

## ZAKLJUČNO POROČILO

*o rezultatih internega raziskovalnega projekta UKC Maribor  
za obdobje od 14. 2. 2020 do 13. 2. 2023*

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

|                                  |  |  |
|----------------------------------|--|--|
| Šifra projekta:                  | IRP-2019/02-05   |  |
| Naslov projekta:                 | VPLIV VITAMINA C NA BIOLOŠKE OZNAČEVALCE OKVARE MOŽGANOV PRI BOLNIKI S POVRATKOM SPONTANEGA KRVNEGA OBTOKA PO ZUNAJBOLNIŠNIČNEM SRČNEM ZASTOJU |  |
| Vodja projekta:                  | doc. dr. Andrej MARKOTA, dr. med.  |  |
| Trajanje projekta (leta, od-do): | 3 leta   | 14. 2. 2020 - 13. 2. 2023                          |
| Velikost projekta                | <input checked="" type="checkbox"/> mali (do 10.000,00 EUR)  | <input type="checkbox"/> veliki (do 50.000,00 EUR) |

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

- Poročilo o realizaciji predloženega programa raziskovalnega projekta** - opis raziskave (izhodišča, predstavitev problema, metode dela), ugotovljeni rezultati in uporaba (*največ do 3 strani*)

#### IZHODIŠČA

Srčni zastoj na terenu je eden vodilnih vzrokov smrti v Evropi. V Sloveniji zunajbolnišnični srčni zastoj (angl. *Out-of-Hospital Cardiac Arrest*, OHCA) utrpi 1.400 bolnikov letno oz. štiri dnevno. Kljub napredku pri povečanju deleža povratka spontanega krvnega obtoka (angl. *Return of Spontaneous Circulation*, ROSC) pa to na dolgoročno prognozo teh bolnikov ni vplivalo. Ta je odvisna predvsem od uspešnosti zdravljenja t.i. poreanimacijskega sindroma, ki se razvije kot posledica samega oživljanja, osrednjo vlogo pa predstavlja globalna hipoksično-ishemična okvara (GHIO).

GHIO je dvostopenjska: primarna poškodba nastopi takoj po srčnem zastoj, sekundarna pa sledi uspešnemu oživljanju. Vodilni proces sekundarne poškodbe je neravnovesje med dostavo in porabo kisika. Reperfuzija ishemično tkivo znova izpostavi kisiku, kar v minutah povzroči nastanek večjih količin visoko reaktivnih kisikovih spojin (angl. *Reactive Oxygen Species*, ROS). ROS vodi v oksidativni stres, ki povzroča poškodbe celičnih struktur in vodi v celično smrt.

Oksidativnemu stresu se organizem zoperstavi z endogenimi antioksidanti, ki uravnotežijo presežek prostih radikalov in stabilizirajo celično funkcijo. Glavni antioksidant telesa je askorbinska kislina (vitamin C). Velika količina ROS, ki nastane po reperfuziji, že v prvem dnevu po srčnem zastoj porabi polovico zaloga, po prbl. treh dneh pa že polovico bolnikov trpi pomanjkanje vitamina C. Nižje koncentracije vitamina C v plazmi se pri bolnikih v intenzivnih enotah povezuje s potrebo po vazopresornih učinkovinah, okvaro ledvic, večorgansko disfunkcijo in višjo umrljivostjo.

Funkcionalni izhod bolnikov po oživljanju je odvisen od okvare možganov, katere obseg določamo na več načinov: klinično z oceno zavesti, prisotnostjo mioklonizmov, z oceno aktivnosti na elektroencefalografskem zapisu, s pomočjo slikovnih preiskav glave oz. možganov (možganski edem,

pomik preko mediane, razmerje med belo in sivo možganovine) pa tudi laboratorijsko z biološkimi označevalci. V zadnjih letih sta se kot primerna za oceno okvare možganov izkazala proteina S-100 in nevronska specifična enolaza (NSE), kar je potrdilo več raziskav.

