



# SZAIM

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



univerzitetni  
klinični center ljubljana |   
*University Medical Centre Ljubljana*

## STROKOVNA SREČANJA SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA ANESTEZILOGIJO IN INTENZIVNO MEDICINO 2022

### ZBORNİK VABLJENIH PREDAVANJ

Maribor, December 2022

## KOLOFON

### STROKOVNA SREČANJA SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA ANESTEZIOLOGIJO IN INTENZIVNO MEDICINO 2022 »ZBORNİK VABLJENIH PREDAVANJ«

#### Zbornik so izdali:

UKC Maribor, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok

Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino

**Uredniki:** doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.; izr. prof. dr. Maja Šoštarich, dr. med.; doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC

#### Strokovno - organizacijski odbor:

Robert Berger, dr. med.

izr. prof. dr. Maja Šoštarich, dr. med.

Matic Kaiser, dr. med.

doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.

Silva Ostojic Kapš, dr. med.

asist. dr. Marko Žličar, dr. med.

Mojca Šimonka, dr. med.

**Recenzenta:** izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med; doc. dr. Peter Poredoš, dr. med.

**Tehnični urednik:** doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.

**Maribor, december 2022**

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616-089.5(082)(0.034.2)

STROKOVNA srečanja Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino 2022 [Elektronski vir] : zbornik vabljenih predavanj / [uredniki Marko Zdravković, Maja Šoštarich, Andreja Möller Petrun]. - E-zbornik. - Maribor : UKC, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin ; Ljubljana : UKC, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok : Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino, 2022

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-00-9 (UKC Maribor)

COBISS.SI-ID 134346755

## KAZALO

<b>PREDGOVOR</b> .....	<b>1</b>
<b>RECENZIJ</b> .....	<b>2</b>
<b>PREDOPERATIVNA TEŠČOST OTROK</b> .....	<b>4</b>
<b>TEŽAVNA OSKRBA DIHALNE POTI PRI OTROKU</b> .....	<b>6</b>
<b>NOČNE MORE V ANESTEZIOLOGIJI 2: SISTEMSKA TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKOV</b> .....	<b>8</b>
<b>PROBLEMATIKA RAZISKOVANJA S PODROČJA ANESTEZIOLOGIJE, ALGOLOGIJE IN INTENZIVNE TERAPIJE</b> .....	<b>17</b>
<b>PEDAGOŠKO – RAZISKOVALNO DELO IN KATEDRI ZA ANESTEZIOLOGIJO IN REANIMATOLOGIJO NA UNIVERZI V LJUBLJANI</b> .....	<b>22</b>
<b>PEDAGOŠKO – RAZISKOVALNO DELO IN KATEDRI ZA ANESTEZIOLOGIJO IN REANIMATOLOGIJO NA UNIVERZI V MARIBORU</b> .....	<b>24</b>
<b>VPLIV ANESTEZIJE NA POOPERATIVNO KOGNITIVNO FUNKCIJO</b> .....	<b>26</b>
<b>ATELEKTAZA – NEIZOGIBNA POSLEDICA ANESTEZIJE ALI PROSTOR ZA IZBOLJŠAVE?</b> .....	<b>31</b>
<b>Z ZDRAVILI POVZROČENE MOTNJE STRJEVANJA KRV: KAKO SE LOTITI URGENTNE OPERACIJE</b> .....	<b>33</b>
<b>PRISPEVKI NAŠIH ČLANOV OBJAVLJENI V POSEBNEM ZBORNIKU IZDANEM V SKLOPU MULTIDISCIPLINARNEGA SREČANJA ANESTEZIOLOGOV IN ALERGOLOGOV NOVEMBRA 2022: ALERGIJSKE REAKCIJE MED SPLOŠNO IN REGIONALNO ANESTEZIJO</b> .....	<b>51</b>
ANAFILAKSIJA V OPERACIJSKI DVORANI: PREPOZNAVA, DIFERENCIALNA DIAGNOZA, TERAPIJA.....	51
IZBRANI ALERGENI: KLOORHEKSIDIN, ANTIBIOTIKI, KONTRASTNA SREDSTVA IN MIŠIČNI RELAKSANTI .....	51
PROTOKOL OBRAVNAVE PACIENTA S PERIOPERATIVNO ALERGIČNO REAKCIJO V PRAKSI .....	51
<b>TEHNIKE ANESTEZIJE IN PERIOPERATIVNI IZIDI PRI OPERACIJAH MALIGNOMOV</b> .....	<b>52</b>
<b>HLAPNI ANESTETIKI NA PREPIHU: ALI V SLOVENIJI PREMALO UPORABLJAMO TOTALNO INTRAVENSKO ANESTEZIJO?</b> .....	<b>55</b>
<b>INTRAVENSKA UPORABA BLOKATORJEV BETA RECEPTORJEV V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU</b> .....	<b>61</b>
<b>INTRAVENSKA UPORABA ŽELEZA V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU</b> .....	<b>67</b>

## **PREDGOVOR**

*izr. prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.; doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC; doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.*

Drage kolegice in kolegi, spoštovani člani SZAIM!

Pred vami je zbornik predavanj rednih strokovnih srečanj, ki smo jih organizirali v letu 2022. Naloga strokovnih združenj je, da skrbi za razvoj stroke, podiplomsko izobraževanje ter implementacijo novih metod in tehnik v klinično prakso.

V zadnjih letih smo priča hitremu razvoju na vseh področjih medicine in tako tudi na področju anesteziologije in intenzivne medicine, zato so strokovna srečanja priložnost, da članom SZAIM predstavimo vsaj delček vseh novosti. Ker je leto 2022 zaznamovalo izboljšanje epidemiološke situacije po pandemiji COVID-19, smo srečanja organizirali tudi »v živo« in ne le preko video povezav. Tako so strokovna srečanja priložnost za druženje in izmenjavo mnenj ter dobrih kliničnih praks.

Strokovna srečanja, ki jih organiziramo so namenjena vsem anesteziologom v Sloveniji in program skrbno načrtujemo. Predavanja so iz področja anesteziologije, intenzivne medicine ter lajšanja bolečine. Za vsako srečanje izberemo predavatelje, ki so strokovnjaki na določenem področju. V prihodnosti bi želeli, da se v organizacijo strokovnih srečanj poleg univerzitetnih bolnišnic vključijo tudi splošne bolnišnice.

Izdaja zbornika je bila lani dobro sprejeta in smo se odločili, da s tem nadaljujemo. Upamo, da je pred nami še veliko let plodnega sodelovanja.

## RECENZIJA

*izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.; doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., DESAIC, EDRA*

Zbornik vabljenih predavanj srečanj Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino je zbirka predavanj, ki so bila izvedena v letu 2022 na rednih strokovnih srečanjih članov Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino.

Teme predavanj so bile skrbno izbrane in predstavljajo aktualne strokovne vsebine na različnih področjih anesteziologije in intenzivnega zdravljenja bolnika v perioperativnem obdobju, kakor tudi pregled pedagoškega ter znanstveno raziskovalnega dela na tem področju.

Prispevka s področja otroške anestezije predstavljata pregled in novosti v smernicah za predoperativno teščost otrok in dojenčkov ter zatem pregled težavne oskrbe dihalne poti pri otroku. Sledi prispevek o sistemski toksičnosti lokalnih anestetikov, v katerem avtorica pregledno predstavi mehanizem nastanka in dejavnike tveganja ter diagnostiko in urgentno zdravljenje toksičnosti lokalnih anestetikov.

Trije prispevki so namenjeni pregledu pedagoškega in znanstveno raziskovalnega dela na področju klinične anesteziologije, perioperativne intenzivne medicine in zdravljenja bolečin, kakor tudi dela kateder za Anesteziologijo in reanimatologijo Univerze v Ljubljani in Univerze v Mariboru.

Sledi prispevek s pregledom znanstvenih dognanj na področju vpliva anestezije na pooperativno kognitivno funkcijo. Naslednji povzetek predavanja predstavlja pregled problematike nastajanja in preprečevanja atelektaz med splošno anestezijo. Sledi obširen pregled priporočil o pripravi bolnika, ki ima z zdravili povzročene motnje strjevanja krvi, na nujni operativni poseg.

V naslednjem poglavju je sklop prispevkov, ki omogočajo multidisciplinaren pogled na alergijske reakcije med splošno in regionalno anestezijo. Alergijske reakcije so redek, vendar zelo resen zaplet, ki zahteva hitro prepoznavanje in takojšnje ukrepanje.

Sledi povzetek predavanja o izsledkih raziskave vpliva anestezioloških tehnik in učinkovin na rast in metastaziranje tumorjev. V zaključku zbornika najdemo pregledne članke o vplivu inhalacijskih anestetikov na globalno segrevanje našega planeta, o uporabi blokatorjev beta receptorjev v perioperativnem obdobju ter o pripravi bolnika z anemijo na elektiven operativni poseg.

Naslovi prispevkov v zborniku jasno poudarijo temo prispevka. Nekateri prispevki celovito, pregledno in poglobljeno obravnavajo strokovno področje, drugi pa so napisani v obliki povzetka, ki pa bralcu vseeno poda dovolj dober vpogled v problematiko obravnavane teme in prinaša seznam literature za poglobljeno branje na obravnavano temo.

Zbornik predstavlja strokovni prispevek namenjen specialistom in specializantom anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, ki omogoča učenje ali obnovitev znanja, hkrati s predstavitvijo najnovejših spoznanj v literaturi ter usmeritev za vsakdanje klinično delo na opisanih specialnih področjih. Gre za pomemben prispevek k literaturi na zgoraj navedenih področjih v slovenskem jeziku, ki mu dodatno vrednost daje sodelovanje strokovnjakov iz različnih slovenskih bolnišnic.

## Predoperativna teščost otrok

*Avtorica: Vesna Sok, dr. med.*

*Ustanova: Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor*

### **Povzetek**

Sedacija in anestezija zmanjšata ali odpravita zaščitne reflekse kašlja, za razliko od naravnega spanja, s tem je povišana verjetnost aspiracije želodčne vsebine. Aspiracija med anestezijo je sicer redek dogodek, pri večini otrok poteka brez hujših zapletov, smrtnost je minimalna. Hujši zapleti so povezani z aspiracijo večjih trdnih delcev, kisle vsebine in večje količine želodčne vsebine. Teščost otrok pred uvodom v anestezijo zmanjša tveganje za aspiracijo želodčne vsebine in resnost učinkov na pljuča, če pride do aspiracije. Vendar se je treba hkrati izogibati nepotrebnemu podaljšanemu postenju, da zmanjšamo tveganje za hipovolemijo, ketogenezo, lakoto in žejo, zlasti pri zelo majhnih otrocih.

Predhodne smernice teščosti otrok pred anestezijo so zagovarjale priporočeni konzervativni režim postenja in se v zadnjih desetletjih niso veliko spremenile; predviden minimalni čas postenja 6 ur za trdno hrano in adaptirano mleko, 3 do 4 ure za materino mleko in 2 uri za bistre tekočine. Ti protokoli imajo sicer dobra varnostna ozadje v smislu nizke stopnje aspiracije in regurgitacije, vendar pogosto na račun prekomernega posta (od 6 do 13 ur) in posledično stiske otroka.

Številne novejšje študije pa so uporabile bolj liberalne režime postenja pri otrocih in hkrati niso dokazale povečane stopnje aspiracije ali regurgitacije. Na podlagi tega so leta 2022 nastale prve, izključno pediatrične smernice predoperativne teščosti otrok s strani Evropskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (ang. European Society of Anaesthesiology and Intensive Care - ESAIC). Njihova glavna priporočila vključujejo zmanjšanje časa postenja za bistre tekočine (voda s sladkorjem ali brez, bistri sok in čaj brez mleka) na 1 uro, zmanjšanje minimalnega časa postenja za materino mleka na 3 ure in omogočanje oziroma vzpodbujanje zgodnjega pooperativnega hranjenja otrok.

Razpoložljivi dokazi prav tako kažejo, da je tudi uporaba ultrazvoka lahko koristna pri kliničnem odločanju. Predoperativna kvalitativna ultrazvočna ocena želodčne vsebine pomembno poviša ustreznost izbire metode uvoda v anestezijo pri otrocih.

Glavni cilj prejšnjih in sedanjih smernic za predoperativno teščost otrok je vsekakor zmanjšanje tveganje za aspiracijo. Ne glede na režim postenja in dejanski čas posta, pa ne smemo pozabiti, da je tveganje za aspiracija prisotno pri kateri koli sedaciji/posegu v splošni anesteziji, tveganje pa se poveča pri nujnih primerih in pri vseh otrocih z zaporo prebavil. Drugi glavni vzroki regurgitacije ali aspiracije v času uvoda v anestezijo pa vključujejo še neustrezno globino anestezije, težave pri vzpostavitvi dihalne poti ter neizkušnost anesteziologa.

#### **Literatura:**

1. Disma N, Thomas M, Afshari A, Veyckemans F, De Hert S. Clear fluids fasting for elective paediatric anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2019; 36:173–174.
2. Gagey AC, De Queiroz Siqueira M, Monard C, Combet S, Cogniat B, Desgranges FP et al. The effect of pre-operative gastric ultrasound examination on the choice of general anaesthetic induction technique for non-elective paediatric surgery. A prospective cohort study. *Anaesthesia* 2018; 73: 304–312.
3. Frykholm P, Disma N, Andersson H, Beck C, Bouvet L, Cercueil E et al. Pre-operative fasting in children. A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol* 2022; 39:4–25.
4. Frykholm P, Schindler E, Sumpelmann R, Walker R, Weiss M. Preoperative fasting in children: review of existing guidelines and recent developments. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120 (3): 469-474.
5. Lee JJ, Price JC, Duren A, Shertzer, Hannum R, Akita FA et al. Ultrasound Evaluation of Gastric Emptying Time in Healthy Term Neonates after Formula Feeding. *Anesthesiology* 2021; 134:845–51.



## Težavna oskrba dihalne poti pri otroku

*Avtorica: Vesna Sok, dr. med.*

*Ustanova: Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor*

### **Povzetek**

Težavna oskrba dihalne poti pri otroku je opredeljena kot dihalna pot, pri kateri imamo težave pri predihovanju z obrazno masko, neposredno ali indirektno laringoskopijo, intubacijo ali vstavitvijo supraglotičnih pripomočkov. Predstavlja enega glavnih razlogov za z anestezijo povezan srčni zastoj, smrt ali nevrološke okvare. Lahko je predvidena (80%) ali nepredvidena. Incidenca težkega predihovanje preko obrazne maske znaša nekje 5-7%, incidenca težke intubacije pri otroci starejših od enega leta 0,3-2% ter se zvišuje z nižjo starostjo otroka (otroci < 1 leta: 5-6%). Glavni dejavniki tveganja vključujejo: starost, Mallampati oceno, indeks telesne mase, obrazne nepravilnosti (mikrognatija, omejeno odpiranje ust, tireomentalna razdalja) in fiziološke posebnosti otroka glede na starost.

Uspešnost vzpostavitve dihalne poti pri otroku lahko izboljšamo s prepoznavanjem dejavnikov tveganja, poznavanjem ustreznih pripomočkov in uporabo ustreznih algoritmov. Slednji nam zagotavljajo in omogočajo določeno preverjeno zaporedje dogodkov pri obravnavi nepričakovane situacije in jim je mogoče preprosto slediti z uporabo znanih tehnik in opreme. V primeru nepredvidene težke vzpostavitve dihalne poti pri otroku ob hkratnem sledenju algoritmom čim prej poskušamo prepoznati odpravljljive vzroke, ves čas optimiziramo oksigenacijo (oksigenacija apnee) ter vzdržujemo ustrezno globino sedacije/anestezije. Pravočasno uporabimo supraglotične pripomočke, omejimo število poskusov direktne laringoskopije, zaželjena je zgodnja uporaba naprednejših pripomočkov. Ves čas moramo imeti v mislih in biti pripravljeni na možnost potrebe po invazivnem pristopu vzpostavitve dihalne poti, do katere pride pri 2% otrok s težko vzpostavitvijo dihalne poti in vodi do velikega števila zapletov. Posebnosti, ki otežujejo vzpostavitev te oblike dihalne poti pri otroku so: elastičnost in stisljivost dihalne poti pri otroku, neugodno razmerje med mandibulo in sapnikom (oster kot punkcije krikotiroidne membrane), večja količina podkožnega maščevja pri novorojenčkih, zunanji premer najmanjše trahealne kanile presega premer krikotiroidne membrane pri novorojenčku in majhnem otroku (2,6-3 mm) ter pomanjkanje izkušenj. Poznamo perkutane in kirurške tehnike vzpostavitve invazivne dihalne poti pri otroku, vendar

je zaradi nizke incidence primerov malo dokazov, ki bi dajali prednost določeni tehniki. Najustreznejša izbira je tista tehnika, ki je dovolj hitra, omogoča zadovoljivo oksigenacijo in ventilacijo ter povzroči najmanj poškodb tkiva. Študije dajejo pri otrocih mlajših od 8 let prednost kirurški tehniki vzpostavitve dihalne poti pod krikotiroidno membrano pred perkutano tehniko. Hkrati pa ostajajo največji izziv otroci mlajši od enega leta, pri le-teh se priporoča izvedba vzpostavitve invazivne dihalne poti s strani specialista ORL.

## Literatura

1. Black AE, Flynn P, Smith HL, Thomas ML, Wilkinson KA. Development of a guideline for the management of the unanticipated difficult airway in pediatric practice. *Pediatric Anesthesia* 2015;1-17.
2. Berisha G, Boldingh AM, Blakstad EW, Rønnestad AE, Solevåg AL. Management of the Unexpected Difficult Airway in Neonatal Resuscitation. *Front. Pediatr.* 2021;9:699159.
3. Huang AS, Hajduk J, Rim C, Coffield S, Jagannathan N. Focused review on management of the difficult paediatric airway. *Indian J Anaesth* 2019;63:428-36.
4. Koers L, Janjatovic D, Stevens MF, Preckel B. The emergency paediatric surgical airway. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:558–565.
5. Klabusayova E, Klucka J, KosinovaM, ToukalkovaM, Stoudek R, Kratochvil M et al. Videolaryngoscopy vs. Direct Laryngoscopy for Elective Airway Management in Paediatric Anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2021; 38:1187–1193.
6. Estilita JB, Wenzel V, Luedi MM, Riva T. A Primer for Pediatric Emergency Front-of-the-Neck Access. *A&A Practice*. 2021;15:e01444.
7. Ulmer F, Lennertz J, Greif R, Butikofer L, Theiler L, Riva T. Emergency front of neck access in children: a new learning approach in a rabbit model. *British Journal of Anaesthesia* 2020; 125 (1): e61-e68.

## **Nočne more v anesteziologiji 2: sistemska toksičnost lokalnih anestetikov**

*Avtorica: dr. Liljana Markova, dr. med.*

*Ustanova: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana*

### **Uvod**

Uporaba lokalnih anestetikov (LA) v sodobni medicini je razširjena na različna medicinska in kirurška področja. LA zagotavljajo učinkovito lajšanje bolečine in imajo ugoden profil tveganja; vendar sistemska toksičnost LA (STLA) ostaja redek, a potencialno smrten zaplet, s stopnjo umrljivosti 4,3% - 10% od prijavljenih primerov (1, 2). Hitra diagnoza in zdravljenje STLA sta ključna za zmanjšanje tveganj, povezanih z regionalno anestezijo.

### **Incidenca sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov**

Stopnja pojavnosti STLA je 1,8 na 1000 živčnih blokov. 36 primerov STLA je bilo opisanih v obdobju med decembrom 2017 in majem 2020 (3). V Tabeli 1 so predstavljeni statistični podatki STLA po različnih spremenljivkah. 64% bolnikov je dobilo lipidno emulzijo, dva bolnika, ki nista dobila lipidne emulzije, sta umrla zaradi hipoksične možganske okvare, medtem ko je ena bolnica doživela srčni zastoj 2 uri po subkutanem odmerku 5000 mg lidokaina za liposukcijo stegen.

### **Mehanizem nastanka sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov**

LA so na splošno varne učinkovine, če so omejeni na mesto injiciranja, kot je tkivna infiltracija, aplikacija v bližini živca oziroma živčnega pleteža. V primeru, da velika količina LA doseže sistemski obtok, supraterapevtske ravni v krvi in tkivih lahko povzročijo toksičnost. Visoka koncentracija LA v krvi je lahko posledica nenamerne injiciranja v žilo ali hitre in učinkovite resorpcije v krvni obtok v dobro prekrvljenih tkivih. Skupna lastnost LA je sposobnost obstajanja v raztopini tako v neionizirani, kot v ionizirani obliki. V odvisnosti od pKa se večji delež LA v krvi (pH 7,35-7,45) nahaja v neionizirani obliki. Neionizirana oblika je manj topna v vodi, vendar zelo lipidotopna in ključna za prehajanje skozi lipidne celične membrane. V notranjosti celice zaradi znotrajceličnega pH (7,2) ob vezavi z vodikovimi ioni pride do ionizacije in povečanja deleža ionizirane, vodotopne oblike, ki se aktivno veže na notranjo

stran Na<sup>+</sup> kanalčka in ga inaktivira. S tem se prekine prenos akcijskega potenciala in povzroči živčno blokado (4).

**Tabela 1**

		Primeri (%)
Starost	> 65 let	30
	< 5 let	6
Lokacija	Bolnišnica	61
	- 68% v operacijski dvorani	
	- 32% v porodni sobi, interventni radiologiji, UZ laboratoriju, enoti intenzivne terapije	
	Kirurške ambulante	17
	Zunajbolnišnične ambulate (zobozdravstvene, urološke protibolečinske itd.)	14
Izvajalec	Anesteziolog	50
	Kirurg	39
	Zobozdravnik	5,5
	Samoaplikacija	5,5
Vrsta regionalne anestezije	Blok zgornjih in spodnjih okončin	19
	Nazo-oro-faringealna aplikacija, infiltracija dihalnih poti ali topikalizacija	17
	Ginekološki/urološki posegi	14
	Nevroaksialni bloki (paravertebralni, epiduralni)	14
	Subkutana infiltracija	11
	Intravenska aplikacija lidokaina za analgezijo	11
	Ostalo (retrobulbarni blok, zaužitje per os, TAP blok, blok n. hypogastricus superior)	14
Vrsta lokalnega anestetika	Lidokain	44
	Lidokain v kombinaciji z drugim lokalnim anestetikom	22
Začetek simptomov	Do 10 minut po aplikaciji lokalnega anestetika	53
	11min - 1 h	19
	1h - 12h	8
	> 12h	8
	Ni podatka za začetek	11
Vrsta simptomov	Kardiovaskularni in nevrološki simptomi	35
	Izolirani nevrološki simptomi	32
	Izolirani kardiovaskularni simptomi	24
	Samo prodromalni sindromi, ki niso napredovali	9

Farmakotoksičnost LA je posledica kombinacije neželenih učinkov na ionotropno in metabotropno celično signalizacijo ter prenos energije. Dejstvo, da sta motena funkcija osrednjega živčnega sistema in kardiovaskularnega sistema glavni značilnosti STLA kaže, da je

mitohondrijska presnova najpomembnejši klinični cilj pri zdravljenju STLA. Srce in možgani so zelo občutljivi za anaerobno presnovo in zaviranje oksidativne fosforilacije. Izčrpanost tkivnega adenzin trifosfata je tako najpomembnejši osnovni mehanizem pri hudi STLA. Ta mehanizem lahko pojasni, zakaj so tradicionalna zdravila, ki jih uporabljamo za cirkulatorno podporo (vazopresorji in inotropi), le delno učinkoviti. Zdravljenje STLA mora tako biti usmerjeno k zmanjšanju tkivne koncentracije LA.

