na pacientu razumljiv način – vpeljuje se merilo razumevanja. Zaradi različne funkcije, ki jo je imelo informirano soglasje v svojem razvoju, so pogledi zdravnikov in pacientov povsem različni. Pod pritiskom morebitnih tožb se pozablja, da je v svojem bistvu informirano soglasje pravica pacienta. Gre za pravico, ki je v izključni pristojnosti pacienta. Pacient se lahko odloči, da pravice do informiranega soglasja ne uveljavi, želi pa določen poseg ali postopek zdravljenja. Zato bi bila potrebna sprememba zakonodaje, ki bi informirano soglasje zopet umestila na svoje mesto – pravica soodločanja skupaj s profesionalno odgovornostjo zdravnika.

LITERATURA

1. Stražišar B, Stražišar B. Informirano soglasje - pravica ali breme. *Zdravniški vestnik*. 2016; 85(4): p. 283-295.
2. Dickert NW, Eyal N, Goldikn SF, Grady C, Joffe S, Lo B, et al. Reframing consent for clinical research: a function-based approach. *The American Journal of Bioethics*. 2017; 17(12): p. 3-11.
3. Kadam RA. Informed consent process: a step further towards making it meaningful. *Perspectives in clinical research*. 2017; 8(3): p. 107-112.
4. Vermeule A. *Contra Nemo Iudex in Sua Causa: The Limits of Impartiality*. *The Yale Law Journal*. 2012; 122: p. 384-420.
5. Malysz PJ. *Nemo iudex in causa sua as the Basis of Law, Justice, and Justification in Luther's Thought*. *Harvard Theological Review*. 2007; 100(3): p. 363-386.
6. King JS, Moulton BW. Rethinking Informed Consent: The Case for Shared Medical Decision-Making. *American Journal of Law & Medicine*. 2006; 32(4): p. 429-501.
7. Glaser J, Nouri S, Fernandez ASRL, Schilinger D, Klein-Fedyshin M, Schenker Y. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: an updated systematic review. *Medical Decision Making*. 2020; 40(2): p. 119-143.
8. Dennehy L, White S. Consent, assent, and the importance of risk stratification. *British journal of anaesthesia*. 2012; 109(1): p. 40-46.
9. Muhtadi A, Faisal S. The Legal Position of Informed Consent in the Doctor-Patient Relationship. In *Proceedings of the First Multidiscipline International Conference, MIC 2021; 2021; Jakarta*.
10. O'Neill O. Some limits of informed consent. *The Elderly*. 2017;: p. 103-106.
11. Conti AA. From informed consent to informed dissent in health care: historical evolution in the twentieth century. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2017; 88(2): p. 201-203.
12. Ciliberti R, Gorini I, Gazzaniga V, De Stefano F, Gulino M. The Italian law on informed consent and advance directives: New rules of conduct for the autonomy of doctors and patients in end-of-life care. *Journal of critical care*. 2018; 48: p. 178-182.
13. Moulton B, Collins PA, Burns-Cox N, Coulter A. From informed consent to informed request: do we need a new gold standard? *J R Soc Med*. 2013; 106(10): p. 391-394.
14. Cocanour CS. Informed consent—It's more than a signature on a piece of paper. *The American Journal of Surgery*. 2017; 214(6): p. 993-997.

15. Kilbride MK, Joffe S. The New Age of Patient Autonomy: Implications for the Patient-Physician Relationship. *JAMA*. 2018; 320(19): p. 1973-1974.
16. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley PCE, et al. Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. *Journal of General Internal Medicine*. 2012; 27: p. 1361-1367.