Koristnost odmerjanja višjih doz vitamina C bolnikom po srčnem zastoju in z ishemično-reperfuzijsko okvaro je pokazalo več raziskav na živalih in ljudeh. Tako nadomeščanje vitamina C omili poškodbo miokarda zaradi ishemije, znižujejo pojavnost reperfuzijskih motenj ritma in izboljšujejo nevrološki izhod, prav tako pa zmanjšuje obseg infarkta možganskega tkiva in omili nevrološki okvaro na živalih.

Domnevamo, da obstaja podobno ugoden vpliv odmerjanja vitamina C tudi pri bolnikih z ROSC po zunajbolnišničnem srčnem zastoju, saj so ti bolniki v patofiziološkem smislu izpostavljeni globalni hipoksično-ishemični okvari.

## **METODE DELA**

Raziskava je klinična, prospektivna, randomizirana in dvojno slepa. Lečeči zdravnik prične z uveljavljenim, standardnim zdravljenjem bolnika z ROSC po OHCA. Bolnike, vključene v raziskavo, randomizirano delimo na dve skupini: ena prejema zdravilo (vitamin C), druga pa placebo (fiziološka raztopina). Bolnikom odmerjamo 1,5 g vitamina C na 12 ur do skupnih 8 odmerkov (4 zaporedni dni). Placebo predstavlja 0,9 % raztopina natrijevega klorida v enakem volumnu, embalaži in odmerkih kot zdravilo.

Pri bolnikih beležimo osnovne demografske podatke, podatke o srčnem zastoju skladno z Utsteinovo metodologijo zbiranja podatkov o zunajbolnišničnih srčnih zastojih ter podatke o zdravljenju na OIIM. Vpliv vitamina C na biološke označevalce okvare možganov bomo opredelili z določanjem NSE v plazmi, z zbranimi podatki pa bomo ovrednotili tudi učinek vitamina C na ostale organske sisteme.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

## **REZULTATI**

Zaradi težav, povezanih z obravnavo bolnikov s Covid (prerazporeditve osebja iz OIIM, podaljšani dostopni časi zaradi dela v OVO na terenu, ukinitvev aktivacij prvih posredovalcev) se je izvedba raziskave zamaknila do jeseni 2021, saj se je število preučevane populacije bistveno zmanjšalo (upad deleža bolnikov z ROSC), po drugi strani pa so razmere na oddelku, kjer raziskava poteka, komaj dopuščale še minimalno varno klinično delo. Bolniki so tako v raziskavo vključeni od 1. 1. 2022, tako da raziskava sedaj operativno poteka. Trenutno je v raziskavo vključenih 14 bolnikov, pri čemer zaznavamo trend naraščanja vključevanja bolnikov v zadnjih mesecih.

Raziskava še ni zaključena, zato tudi ni rezultatov oz. njihove objave. Preliminarni rezultati vmesne varnostne analize ne govorijo v prid škodljivega odmerjanja vitamina C.

Ne glede na to, da se je izvedba raziskave zaradi zgoraj omenjenih razlogov zamaknila, še vedno domnevamo, da bomo z raziskavo lahko pojasnili dodatne terapevtske možnosti zdravljenja poreanimacijskega sindroma, izsledke pa objavili v obliki članka v mednarodnih revijah ter na domačih in tujih konferencah. Literatura z raziskovanega področja, ki jo redno spremljamo, še vedno dopušča možnost tovrstnega terapevtskega ukrepa.