### **Diagnoza in dejavniki tveganja**

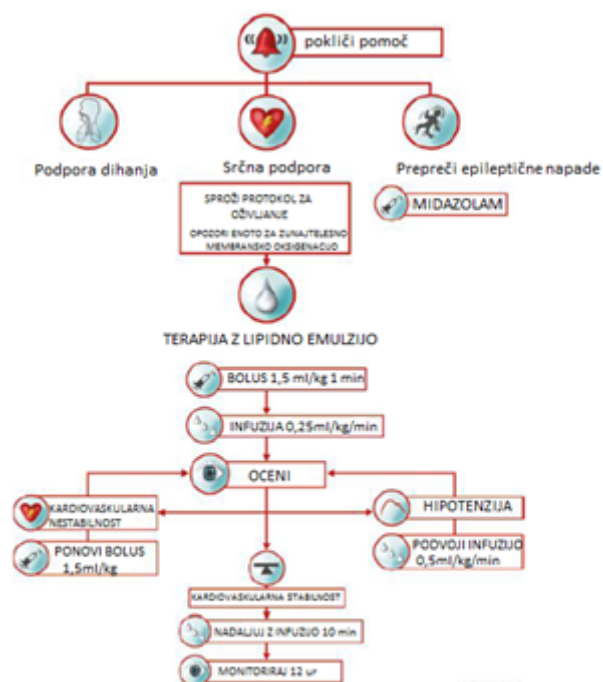
STLA se običajno kaže s prodromalnimi simptomi in znaki, kot so perioralna otrplost, tinnitus, vznemirjenost, dizartrija in zmedenost. Temu lahko sledijo hujše motnje osrednjega živčnega sistema, kot so epileptični napadi in izguba zavesti. Motnje kardiovaskularnega sistema se lahko sprva kažejo s hipertenzijo in tahikardijo, nato s hipotenzijo in bradikardijo, ki lahko napreduje v prekatne aritmije in asistolijo. Večina neželenih učinkov se pojavi po 1 minuti od injiciranja LA, vendar vsi primeri ne sledijo temu vzorcu. Toksičnost se lahko pojavi odloženo tudi več kot 1 uro po injiciranju LA in se lahko manifestira kot izolirana disfunkcija kardiovaskularnega sistema ali kot kombinacija nevroloških in kardiovaskularnih znakov brez klasičnega napredovanja (5). Resnost kliničnih simptomov in tveganje za STLA je odvisno od vrste LA, koncentracije v plazmi in od bolnikovega fiziološkega stanja ter pridruženih bolezni. Vrh plazemske koncentracije določajo: skupni odmerek LA, hitrost injiciranja, mesto injiciranja in tehnika dajanja. Bolnikovi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za nastanek STLA so: že obstoječa srčna bolezen, krhkost, majhna mišična masa, starostni ekstremi, zmanjšana perfuzija ter oslABLJENA funkcija jeter, zmanjšana plazemska koncentracija  $\alpha$ -1 glikoproteina ali acidoza, ki poveča plazemsko koncentracijo LA. S povečanjem lipidotopnosti LA se poveča tveganje za kardiotoksičnost in zmanjša razmerje med odmerkom, ki je potreben za povzročitev kardiotoksičnosti v primerjavi z odmerkom, potrebnim za povzročitev epileptičnih krčev. To razmerje je najnižje za bupivakain v primerjavi z manj lipidotopnimi LA, kot je lidokain. Kljub temu da sta ropivakain in levobupivakain manj kardiotoksična v primerjavi z bupivakainom, so z raziskavami na živalih dokazali tudi možen pojav STLA in možnost smrtnega izida obeh LA. Po mnenju Ramesh in Boretsky (6) maksimalni dovoljeni odmerek ni priporočen odmerek, temveč trdna meja, ki se je ne sme prekoračiti. Vsi zdravniki oz. zdravstveni delavci, ki uporabljajo LA, morajo izbrati najmanjši učinkovit odmerek. Podatki njihove raziskave kažejo, da večina anesteziologov uporablja odmerke, ki so pod priporočenim

maksimalnim odmerkom. Medtem ko kirurgi skoraj izključno uporabljajo maksimalne priporočene odmerke, zobozdravniki in ostali zdravstveni delavci pa uporabljajo celo večje odmerke, kot je priporočeno. Podatki iz zgodovine kažejo na močno korelacijo med bolusno aplikacijo LA in pojavnostjo STLA (7, 8). Iz tega vidika je neprecenljiva uporaba varnostnih ukrepov kot so: frakcionirano injiciranje lokalnega anestetika, pogoste vmesne aspiracije, uporaba intravaskularnega markerja (adrenalin) ter uporaba ultrazvoka za zmanjšanje tveganja za intravaskularno aplikacijo. Pri paravertebralnem, interkostalnem in intrapleuralnem bloku je zaradi dobre prekrvljenosti tkiv tveganje za nastanek STLA največje. Pri kaudalne in ledvenem epiduralnem bloku, bloku brahialnega pleteža ter subkutani injekciji, kjer je koncentracija LA v krvi najmanjša, pa je tveganje za pojav STLA bistveno manjše. Analiza najnovejših podatkov kaže, da infiltracija z lokalnim anestetikom in penilni blok predstavljata 20 % vseh zadnjih dogodkov STLA (3). Prav tako ne preseneča, da je kontinuirana aplikacija s perinevralnim katetrom povezana z večjim tveganjem za nastanek STLA, kot tako imenovana "single shot" tehnika, zlasti pri bolnikih z manjšo mišično maso, kot so novorojenčki, dojenčki in starejše osebe (9). Mišična masa namreč igra vlogo rezervoarja LA, ki zniža koncentracijo v plazmi, kar lahko pojasni dejstvo, da krhkost in sarkopenija lahko znižata prag nastanka STLA. Zmanjšana plazemska koncentracija  $\alpha$ -1 glikoproteina ter nezrel jetrni sistem citokroma P450, ki presnavlja amidne LA, sta dodatna dejavnika tveganja za nastanek STLA pri dojenčkih (10). Bolniki z zmanjšano srčno kontraktilnostjo, s prevodnimi motnjami ali že obstoječimi aritmijami so ogroženi tako zaradi znižanega praga za nastanek STLA, kot tudi zaradi možnosti nastanka hujše oblike STLA. Zmanjšan minutni volumen srca dramatično poveča vrh koncentracije v plazmi, posledično pa tudi prehajanje LA skozi koronarne kapilare. Pri končni odpovedi jeter in ledvic je koncentracija  $\alpha$ -1 glikoproteina v krvi dovolj visoka, da prepreči pojavnost večje koncentracije prostega LA, medtem ko uremija in acidoza, ki sta značilni za končno ledvično okvaro, lahko povečata koncentracijo LA. Nosečnice so še ena skupina, ki zaradi zmanjšane koncentracije  $\alpha$ -1 glikoproteina v krvi, povečanega srčnega minutnega volumna ter povečane dovzetnosti živcev za LA zaradi progesterona, potrebujejo zmanjšanje odmerkov LA ter uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka (11, 12).

### **Kako ukrepati pri sistemski toksičnosti lokalnih anestetikov**

Ključni prioriteti pri nastanku STLA sta zgodnja oskrba dihalne poti in oživljanje ter takojšnja aplikacija lipidne emulzije, s ciljem preprečiti negativno spiralo hipoksije, hiperkarbije in

acidoze, ki še dodatno potencirajo STLA. Hkrati je pomembno istočasno zmanjšati koncentracijo LA v tkivih. Prekinitev tega cikla v zgodnji fazi lahko prepreči napredovanje farmakotoksičnosti in kardiovaskularnega kolapsa (13).



Slika 1. Sistemska toksičnost lokalnih anestetikov

Takojšnje ukrepanje se začne z ukinitvijo aplikacije LA in klicem na pomoč. Nato sledi oskrba dihalne poti, podpora dihalne funkcije s 100-% kisikom, podpora cirkulacije ter takojšnja aplikacija lipidne emulzije. Hiperkarbija poveča možganski pretok krvi, kar posledično poveča koncentracijo LA v možganih. Temu se je zato treba izogibati, hkrati se je potrebno izogibati hiperventilaciji, ki lahko zmanjša minutni volumen srca (14).

V primeru epileptičnih napadov so benzodiazepini zdravila prvega izbora. Propofola in tiopentala se zaradi kardiodepresornega učinka izogibamo.

Uporaba mišičnih relaksantov je smiselna pri hudih tonično - kloničnih mišičnih krčih, ki še bolj poglobijo hipoksijo in acidozo Slika 1., (povzeto iz učbenika prof. Hadzica in sodelavcev) (15).

Kardiovaskularna podpora pri hemodinamski nestabilnosti in srčnem zastoju zaradi STLA je povsem drugačna, kot pri ishemičnem srčnem zastoju. Priporočeni odmerki adrenalina pri STLA so bistveno manjši (< 1 mcg/kg) kot pri standardnih postopkih oživljanja (1 mcg/kg). Večjih odmerkov adrenalina se je treba izogibati zaradi aritmogenega učinka, motnje v izmenjavi plinov v pljučih, povečanega »afterloada« in ravni laktata v krvi, kar vse skupaj ovira uspešno zdravljenje z lipidno emulzijo (16, 17). Uporaba vazopresina se odsvetuje zaradi sistemske vazokonstrikcije, ki posledično zmanjša minutni volumen srca in perfuzijo tkiv (18). Terapija z lipidno emulzijo deluje kot prevoznik ("shuttle"), ki porazdeli pozitivno nabite LA v tkivih v negativno nabite delce, preden jih prerazporedi hitro iz organov z visokim pretokom krvi, kot so možgani in srce, v organe z večjo maso in večjim pretokom krvi, kot so skeletne mišice in jetra (19). Bolj lipidotopne anestetike (npr. bupivakain) je možno odstraniti

učinkoviteje, kot manj lipidotopne anestetike (mepivakain, ropivakain) (20). Dve ključni dodatni prednosti lipidne emulzije sta neposredni inotropni učinek na kardiomiocite ter zmanjšanje obsežnosti ishemično - reperfuzijske poškodbe (21). Pri srčnem zastoju zaradi STLA je cilj hitro vzpostaviti koronarno perfuzijo in zmanjšati tkivno koncentracijo LA, s čimer se poveča kontraktilnost srčne mišice in zmanjša možnost nastanka aritmij. Transportni učinek lipidne emulzije v kombinaciji z inotropno podporo oz. kompresijami prsnega koša izboljša koronarni pretok krvi, ki pomaga pri izpiranju LA iz srčnega tkiva, s čimer se pospeši njegova redistribucija. Aritmije zaradi STLA so refraktarne na konvencionalno antiaritmično terapijo. Uporaba lidokaina je v tem primeru prepovedana, enako tudi uporaba antiaritmikov, ki imajo kardiodepresorne učinke, kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov ter beta blokatorji. Trenutna doktrina je, da zgodnje zdravljenje z lipidno emulzijo bistveno upočasni napredovanje STLA, zato je treba o tem razmisliti čim prej, takoj ko je postavljena diagnoza. Smiselno je začeti pripravo za aplikacijo lipidne emulzije med oskrbo dihalne poti, saj bo le infuzija učinkovito preprečila naraščanje koncentracije LA v plazmi (20). Začetni bolusni odmerek 20 % lipidne emulzije je 1,5 ml/kg (pri 70 kg pacientu približno 100 ml) v 2 do 3 minutah. Sledi kontinuirana infuzija 0,25 ml/kg/min, 10 minut po stabilizaciji bolnika. V primeru nadaljnje nestabilnosti treba je dati ponovni bolusni odmerek in povečati infuzijo na 0,5 ml/kg/min. Maksimalni skupni odmerek, ki ga lahko bolnik dobi, je 10-12 ml/kg. Neučinkovitost lipidne emulzije se lahko pojavi takrat, ko je tkivna koncentracija LA prevelika, ko je lipidna emulzija aplicirana prepozno, če koronarna okluzija preprečuje zadostni transport lipidne emulzije do koronarnih kapilar, če je srčna funkcija oslABLJena ali če so prisotne druge pridružene bolezni. Pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z lipidno emulzijo ni učinkovito, je treba pomisliti na kardiopulmonalni obvod oziroma zunajtelesno membransko oksigenacijo kot zadnjo možno terapijo.

Priporočila glede spremljanja bolnika po nastanku STLA so jasna:

- v primeru jasne diagnoze in kratkega časa trajanja STLA brez kardiovaskularne prizadetosti, je sprejemljivo, da se operativni poseg nadaljuje po aplikaciji lipidne emulzije in dodatnih 30-40 minut opazovanja;
- v primeru nevrološke simptomatike je priporočen čas opazovanja 2 uri;
- v primeru prizadetosti kardiovaskularnega sistema, je bolnika zaradi nevarnosti redistribucije LA iz tkiv treba opazovati vsaj 6 ur po dogodku.



## **Zaključek**

STLA se lahko pojavi pri uporabi vsakega LA. Rast uporabe LA vključuje značilno povečanje resnih dogodkov, povezanih z LA. Medtem ko živčne blokade velikih živcev, ki zahtevajo večje volumne LA, še vedno predstavljajo skrb za STLA, infiltracija z velikimi volumni ter topikalizacija dobro prekrvljenih tkiv, kjer ni možna uporaba ultrazvoka po zadnjih izsledkih povzročata nepričakovano visoko pojavnost STLA. Zavedanje teh spreminjajočih se vzorcev lahko izboljša oskrbo bolnikov v smislu pravočasne postavitve diagnoze ter ukrepanja ter zmanjšana tveganje za pojav STLA. Zaskbljujoč je podatek, da je lipidna emulzija bila uporabljena le pri polovici. Z njeno uporabo sicer ne moremo preprečiti vseh smrtnih primerov, ki so lahko posledica STLA, je pa edina do sedaj znana specifična terapija za zdravljenje resne STLA.

## **Literatura**

1. Gitman M, Barrington MJ. Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018 Feb 1;43(2):124-30.
2. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: to whom it may concern. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2015 Nov 1;40(6):698-705.
3. Macfarlane AJ, Gitman M, Bornstein KJ, El-Boghdadly K, Weinberg G. Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021 Jan;76:27-39.
4. Dullenkopf A, Borgeat A. Lokalanästhetika. *Der Anaesthesist*. 2003 Apr;52(4):329-40.
5. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2010 Feb 1;35(2):181-7.
6. Ramesh AS, Boretsky K. Local anesthetic systemic toxicity in children: a review of recent case reports and current literature. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2021 Jun 7.

7. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2002 Nov 1;27(6):556-61.
8. Mulroy MF. Local anesthetics: helpful science, but don't forget the basic clinical safety steps. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2005 Nov 1;30(6):513.
9. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local and regional anesthesia*. 2018;11:35.
10. Ciechanowicz S, Patil V. Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity. *Anesthesiology research and practice*. 2012 Jan 1;2012.
11. Zoellner PA, Bode ET. Horner's syndrome after epidural block in early pregnancy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1991 Jul 1;16(4):242-4.
12. Popitz-Bergez FA, Leeson S, Thalhammer JG, Strichartz GR. Intraneural lidocaine uptake compared with analgesic differences between pregnant and nonpregnant rats. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1997 Jul 1;22(4):363-71.
13. Heavner JE, Dryden Jr CF, Sanghani V, Huemer G, Bessire A, Badgwell JM. Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology*. 1992 Jul 1;77(1):142-7.
14. Mochizuki T, Sato S. Hypocapnia prolongs bradycardia induced by bupivacaine or levobupivacaine in isolated rat hearts. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2008 Dec;55(12):836-46.
15. Hadzic A, editor. *Hadzic's textbook of regional anesthesia and acute pain management*. 2nd ed. New York, USA: McGraw-Hill Education; 2017 Jun 30.
16. Wang QG, Wu C, Xia Y, Dong JJ, Lin TT, Liu QY, Papadimos TJ, Xu XZ. Epinephrine deteriorates pulmonary gas exchange in a rat model of bupivacaine-induced cardiotoxicity: a threshold dose of epinephrine. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2017 May 1;42(3):342-50.
17. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008 May 1;108(5):907-13.
18. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, Massad M, Ori C, Weinberg GL. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of

resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2009 Mar 1;37(3):993-9.

19. Fettiplace MR, Lis K, Ripper R, Kowal K, Pichurko A, Vitello D, Rubinstein I, Schwartz D, Akpa BS, Weinberg G. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *Journal of Controlled Release*. 2015 Jan 28;198:62-70.
20. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2017 version. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018 Feb 1;43(2):150-3.
21. Kawaraguchi Y, Roth DM, Patel HH. From local to global: lipid emulsion (intralipid) makes a move. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2011 Aug 1;115(2):226-8.

# **Problematika raziskovanja s področja anesteziologije, algologije in intenzivne terapije**

*Avtorja: doc. dr. Marko Zdravković, dr. med. in prof. dr. Tatjana Stopar Pintarič, dr med.*

*Ustanovi:*

*Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor*

*Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana*

## **Uvod**

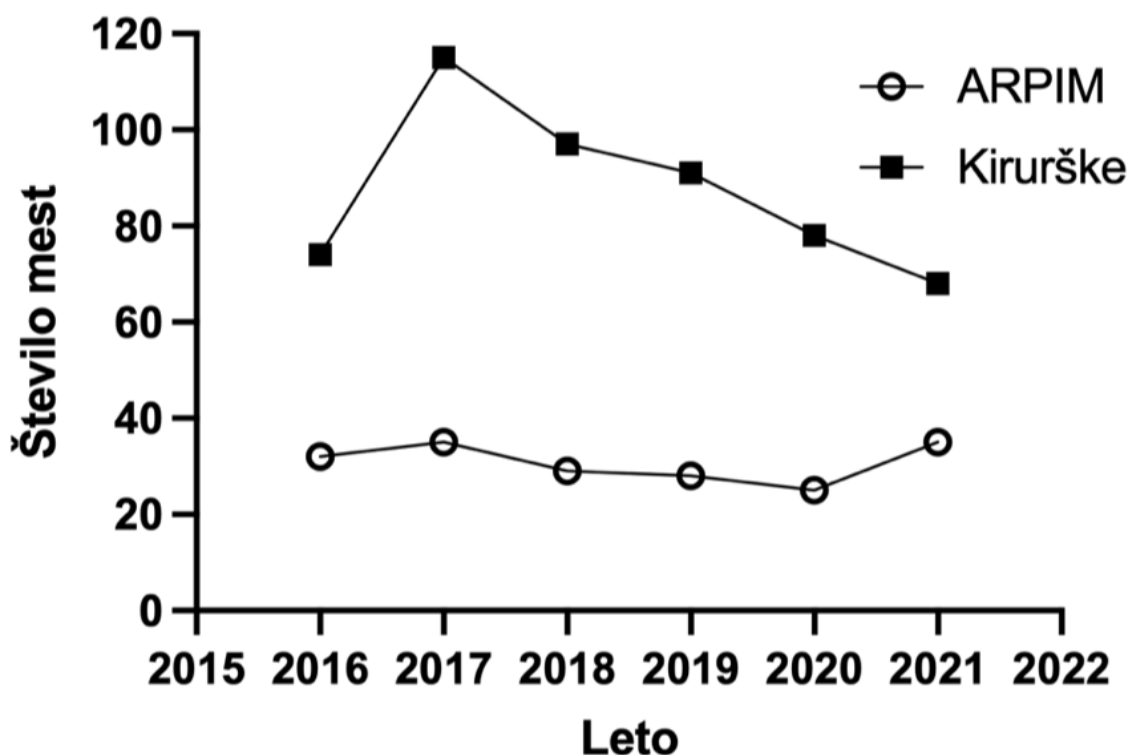
Problematiko raziskovanja bova pregledala skozi prizme razpisov specializacij, zapostavljenih področij dela in akademske medicine.

## **Razpisovanje specializacij**

Opravila sva pregled razpisanih specializacijskih mest v letih od 2016 do 2021. Pomembna omejitev takšnega pregleda je sicer vprašanje (ne)zasedenosti razpisanih mest. Graf 1 ponazarja število razpisanih mest za specializacijo iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine (ARPIM) v primerjavi s petnajstimi specialnostmi, ki so odjemalci naših storitev. Paket teh 15 specializacij sestavljajo: abdominalna kirurgija, ginekologija in porodništvo, kardiovaskularna kirurgija, maksilofacialna kirurgija, nevrokirurgija, oftalmologija, ortopedska kirurgija, otorinolaringologija, otroška kirurgija, plastična kirurgija, torakalna kirurgija, travmatologija, urologija in žilna kirurgija. Razmerje zadnjih šestih let je 1 : 2,84 v korist kirurških specializacij; to pomeni, da so na vsako razpisano mesto za specializanta ARPIM skoraj tri mesta za kirurške specializacije. Ta razkorak je po najinem mnenju prevelik in pogloblja manjko specialistov ARPIM z zagotavljanje želenih kirurških/diagnostičnih posegov ter ustrezno perioperativno intenzivno oskrbo. Marsikdo bi oporekal, da imajo specialisti teh 15 področij medicine tudi še drugo delo zraven operativne dejavnosti. Tukaj je treba poudariti, da enako velja za specialiste ARPIM. Naša področja dela so: delo v operacijskih dvoranah (dejavnost, ki se zadnja leta v svetovnem merilu eksponentno širi), delo v intenzivni terapiji (zadnja leta se eksponentno viša število postelj v enotah intenzivne medicine), paliativna medicina, terapija akutne in kronične bolečine, 24-urno zagotavljanje lajšanja porodne bolečine, sodelovanje pri izvajanju diagnostičnih in terapevtskih oziroma interventnih posegov s področja radiologije in interne medicine,

respiratorna terapija, predoperativna ambulanta s prehabilitacijo, perioperativna medicina z rehabilitacijo, urgentna stanja in oživljanje.