## **2. Ocena stopnje realizacije in zastavljenih raziskovalnih ciljev (obkrožite)**

DA

NE

### **Če je odgovor NE, napišite kratko utemeljitev:**

Velik udarec načrtovani časovnici izvedbe raziskave je prinesla epidemija Covid-19, ki je povzročila dve ključni spremembi, na katere raziskovalci nismo imeli vpliva in jih tudi nismo mogli predvideti (epidemija se je pričela mesec dni po pričetku raziskave), in sicer:

- padec deleža uspešnega oživljanja na terenu (zaradi ukinitve aktivacij prvih posredovalcev, ki so z zgodnjo defibrilacijo pomembno prispevali k uspešnemu oživljanju ter zaradi podaljšanega dostopnega časa ekip nujne medicinske pomoči zaradi nameščanja osebne varovalne opreme),
- prerazporeditve sestrskega in zdravniškega osebja iz Odd. za intenzivno interno medicino na t.i. covid delovišča, s čimer so bili praktično onemogočeni pogoji za neposredno klinično izvedbo raziskave, saj so obstoječe kadrovske razmere komaj omogočale varno delo z vsemi bolniki, hospitaliziranimi na oddelku, po drugi strani pa smo bili raziskovalci po več mesecev začasno premeščeni na druga delovišča.

Zaradi navedenega je bilo število bolnikov, vključenih v raziskavo, bistveno manjše od načrtovanega. Na podlagi podatkov iz predepidemijskih let smo načrtovali, da se letno na OIIM zdravi 50–70 bolnikov po srčnem zastoju, pri čemer bi jih v raziskavo vključili prbl. 45 na leto (nepridobitev soglasja, izključitveni kriteriji). Tako bi zastavljeno število bolnikov, vključenih v raziskavo, dosegli do postavljenega roka zaključenega financiranja internega raziskovalnega projekta.

Ne glede na navedeno nas z optimizmom navdaja normalizacija razmer, saj smo že zaznali trend naraščanja števila vključenih bolnikov. Tako načrtujemo raziskavo dokončati znotraj dveh let in objaviti rezultate kot prvotno načrtovano.

**3. Pridobitev za UKC Maribor - doktorska disertacija, članek, prispevek na znanstveni konferenci/simpoziju ali kongresu, patent, uvedba novih dejavnosti, smernic in metod ali izboljšanje že obstoječih itd. (največ do 1 stran)**

|  |
|--|
| Doktorska disertacija, magistrska naloga, raziskovalna naloga, specialistična naloga:<br>/   |
| Objavljeni članki: načrtujemo objavo 2 člankov (pregledni – v lektoriranju, izvirni znanstveni – čakamo na zaključek raziskave)  |
| Nove metode, smernice, dejavnosti: načrtujemo, da bodo izsledki raziskave ponudili dodatno možnost zdravljenja poreanimacijskega sindroma, predvsem kot t.i. »last resort« metodo. |
| Prispevki (konference, srečanja, kongresi, simpoziji): načrtujemo predstavitev rezultatov na domačih in tujih strokovnih srečanjih.  |

**4. Sumaričen prikaz ciljev projekta (obvezno izpolnite!)**

|         | Doktorat, magisterij, raziskovalna ali specialistična naloga | Objavljeni članki | Nove metode, smernice, dejavnosti | Prenos znanja (konference, srečanja, kongresi, simpoziji) |
|---------|--|-------------------|-----------------------------------|---|
| (DA/NE) | NE   | NE                | NE                                | NE  |
| Število | 0  | 0                 | 0                                 | 0   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Datum:<br>10. 3. 2023 | Podpis vodje projekta:<br>doc. dr. Andrej Markota, dr. med. |
|-----------------------|---|

**Izpolni Oddelek za znanstveno-raziskovalno delo**

|   |  |
|---|--|
| <p><b>REALIZACIJA PROJEKTA</b></p> <p><input type="checkbox"/> CILJI IZPOLNJENI V CELOTI</p> <p><input type="checkbox"/> CILJI DELNO IZPOLNJENI</p> <p><input type="checkbox"/> CILJI NISO IZPOLNJENI</p> <p><b>Porabljena sredstva (v EUR):</b></p> <p>_____</p> | <p><b>Pregledal in ocenil predstojnik OZRD:</b></p> <p><b>Podpis:</b> _____</p> <p><b>Datum:</b> _____</p> |
|---|--|