**Graf 1:** Letno število razpisanih mest za specializacije s področja anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine (ARPIM) v primerjavi s 15imi kirurškimi specializacijami.



#### Zapostavljena področja dela

Ugotavljava, da so vsa zgoraj naštetá področja dela, razen zagotavljanja 24-urnega zdravstvenega varstva, pomoči pri urgentnih stanjih in oživljanjih, relativno zapostavljena, saj je premajhno število specialistov ARPIM, da bi lahko izvajali ne samo želen obseg vseh teh dejavnosti, ampak tudi ustrezen strokovni razvoj. Hkrati se tudi specialisti ARPIM moramo vključevati še v raziskovanje, pedagoško delo in stalni strokovni razvoj, da lahko zagotavljamo razvoj naše stroke in nudimo najsodobnejšo in najkvalitetnejšo zdravstveno oskrbo našim bolnikom.

#### Akademsko medicina

Za razvoj medicinske znanosti je nujno razvijati raziskovalno dejavnost na vseh področjih, se pravi tudi s področja ARPIM. Pri tem se je treba zavedati, da naše ugotovitve berejo kolegi iz

drugih držav zgolj preko objav v znanstvenih revijah in pa seveda se o aktualnih dognanjih pogovarjamo tudi na mednarodnih konferencah. Tako so najvidnejše ravno objave v revijah z višjimi faktorji vpliva (ang. impact factor), objave ki so največkrat citirane ter predavanja na večjih mednarodnih konferencah. Po faktorjih vpliva se revije ločuje v četrtine, in sicer v 1. četrtini je četrtina revij, ki ima najvišji faktor vpliva z določenega področja, v 2. četrtini druga četrtina revij itd. Na primer, s področja anesteziologije so glede na faktor vpliva v letu 2021 najboljše revije: Anaesthesia (faktor vpliva 12,9), British Journal of Anaesthesia, Journal of Clinical Anaesthesia, Anesthesiology, Pain, Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine, Canadian Journal of Anesthesia, Anesthesia and Analgesia (faktor vpliva 6,6). S področja intenzivne medicine pa so to: Lancet Respiratory Medicine (faktor vpliva 102,6), Intensive Care Medicine, American Journal of Respiratory Care, Critical Care, Annals of Intensive Care, Chest, Critical Care Medicine in Journal of Intensive Care (faktor vpliva 7,5). V teh najboljših revijah je ponavadi članke težje objaviti oziroma morajo le-ti dosegati višje metodološke standarde, pomembna raziskovalna vprašanja ipd.

Za ponazoritev zapostavljenosti oziroma podhranjenosti raziskovalne dejavnosti s področja ARPIM v Sloveniji bova uporabila primer Oddelka za nefrologijo Klinike za interno medicino UKC Maribor. Na tem oddelku imajo zaposlene tri redne profesorje (od 10 zaposlenih), ki v času pisanja tega prispevka skupaj dosegajo 2471 sicris točk, od tega 1097 točk v kategoriji A  $\frac{1}{2}$  (to so pomembni raziskovalni dosežki) in 119 točk v kategoriji A" (to so izjemni raziskovalni dosežki), hkrati pa imajo h-indeks 14 oziroma 16 oziroma 18. Za primerjavo, vsi oddelki s področja ARPIM v Sloveniji imajo skupaj zaposlenih več kot 300 specialistov in prav tako skupaj zgolj 3 redne profesorje. Skupaj imamo zgolj 16 habilitiranih visokošolskih učiteljev z našega področja (Tabela 1) in še 17 doktorjev znanosti (Tabela 2). Vseh 16 habilitiranih visokošolskih učiteljev skupaj dosega 3710 sicris točk, od tega 1526 točk v kategoriji A  $\frac{1}{2}$  in 490 točk v kategoriji A", hkrati pa imajo tri najvišje h-indekse 9, 10 in 11.

Ugotavljava, da je treba nemudoma okrepiti raziskovalno dejavnost na naših področjih dela. Imamo namreč premalo publikacij, premalo izvirnih znanstvenih člankov, ki so produkti naših idej in dela (prvo in zadnje avtorstvo člankov) ter premalo sodelovanja v multicentričnih raziskavah, ki so tudi največji vir citatov. Med nujne oziroma potrebne ukrepe za razvoj našega znanstveno-raziskovalnega dela spadajo: uvedba nekliničnih dnevov, vrednotiti znanstveno-

raziskovalno delo enako kot klinično, zaposlovati zdravnike, ki imajo željo po raziskovanju, omogočiti ustrezno infrastrukturo (prostore, računalnike, podporne službe itd.), večje povezovanje slovenskih ustanov ter izvajanje interdisciplinarnih študij. Za kvalitetno znanstveno-raziskovalno delo je pomembno podiplomsko izobraževanje, ki omogoča razumevanje raziskovalne metodologije strast, veselje do timskega dela, interdisciplinarno povezovanje, prebiranje veliko literature in ob vsem tem se seveda prične še podpora delovnega okolja in sodelavcev. Brez znanstveno-raziskovalnega dela ni klinične odličnosti. Meniva, da je znanstvena kariera posameznika hkrati tudi kariera njegovega/njenega oddelka in naše stroke.

### Zaključek

Meniva, da moramo zagovarjati uravnotežen razpis specializacij, takoj pričeti z urejanjem zapostavljenih (morda celo zanemarnjenih) področjih dela ter sprejeti odločne in hitre ukrepe za vzpostavitev razvoja akademske medicine s področja ARPIM. Klinično, raziskovalno, pedagoško in organizacijsko delo moramo spoštovati in razvijati – z jasno vizijo.

**Tabela 1:** Habilitirani visokošolski učitelji, ki so specialisti anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine ter niso upokojeni – njihove podatki iz baze Sicris z dne 2. 4. 2022.

	Sicris točke	A 1/2	A''	h-index(10)
Izr. prof. Nada Rotovnik Kozjek	614	119	12	9
Doc. Marko Zdravković	576	376	183	6
Prof. Tatjana Stopar Pintarič	446	271	57	8
Doc. Primož Gradišek	391	236	49	8
Doc. Peter Poredoš	307	140	34	6
Prof. Mirt Kamenik	219	85	85	10
Izr. prof. Maja Šoštarič	199	30	2	6
Prof. Vesna Novak Jankovič	167	41	16	11
Doc. Tomislav Mirkovič	166	80	24	6
Izr. prof. Dušan Mekiš	163	22	22	9
Doc. Jasmina Markovič Božič	117	18	2	6
Doc. Janez Benedik	110	71	2	3
Doc. Iztok Potočnik	87	0	0	5
Doc. Alenka Spindler Vesel	70	18	2	7
Doc. Neli Vintar	68	18	0	4
Doc. Andreja Moller Petrun	10	1	0	3

**Tabela 2:** Doktorji znanosti, ki so specialisti anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, ki še niso habilitirani visokošolski učitelji ter niso upokojeni – njihove podatki iz baze Sicris z dne 2. 4. 2022.

	Sicris točke	A 1/2	A''	h-index(10)
Iva Blajić	120	30	0	3
Milena Kerin Povšič	108	21	4	7
Marija Damjanovska	102	72	0	7
Liljana Markova	76	64	0	3
Branka Stražišar	75	64	0	4
Lea Andjelkovič Juvan	73	0	0	1
Suada Fileković Ribarič	55	30	21	3
Jožica Wagner Kovačec	33	0	0	1
Marko Žličar	30	0	0	2
Gordana Taleska Štupica	26	9	0	2
Gordan Mijovski	24	0	0	1
Miodrag Žunić	24	0	0	2
Anton Jošt	12	11	0	2
Nina Kosmač	11	0	0	0
Andreas Kupsch	8	0	0	2
Darja Šervici Kuchler	0	0	0	1
Irena Osojnik	?	?	?	?



## **Pedagoško – raziskovalno delo in Katedri za anesteziologijo in reanimatologijo na Univerzi v Ljubljani**

*Avtorica: izr. prof. Maja Šoštarič, dr. med.*

*Ustanova: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana;*

Pouk anesteziologije in reanimatologije se je na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (UL) najprej uvedel pod okriljem Kirurške katedre, dokler ni bil leta 1987 organiziran Razred za anesteziologijo in je leta 1994 bila ustanovljena Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo. Za uveljavitev pouka anesteziologije, reanimatologije in intenzivne medicine sta zaslužna prof. dr. Marija Pečan in prof. dr. Aleksander Manohin, ki sta bila predstojnika katedre.

Katedra organizira dodiplomski pouk za študente medicine in dentalne medicine. Predmet Anesteziologija je bil na Medicinski fakulteti UL po prenovi študijskega programa leta 2012 preimenovan v predmet Perioperativna medicina. Pri pouku se diplomanti Medicinske fakultete UL seznanijo s temeljnimi in dodatnimi postopki oživljanja, perioperativno obravnavo kirurškega bolnika, anestezijskimi postopki, osnovami intenzivne medicine ter se naučijo določenih kliničnih veščin v simulacijskem centru.

Leta 2019 je Medicinska fakulteta UL praznovala 100-letnico ustanovitve. Leto kasneje se je začela prenova študijskega programa. V novem študijskem programu je največji poudarek na zgodnjem stiku študenta s kliničnim okoljem ter raziskovalnim delom.

Prenovljen program sestavljajo trije stebri: 1. Medicina/dentalna medicina kot znanost; 2. Profesionalni razvoj; 3. K pacientu in skupnosti usmerjena medicina in dentalna medicina. Vse tri stebre horizontalno povezujejo klinično delo, raziskovanje ter osebni razvoj.

V prenovljenem programu se pedagoški program Katedre za anesteziologijo in reanimatologijo vključuje v Uvod v klinično medicino 1 in 2, kjer prevzema poučevanje reanimacije ter v 6. letniku organizira predmet Anesteziologija in intenzivna medicina.

S prenovljenim programom, kjer je večji poudarek na raziskovalnem delu, želimo študente vključiti v raziskovalno delo tako na predkliničnih kot tudi na kliničnih katedrah. Od učiteljev – raziskovalcev se učijo načrtovati protokole in izvajati raziskave, statistične obdelave podatkov, interpretacije rezultatov ter pisanja znanstvenih člankov.

Študenti imajo priložnost svoja raziskovalna dela, ki jih naredijo pod vodstvom mentorjev, zaključiti kot Prešernove naloge in kandidirati za fakultetne ali celo univerzitetne nagrade. V okviru Katedre za anesteziologijo in reanimatologijo je bilo pod mentorsvom anesteziologov zaključenih že 5 Prešernovh nalog, ki so dobile fakultetne nagrade. Z vključevanjem študentov v raziskovalno delo katedre se študenti seznanijo z delom anesteziologa in se morda tudi odločijo za specializacijo.

Pedagoški delavci na katedri imajo raziskovalne programe. Rezultate ter nova spoznanja, ki so plod teh raziskav, implementiramo v klinično prakso, kar pomeni boljšo obravnavo bolnikov.

Člani katedre smo vključeni v raziskovalne programe, kjer sodelujemo tudi z drugimi strokami. Prizadevamo si za vključevanja v interdisciplinarne projekte ter pridobivanje sredstev za raziskovalno delo.

Katedra sodeluje pri organizaciji in izvajanju interdisciplinarnega doktorskega študija, katerega del je uspešno zaključena raziskovalna naloga.

## **Pedagoško – raziskovalno delo in Katedri za anesteziologijo in reanimatologijo na Univerzi v Mariboru**

*Avtor: prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.*

*Ustanova: Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor*

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo Medicinske fakultete Univerze v Mariboru (MF UM) je bila ustanovljena leta 2006. Za predstojnika katedre je bil imenovan doc. dr. Mirt Kamenik. V okviru katedre za anesteziologijo in reanimatologijo poteka na MF UM izobraževanje študentov medicine za področje anesteziologije v okviru dodiplomskega in podiplomskega študija.

### **Dodiplomski študij**

Dodiplomski študij področja anesteziologije je v začetku razvoja potekal v okviru predmeta »Anesteziologija«, ki se je pričel izvajati v študijskem letu 2006/2007 v 3. letniku študijskega programa Splošna medicina. Po spremembi študijskega programa in prehodom na program Enotnega magistrskega študija - Splošna medicina pa se od študijskega leta 2020/2021 izvaja na dodiplomskem študiju predmet »Anesteziologija in obravnava bolečine« v 4. letniku študija.

Pri izvajanju študijskega programa na dodiplomskem študiju sodelujejo naslednji učitelji, ki so habilitirani na področju »anesteziologija z reanimatologijo«: red. prof. dr. Mirt Kamenik; red. prof. dr. Miljenko Križmarič, izr. prof. dr. Dušan Mekiš; doc. dr. Nevenka Krčevski Škvarč; doc. dr. Andreja Möller Petrun in doc. dr. Marko Zdravković.

Zraven rednega predmeta »Anesteziologija in obravnava bolečine«, so habilitirani učitelji katedre za anesteziologijo in reanimatologijo tudi nosilci nekaterih drugih rednih predmetov in izbirnih predmetov na dodiplomskem študiju. Red. prof. dr. Mirt Kamenik je nosilec izbirnega predmeta "Anesteziologija – izbrane vsebine" v 5. letniku študija, red. prof. dr. Miljenko Križmarič je nosilec izbirnega predmeta »Osnove medicinske tehnologije« v 1. letniku in izbirnega predmeta »Medicinska tehnologija« v 4. letniku, izr. prof. dr. Dušan Mekiš je nosilec predmetov "Prva pomoč" v 1. letniku študija in izbirnega predmeta "Urgentna medicina" v 4. letniku študija, doc. dr. Nevenka Krčevski Škvarč pa je na programu Enovit magistrski študij - Splošna medicina nosilka izbirnih predmetov "Osnove paliativne medicine in paliativne oskrbe" ter predmeta "Nastanek in vrsta bolečine ter primerna obravnava

bolnika z bolečino” v 6. letniku študija. Izr. prof. dr. Dušan Mekiš je tudi nosilec predmeta “Urgentna medicina” na programu Dentalna medicina, ki poteka v 1. letniku študija.

Poleg habilitiranih učiteljev, pri izpeljavi študijskega programa sodelujejo tudi drugi specialisti anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine zaposleni v UKC Maribor.

### **Podiplomski študij**

Podiplomski študij Biomedicinska tehnologija se je na MF UM začel v študijskem letu 2006/2007. Od študijskega leta 2007/2008 je v okviru katedre za anesteziologijo kot izbirni predmet v 2. letniku podiplomskega študija na voljo tudi predmet “Terapevtske metode v anesteziologiji”, katerega nosilec je red. prof. dr. Mirt Kamenik. Red. Prof. dr. Miljenko Križmarič pa je nosilec predmeta »Biomedicinska informatika« v 1. letniku podiplomskega študija. V letih od začetka podiplomskega študija je doktorsko disertacijo s temo iz področja anesteziologije na MF UM uspešno zagovarjalo 10 podiplomskih študentov.

Trenutno na oddelku potekajo 3 raziskave s področja anesteziologije z reanimatologijo, četrta pa je v postopku priprave.

### **Sodelovanje v mednarodnih raziskavah**

Na področju mednarodnega sodelovanja, so habilitirani učitelji katedre za anesteziologijo tudi vključeni v nekatere mednarodne raziskovalne projekte.

Doc. Dr. Andreja Möller Petrun je tako koordinator za sodelovanje pri naslednjih mednarodnih projektih: projekt SQUEEZE (uporaba vazopresorjev po operaciji), projekt EPIS AKI (ocena ledvične funkcije po velikih operacijah), projekt ENVISION (projekt EU o podatkih o zdravljenju COVID bolnikov) in projekt EPOTRAUMA (uporaba eritropoetine pri polizravmatiziranih bolnikih). Prof. Dr. Dušan Mekiš pa je koordinator za sodelovanje pri projektu ARCTIC 1 (preučuje vrsto anestezije za trombendarterektomijo po akutni možganski kapi).

## Vpliv anestezije na pooperativno kognitivno funkcijo

*Avtor: Darjan Kos, dr. med.*

*Ustanova: Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor*

### **Povzetek**

Morebiten vpliv oziroma posledice anestezije na višje možganske funkcije so velikokrat eden ključnih pomislekov bolnikov v zvezi s samo anestezijo. Mnogo laikov povezuje anestezijo s težavami v mišljenju in spominu. Kljub temu obstoječi in še vedno zelo pomanjkljivi izsledki študij niso tako enoznačni. Potrebno je razlikovati med delirijem in po-operativno kognitivno disfunkcijo ("postoperative cognitive decline" – POCD). Delirij je jasno definiran (1,2) in predstavlja spremembe v mentalnem statusu (predvsem motnje pozornosti, zmanjšano zavedanje oziroma zaznavanje okolja, dezorientacija, halucinacije, bolniki so hipo- ali hiperaktivni in imajo kognitivne motnje...). Ključno je, da te spremembe nimajo vzroka v drugih bolezenskih stanjih. Ločimo več podtipov, in sicer odtegnitveni delirij, delirij povezan s splošnim zdravstvenim stanjem, delirij povzročen z zdravili, delirij ob zbujanju iz anestezije («emergence delirium») in po-operativni delirij (postoperative delirium – POD). POD je večinoma prehodno stanje, akutno nastalo v neposrednem pooperativnem obdobju (v nekaj urah ali dnevih). POCD je bolj ohlapen pojem, saj nima enotne definicije, posledično so tudi izvedbe in primerjave raziskav težavne. Prav tako obstaja množica različnih metodologij glede časovnice in vrste testiranj (Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Wechsler Intelligence Scale (WIS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), meritve biomarkerjev poškodbe živčevja, slikovna diagnostika...). Potek je v primerjavi s POD bolj subtilen in dolgotrajen. Značilno je poslabšanje kognitivnih funkcij (sposobnost učenja, spomin, verbalne sposobnosti, sposobnost koncentracije, sposobnost reševanja problemov, abstraktno mišljenje) v povezavi z operativnim posegom. Sorazmerno poslabšanje vseh kognitivnih funkcij ni nujno prisotno. Subjektivna ocena bolnikov slabo korelira z objektivnim stanjem. Za opredelitev je potrebno pred- in pooperativno kognitivno testiranje ter primerjava rezultatov. Kljub temu je diagnoza vprašljiva, saj ni konsenza, ali je za diagnozo meja vezana na absolutni ali relativni odklon. Vprašanje je tudi, ali sta POD in POCD dve ločeni entiteti ali del istega kontinuuma. Dokazano je sicer, da vsi bolniki, ki razvijejo POD ne razvijejo

POCD in obratno (3). Tudi vloga predhodnih nevrokognitivnih deficitov (demenca, kognitivni upad) ni popolnoma pojasnjena. Incidenca je po eni od študij 25-40% pri starejših od 65 let (4) in je najvišja v prvem tednu po operaciji in nato postopoma pada. Spremembe lahko trajajo od nekaj dni do nekaj let (5) in so povezane s povečano obolevnostjo, smrtnostjo in slabšo kvaliteto življenja ter predstavljajo podcenjen javnozdravstveni problem (5,6). Prvotne raziskave so bile narejene na bolnikih po operaciji na venčnih arterijah srca (ang. coronary artery bypass graft – CABG) zaradi potencialne vloge zunajtelesnega krvnega obtoka in mikroembolij, vendar nadaljnje raziskave niso dokazale razlik med srčnimi in nesrčnimi operacijami. Posledično so začeli iskati druge vzroke. Dokazani dejavniki tveganja so starost, stopnja izobrazbe, čas trajanja in vrsta operacije, reoperacija, pooperativna okužba, respiratorni zapleti, jemanje benzodiazepinov, opioidov in motnje spanja (3,7). Po novejših študijah so mehanizmi najverjetneje multifaktorski (oksidativni stres, prenos vnetnega dogajanja iz periferije v centralno živčevje, poškodba sinaps, mitohondrijska disfunkcija, motena integriteta krvno-možganske bariere, ekscitotoksičnost, motena funkcija mikroglije in astrocitov, motnje v metabolizmu in avtofagiji, kopičenje amiloida  $\beta$ , hiperfosforilacija proteina tau itd.)(8). Poškodbe in moteno delovanje nevronov tako vodi v kognitivne motnje. Značilno prizadeti deli možganov so prefrontalni korteks, cingularni korteks, talamus, hipotalamus in hipokampus (8). Dokazani so bili tudi biomarkerji, ki potencialno korelirajo s POCD (CRP, S100A12, IL6, HMGB1)(9,10,11). Zaradi nekaterih podobnosti v patofizioloških procesih se predpostavlja, da obstaja povezava med POCD in nevropsihiatričnimi obolenji. Pojavnost POCD je višja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, blago kognitivno okvaro in depresijo (9,12). V praksi je težko izolirati vpliv različnih spremenljivk na pojavnost POCD. Kljub temu se glede na izsledke raziskav predvideva, da je vpliv kirurškega stresa izrazito večji od vpliva anestezije (13,14,15,16). Vpliv anestezije se nanaša na potencialno nevrotoksičnost intravenskih in inhalacijskih anestetikov, po drugi strani so inhalacijski anestetiki povezani s potencialno ugodnimi učinki (prekondicioniranje)(16). Potencialni vpliv anestezije je izrazitejši ob starostnih ekstremih. Trenutno ni zadostnih dokazov, ki bi lahko potrdili ugodnejši vpliv katerekoli od anestezijskih tehnik. Ni bilo dokazanih značilnih razlik med splošno anestezijo in regionalnimi tehnikami, niti med inhalacijsko in totalno intravensko anestezijo (17,18). Globina anestezije je povezana s povišanim tveganjem za POD ne pa za POCD (19). Od dodatnih dejavnikov sta s POCD povezana okvarjena cerebralna avtoregulacija in daljša obdobja hipoksemije (18). Krajši intervali hipoksemije in hipotenzije niso povezani s POCD

(18). Uporaba dexmedetomidina potencialno zniža pojavnost POCD (20). Delovna skupina, ki se ukvarja s perioperativno nevrotoksičnostjo, je kljub šibkim dokazom predlagala določene ukrepe za znižanje pojavnosti POCD:

1. Soglasje: vsi bolniki nad 65 let morajo biti pred posegom informirani o tveganju za POD in POCD.
2. Bazalna kognitivna ocena: predoperativna ocena kognitivnih funkcij z uporabo npr. MMSE, MoCA, test risanja ure itd.
3. Medoperativna obravnava: ni zanesljivih dokazov v prid katerikoli anestezijski tehniki; priporoča se izogibanje centralno delujočim antiholinergikom, antihistaminikom prve generacije, meperidinu in benzodiazepinom; priporoča se vzdrževanje normotermije in izogibanje relativni hipotenziji; vzdrževanje primerne globine anestezije (MAC, BIS).
4. Pooperativno sledenje: izdelava in uvedba protokolov in programov za sledenje bolnikov.

## Literatura

1. European Delirium Association; American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med* 2014;12:141.
2. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009;103(1(1):41-6.
3. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351(9106):857-61.
4. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;269:259–63.
5. Fodale, V., Santamaria, L.B., Schifilliti, D. and Mandal, P.K. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia* 2010;65; 388-395.
6. Skvarc DR, Berk M, Byrne LK et al. Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2018;84:116-33.

7. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54(8):951-6.
8. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol* 2020;130:110791.
9. Schaefer ST, Koenigsperger S, Olotu C, Saller T. Biomarkers and postoperative cognitive function. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2019;32(1):92-100.
10. Li QH, Yu L, Yu ZW, et al. Relation of postoperative serum S100A12 levels to delirium and cognitive dysfunction occurring after hip fracture surgery in elderly patients. *Brain Behav* 2019;9(1):e01176. doi:10.1002/brb3.1176
11. Lin GX, Wang T, Chen MH et al. Role of HMGB1 in reflecting POCD. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58: 668-674.
12. Evered L, Silbert B, Scott DA, Ames D, Maruff P, Blennow K. Cerebrospinal Fluid Biomarker for Alzheimer Disease Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology* 2016;124(2):353-61.
13. Stratmann G, Sall JW, May LD, Loepke AW, Lee MT. Beyond anesthetic properties: the effects of isoflurane on brain cell death, neurogenesis, and long-term neurocognitive function. *Anesth Analg* 2010;110:431–7.
14. Yu D, Jiang Y, Gao J, Liu B, Chen P. Repeated exposure to propofol potentiates neuroapoptosis and long-term behavioral deficits in neonatal rats. *Neurosci Lett*. 2013;534:41–6.
15. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski C, Olney JW, Wozniak DF. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876–82.
16. Wu L, Zhao H, Weng H, Ma D. Lasting effects of general anesthetics on the brain in the young and elderly: "mixed picture" of neurotoxicity, neuroprotection and cognitive impairment. *J Anesth* 2019;33(2):321-335.
17. Berger M, Schenning KJ, Brown CH, Deiner SG, Whittington RA, Eckenhoff RG; for the Perioperative Neurotoxicity Working Group. Best Practices for Postoperative Brain Health. *Anesthesia & Analgesia* 2018;127(6):1406-13.



18. Belrose JC, Noppens RR. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC Anesthesiol* 2019;19(1):241
19. Lu X, Jin X, Yang S, Xia Y. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2018;45:55–9.
20. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. *J Int Med Res* 2016;44(6):1182-1190.
21. Berger M, Schenning K, Brown CH et al. Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth Analg* 2018;127(6):1406-13.

## Atelektaza – neizogibna posledica anestezije ali prostor za izboljšave?

*Avtor: asist. Sergej Godec, dr. med.*

*Ustanova: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana*

### **Povzetek**

Od samega začetka uporabe anestetikov so kirurgi pri bolnikih opazili respiratorno poslabšanje med splošno anestezijo. Leta 1963 je Bendixen prvič posumil, da je prav reverzibilni kolaps alveolov vzrok za hipoksemijo in manjšo podajnost pljuč ob operaciji. To so takrat sicer težko dokazali, danes pa z lahkoto naredimo s CT, MRI, UZ, električno impedančno tomografijo ali mikroskopijo. Tako vemo, da je najpogostejši vzrok med- in pooperativne hipoksemije prav atelektaza; njena incidenca med splošno anestezijo je 90%. Pojavi se že po prvih petih minutah po uvodu v anestezijo, in sicer v odvisnih delih pljuč, kjer lahko obsega do 20% skupne alveolarne površine.

Večina atelektaz se sicer razreši v 24 urah po posegu, pri pomembnem deležu bolnikov pa ni tako. Atelektaza je eden glavnih vzrokov za postoperativne pljučne zaplete, še posebej pri dovetnejših skupinah bolnikov (npr. morbidna debelost, nosečnost) ali pa pri specifičnih kirurških posegih (kardiorakalna kirurgija, abdominalne operacije). Atelektaz je več vrst, za anesteziologa je najpomembnejša absorbijska atelektaza. Pomemben faktor, ki vpliva na nastanek absorbijske atelektaze, je delež kisika v dihalni mešanici, zato se priporoča vodenje anestezije z najnižjim še sprejemljivim deležem kisika za bolnika ter zbujanje z ne več kot s  $FiO_2$  0,80.

Atelektazo lahko v veliki meri preprečimo, z odpiralnimi manevri pa tudi uspešno razrešimo. Pri slednjih je pomembno, da dosežemo ustrezni alveolarni odpiralni tlak in nato z ustreznim pozitivnim tlakom ob koncu izdiha vzdržujemo alveole odprte. Kot najprimernejša metoda za odpiralne manevre se omenja stopničasta metoda v tlačni obliki ventilacije, kjer ves čas vzdržujemo delovni tlak 15 cmH<sub>2</sub>O in zvišujemo PEEP do najvišjega inspiratornega tlaka 25-40 cmH<sub>2</sub>O. Med manevrom opazujemo nasičenost hemoglobina s kisikom, optimalno podajnost in največji volumen. Ti podatki nam povedo, kje naj bi bil idealni PEEP, ki bi alveole, ki smo jih z manevrom odprli, vzdrževal odprte. Ta vrednost je za bolnika individualna. Odpiralni manevri so priporočeni pri večini posegov po indukciji v anestezijo, izjema so nekateri posegi na srcu

ter enostranska ventilacija v torakalni anesteziologiji. Odpiralni manevri so pri nekaterih stanjih kontraindicirani, pomembno pa je tudi poznati njihove negativne učinke na hemodinamiko.

## Literatura

1. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003 Jan;98(1):28–33.
2. García-Fernández J, Romero A, Blanco A, Gonzalez P, Abad-Gurumeta A, Bergese SD. Recruitment manoeuvres in anaesthesia: How many more excuses are there not to use them? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018 Apr;65(4):209–17.
3. Hedenstierna G, Edmark L, Perchiazzi G. Postoperative lung complications: have multicentre studies been of any help? *Br J Anaesth*. 2015 Apr 1;114(4):541–3.
4. Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Jun;24(2):157–69.
5. Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015 Sep;29(3):273–84.
6. Reinius H, Jonsson L, Gustafsson S, Sundbom M, Duvernoy O, Pelosi P, et al. Prevention of Atelectasis in Morbidly Obese Patients during General Anesthesia and Paralysis: A Computerized Tomography Study. *Anesthesiology*. 2009 Nov 1;111(5):979–87.
7. Restrepo RD, Braverman J. Current challenges in the recognition, prevention and treatment of perioperative pulmonary atelectasis. *Expert Rev Respir Med*. 2015 Jan 2;9(1):97–107.
8. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani D de M, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1335–45.

## **Z zdravili povzročene motnje strjevanja krvi: kako se lotiti urgentne operacije**

*Avtorica: asist. dr. Gordana Taleska Štupica, dr. med.*

*Ustanova: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana*

### **Povzetek**

Zaradi nagnjenosti bolnikov, ki jemljejo antikoagulantna zdravila, h krvavitvam, je bistvenega pomena strategija za izničenje antikoagulacije, ki jo sproži katerakoli od običajnih učinkovin. Mnogi bolniki jemljejo različna antikoagulantna zdravila, vključno z varfarinom, nizkomolekularnim heparinom in neposrednimi peroralnimi antikoagulanti, kot so zaviralci faktorja Xa in faktorja IIa. Veliko bolnikov jemlje tudi antiagregacijska zdravila.

Priporočila za preprečevanje in zaustavljanje krvavitve pri teh bolnikih se nenehno razvijajo, nedavno so pa bila izdelana specifična zdravila oz. antidoti za zaustavitev krvavitve. Poznavanje hemostaze in izničenja učinka antikoagulantnih in antiagregacijskih zdravil je obvezno za vsakega zdravnika, ki se srečuje z bolniki pred nujnim posegom oziroma operacijo. Ta prispevek predstavlja trenutno priporočene strategije za obravnavo motnje hemostaze pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate pred nujnimi posegi.

### **Uvod**

Najbolj zaskrbljujoč zaplet antikoagulantnega zdravljenja je krvavitev. Tveganje za krvavitev se razlikuje glede na vrsto uporabljenega antikoagulantna. Incidenca krvavitve med jemanjem varfarina je bila ocenjena na 15–20 % na leto, pri čemer se smrtno nevarne krvavitve pojavljajo s stopnjo 1–3 % letno. Leta 2010 je bil samo zaradi atrijske fibrilacije v približno 30 milijonih primerov predpisan varfarin. To ne vključuje številnih dodatnih bolezenskih procesov, za katere je bil varfarin indiciran. Poleg tega hitro narašča uporaba direktnih peroralnih antikoagulantov (DOAC, direct oral anticoagulants), kot so zaviralci faktorja Xa in faktorja IIa (trombin). V primerjavi z varfarinom so ta zdravila na splošno povezana z nižjo stopnjo večjih krvavitev in zmanjšanjem tveganja za smrtno nevarno ter intrakranialno krvavitev.

Zaradi nagnjenosti bolnikov, ki jemljejo antikoagulantna zdravila, h krvavitvam, je za lečečega zdravnika bistvena strategija za izničenje učinka, ki ga sprožijo ta zdravila v sistemu strjevanja krvi.

V nadaljevanju tega prispevka so na kratko opisani fiziološki procesi hemostaze, učinek antikoagulantnih zdravil na normalno strjevanje krvi in vsako antikoagulantno zdravilo oz. skupina zdravil posebej ter način izničenja njihovega učinka. Vsi bolniki s smrtno nevarnimi krvavitvami oz. bolniki, ki potrebujejo nujne kirurške posege, zahtevajo obravnavo oz. stabilizacijo osnovnih vitalnih funkcij, vključno z oceno in zagotavljanjem proste dihalne poti, prekinitvijo antikoagulantnega zdravljenja ter transfuzijo krvi, krvnih derivatov in faktorjev strjevanja. Pri tem so pogosto potrebne mehanske metode hemostaze, vključno z neposredno kompresijo, operacijo ali embolizacijo.

### **Normalna hemostaza**

Hemostaza je del strogo reguliranega ravnovesja med nastajanjem strdkov in njihovim razpadom. Nastajanje strdkov poteka skozi interakcijo dveh neodvisnih procesov – primarna in sekundarna hemostaza. Zdravnikom, ki se srečujejo z bolniki, zdravljenimi z antikoagulantnimi zdravili pred urgentno operacijo, ni treba imeti obširnega znanja o vseh podrobnostih koagulacijske kaskade, osnovna načela pa lahko zagotovijo razumevanje učinkovanja antikoagulantnih zdravil in načina onemogočanja tega učinka.

#### *Primarna hemostaza*

Ko po poškodbi pride do izpostavljenosti žilnega endotelija, se trombociti vežejo na endotelij z glikoprotein vezavnim kompleksom (GPIIb/IIIa) na trombocitih in von Willebrandovim faktorjem (vWF) na endoteliju. Trombociti se nato aktivirajo in sproščajo serotonin, trombocitni aktivacijski faktor, trombocitni faktor 4, tromboksan A2 in druge snovi, ki privlačijo, aktivirajo in pospešujejo agregacijo drugih trombocitov. Primarna hemostaza je odvisna od števila trombocitov in njihovega delovanja. Zdravila, kot so aspirin, nesteroidna protivnetna zdravila in druga, lahko zavirajo agregacijo trombocitov za različen čas trajanja. Za testiranje funkcije trombocitov obstajajo obposteljne metode, kot je agregometrija, ki lahko razkrije težave z njihovo aktivnostjo.

#### *Sekundarna hemostaza*

Vključuje nastajanje fibrina kot rezultat aktivacije kaskade strjevanja krvi. Obstajata dve poti za začetek kaskade: pot tkivnega faktorja (TF) (prej imenovana ekstrinzična pot) in kontaktna aktivacijska pot (prej intrinzična pot). Pot TF je aktivirana, ko poškodba krvne žile omogoči, da faktor VII (FVII) pride v stik s TF, ki se izraža na stromi fibroblastov in levkocitov. Kompleks FVII-TF aktivira skupno pot, ki vodi do pospešenega nastajanja trombina. Ta pot je klinično bolj pomembna, saj ustvari največ fibrina v najkrajšem času. Pot kontaktne aktivacije se sproži, ko je izpostavljen kolagen v bazalni membrani žilne stene in nastane kompleks visokomolekularnega kininogena (HMWK - high molecular weight kininogen), prekalikreina in FXII. To povzroča zaporedno aktiviranje faktorjev, ki aktivirajo skupno pot, ki se zaključi s tvorbo fibrina. Ta pot je manj pomembna pri koagulaciji, vendar ima pomembno vlogo pri vnetju in prirojeni imunosti. Fibrin zamreži trombocite in tako okrepi primarni trombocitni čep. Za pravilno delovanje sistema mora obstajati ustrezna količina funkcionalnih faktorjev strjevanja krvi. Sekundarno hemostazo testiramo z merjenjem protrombinskega časa (PČ) in delnega tromboplastinskega časa (PTČ).

### **Vpliv antikoagulantov in drugih dejavnikov na normalno hemostazo**

Kljub zapletenosti koagulacijske kaskade osnovno poznavanje petih koagulacijskih faktorjev (II, VII, VIII, IX, X) lahko pojasni skoraj vse klinično pomembne vidike koagulacije, antikoagulacijo in njeno izničenje. Faktorja VIII in IX sta pomembna pri dedovanju motnje strjevanja krvi: pomanjkanje faktorja VIII (hemofilija A) in pomanjkanje faktorja IX (hemofilija B). Pri bolnikih s katerokoli od teh bolezni lahko pride do krvavitve. Splošno dostopni testi vključujejo PTČ, PČ, mednarodno normalizirano razmerje (INR) – način standardizacije merjenja PČ v laboratorijih - in trombinski čas (TČ). Aktivnost anti-Xa, in testi časa strjevanja ekarina (ECT) pogosto niso na voljo izven delovnih ur.

#### *Aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTČ)*

aPTČ je merilo kontaktne aktivacijske (intrinzične) koagulacijske poti: podaljša se pri bolnikih, ki jemljejo heparin. Vendar pa to ni zanesljiva meritev antikoagulacije pri bolnikih, ki jemljejo nizkomolekularni heparin (LMWH, low molecular weight heparin) in pri sintetičnih heparinskih verigah, kot npr. pri zdravljenju s fondaparinuksom (Arixtra) (sintetični pentasaharid). Teh nelinearnih ravni ni mogoče uporabiti za kvantificiranje učinka zdravila. Zato aPTČ sicer pomaga prepoznati, da je bolnik pred kratkim vzela dabigatran, vendar z njim

ne moremo oceniti klinične stopnje antikoagulacije. Normalen aPTČ v povezavi z normalnim TČ izključuje kakršnokoli klinično pomembno antikoagulantno delovanje tega zdravila.

#### *Protrombinski čas (PČ)*

PČ in INR predstavljata spremembe TF (zunanje) in skupne poti. INR se podaljša z uporabo varfarina. PČ se lahko podaljša tudi z uporabo rivaroksabana (Xarelto), ki je anti-Xa zdravilo. Vendar pa obseg zvišanja PČ/INR ni učinkovito merilo antikoagulantnega učinka. PČ/INR sta zelo neobčutljiva za odkrivanje ali napovedovanje antikoagulantnega učinka drugih zdravil, ki zavirajo FXa – apiksaban (Eliquis) ali edoksaban (Lixiana). Terapevtske ravni dabigatrana lahko rahlo zvišajo INR, vendar ravni INR niso v korelaciji z aktivnostjo dabigatrana.

#### *Test aktivnosti anti-Xa*

Za zdravila, ki primarno delujejo na faktor X, vključno z direktnimi anti-Xa zdravili, nizkomolekularnimi heparini (LMWH - low molecular weight heparin) in fondaparinuksom, je mogoče izmeriti ravni anti-Xa aktivnosti. Ker pa testa izven rednega delovnega časa običajno ni mogoče opraviti, je le redko uporaben pri urgentnih primerih.

#### *Trombinski čas (TČ) in ekarinski čas strjevanja (ECT, ecarin clotting time)*

Trombinski čas strjevanja neposredno oceni aktivnost FII z odražanjem pretvorbe fibrinogena v fibrin, medtem ko ECT test ocenjuje tvorbo FII in ima močno linearno korelacijo s plazemskimi koncentracijami dabigatrana. Oba direktno merita aktivnost neposrednih zaviralcev faktorja IIa. Tudi ECT test največkrat ni na voljo izven rednega delovnega časa.

#### **Tromboelastografija**

Tromboelastografija (TEG) in rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) sta funkcijska obposteljna testa koagulacije, ki merita interakcijo faktorjev strjevanja, fibrinogena in trombocitov. Test določa viskoelastičnost strdka med nastankom in razpadom. Vzorec polne krvi se vstavi v skodelico, v kateri je na torzijsko žico obešen zatič (igla). Žica je povezana z mehansko-električnim pretvornikom. Ko strjevanje napreduje, se v krvi, ki koagulira, poveča napetost, ki spremeni rotacijo, ki jo zazna zatič. Pri TEG se vrti skodelica, pri ROTEM pa igla. Te spremembe se pretvorijo v električne signale, ki nato ustvarijo grafični prikaz. Meritve različnih faz strjevanja krvi in kasnejša fibrinoliza se kažejo kot spremembe oblike grafa.

Čeprav TEG in ROTEM uporabljata nekoliko različno nomenklaturu, so rezultati primerljivi. TEG in ROTEM, poleg INR in aPTČ, lahko izboljšata razumevanje celotne slike strjevanja krvi pri bolniku in sta v veliko pomoč pri ocenjevanju potrebe po transfuziji različnih krvnih izdelkov. Zato narašča zanimanje za njuno uporabo za oceno celotnega stanja procesa strjevanja krvi pri bolnikih s poškodbami in drugih bolnikih, ki jemljejo antikoagulantna zdravila.

## **Izničenje učinka antikoagulantnih zdravil**

### *Izničenje učinka varfarina*

Varfarin zavira sintezo od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev II, VII, IX in X v jetrih. To se zgodi skozi zaviranje vitamin-K-epoksid reduktaze in vitamin-K1-reduktaze, ki izčrpavata vitamin HK2 (hidrokinon) in omejujeta gama-karboksilacijo regulatornih antikoagulantnih proteinov C in S, kot tudi od vitamina K odvisno koagulacijo.

Vitamin K1 (filokinon) omogoča »de novo« sintezo od vitamina K odvisnih faktorjev strjevanja, medtem ko sveža zmrznjena plazma (SZP) in koncentracije protrombinskega kompleksa (PCC - prothrombin complex concentrate) zagotavljajo dodatne koagulacijske faktorje, vključno s proteini C in S v nekaterih pripravkih. Vitamin K lahko dajemo peroralno ali intravensko. Zaradi neenakomerne absorpcije vitamina K nikoli ne smemo dajati subkutano ali po intramuskularni poti. Čeprav je intravenska (IV) pot povezana z anafilaktoidnimi reakcijami, je incidenca takšnih reakcij izjemno nizka (3/10.000). Za nadaljnje zmanjševanje tveganja je priporočljivo, da vitamin K dajemo IV vsaj 20 minut. Pri intravenskem dajanju INR začne padati v 1–2 urah, vrh pa doseže v 4–6 urah. Smernice American College of Chest Physician iz leta 2012 priporočajo aplikacijo 10 mg vitamina K iv za bolnike z življenjsko nevarnimi krvavitvami ali krvavitvami pred urgentnimi operacijami.

SZP je pridobljena iz donorske plazme, ki je hitro zamrznjena in shranjena pri –18 °C ali manj. Vsebuje vse koagulacijske faktorje, kot tudi fibrinogen, protein C in vWF. Intrinzični INR plazme je 1,5, klinična korist pri bolnikih z INR pod 1,7 pa ni bila dokazana. Vsaka enota SZP ima volumen 200–250 mL. Začetek delovanja je 13–48 ur po administraciji. Ko je SZP naročena, mora biti bolnik testiran na ABO kompatibilnost; testiranje Rh kompatibilnosti ni potrebno. Odtajanje plazme lahko traja do eno uro, nato pa jo je treba takoj transfundirati, saj se labilni faktorji strjevanja krvi s časom razgradijo. Prenos HIV-a in hepatitisa je znano tveganje transfuzije, pa tudi razvoj s transfuzijo povezane akutne pljučne poškodbe (TRALI -



transfusion-related acute lung injury), s transfuzijo povezane preobremenitve krvnega obtoka (TACO - transfusion-associated circulatory overload) in alergijske reakcije. SZP je razmeroma poceni in široko dostopna, vendar je odmerjanje nepraktično. Odmerjanje pri življenjsko nevarni krvavitvi je 10–15 ml SZP na kilogram telesne teže, kar je pri povprečno velikem odraslem bolniku 4–5 enot (800–1250 ml). SZP ostane v znotrajžilnem prostoru in lahko povzroči preobremenitev s tekočino, medtem ko dokazi o njeni učinkovitosti niso posebej zanesljivi. Stanworth in sodelavci so ugotovili, da je bilo zmanjšanje INR približno 0,2 pri 5000 transfuzijah SZP, opravljenih za širok nabor indikacij.

Koncentrati protrombinskega kompleksa (PCC) vsebujejo neaktivne koagulacijske faktorje II, VII, IX in X, z različnimi količinami proteinov C in S. Te štiri faktorje vsebujeta oba, 3- in 4-faktorski koncentrat. Vendar 3-faktorski PCC vsebuje manjše (morda zanemarljive) količine faktorja VII. Koncentrati so v obliki prahu in se lahko v nekaj minutah rekonstituirajo v volumen < 100 ml. Obstaja več strategij odmerjanja, vključno z odmerjanjem na podlagi kombinacije INR in telesne teže, na podlagi le INR ali kot fiksni odmerki. Izničenje učinka se začne v 10–30 minutah s takojšnjim znižanjem INR na manj kot 1,5. Traja 12–24 ur, sočasna uporaba vitamina K pa preprečuje ponovni antikoagulacijski učinek. PCC se daje v majhnem volumnu, ima hiter začetek delovanja in povzroči takojšnje znižanje INR. Tveganje za TRALI in volumsko preobremenitev je s tem odpravljeno. Vendar pa ni pomembnih dokazov, da PCC izboljša klinični izid ali da je boljši kot SZP, je pa morda tudi stroškovno neugoden. Majhno tveganje za protrombotično stanje je bilo ugotovljeno z metaanalizo 27 opazovalnih študij z vključenimi 1032 bolniki. Ugotovili so dvanajst tromboemboličnih zapletov (1,4 %), od katerih sta bila dva usodna. Nedavna primerjava 4-faktorskih PCC s SZP je pokazala, da je tveganje za trombozo približno enako.

Rekombinantni faktor VII, rVIIa (NovoSeven) ni priporočen kot sredstvo za izničenje učinka varfarina.

### *Izničenje učinka heparina*

Nefrakcionirani heparin se veže na antitrombin preko pentasaharida z visoko afiniteto. Ta kompleks se nato veže na FII in nepovratno zavira njegovo prokoagulantno aktivnost, kot tudi koagulacijske faktorje Xa, IXa, XIa in XIIa. Razpolovna doba heparina je približno 60 minut.

Nizkomolekularni heparini (LMWH - low molecular weight heparin) se pripravljajo z depolimerizacijo heparina. LMWH posredno zavira aktivnost FXa z aktiviranjem kompleksa

antitrombina III, podobno kot heparin. Ta kompleks nato inaktivira FXa. Ta zdravila imajo tudi različen učinek na FII (protrombin), z razmerjem anti-Xa proti anti-II učinku, ki se spreminja od 3:1 do več kot 5:1. Razpolovni čas izločanja je 3–6 ur po subkutanem injiciranju in ni odvisen od odmerka.

Fondaparinuks je sintetični pentasaharid, ki služi kot visoko selektiven zaviralec FXa. Selektivno se veže na antitrombin III za zaviranje FXa. Za razliko od heparina ali LMWH ne zavira FII. Biološka uporabnost je hitra in popolna, razpolovni čas izločanja pa 17–21 ur. Protamin nevtralizira učinke heparina, vendar nepopolno onemogoči inhibicijo FXa s strani LMWH, kljub popolni nevtralizaciji učinka antitrombina. To ima za posledico samo približno 60-odstotno onemogočenje učinkov LMWH. Če je bil LMWH uporabljen v zadnjih osmih urah, bo 1 mg protamina nevtraliziral 1 mg enoksaparina. Več kot 50 mg protamina bi povzročilo nekaj antikoagulacije z inhibicijo FV in zato ni priporočljivo.

Podatkov o onemogočanju učinka fondaparinuksa pri ljudeh je malo. Študije na prostovoljcih in živalih kažejo, da ima lahko rekombinantni aktivirani faktor VII določeno sposobnost za delno normalizacijo markerjev antikoagulacije in vivo. Na živalih je bilo dokazano, da aktivirani PCC (aPCC), znan tudi kot »zaviralec inhibitorjev faktorja VIII« (FEIBA - factor VIII inhibitor bypassing activity), zmanjša krvavitev in popravi potencial endogenega trombina, ki predstavlja količino trombina, ki se lahko ustvari potem, ko se koagulacija aktivira s tkivnim faktorjem in vitro. aPCC vsebuje različne količine aktiviranih faktorjev strjevanja krvi, pri čemer se večina aktivacije pojavi s FVII.

Andeksanet alfa (rekombinantni faktor Xa) in ciraparantag (znan tudi kot aripazin) se vežeta na zaviralce Xa, vendar manjkajo pomembne raziskave na bolnikih, ki jemljejo heparin, LMWH in fondaparinuks.

### *Neposredni peroralni antikoagulanti (DOAC - **Direct Oral Anticoagulants**)*

DOAC so tako imenovani, ker delujejo z neposredno vezavo na FXa ali FII, brez potrebe, da bi najprej ustvarili kompleks z antitrombinom. Ta sredstva so bila prej znana kot novi peroralni antikoagulanti (NOAC - novel oral anticoagulants), vendar je izraz »neposredni« (direktni) bolj primeren. Trenutno sta v uporabi dve kategoriji zdravil: neposredni zaviralci faktorja IIa (imenovani tudi »direktni zaviralci trombina« oz. DTI), kot je dabigatran (Pradaxa) in zaviralci faktorja Xa, vključno z apiksabanom (Eliquis), rivaroksabanom (Xarelto) in edoksabanom (Lixiana).

Nespecifični reverzibilni sredstvi, kot sta 4-faktorski PCC in aPCC (FEIBA), se dajeta kot poskus za dopolnitev koagulacijskega sistema z več faktorji strjevanja krvi v upanju, da bodo prevladali nad učinkom dabigatrana. Uporabljajo se takrat, ko ni na voljo specifičnega antidota idarucizumaba (Praxbind). Za aPCC je bilo na živalskih modelih in pri zdravih prostovoljcih dokazano, da zmanjša krvavitev, ki je posledica uporabe dabigatrana. O učinku izničenja s FVIIa na ljudeh so si rezultati nasprotujoči (mešani). Ko ni na voljo idarucizumaba, je FEIBA najprimernejše zdravilo, kadar je potrebna reverzija učinka dabigatrana.

### Specifičen antidot

Idarucizumab (Praxbind) je fragment monoklonskega protitelesa, ki veže prosti in na FIIa vezani dabigatran. Dabigatran se na idarucizumab veže s 350-krat večjo afiniteto kot na FII. Je edini antidot za zdravljenje krvavitve, povzročene z uporabo dabigatrana, ki ga je odobrila Ameriška FDA (Food and Drug Administration). Na voljo je v 2,5 g vialah in se daje v maksimalnem skupnem odmerku 5 g intravensko.

Pollack in sodelavci so pregledali rezultate prospektivne klinične raziskave RE-VERSE AD (Reversal of the Anticoagulant Effects of Dabigatran by Intravenous Administration – Odprava antikoagulantnih učinkov dabigatrana z intravensko administracijo). Bolnikom, ki so jemali dabigatran, in so imeli resno krvavitev ali so potrebovali urgentne posege, so dali idarucizumab in poročali so o rezultatih prvih 90 bolnikov. Od teh bolnikov s podaljšanim časom strjevanja krvi na začetku je pri 88–98 % prišlo hitro do popolnega izničenja antikoagulantnih učinkov. Eden od 90 bolnikov je imel trombotični dogodek v 72 urah. V nadaljevalni raziskavi iz leta 2017, ki so jo izvedli Pollack in sodelavci, je bila analizirana celotna kohorta bolnikov iz klinične raziskave RE-VERSE AD. Preučevali so dve skupini. Bolnikom, ki so jemali dabigatran, so dali 5-gramski odmerek idarucizumaba. Skupina A je vključevala 301 bolnika z življenjsko nevarno krvavitvijo (98 bolnikov z intrakranialno krvavitvijo in 137 s krvavitvijo iz prebavil). Skupina B je vključevala 202 bolnika brez krvavitve, ki so nujno potrebovali kirurški poseg. Največji odstotek reverzije učinka dabigatrana je bil 100 %, določen z diluiranim trombinskim časom (dTČ) ali ECT. ECT in dTČ sta bila izbrana, ker linearno korelirata s koncentracijami dabigatrana, izmerjenimi z masno spektroskopijo. Članek poroča tudi o dobri korelaciji med temi testi in zlahka dostopnim aPTČ.

V skupini A je bil mediani čas do prenehanja krvavitve med bolniki z intrakranialno krvavitvijo 11,4 ure, s krvavitvijo iz prebavil pa 3,5 ure. V skupini B je bil mediani čas do postopka 1,6 ure.

Lečeči zdravnik je ocenil periproceduralno hemostazo kot normalno (z uporabo lestvice za krvavitev Mednarodnega združenja za trombozo in hemostazo) pri 188 od 202 bolnikov (93 %). Po 30 dneh od dajanja idarucizumaba je skupno 24 bolnikov imelo trombotični dogodek (4,8 %), trije od njih so bili usodni. Med njimi je bilo 12 venskih trombemboličnih dogodkov, vključno z globoko vensko trombozo (GVT) in/ ali pljučno embolijo (PE) ali drugo sistemsko embolijo, šest miokardnih infarktov in šest možganskih kapi. Omeniti je treba, da je le 1,8 % bolnikov v tej raziskavi jemalo dabigatran za VTE. Splošna 30-dnevna umrljivost je bila okoli 13 %.

Prednosti (koristi) idarucizumaba pri obolevnosti in umrljivosti so nejasne in so verjetno soodvisne od globalnega zdravljenja teh bolnikov, vključno s podpornim zdravljenjem. Morebiten hiter dostop do analize koncentracij dabigatrana v prihodnosti lahko usmerja reverzijo učinkov zdravila s ciljem, da bi se izognili nepotrebnemu dajanju tistim bolnikom, ki imajo nizko raven dabigatrana v plazmi.

#### *Zaviralci faktorja Xa: apiksaban, rivaroksaban in edoksaban*

Apiksaban (Eliquis), rivaroksaban (Xarelto) in edoksaban (Lixiana) reverzibilno in kompetitivno zavirajo prosti in na strdek vezani FXa. Ti zaviralci FXa so odobreni s strani FDA za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo ter za zdravljenje GVT in PE. Rivaroksaban in apiksaban sta odobrena tudi za preprečevanje GVT po kirurški zamenjavi kolka ali kolena in zmanjšanje tveganja za ponovitev GVT in PE. Mediani čas do najvišje koncentracije v plazmi je približno dve uri za oba, apiksaban in rivaroksaban, medtem ko so stabilne koncentracije dosežene do četrtega dne. Klinični učinek teh zdravil se sčasoma zmanjša tako, da 18 ur po zadnjem odmerku naj ne bi bilo indikacije za reverzijo učinka.

Hemodializa verjetno ne bo koristna v primerih antikoagulacije z apiksabanom ali rivaroksabanom, saj sta oba vezana na beljakovine v velikem odstotku. Edoksaban ima sicer razmeroma nizko vezavo na beljakovine, a se z dializo vseeno ne odstrani dobro.

#### *Nespecifična zdravila za reverzijo*

Teorija, ki podpira uporabo nespecifičnih zdravil za reverzijo učinka zaviralcev FXa, kot so FEIBA, PCC in rFVIIa je, da se dajejo kot poskus za dopolnitev koagulacijskega sistema z več faktorji strjevanja krvi v upanju, da bodo presegli učinek zaviralca FXa v obtoku. Sicer imajo

bolniki, ki jemljejo zaviralce FXa, normalne ravni faktorjev strjevanja krvi in dodatki (v luči prisotnega zaviralca v obtoku) morda vseeno ne bodo učinkoviti, kar postavlja pod vprašaj potencialno učinkovitost te strategije. Na splošno je pri bolnikih na voljo malo podatkov, ki bi upravičili uporabo nespecifičnih hemostatičnih sredstev za reverzijo učinka FXa, zlasti zaradi razpoložljivosti posebnega antidota.

Dzik (2015) je pregledal nasprotujoče si ugotovitve glede zaviralcev FXa in uporabe PCC. Eerenberg in sodelavci (2011) so preučevali zdrave prostovoljce, ki so vzeli pet odmerkov rivaroksabana v treh dneh in nato dobili bodisi fiziološko raztopino ali 4-faktorski PCC (Cofact). PCC je pri njih popravil PČ. Levi in sod. so pregledovali zdrave prostovoljce, ki so vzeli devet odmerkov rivaroksabana, nato pa so bili naključno razporejeni za prejemanje fiziološke raztopine, 50 IU/ kg 4-faktorskega PCC (Beriplex) ali 50 IU/kg 3-faktorskega PCC. Rezultati so pokazali, da je 4-faktorski PCC rahlo in le prehodno spremenil PČ, izmerjena aktivnost anti-Xa po tem pa je bila enaka pri bolnikih, ki so dobili infuzijo fiziološke raztopine in tistih, ki so dobili 4-faktorski PCC. Številne smernice predlagajo, da bi lahko uporabili PCC za izničenje učinka zaviralcev FXa, vendar dokončnih priporočil glede njegove uporabe ni. Nekateri avtorji priporočajo 25–50 IU/kg, medtem ko drugi predlagajo 50 IU/kg PCC. Kot je opisano zgoraj, ni doslednih ali pomembnih dokazov, ki bi kazali, da PCC zaustavi krvavitev pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce FXa. Z uvedbo specifičnih antidotov je malo verjetno, da bo PCC ostal najbolj uporabljano sredstvo za reverzijo.

### Specifični antidoti

Andexanet alfa, zdaj uradno znan pod novim generičnim imenom "koagulacijski faktor Xa (rekombinantni), inaktiviran-zhzo," in pod blagovno znamko Andexxa, je specifičen antidot za zaviralce FXa. FDA ga je odobrila maja 2018, komercialno dostopen pa je postal v prvem četrletju 2019. Andexanet alfa je rekombinantna, modificirana beljakovina, podobna faktorju Xa, ki deluje kot "molekula za vabo oz. past". Veže zaviralce FXa z visoko afiniteto, vendar je zaradi načrtovanega pomanjkanja membransko vezavne domene za karboksiglutaminsko kislino funkcionalno neaktivna in ne more sodelovati pri koagulaciji.

Začetne raziskave za to zdravilo na zdravih prostovoljcih (Annexa-A in Annexa-R) so pokazale hitro zmanjšanje anti-Xa aktivnosti in obnovitev nastajanja trombina pri skupno 100 preiskovancih v primerjavi s 44 bolniki v kontrolnih skupinah. Vsi bolniki so bili antikoagulirani bodisi z rivaroksabanom bodisi z apiksabanom in nato dobili bodisi samo enkratni odmerek

andeksaneta, ali enkratni odmerek in infuzijo. Ni bilo prijavljenih trombotičnih ali drugih resnih neželenih dogodkov. Manjši neželeni učinki so se pojavili pri 13 bolnikih in so bili omejeni na motnje okušanja (disgeuzija), občutek vročine, zardevanje in nezapleteno urtikarijo.

Raziskava faze 3b-4 (ANNEXA-4) je bila objavljena v februarja 2019. Ta raziskava, katere pokrovitelj je bil sicer proizvajalec, je pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci FXa, pri katerih je prišlo do akutne življenje ogrožujoče ali nekontrolirane krvavitve, ocenjevala zmanjšanje anti-Xa aktivnosti ter hemostazo in varnost. Raziskava, ki je vključevala 352 bolnikov s primarno intrakranialno (64 %) ali gastrointestinalno (26 %) krvavitvijo, je pokazala, da andexanet alfa hitro zmanjša anti-Xa aktivnost z učinkovitim strjevanjem krvi, ocenjeno s strani neodvisnega odbora, ki je uporabljal vnaprej določena merila, prirejena po tistih, uporabljenih v raziskavah o učinkovitosti 4-faktorskih PCC. Varnost je bila ocenjena pri vseh 352 bolnikih, učinkovitost pa pri 254 bolnikih.

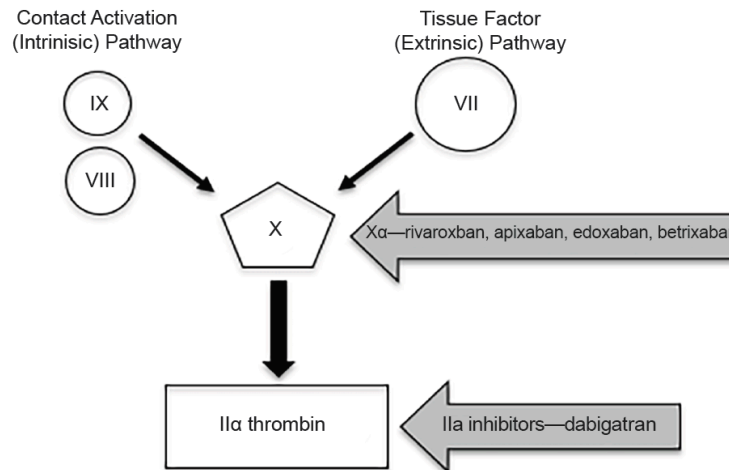
Po dajanju enkratnega odmerka andeksaneta alfa se je mediana aktivnost anti-Xa pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom (n = 100) in apiksabanom (n = 134) zmanjšala za 92 %. To zmanjšanje se je ohranilo med dvourni infuzijo. Nastajanje trombina je bilo obnovljeno na izhodiščno vrednost pri 100 % bolnikov. Hemostazo so ocenjevali po 12 urah in razsodili, da je na splošno odlična ali dobra pri 82 % bolnikov. Natančneje, pri 85 % krvavitev iz prebavil in 80 % intrakranialnih krvavitev je bila hemostaza dobra ali odlična. To stanje se je obdržalo še precej časa po zaključku dvourni infuzije andeksaneta in v času, ko so se antikoagulantni učinki začeli vračati, kar je bilo izmerjeno s povečanjem anti-Xa aktivnosti. Ker je proces nastajanja strdkov hiter, so domnevali, da je stabilen strdek nastal v času infundiranja (infuzije), ko je prišlo do izničenja antikoagulantnega učinka, kar je pripomoglo k hemostatski učinkovitosti kljub kratkemu, dvournemu trajanju infuzije. V nobenem primeru ni bila infuzija podaljšana na več kot dve uri. Optimalno odmerjanje z uporabo daljše infuzije ni jasno in ni obravnavano v ANNEXA-4. Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bi ugotovile, ali so dodatne koristi za bolnike dovolj pomembne, da upravičijo večje odmerke glede na visoke stroške zdravila.

Štiriintrideset bolnikov (10 %), ki so jemali andexanet, je imelo trombotični dogodek v 30 dneh. Od tega je bilo 11 dogodkov v petih dneh, preostalih 23 pa v časovnem obdobju 6 in 30 dni po zdravljenju z andeksanetom. Ti dogodki so vključevali miokardni infarkt, ishemično možgansko kap nejasne klasifikacije, prehodni ishemični napad, GVT in PE. Upoštevati je treba

dve pomembni opozorili glede trombemboličnih dogodkov: 1) Ker se je večina trombotičnih dogodkov zgodila po tem, ko je bil andexanet očiščen iz obtoka in ni več vplival na funkcijo koagulacije, so ti trombotični dogodki bolj verjetno sekundarni zaradi osnovnih protrombotičnih stanj, zaradi katerih so bolniki jemali antikoagulate. V ANNEXA-4 je bilo bistveno več vključenih bolnikov (24 %) na antikoagulantnem zdravljenju zaradi trombemboličnega dogodka v primerjavi z raziskavami za izničenje učinka zaviralcev FXa s PCC in dabigatranom z idarucizumabom. 2) Do 26 od 34 trombemboličnih dogodkov je prišlo, preden so bolniki ponovno začeli z antikoagulantno terapijo, in samo osem primerov se je razvilo po ponovni uvedbi antikoagulacije. Naš sklep glede tega je, da so bolniki s hiperkoagulabilnostjo po izničenju učinka njihovega antikoagulantnega zdravila bolj nagnjeni k strjevanju krvi, zato je pomembna pravočasna ponovna uvedba antikoagulantnega zdravljenja, da bi ublažili trombotične dogodke.

ANNEXA-4 je poročala o 14-odstotni ( $n = 49$ ) 30-dnevni stopnji umrljivosti zaradi vseh vzrokov, od tega je bilo 71 % ( $n = 35$ ) zaradi srčno-žilnih vzrokov, 24 % ( $n = 12$ ) zaradi nekardiovaskularnih vzrokov in 5 % ( $n = 2$ ) zaradi neznane etiologije. Raziskava ni bila zasnovana za neposredno primerjavo smrtnosti in niso poročali o nobeni pomembni razliki iz podatkov o splošni umrljivosti in umrljivosti zaradi intracerebralne krvavitve. Vendar pa je po dosedanjih podatkih iz raziskav, v katerih so primerjali varfarin in rivaroksaban ali apiksaban za atrijsko fibrilacijo, splošna umrljivost 20 %, umrljivost zaradi intracerebralne krvavitve pa se približuje 50 %.

Ciraparantag, znan tudi kot aripazin ali PER977, je sintetična molekula, ki se veže na nefrakcionirani heparin in LMWH, kot tudi na fondaparinuks, dabigatran in zaviralce FXa. Domnevajo, da ustvarja prokoagulantno stanje 'navzdol' (downstream). Ansell in sod. so izvedli klinično raziskavo faze I na zdravih prostovoljcih, ki so prejeli en odmerek edoksabana in so jim nato aplicirali aripazin. Antikoagulacija je bila onemogočena v 10 minutah, kot prikazuje skrajšani čas strjevanja polne krvi, učinki pa so trajali 24 ur brez prokoagulantne aktivnosti. Potrebne so nadaljnje raziskave na ljudeh za oceno kliničnih rezultatov in varnostnih profilov. Neposredno primerjavo klinične učinkovitosti ciraparantaga v primerjavi z andexanetom alfa je treba še narediti. Mesta delovanja neposrednih oralnih antikoagulantov so prikazana na Sliki 1, mesta delovanja njihovih antidotov pa na Sliki 2.



**Slika 1:** Mesto delovanja neposrednih oralnih antikoagulantov (iz: West J Emerg Med. 2019;20(5)770-783).

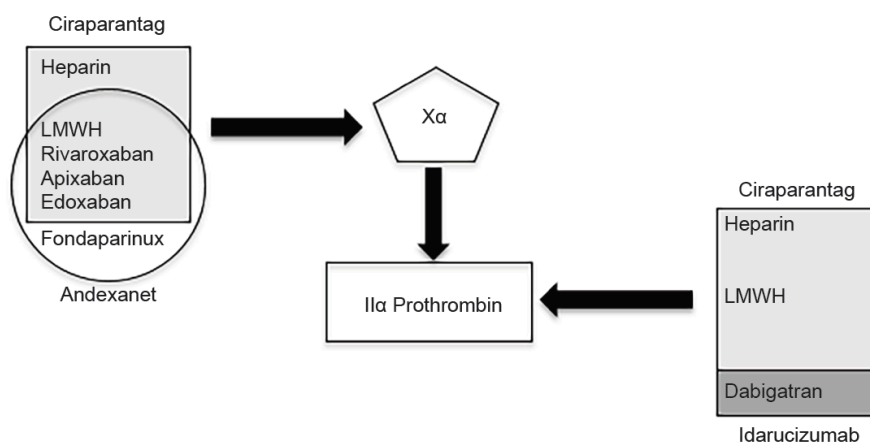
#### *Izničenje antiagregacijskih zdravil*

Aspirin nepopravljivo zavira ciklooksigenazo COX-1 in COX-2, s čimer povzroči zaviranje tromboksana A<sub>2</sub>. Tienopiridini, kot so klopido­grel (Plavix), tiklopidin (Tagren) in prasugrel (Efient) pa nepopravljivo zavirajo P2Y<sub>12</sub> receptor za adeno­zin difosfat (ADP) na trombocitih in s tem preprečujejo vezavo ADP ter agregacijo trombocitov. Tienopiridina tikagrelor (Brilique) in najnovejši kangrelor (Kengrexal) reverzibilno zavirata ADP receptor, dipiridamol (Persantin) pa reverzibilno zavira ADP prevzem s strani trombocitov. Obstaja nekaj nasprotujočih si mnenj o tem, kako ravnati z bolniki, ki jemljejo aspirin, klopido­grel in druga antiagregacijska zdravila. Smernic za odpravo učinka antiagregacijskih zdravil ni, vendar je en model in vitro pokazal, da 2–3 enote oz. 2–3 aferezne enote trombocitov enega darovalca, dodane plazmi zdravih prostovoljcev, inducirajo normalizacijo delovanja trombocitov.

Gutermann in sod. so pregledali razpoložljive smernice v zvezi z antiagregacijskim zdravljenjem in krvavitvijo v prebavilih. Ni jasnih smernic iz klinične prakse, ki bi narekovale zdravljenje akutne, življenjsko nevarne krvavitve, razen prenehanja antikoagulantne in antiagregacijske terapije. V raziskavi PATCH (Platelet Transfusions for Intracerebral Hemorrhage) so poročali, da transfuzija trombocitov pri spontani intracerebralni krvavitvi pri bolnikih, zdravljenih z antitrombocitnimi zdravili, ni zmanjšala krvavitve in je povzročila povečano umrljivost ter odvisnost pri treh mesecih. Čeprav kirurgi to pogosto zahtevajo, ni dovolj dokazov, da je rutinska transfuzija trombocitov del standardne oskrbe.



Dezmopresin ali DDAVP poveča sproščanje vWF in FVIII iz endotelija in se lahko uporablja za izničenje antiagregacijskih učinkov aspirina in klopidozola. DDAVP je bil ovrednoten z metaanalizo pri elektivnih ali urgentnih srčnih operacijah pri bolnikih na antiagregacijskem zdravljenju oz. tistih z 'izmerjeno' disfunkcijo trombocitov. Njegova uporaba je povzročila 25 % manj skupnega volumna transfuzij koncentriranih eritrocitov, za 23 % manjše izgube krvi in manjše tveganje za ponovno operacijo zaradi krvavitve. Niso zabeležili zmanjšanja umrljivosti ali povečanja števila trombotičnih dogodkov, vendar so bolniki, ki so dobili DDAVP, imeli več klinično pomembnih epizod hipotenzije. Splošna kakovost dokazov je bila ocenjena kot nizka do zmerna. Vključene raziskave v metaanalizi so bile majhne in pet od skupnih deset je bilo izvedenih pred več kot 20 leti. Smernice Združenja za nevointenzivno nego in Združenja za intenzivno nego podpirajo enkratno uporabo intravenskega odmerka DDAVP 0,4 mikrograme na kilogram telesne teže pri bolnikih z intracerebralno krvavitvijo, ki so na antiagregacijskem zdravljenju.



**Slika 2:** Delovanje antidotov (iz: West J Emerg Med. 2019;20(5)770-783).

Razlog, da bolniki jemljejo antiagregacijska zdravila, je treba pregledati (oceniti, revidirati). Zdravniki morajo oceniti razmerje škoda/korist pri izničenju učinka teh zdravil, zlasti pri bolnikih z nedavno vstavljenimi koronarnimi žilnimi opornicami. Splošno priporočilo je, naj bolniki, ki so prejeli golo kovinsko žilno opornico (bare metal stent), jemljejo antiagregacijska zdravila en mesec. Tisti, ki so dobili žilno opornico, ki izloča zdravilo (drug-eluting stent), morajo biti na zdravljenju z antiagregacijskimi zdravili najmanj šest mesecev, odvisno od

generacije opornice (prva ali druga). Obstaja namreč bojazen, da je tveganje za trombozo opornice pri teh bolnikih večje, če jim predčasno prekinemo antiagregacijsko zdravljenje.

## **Razprava**

Za izničenje učinkov antikoagulacijskih zdravil je potrebno osnovno znanje o fiziologiji hemostaze, kot tudi pridobivanje temeljite anamneze bolnika. Ključni podatek je čas od zadnjega odmerka antikoagulantnega zdravila, ki ga je bolnik zaužil. To je še posebej pomembno za DOAK (direktni oralni antikoagulanti), pri katerih testiranja stopnje antikoagulacije po navadi ni mogoče enostavno ali pravočasno opraviti. Antidoti za izničenje učinka DOAK na splošno niso indicirani, če je bil zadnji znani odmerek zdravila vzet več kot 18 ur pred posegom oz. sprejemom bolnika. Ko bo testiranje aktivnosti anti-Xa zdravila postalo splošno dostopno v realnem času, bo zelo koristno pri usmerjanju potrebe po izničenju njegovega učinka takrat, ko ni na voljo podatka o času zaužitja zadnjega odmerka. Če je na voljo TEG/ROTEM, so lahko pri tem v pomoč rezultati trombelastografije.

Eno najpomembnejših prevladujočih vprašanj je naslednje: »Ali ima izničenje antikoagulacije res klinično koristni učinek za bolnika?" Večina objavljene literature za specifična zdravila za izničenje, kot so 4-faktorski PCC, idarucizumab in andexanet, se osredotoča na sposobnost zdravila, da normalizira teste koagulacije (INR, PTČ itd.). Izboljšanje vnaprej določenih kliničnih označevalcev krvavitve je bilo dokazano s spremljanjem zmanjšanja rasti hematoma in omejitve padca hemoglobina. V literaturi večinoma na podlagi opazovanja obstajajo namigi, da je krvavitev manjša pri bolnikih, pri katerih je onemogočen učinek antikoagulacije. Potem pogosto pride do miselnega preskoka, ki domneva, da manj krvavitve neposredno pomeni izboljšanje obolevnosti in/ali umrljivosti. Vendar korist glede obolevnosti ali umrljivosti še ni dokončno dokazana. Ključnega pomena je ugotoviti, ali so draga sredstva za izničenje učinka antikoagulantnih zdravil, ki lahko spodbujajo trombozo, dejansko koristna.

Randomizirane raziskave o primerjavi učinka določenega zdravila za izničenje antikoagulacije s placebom pri bolnikih, ki krvavijo, zaradi etike verjetno nikoli ne bodo izvedene. Prihodnje raziskave bi morale poročati o podatkih posameznih bolnikov in podrobno opisovati izide zdravljenja pri tistih, ki so dobivali zdravila za izničenje učinka antikoagulantov, po možnosti jih tudi primerjati z zgodovinskimi podatki iz dobe specifičnih zdravil za reverzijo. Upajmo, da so v pripravi prihodnje usmeritve, vključno z nadaljnjo oceno ciraparantaga in andexaneta alfa, predvsem glede obolevnosti in umrljivosti. Upravičene so tudi dodatne raziskave o

uporabnosti TEG/ROTEM za vodenje transfuzije krvnih pripravkov in njenih učinkov na umrljivost.

### **Zaključek**

Hemostaza je kompleksno, strogo regulirano ravnovesje med krvavitvijo in strjevanjem krvi. Z uporabo antikoagulantov je bolnikom mogoče povzročiti krvavitev, z zdravili za izničenje tega učinka (nekateri teh antidotov in sredstev za izničenje so po naravi prokoagulantni) pa jim je mogoče povzročiti trombozo oz. tromboembolični dogodek.

V vsaki od teh situacij bi morali škodo in korist pretehtati glede na najboljšo korist za bolnika. Upajmo, da bodo v bližnji prihodnosti na voljo varnejši antikoagulantni in bolj specifična sredstva za izničenje njihovega učinka, skupaj z enostavnim dostopom do posebnih testiranj, ki lahko vodijo našo uporabo teh močnih zdravil.

### **Literatura**

1. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 April; 35(3): 312–9.
2. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the nonvitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1128-39.
3. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): Practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma, Resusc Emerg Med*. 2013;21:29.
4. Zareh M, Davis A, Henderson S. Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2011;12(4):386-92.
5. Milling TJ Jr, Refaai MA, Goldstein JN, et al. Thromboembolic events after vitamin K antagonist reversal with 4-factor prothrombin complex concentrate: exploratory analyses of two randomized, plasma-controlled studies. *Ann Emerg Med*. 2016;67(1):96-106.
6. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1791-1800.
7. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413–24.

8. Ansell JE, Laulicht BE, Bakhru SH, et al. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res.* 2016;146:113-8.
9. Weitz JI, Eikelboom JW. Ciraparantag for enoxaparin reversal: Adding to the evidence. *Thromb Res.* 2016;146:106-7.
10. Alikhan R, Ryament R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J.* 2014;31(2):163-8.
11. van Ryn J, Ruehl D, Priepke H, et al. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor Dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008; 93(Suppl1): 148.
12. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomized crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Throm Haemost.* 2013;108(2):217-24.
13. Pollack C, Reilly P, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377:431-41.
14. Dzik, WH. Reversal of oral factor Xa inhibitors by prothrombin complex concentrates: a re-appraisal. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl 1): S187-94.
15. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-9
16. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1428–36.
17. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. The real decoy: an antidote for factor Xa-directed anticoagulants. *Circ Res.* 2013; 113: 954-957.
18. 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):1326-35.
19. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017;130(15):1706-12.

20. Lu G, Kotha J, Cardenas JM, Herr MJ, et al. In vitro characterization of andexanet alfa (PRT064445)—a specific fXa inhibitor antidote versus aripazine (PER977), a non-specific reversal agent. *Circulation*. 2014;130(2): A18218.
21. Bhal V, Herr MJ, Dixon M, et al. Platelet function recovery following exposure to triple anti-platelet inhibitors using an in vitro transfusion model. *Thromb Res*. 2015;136(6):1216-23.
22. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605-13
23. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205-13.
24. Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, et al. 2017. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):263-72.

**Prispevki naših članov objavljeni v posebnem zborniku izdanem v sklopu multidisciplinarnega srečanja anesteziologov in alergologov novembra 2022:  
Alergijske reakcije med splošno in regionalno anestezijo**

**Anafilaksija v operacijski dvorani: prepoznavna, diferencialna diagnoza, terapija**

*Avtorica: asist. dr Milena Kerin Povšič, dr. med.*

*Ustanova: Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana*

**Izbrani alergeni: klorheksidin, antibiotiki, kontrastna sredstva in mišični relaksanti**

*Avtorici: Polona Mušič, dr. med.; doc.dr. Mihaela Zidarn, dr.med.*

*Ustanovi: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana; Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

**Protokol obravnave pacienta s perioperativno alergično reakcijo v praksi**

*Avtorica: Marija Vujić Stančevski, dr. med.*

*Ustanova: Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor*

## **Tehnike anestezije in perioperativni izidi pri operacijah malignomov**

*Avtor: doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.*

*Ustanovi:*

*Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicine in terapijo bolečine*

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo*

### **Povzetek**

Nadzor nad mestastaziranjem malignih tumorjev je zelo težko doseči. Splošna anestezija bi lahko, z vrsto učinkovin danih v perioperativnem obdobju, vplivala na uspeh zdravljenja maligne bolezni. Doslej je bilo objavljenih veliko kontroverznih študij, nobena pa ni z gotovostjo dokazala, da neka učinkovina pospeši ali zmanjša metastaziranje tumorja. Med operacijo je namreč veliko različnih dogodkov, ki prav tako vplivajo na metastaziranje in je vpliv posameznega dejavnika težko opredeliti. Meta študije so pokazale, da anestezija prav gotovo vpliva na metastaziranje, katera učinkovina in v kolikšni meri, pa še ni do konca dognano. Najbolj vplivajo na metastaziranje opioidi in učinkovine, ki delujejo imunomodulatorno in protivnetno, kot so hlapni anestetiki, intravenski anestetiki in adjuvantne učinkovine. Dokazano je, da ravno pravšnja intenzivnost perioperativnega vnetja najbolj zaščitno deluje na izhod operacije. Različne študije so dale različne rezultate, v kolikšni meri različni anesteiki vplivajo na perioperativno vnetje. Določene študije so pokazale ugoden vpliv intravenskih, druge pa hlapnih anestetikov. Za hlapne anestetike so dokazali, da ugodno vplivajo na izhod operacij na srcu, jetrnih transplantacijah in pri operacijah na odprtih pljučih. Spet druge študije so pokazali ugoden vpliv na vnetje s strain intravenskih anestetikov- predvsem naj bi zmanjšali perioperativno nevroinflamacijo in s tem verjetnost pooperativnih kognitivnih motenja. Opioidi dokazano neugodno vplivajo na rast tumorja in metastaziranje. Mehanizem njihovega tovrstnega delovanja naj bi bil zavora nespecifične, pa tudi specifične, imunosti. Lidokain dokazano zmanjšuje rast tumorja in možnost metastaziranja. Verjetno imajo podoben učinek tudi drugi lokalni anestetiki. Za deksmedetomidin še ni veliko študij s tega področja, vendar se nakazuje njegov neugoden vpliv na tumor, saj zelo zavre vnetni odgovor organizma. Kakšen in kolikšen bo vpliv na tumor je odvisno tudi od kombinacij učinkovin, ki jih damo v perioperativnem obdobju. Kaže se ugoden vpliv pri kombinaciji

sevoflurana in deksmedetomidina. Ta kombinacija bi lahko tudi zmanjšala perioperativno nevroinflamacijo in bi s tem dosegli samo ugodne, ne pa neugodnih učinkov sevoflurana v perioperativnem obdobju.

V svojem prispevku bom predstavil pregled posameznih perioperativnih anestezijskih učinkovin in možnost njihovega vpliva na rast in metastaziranje tumorjev. Jasnega zaključka o njihovem vplivu na tumor pa ne bom mogel podati. To področje nam daje veliko priložnosti za nadaljnje raziskovanje.

## Literatura

1. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth.* 2012 Dec;109 Suppl 1:i17-i28.
2. Egger G. Die akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität. Wien, New York: Springer Verlag; 2005
3. Sessler DI, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10211):1807-1815. REZULTAT: NI razlike med hlapnimi anest : prop. in region. Anest.
4. Du YT, et al. Long-term Survival after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia Alone: Follow-up of a Randomized Trial. *Anesthesiology.* 2021 Aug 1;135(2):233-245. REZULTAT: NI razlike v preživetju
5. Xu ZZ, et al. Epidural Anesthesia-Analgesia and Recurrence-free Survival after Lung Cancer Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology.* 2021 Sep 1;135(3):419-432. REZULTAT: NI razlike v prostem intervalu
6. Buggy DJ, et al. Can anaesthetic technique influence cancer outcome? The next steps.... *Br J Anaesth.* 2021 Jul;127(1):5-7.
7. Diaz-Cambronero O, et al. Perioperative opioids and colorectal cancer recurrence: a systematic review of the literature. *Pain Manag.* 2018 Sep 1;8(5):353-361.
8. Dubowitz JA, et al. Global Onco-Anaesthesia Research Collaboration Group. Volatile anaesthesia and peri-operative outcomes related to cancer: a feasibility and pilot study for a large randomised control trial. *Anaesthesia.* 2021 Sep;76(9):1198-1206.



9. Cata JP, et al. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017 Jul-Sep;33(3):317-323.
10. Markovic-Bozic J, Karpe B, Potocnik I, Jerin A, Vranic A, Novak-Jankovic V. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. *BMC Anesthesiol.* 2016 Mar 22;16:18.
11. Potočnik I, Novak Janković V, Šostarič M, Jerin A, Štupnik T, Skitek M, Markovič-Božič J, Klokočovnik T. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J.* 2014 Dec;55(6):628-37.

# **Hlapni anestetiki na prepihu: ali v Sloveniji premalo uporabljamo totalno intravensko anestezijo?**

*Avtorica: doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med.*

*Ustanovi:*

*Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana  
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo*

## **Povzetek**

Kljub številnim znanstvenim dokazom o poglobljanju podnebne krize, se ukrepi za izboljšanje situacije zelo počasi uvajajo v prakso. V tem pogledu ima vsaka stroka odgovornost in pomembno vlogo, da prispeva svoj delež pri zmanjševanju emisij toplogrednih plinov.

Inhalacijski anestetiki so toplogredni plini, ki ob znanih kliničnih stranskih učinkih in tvegani poklicni izpostavljenosti pomembno vplivajo na globalno segrevanje našega planeta. V tej luči je v zadnjih letih vedno več pobude k evalvaciji in racionalizaciji njihove uporabe v klinični praksi.

Namen prispevka je prikazati vlogo anesteziologov pri izboljšanju globalnih klimatskih razmer in spodbuditi slovensko anesteziološko sredino, da vključi osveščanje o okoljskih učinkih inhalacijskih anestetikov v izobraževanje zdravnikov in medicinskih sester ter se opredeli glede sprememb v trenutni anesteziološki praksi.

## **Uvod**

Inhalacijski anestetiki (IA) so v klinični uporabi od leta 1844. Zaradi stranskih in toksičnih učinkov so se z leti razvijale boljše formule in opuščale starejše. Izpostavljenost IA povzroča stranske učinke pri pacientih in tvegano poklicno izpostavljenost osebja. Kemično so visoko inertne molekule z visoko atmosfersko stabilnostjo in dolgotrajnimi ekološkimi učinki. V klinični praksi po svetu se uporabljajo desfluran, sevofluran, izofluran in dušikov oksidul. Vsi so toplogredni plini (TGP) in pomembno prispevajo k globalnemu segrevanju našega planeta. Zaradi tega je v zadnjih letih vedno več pobude o evalvaciji in racionalizaciji njihove rabe (1,2,3,4,5).

## **Inhalacijski anestetiki in okolje**

Zaradi razvoja industrije so se povečali izpusti v ozračje in škodljivo vplivajo na zdravje ljudi in vegetacijo. Povečana koncentracija TGP v ozračju povzroča škodljive podnebne spremembe. TGP absorbirajo dolgovalovno sevanje in vplivajo na toplotno bilanco Zemlje. Znanstveniki Medvladnega odbora za podnebne spremembe pri Združenih narodih so že pred leti ugotovili, da je globalni dvig temperature posledica človeških dejavnosti.

Leta 1992 je bila s strani Združenih narodov sprejeta konvencija o spremembi podnebja, ki jo je leta 1995 ratificirala tudi Slovenija. Od leta 2002 je v Sloveniji ratificiran Kjotski protokol, po katerem se je naša država zavezala zmanjšati odstotek izpustov TGP za 8%. Ta cilj je celo preseгла. Z vstopom v EU smo prevzeli obveznosti o rednem poročanju stanja izpustov, o spremljanju podnebnih sprememb in ukrepov za zmanjševanje izpustov in posledic podnebnih sprememb. Evidenca se vodi za sledeče pline: ogljikov dioksid (CO<sub>2</sub>), metan (CH<sub>4</sub>), di-dušikov oksid (N<sub>2</sub>O) in F-plini (fluorirani ogljikovodiki (HFC), perfluorirani ogljikovodiki (PFC), žveplov heksafluorid (SF<sub>6</sub>)). Različne pline med seboj primerjamo in seštevamo na osnovi produkta z njihovim globalnim toplotnim potencialom (GTP) izraženim v razmerju glede na toplogredni učinek CO<sub>2</sub>, ki je po dogovoru 1. Skupna količina emisij TGP kot posledica aktivnosti posameznika, organizacije, dogodka, proizvoda izražena v ekvivalentu CO<sub>2</sub> se imenuje ogljični odtis (6,7,8).

Leta 2020 je stopil v veljavo Pariški sporazum, ki države zavezuje k zaustavitvi globalnega segrevanja. Vse države članice so dolžne v obdobju do leta 2030 dosegati letne cilje omejevanja emisij toplogrednih plinov, k čemur jih med drugim zavezuje veljavna zakonodaja Evropske skupnosti (EU). Cilji po državah članicah se razlikujejo, gospodarsko bolj uspešne imajo višje cilje. S porazdelitvijo prizadevanj med države članice se želi zagotoviti doseganje EU ciljev na stroškovno učinkovit način (7).

V tem pogledu ima vsaka stroka odgovornost in pomembno vlogo, da prispeva svoj delež pri zmanjševanju emisij toplogrednih plinov.

Zdravstveni sistem ima po eni strani pomembno vlogo pri osveščanju in preprečevanju bolezni, ki so ali še bodo posledica globalnega ogrevanja, po drugi strani pa je sam po sebi proizvajalec TGP. Po nekaterih podatkih je ogljični odtis zdravstvenega sistema globalno gledano peti po vrsti in znaša 3-8% (9).

Vsi IA niso enako potentni TGP. Odvisno od molekulske strukture in razpolovnega časa v atmosferi, intrinzične sposobnosti za absorpcijo infrardeče svetlobe ter koncentracije v plinski

mešanici. Pomemben je časovni interval ujetosti toplote v molekuli TGP, ki se izraža kot GTPt ( $t = 20, 100$  ali  $500$  let) (Tabela 1).

K ogljičnemu odtisu anestetikov prispeva celoten proces od proizvodnje, transporta, porabe in uničenja. V eni od raziskav so primerjali toplogredni učinek IA s propofolom in ugotovili, da je učinek propofola v celotnem procesu veliko manjši (10). Okoljski učinek, korist za bolnika in cena so manjši pri uporabi nizkih pretokov plinov.

Ugodni učinki desflurana niso primerljivi z njegovim neugodnim toplogrednim učinkom in ceno. EU je predlagala, da se z začetkom leta 2026 prepove oziroma strogo omeji uporaba desflurana (11).

**Tabela 1:** Razpolovni čas molekule v atmosferi (ARČ) in globalni toplotni potencial v 100 letih ( $GTP_{100}$ ) in  $CO_2$  ekvivalent (11).

IA	ARČ (leta)	$GTP_{100}$	kg $CO_2$ /na steklenico plina
SEVOFLURAN	1, 1	130	44
IZOFLURAN	3,2	510	190
DESFLURAN	14	2540	886
DUŠIKOV OKSID	114	310	1054

*Razumevanje tabele: desfluran je 2540 x bolj potenten TGP kot  $CO_2$*

*240 ml steklenica desflurana bo proizvedla 886 kg  $CO_2$ , to je ekvivalent  $CO_2$  emisije po 4900 km dolgi vožnji z avtomobilom na bencinski pogon*

*Predvideva se, da bo toplogredni učinek inhalacijskih anestetikov do leta 2025 že 4%, v primerjavi z 0,03% v letu 1999.*

V ZDA so s kampanjo spodbudili bolnišnice k 50% manjši uporabi desflurana in  $N_2O$  ter ostalih IA (3,4). Takšnemu modelu bi morali slediti povsod po svetu.

Idealna zamenjava za vse IA bi lahko bil xenon. To je žlahtni plin, ki ni TGP in nima škodljivih okoljskih vplivov. Ker se v naravi nahaja v sledovih, ga je potrebno proizvajati. Proizvodnja je draga in energetska potratna, kar lahko pomeni pri različnih enegetskih virih povečano izločanje TGP. V prihodnosti bo potrebno poiskati nove cenejše tehnologije za proizvodnjo xenona z manjšo porabo energije (1,2,5).

## **Inhalacijski anestetiki in poklicna izpostavljenost**

Odpadni anestetični plini (OAP) so majhne koncentracije IA, ki uhajajo iz dihalnega sistema v operacijski dvorani ali v enoti za pooperativno okrevanje (EPO). Med vsakim posegom, pri katerem se uporabljajo IA so zdravstveni delavci izpostavljeni OAP. Učinki kratke kronične izpostavljenosti so lahko glavobol, vrtoglavica, utrujenost in tudi okvara DNA. Mejne dovoljene vrednosti so različne v različnih državah in kontinentih. Z njimi merimo izpostavljenost zdravstvenih delavcev in učinkovitost njihovega odstranjevanja iz prostora. V EPO se priporoča pri pacientih uporaba posebnih mask, ki omogočajo odstranjevanje izdihanega zraka v čistilni sistem (ISO-Gard maska) in tako preprečijo izpostavljenost osebja OAP (2, 5).

Glede poklicnega tveganja OAP na zdravje je premalo konkretnih raziskav in podatkov, na osnovi katerih bi lahko postavili merila glede varnih koncentracij in izpostavljenosti. Zato je potrebno zaposlene osveščati in jim omogočiti največjo možno zaščito in varno delovno okolje (2, 5).

## **Inhalacijski anestetiki v klinični praksi**

IA so dokazano povezani z večjo pojavnostjo pooperativne slabosti in bruhanja (POSB) v primerjavi s popolno intravensko anestezijo (TIVA). Pri genetsko dovzetnih pacientih so sprožilci maligne hipertermije. Raziskave niso pokazale pomembne nevroprotektivne vloge intravenskih ali inhalacijskih anestetikov, ki bi vplivala na našo odločitev glede izbire anestetika za operativni poseg (12). V eni od naših raziskav smo ugotovili protivnetni učinek sevoflurana pri operacijah na odprtih pljučih z enostransko pljučno ventilacijo, pri drugi pa potencialno klinično pomemben protivnetni učinek propofola pri operacijah možganskih tumorjev (13,14). IA imajo zaščitno delovanje na srce, ledvice in jetra. O vplivu anestetikov na nastanek in napredovanje rakave bolezni je bilo narejenih veliko raziskav, vendar še vedno ni dokazov o prevladi ene tehnike nad drugo, ki bi spremenila klinično prakso (12,15).

## **Zaključek**

Anestezijska stroka se bo morala v prihodnosti opredeliti glede svojega prispevka k zmanjšanju emisije TGP. Potencialne rešitve so sledeče:

- Ukinitev ali zmanjšana raba N<sub>2</sub>O in desflurana;
- Uporaba popolne intravenske in področne anestezije;

- Investicija v novejšje tehnologije anestezijskih aparatov, ki omogočajo anestezijo z nizkim pretokom in tako zmanjšajo porabo IA;

- Investicija v nove tehnologije čistilnih sistemov, odstranjevanja in uničenja plinov

Trenutna rešitev je pobuda k večji rabi intravenske in področne anestezije.

Ali premalo uporabljamo intravenske anestetike v Sloveniji? Mogoče bi začeli z osveščanjem, izobraževanjem in nabavo ustrezne opreme za uporabo intravenske anestezije v vseh slovenskih bolnišnicah.

## Literatura

1. Wyssusek K, Chan KL, Eames G, Whately Y. Greenhouse gas reduction in anaesthesia practice: a departmental environmental strategy. *BMJ Open Qual.* 2022 Aug;11(3):e001867.
2. <https://sustainablehealthcare.org.uk/what-we-do/desflurane-reduction-project>
3. Sherman J, Feldman JM, Chesebro BB. Inhaled Anesthetic 2020 Challenge: Reduce Your Inhaled Anesthetic Carbon Emissions by 50%! *ASA Monitor* 2020; 84:14-17.
4. Zuegge KL, Bunsen SK, Volz LM, Stromich AK, Ward RC, King AR, Sobeck SA, Wood RE, Schliewe BE, Steiner RP, Rusy DA. Provider Education and Vaporizer Labeling Lead to Reduced Anesthetic Agent Purchasing With Cost Savings and Reduced Greenhouse Gas Emissions. *Anesth Analg.* 2019 Jun;128(6):e97-e99.
5. Gaya da Costa M, Kalmar AF, Struys MMRF. Inhaled Anesthetics: Environmental Role, Occupational Risk, and Clinical Use. *J Clin Med.* 2021 Mar 22;10(6):1306.
6. <https://noharm-europe.org>
7. [http://okolje.arso.gov.si/onesnazevanje\\_zraka/vsebine/toplogredni-plini](http://okolje.arso.gov.si/onesnazevanje_zraka/vsebine/toplogredni-plini)
8. <https://www.gov.si teme/zmanjsanje-emisij-toplogrednih-plinov>
9. Peter-Paul Pichler et al 2019 *Environ. Res. Lett.* 14 064004.
10. Sherman J, Le Cathy†; Lamers V, Eckelman M. Life Cycle Greenhouse Gas Emissions of Anesthetic Drugs. *Anesthesia & Analgesia.* 2012 May; 114(5):1086-90.
11. Hendrickx JFA, Nielsen OJ, De Hert S, De Wolf AM. The science behind banning desflurane: A narrative review. *Eur J Anaesthesiol.* 2022 Oct 1;39(10):818-824.
12. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs.* 2010 Nov; 24(11):893-907.

13. Potočnik I, Novak Janković V, Šostarič M, Jerin A, Štupnik T, Skitek M, Markovič-Božič J, Klokočovnik T. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J.* 2014 Dec;55(6):628-37.
14. Markovic-Bozic J, Karpe B, Potocnik I, Jerin A, Vranic A, Novak-Jankovic V. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. *BMC Anesthesiol.* 2016 Mar 22;16:18.
15. Potočnik I, Hostnik A, Markovič Božič J. Do Inhalational Anesthetic Agents Still Hold Their Place in Modern Anesthesia Practice? *Signa Vitae.* 2019. 15(2);14-17.

## **Intravenska uporaba blokatorjev beta receptorjev v perioperativnem obdobju**

*Avtor: Matej Jenko, dr. med.*

*Ustanova: Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana*

### **Osnovna patofiziologija**

Blokatorji beta so kompetitivni antagonisti, ki se vežejo na receptorje endogenih kateholaminov (noradrenalin, adrenalin). V osnovi gre za G-proteine, v telesu so trije različni podtipi receptorjev.  $\beta_1$  receptorji so v srcu in ledvicah,  $\beta_2$  v pljučih, gastrointestinalnem traktu, jetrih, maternici, na gladkem mišičju žil in na skeletnih mišicah.  $\beta_3$  receptorji so v maščobnih celicah. Kardioselektivni blokatorji beta delujejo v največji možni meri na  $\beta_1$  receptorje, neselektivni na podtipe 1 in 2. Določena zdravila, ki spadajmo med blokatorje beta (npr. labetalol in kardivelol), se vežejo tudi na adrenergične receptorje  $\alpha$  in znižujejo žilni upor. Veliko študij se posveča učinku in indikacijam blokatorjev beta v perioperativnem obdobju. Zmanjšujejo porabo kisika v srčni mišici z nižanjem srčne frekvence in nižanjem krčljivosti. Podaljša se čas diastole, zaradi manjše porabe kisika se zmanjša tvorjenje prostih radikalov. Posledično se spremeni delovanje metaloproteaznih encimov, zmanjša se vnetje. To naj bi prispevalo k stabilnejšim plakom v koronarnih arterijah, kar poleg manjše potrebe po kisiku zmanjša verjetnost za perioperativni miokardni infarkt.

Kljub vsem pričakovanim prednostim uporabe v perioperativnem obdobju je velika študija (POISE) izpostavila tudi neželene učinke. Zaradi bradikardije in hipotenzije je bila ob uporabi metoprolola smrtnost pri nesrčnih operacijah višja.

Smernice Evropskega združenja za kardiologijo svetujejo nadaljevanje jemanja redne terapije dolgo delujočih blokatorjev beta v perioperativnem obdobju. Hkrati nakazujejo možne prednosti ultrakratko delujočih intravenskih blokatorjev beta v preprečevanju atrijske fibrilacije z manjšo možnostjo neželenih učinkov.

### **Ultrakratko delujoči blokatorji beta**

Trenutno sta v klinični praksi dostopni dve intravenski učinkovini ultrakratko delujočih blokatorjev beta, esmolol (Brevibloc, Esmocard) in landiolol (Rapibloc).



Esmolol ima razpolovni čas 9 minut, razgradijo ga esterase v eritrocitih. Terapevtski učinek po aplikaciji je viden po 5 minutah in izzveni 30 minut po prekinitvi infuzije. Landiolol ima še krajši razpolovni čas, 3-4 minute (razgradijo ga esterase) in je še bolj kardioselektiven. Razmerje v vezavi  $\beta_1/\beta_2$  je 255 (esmolol 33, propranolol 0,68).

V primerjavi z dolgo delujočimi učinkovinami (metoprolol ima ob najmanjšem kliničnem učinku v intravenski obliki razpolovni čas vsaj 3 ure) lahko z omenjenima učinkovinama bolje nadzorujemo pozitivne učinke v perioperativnem obdobju.

### **Možna področja uporabe**

#### *Supraventrikularne in ventrikularne motnje ritma*

Glede na vir se indikacije nekoliko razlikujejo. V osnovi navajajo kot indikacijo za uporabo landiolola in esmolola dvoje. Supraventrikularna tahikardija, uporabljamo ju za hitro uravnavanje frekvence prekatov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo in sicer perioperativno, pooperativno ali v drugih okoliščinah, ko je zaželeno kratkotrajno uravnavanje frekvence prekatov s kratkodelujočim zdravilom.

Študije v perioperativnem obdobju se pogosto nanašajo na specifično skupino bolnikov, najpogosteje gre za bolnike po srčnih operacijah. Landiolol je imel v primerjavi z antiaritmiki skupine IV (verapamil, diltiazem, blokatorji kalcijevih kanalov) višjo stopnjo konverzije atrijske fibrilacije v sinusni ritem in manj epizod hipotenzije. Podobno superiorno zdravilo se je izkazal tudi v primerjavi z antiaritmiki skupine Ia (prokainamid), Ic (flekamid) in III (vernakalant, amiodaron). Več študij je primerjalo landiolol in amiodaron glede uspešnosti konverzije tahikardne atrijske fibrilacije. Landiolol je povzročil hitrejšo konverzijo v sinusni ritem ob manjši incidenci hipotenzije. Avtorji izpostavljajo tudi manjšo toksičnost landiolola v primerjavi z amiodaronom. Študij, v katerih je bil uporabljen esmolol je manj, pri konverziji atrijske fibrilacije v sinusni ritem je uspešnejši kot antiaritmiki IV skupine.

Tudi preventivna aplikacija ultrakratko delujočih blokatorjev beta zniža pooperativno pojavnost atrijske fibrilacije. Pri bolnikih po CABG, ki so imeli iztisni delež levega prekata pod 35%, je bila pojavnost atrijske fibrilacije v skupini z landiololom okrog 10% v primerjavi s 40% v kontrolni skupini.

Ultrakratki blokatorji beta so obetajoče zdravilo tudi za zdravljenje ventrikularnih motenj ritma. Landiolol je v smernicah Evropskega združenja za kardiologijo svetovan ob

hemodinamsko nestabilnem bolniku z ventrikularno tahikardijo, kjer ni učinka amiodarona (opis je podan v kontekstu električnega viharja po elektrokonverzijah).

### **Aortna disekcija**

Ne glede na tip aortne disekcije je svetovana čim prejšnja terapija, s katero zmanjšamo pritisk na žilno steno. Svetovana je uporaba blokatorjev beta za doseg ciljne srčne frekvenca na 60 utripov/min in znižanje krvnega tlaka. Pomembno je tudi, da bolniku ne apliciramo vazodilatatorjev pred blokatorji beta, ker bi možna refleksna tahikardija še povečala pritisk na žilno steno. Ker gre za stanje, ki se hitro spreminja oziroma poslabšuje, je uporaba blokatorjev beta z zelo kratkim časom delovanja nujna.

### **Akutni miokardni infarkt**

Znižanje srčne frekvenca in potrebe po kisiku je pričakovan fiziološki učinek blokatorjev beta, še posebej, če gre za hiperdinamično cirkulacijo in tahikardijo ob srčnem infarktu. V več študijah so bolniki prejeli landiolol v času med potrjenim miokardnim infarktom in koronarografijo. Iztisni delež levega prekata je bil pri bolnikih, ki so prejeli landiolol, statistično značilno višji, kar kaže na manjšo okvaro miokarda pri tej skupini bolnikov. Prav tako landiolol in esmolol znižata raven troponina pri bolnikih po perkutani revaskularizaciji miokarda.

### **Septičen bolnik v enoti intenzivne terapije**

Tahikardija pri septičnem bolniku ali pri bolniku v septičnem šoku je refleksni odziv zaradi znižanega perifernega žilnega upora in mediatorjev vnetja. Na določeni stopnji postane tak kompenzatorni odziv škodljiv. Uporaba blokatorjev beta bi lahko zmanjšala škodljiv odziv in izboljšala izhod zdravljenja. Ker gre za hemodinamsko nestabilno stanje, ki se hitro spreminja je potrebna natančna titracija blokatorjev beta, za kar je potreben čim krajši razpolovni čas. Ob ustrezni titraciji se z preprečevanjem tahikardije izboljša utripni volumen in hemodinamsko stanje bolnika. V študijah je esmolol izboljšal pH, mešano vensko saturacijo in znižal raven laktata. Podobno velja tudi za landiolol. Med drugim je znižal incidenco tahiaritmij. Landiolol zmanjša serumske ravni nekaterih mediatorjev vnetja (HMGB 1), in morda zmanjša vnetno poškodbo pljučnega tkiva.

Večinoma gre za manjše randomizirane študije ali serije primerov. Ni večje študije, ki bi se ciljano ukvarjala s tem vprašanjem.

### **Indukcija v anestezijo in bolniki z dejavniki tveganja za srčne aritmije**

Med intubacijo (in podobnimi postopki) lahko tahikardija, hipertenzija in stresni odziv s kateholamini sprožijo motnje ritma, pljučni edem, miokardni infarkt in akutno srčno popuščanje. Landiolol in esmolol sta zmanjšala simpatici odziv ob intubaciji, pri čemer incidenca hipotenzije ni bila višja kot v kontrolni skupini. Oba tudi preprečujeta podlajšanje QT intervala in sta primerna za uporabo pri bolnikih z tveganjem za aritmijo zaradi sindroma dolge QT dobe.

### **Primerjava esmolola in landiolola**

Ob enakem znižanju srčne frekvence ima esmolol večji negativni inotropni učinek kot landiolol. Zaradi tega je ob enakem znižanju srčne frekvence padec srednjega krvnega tlaka pri esmololu večji kot pri landiololu.

Ob uporabi esmolola se spremeni število beta receptorjev na membrani v večji meri kot pri landiololu. Ob prenehanju uporabe to povečuje možnost povratne zanke oz. rebound fenomena.

Večja kardioselektivnost landiolola pomeni manjšo verjetnost neželenih učinkov ob blokadi receptorjev  $\beta_2$ , to je bronhospazma in vazodilatacije s padcem sistemskega tlaka.

### **Zaključek**

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta z ultrakratkim razpolovnim časom omogočajo izkoriščanje vseh kliničnih indikacij za uporabo te skupine zdravil ob manjši možnosti pojava njihovih neželenih stranskih učinkov. Uporaba je smiselna takrat, ko pričakujemo hitro spreminjanje hemodinamskega stanja bolnika in je pravočasna titracija nujna.

(1–14)

### **Literatura**

1. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.

2. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Obara H, Niwa Y. A Comparison of Atenolol, Labetalol, Esmolol, and Landiolol for Altering Human Neutrophil Functions. *Anesth Analg*. 2001 Sep;93(3):641–4.
3. Frank G, Fitzgerald RD. Advantage of landiolol over esmolol? We doubt it! *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 May;74(5):671–2.
4. Shiga T. Benefits and safety of landiolol for rapid rate control in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2022 Jun 13;24(Supplement\_D):D11–21.
5. Gangl C, Krychtiuk KA, Schoenbauer R, Speidl WS. Landiolol for refractory tachyarrhythmias in the intensive care unit: case reports. *Eur Heart J Suppl*. 2022 Jun 13;24(Supplement\_D):D43–9.
6. Unger M, Morelli A, Singer M, Radermacher P, Rehberg S, Trimmel H, et al. Landiolol in patients with septic shock resident in an intensive care unit (LANDI-SEP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Dec;19(1):637.
7. Xiao J, He P, Zou Q, Zhao Y, Xue Z, Deng X, et al. Landiolol in the treatment of the intraoperative supraventricular tachycardia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Anesth*. 2015 Mar;27(2):120–8.
8. London MJ, Spahn DR. Perioperative  $\beta_1$ -Adrenergic Receptor Blockade. 2004;100(1).
9. Sakamoto A, Yagi K, Okamura T, Harada T, Usuda J. Perioperative Administration of an Intravenous Beta-Blocker Landiolol Hydrochloride in Patients with Lung Cancer: A Japanese Retrospective Exploratory Clinical Study. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):5217.
10. Elshafei MN, Hussein WR, Shehata OM, Tolba MA. Perioperative beta-blocker and its effect on coronary artery bypass graft patients outcome after surgery. *Ain-Shams J Anesthesiol*. 2020 Dec;12(1):31.
11. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Anaesthesia Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Sep 26 [cited 2022 Dec 12]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013438>
12. Chapalain X, Oilleau JF, Henaff L, Lorillon PharmD P, Saout DL, Kha P, et al. Short acting intravenous beta-blocker as a first line of treatment for atrial fibrillation after cardiac

- surgery: a prospective observational study. *Eur Heart J Suppl.* 2022 Jun 13;24(Supplement\_D):D34–42.
13. Rahhal A, Omar AS, Aljundi A, Kasem M, Mahfouz A, Alyafei S. Successful Use of Intravenous B-blocker Therapy in Cardiogenic Shock Supported With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series. *Curr Probl Cardiol.* 2022 Nov;47(11):101071.
14. Bezati S, Velliou M, Polyzogopoulou E, Boultadakis A, Parissis J. The role of landiolol in the management of atrial tachyarrhythmias in patients with acute heart failure and cardiogenic shock: case reports and review of literature. *Eur Heart J Suppl.* 2022 Jun 13;24(Supplement\_D):D22–33.

## **Intravenska uporaba železa v perioperativnem obdobju**

*Avtorica: Jasna Selinšek, dr. med.*

*Ustanova: Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor*

### **Povzetek**

Predoperativna anemija je po literaturi prisotna pri 30 % do 40 % bolnikov, ki so predvideni za srčno ali ne-srčno operacijo (1, 2). Pri bolnikih, pri katerih je bila načrtovana ne-srčna operacija, je v kar 75 % primerov anemije šlo za anemijo zaradi pomanjkanja železa (3). Vrednost feritina  $<30 \mu\text{g/L}$  je najbolj občutljiva in specifična vrednost, s katero ugotavljamo pomanjkanje železa, zasičenje transferina z železom pa nam poda informacijo o razpoložljivosti železa za eritropoezo (4, 5). Anemijo moramo aktivno iskati pri vseh bolnikih, pri katerih je pričakovana izguba krvi med operativnim posegom več kot 500 ml ali je verjetnost, da bo bolnik med posegom potreboval transfuzijo koncentriranih eritrocitov  $>10\%$ . V kolikor je čas do operativnega posega krajši od 6 tednov, se priporoča parenteralno nadomeščanje železa (6). Prav tako so parenteralne oblike železa priporočene v postoperativnem obdobju, saj so oralne oblike železa zaradi vnetnega odziva po operaciji izrazito neučinkovite (7,8). V Sloveniji imamo na voljo tri oblike i.v. železa: železova karboksimaltoza (Iroprem), železova saharoza (Venofer, Ferrologic) in kompleks železa (III) in derizomaltoze (Monofer).

### **Uvod**

Predoperativna anemija in perioperativna transfuzija sta povezani z večjo umrljivostjo in obolevnostjo. Anemijo lahko dokazano učinkovito zdravimo. Pristop k anemiji je učinkovit, ko je multimodal.

### **Predoperativna anemija**

Predoperativna anemija je po literaturi prisotna pri 30 % do 40 % bolnikov, ki so predvideni za srčno ali ne-srčno operacijo (1, 2). WHO opredeljuje anemijo kot vrednost hemoglobina pod 130 g/L pri moških in pod 120 g/L pri ženskah. Ker pa pri samih posegih ni razlik v izgubi krvi med spoloma in ženske glede na cirkulirajoč volumen krvi pri istem posegu

proporcionalno izgubijo več krvi, bi to mejo glede na študijo Warnerja s sodelavci verjetno morali dvigniti na 130 g/L tudi za ženske (9). Ženske, s pred-operativno vrednostjo Hb 120g/L, so po raziskavah dobile dvakrat več transfuzije krvi kot moški s Hb 130g/L. Hb 120 g/L bi torej morali smatrati kot suboptimalen (6).

Celo blaga anemija je neodvisen faktor tveganja za postoperativno obolevnost in smrtnost, povezana je z daljšim časom zdravljenja bolnika, s podaljšanim časom hospitalizacije in s povečano frekvenco transfuzij krvnih komponent (1).

### **Anemija zaradi pomanjkanja železa**

Pri veliki seriji bolnikov (n = 2115), pri katerih je bila načrtovana ne-srčna operacija, je bila prevalenca anemije 34 %, od tega je v kar 75 % primerov šlo za anemijo zaradi pomanjkanja železa (3). Povečane potrebe po železu, zmanjšan vnos železa s hrano in izguba krvi vodijo k progresivnemu pomanjkanju železa, kar lahko vodi do anemije. Glavni razlogi za pomanjkanje železa pri kirurških bolnikih so naslednji: povečane potrebe (v času rasti), zmanjšane zaloge (premajhen vnos, malabsorbcija železa zaradi resekcije želodca, okužbe s *Helicobacter pylori*, malabsorpcijski sindromi, kot je npr. Crohnova bolezen ali interakcije z drugimi zdravili), povečane izgube (menstruacije, krvodajalstvo, dializno zdravljenje, krvavitve zaradi poškodb, operativnih posegov, krvavitve iz prebavnega trakta ...) (5).

### **Postavitev diagnoze anemije zaradi pomanjkanja železa**

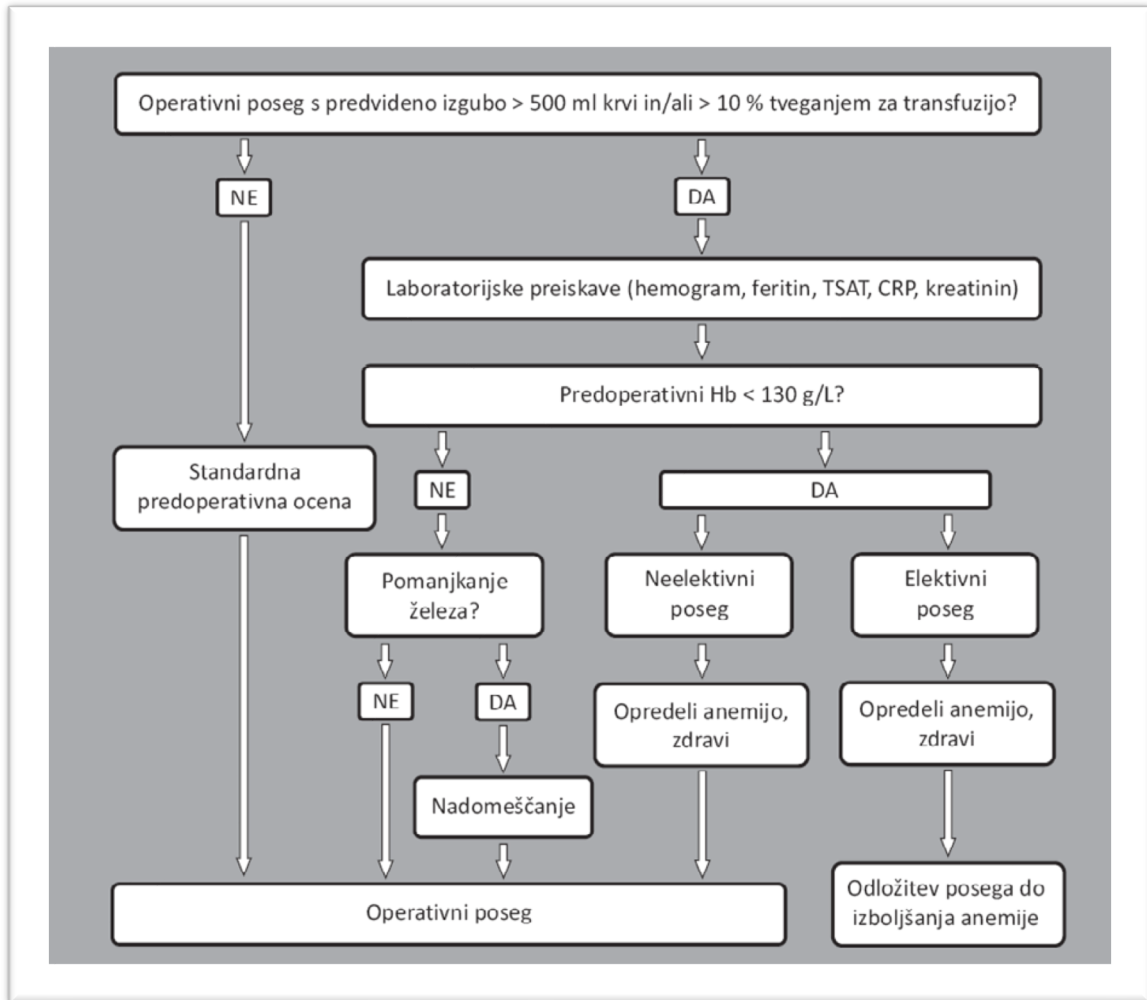
Serumska vrednost feritina in zasičenje transferina z železom sta najpogosteje uporabljena testa za določitev statusa železa. Serumski feritin se najpogosteje uporablja za ugotavljanje zalog železa. Vrednost feritina <30 µg/L je najbolj občutljiva (92 %) in specifična (98 %) vrednost, s katero ugotavljamo pomanjkanje železa (z anemijo ali brez). Nadaljnje laboratorijske preiskave ob takšnem izvidu niso več potrebne, saj je jasno, da gre za anemijo zaradi pomanjkanja železa. Potrebno je zdravljenje. Zasičenje transferina z železom nam poda informacijo o razpoložljivosti železa za eritropoezo. Tako je zasičenje transferina z železom <20 % pokazatelj nezadostne razpoložljivosti železa za normalno eritropoezo. Ko posumimo na vnetno dogajanje (vrednost CRP >5 mg/L) ter je zasičenje transferina <20 % in vrednost feritina <100 µg/L, tak izvid prav tako nakazuje na nezadostne zaloge železa. Na to moramo biti še posebej pozorni, ko je pred bolnikom operativni poseg s pričakovano srednje veliko do veliko izgubo krvi. Z razliko od zgoraj opisanih primerov, zasičenost transferina z železom <20

% in vrednost feritina  $>100 \mu\text{g/L}$  običajno kažeta na sekvestracijo železa (pogosto videno pri vnetnih stanjih, ko je vrednost CRP  $>5 \text{ mg/L}$ ). Kljub temu, da vrednosti feritina  $>100 \mu\text{g/L}$  običajno ne povezujemo z realnim pomanjkanjem železa, pri vnetju - zaradi akutne reaktivne faze, o tem ne moremo biti čisto prepričani. Potrebne so dodatne laboratorijske preiskave, pri katerih lahko vidimo nizko količino hemoglobina v retikulocitih (KHr  $<28 \text{ pg}$ ) ali povečan delež hipokromnih eritrocitov (hipoE  $>5 \%$ ) (4, 5).

#### **Priporočila za izboljšanje klinične prakse predoperativno (6)**

- Anemijo moramo aktivno iskati pri vseh bolnikih, pri katerih je pričakovana izguba krvi med operativnim posegom več kot 500 ml ali je verjetnost, da bo bolnik med posegom potreboval transfuzijo koncentriranih eritrocitov  $>10 \%$ .
- Vrednost serumskega feritina  $<30 \mu\text{g/L}$  je najbolj senzitiv in specifičen test za odkrivanje anemije zaradi pomanjkanja železa. Ko pri bolniku beležimo povišan CRP in/ali nasičenost transferina  $<20\%$ , je lahko tudi vrednost serumskega feritina od 30 do  $100 \mu\text{g/L}$  pokazatelj pomanjkanja železa.
- Velike, elektivne operacije bi tako morale biti prestavljene za čas diagnosticiranja in zdravljenja anemije.
- Kot že omenjeno zgoraj, bi ciljni hemoglobin h kateremu strmimo moral biti  $\geq 130 \text{ g/L}$  ne glede na spol.
- Oralni preparati železa so rezervirani za bolnike, ki imajo pomanjkanje železa in pri katerih je operativni poseg načrtovan čez 6–8 tednov. Oralne preparate bi naj predpisovali predvsem družinski zdravniki v dnevni odmerkih (40–60 mg) ali vsak drug dan (80–100 mg). Če ni kontraindikacij, bi se naj zdravljenje pričelo takoj.
- Zdravljenje z intravenskim železom naj bi bilo uporabljeno pri bolnikih, ki se ne odzivajo na oralno obliko zdravljenja, ga ne prenašajo ali je čas od postavitve diagnoze anemije zaradi pomanjkanja železa in operacijskega posega krajši od 6 tednov.
- Priporočila za izboljšanje klinične prakse so v obliki diagrama prikazana na sliki 1.





**Slika 1:** Povzeto iz: Anaesthesia, Volume: 72, Issue: 2, Pages: 233-247, First published: 20 December 2016, DOI: (10.1111/anae.13773)

### Uporaba intravenskega železa za zdravljenje predoperativne anemije

Oralna uporaba železa je dolgo predstavljala glavni pristop k zdravljenju anemije. Potreba po dolgotrajnem zdravljenju z oralnimi preparati železa in slabo toleriranje tovrstnega zdravljenja s strani bolnikov je velikokrat vodilo k nezadostnemu predoperativnemu zdravljenju anemije zaradi pomanjkanja železa. Vse to je razlog za vse večjo vlogo intravenskega nadomeščanja železa. Na ta način lahko zaloge železa hitreje nadomestimo in bolj učinkovito dvignemo nivo hemoglobina. Intravensko nadomeščanje železa je tako dokazano učinkovitejše pri zmanjšanju potreb po nadomeščanju transfuzije eritrocitov pri kirurških bolnikih (10).

Zelo pomembno je tudi splošno počutje in zadovoljstvo bolnikov. Zdravljenje primanjkljaja železa z intravenskimi preparati bi naj izboljšalo tudi funkcionalni izhod bolnikov v štirih

tednih, kar naj bi dokazano vztrajalo še po 24 in po nekaterih podatkih celo po 52 tednih po zdravljenju z i.v. železom (11).

### **Intravenski preparati na voljo pri nas**

V Sloveniji so na voljo tri oblike i.v. železa: železova karboksimaltoza (Iroprem), železova saharoza (Venofer, Ferrologic) in kompleks železa (III) in derizomaltoze (Monofer). Za potrebe tega prispevka bomo opisali uporabo zdravila Iroprem.

Med injiciranjem i.v. preparatov železa in po njem (najmanj 30 minut) moramo bolnike pazljivo spremljati (preobčutljivostne reakcije). Na voljo mora biti osebje, ki zna v primeru anafilaktičnih reakcij ustrezno ukrepati. Paranteralno železo se mora uporabljati v okolju, ki ima ustrezno opremo za oživljanje (12).

### **Železova karboksimaltoza (Iroprem) (12)**

Posebnosti: ima kratek čas infundiranja (15 minut) za odmerke do 1000 mg. Za odmerke večje od 1000 mg je priporočeno, da se ostanek odmerka (kar je več od 1000 mg) aplicira čez >7 dni po prvem odmerku.

Odmerjanje: odmerjanje je postopno v 3 korakih.

#### **1. Določanje potreb po železu**

Individualno potrebo po železu določimo na podlagi ravni hemoglobina in telesne teže bolnika po Tabeli 1.

**Tabela 1:** Določanje potrebe po železu za aplikacijo zdravila Iroprem v primeru laboratorijske potrditve pomanjkanja železa.

Hemoglobin		Bolnikova teža		
g/L	mmol/L	do 35 kg	od 35 do 70 kg	70 kg in več
< 100	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
100 – 140	6,2 – 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
> 140	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

## **2. Izračun in dajanje odmerkov železa**

Na podlagi zgornje tabele se določi potreben odmerek železa, ki ga apliciramo intravensko (lahko v obliki injekcije ali infuzije). Nerazredčeno zdravilo se lahko daje do maksimalnega enkratnega odmerka 15 mg/kg telesne teže in s hitrostjo do 100 mg železa/min oz. vsaj 15 minut za odmerke večje od 500 mg. V kolikor se odločimo za redčenje zdravila, ga redčimo v 250 ml 0,9 % natrijevega klorida, maksimalen odmerek je takrat 20 mg železa/kg telesne teže. Vendar pozor; največji skupni odmerek je 1000 mg na teden.

## **3. Ocena zapolnitve z železom**

Raven hemoglobina se lahko znova oceni po 4 tednih (da se zagotovi dovolj časa za eritropoezo in izrabo železa). Če ima bolnik še vedno potrebe po železu, je treba te potrebe znova preračunati.

### *Kontraindikacije*

Kontraindikacije so preobčutljivost na učinkovine v preparatu, znane hude preobčutljivosti na druga parenteralna zdravila, ki vsebujejo železo, anemije, ki jih ne pripisujemo pomanjkanju železa in znaki preobremenitve z železom ali motene izrabe železa.

### *Posebna opozorila*

Možne so preobčutljivostne reakcije (tudi hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije. Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcija, ki so napredovale do Kounisovega sindroma – akutnega alergijskega koronarnega arteriospazma, ki lahko privede do miokardnega infarkta). Tveganje je večje pri bolnikih z znanimi alergijami, pri bolnikih s hudo astmo, ekcemom ali drugo atopično alergijo, pri bolnikih z imunskimi ali vnetnimi stanji (npr. sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis). Kot stranski učinek zdravila je možna hipofosfatemija. Bolniki morajo poiskati pomoč, če pride do vse večje utrujenosti z mialgijami in bolečinami v kosteh. Simptomatska hipofosfatemija lahko vodi v osteomalacijo in zlome kosti. Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter smemo dati parenteralno železo le po skrbni oceni razmerja med tveganjem in koristjo. Parenteralni uporabi železa se moramo izogibati pri bolnikih z motenim delovanjem jeter, pri katerem je sprožilni dejavnik preobremenitev z železom. Posebna populacija so bolniki s kronično ledvično boleznijo, ki so zdravljeni s hemodializo. Pri teh bolnikih ne smemo preseči enkratnega odmerka 200 mg železa. Previdni moramo biti tudi pri

uporabi zdravila v primeru akutnih ali kroničnih infekcij, astme, ekcemov ali atopičnih alergij. Pri bolnikih z bakteriemijo je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Iroprem vsebuje natrij. To moramo upoštevati pri bolnikih, pri katerih je zaželena restrikcija natrija.

### *Interakcije*

Absorpcija peroralnega železa se zmanjša ob sočasnemu jemanju parenteralnih železovih pripravkov. Zato peroralnega zdravljenja z železom ni dovoljeno začeti prej kot vsaj 5 dni po zadnjem dajanju i.v. preparata.

### *Neželeni učinki*

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo, je slabost (ki se pojavlja pri 2,9 % preiskovancev), sledijo reakcije na mestu injiciranja/infundiranja, hipofosfatemija, glavobol, zardevanje, omotica in hipertenzija. Reakcije na mestu injiciranja/infundiranja vključujejo več neželenih učinkov, ki so posamično občasni ali redki. Najresnejši neželeni učinek so anafilaktoidne/anafilaktične reakcije (redke); poročali so o smrtnih izidih.

### **Pooperativna anemija – priporočila za izboljšanje klinične prakse pooperativno**

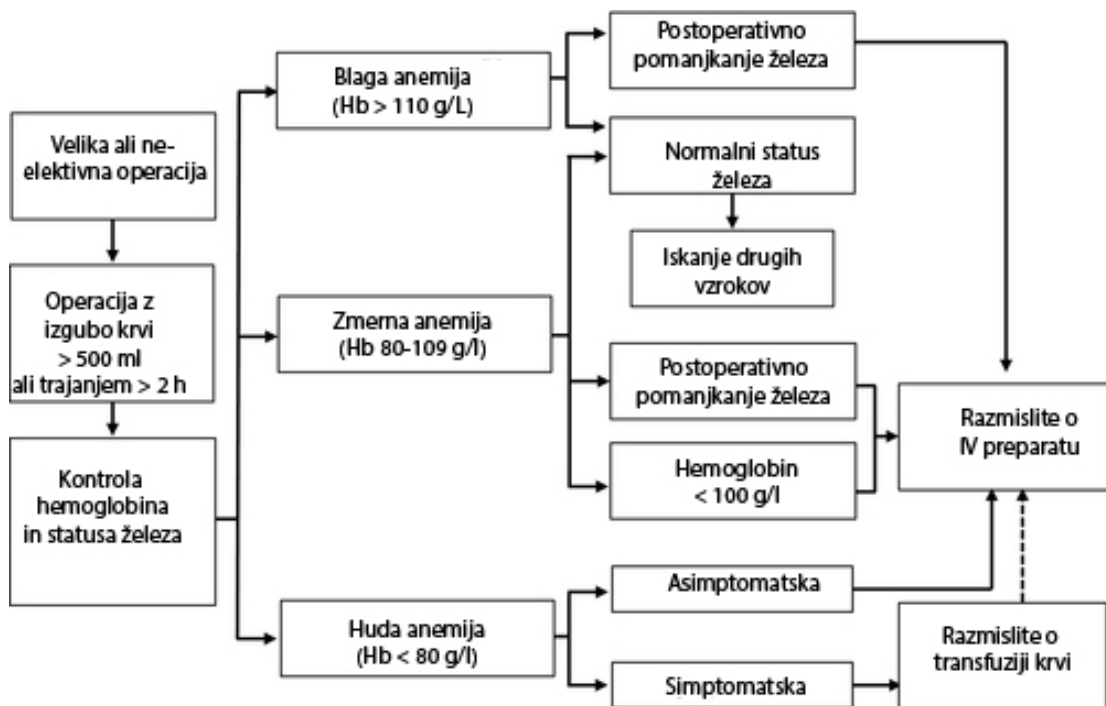
Obstajajo številne smernice, ki se navezujejo na predoperativno zdravljenje anemije. Postoperativno zdravljenje anemij pa nekako ostaja v senci. V duhu tega je 2018 M. Muñoz s sodelavci objavil priporočila za dobro klinično prakso (13).

1. Pri vseh bolnikih, ki so imeli veliko operacijo (izguba krvi >500 ml ali je operacija trajala >2h) in so imeli predoperativno anemijo ali so med posegom izgubili srednje do veliko krvi, moramo pomisliti na anemijo po posegu.
2. Med okrevanjem po veliki operaciji (tudi če ni prišlo do zapletov) moramo določati koncentracijo hemoglobina vsak dan, vsaj do tretjega postoperativnega dne.
3. Postoperativno je pomanjkanje železa opredeljeno kot koncentracija feritina <100 µg/L, koncentracija feritina <100–300 µg/L in zasičenost transferina <20% ali kot nizka količina hemoglobina v retikulocitih (KHr <28 pg).
4. V postoperativnem obdobju, ko je potrebno dajanje železa, se svetuje čimprejšnja uporaba i.v. železa, če bolnik nima kontraindikacij. Za napolnitev zaloga je priporočena uporaba visokih odmerkov železa v enkratnem odmerku.

5. Za nekarcinomske bolnike s hudo postoperativno anemijo in z vnetjem stimulirano eritropoezo ali pri tistih, ki zavračajo transfuzijo krvi, se priporoča dodatno zdravljenje z zdravili, ki spodbujajo eritropoezo (Eritropoetin).
6. Če s pristopom 'skrb za bolnikovo kri' (patient blood management) nismo uspeli preprečiti hude postoperativne anemije, se držimo restriktivne meje za transfuzijo (Hb: 70–80 g/L, odvisno od bolnikovih pridruženih bolezni), če so bolniki ob tem klinično stabilni.
7. V vsaki bolnišnici se svetuje organizacija patient blood management skupine strokovnjakov.

### **Oralna ali intravenska terapija z železom po operaciji?**

V postoperativnem obdobju bolniki oralnih oblik železa velikokrat ne prenašajo dobro (pogosta prisotnost gastrointestinalnih simptomov) ali je postoperativno absorpcija železa slaba. Dodatno pride pri vsakem kirurškem posegu do vnetnega odziva, kar stimulira sintezo hepcidina in njegovo sproščanje, hkrati pa inhibira absorpcijo železa iz črevesja. Oralne oblike so zaradi tega postoperativno izrazito neučinkovite (14, 15). Številne randomizirane placebo kontrolirane študije pri ortopedskih in kardiokirurških bolnikih so celo pokazale, da oralno nadomeščanje železa ni boljše od uporabe placeba pri popravljanju postoperativne anemije in zmanjšanju potreb po transfuzijah (16). Zadnje randomizirane raziskave pa so pokazale izboljššan izhod zdravljenja pri bolnikih, ki so postoperativno prejeli visoke doze i.v. železa (npr. 1000 mg). Opisan je bil porast hemoglobina in/ali zmanjšana potreba po nadomeščanju krvnih preparatov, prav tako ni bilo opisanih resnih stranskih učinkov, povezanih s tovrstnim zdravljenjem (7,8). Ko preračunavamo odmerek i.v. železa, je pomembno, da upoštevamo predoperativno vrednost hemoglobina in status železa, stopnjo padca hemoglobina postoperativno in dejstvo, ali je bolnik intraoperativno ali postoperativno prejel transfuzijo krvi. Uporaba i.v. železa, ki dovoljuje hitro aplikacijo železa (15–60 min) v velikih odmerkih (1000 mg ali več), je koristna tako za bolnike kot zdravnike in je priporočena kljub večjim stroškom, ki so s tovrstnim zdravljenjem povezani (17).



Slika 2: Ukrepi pri pooperativni anemiji.

### Okužbe in intravensko železo

Železo je pomemben dejavnik za rast bakterij, zato je dolgo veljalo prepričanje, da so bolniki s presežkom železa bolj podvrženi okužbam (18). Podatki iz metaanaliz in velikih opazovalnih študij pa so pokazali, da perioperativno dajanje i.v. železa ni povečalo incidence postoperativnih okužb ali 30-dnevne smrtnosti pri kirurških bolnikih (19). Kljub temu je logično, da je zaradi odsotnosti definitivnih kliničnih podatkov priporočeno odstopiti od i.v. aplikacije železa v primeru že izražene akutne okužbe (20).

### Intravensko železo v enotah intenzivne terapije

Anemija je prisotna pri 60–80 % bolnikov, sprejetih v enote intenzivne terapije. Transfuzija koncentriranih eritrocitov je del zdravljenja tovrstnih bolnikov in je povezana z zapleti in višjimi stroški zdravljenja. Meta-analiza, v kateri so primerjali uporabo železa (i.v. in oralnih preparatov) z uporabo placeba pri bolnikih (n = 665), hospitaliziranih v enotah intenzivne terapije, niso pokazale razlike v potrebi po transfuziji koncentriranih eritrocitov med bolnikih, ki so prejeli in tistih, ki niso prejeli preparatov železa. Prav tako v obeh skupinah ni bilo razlike v koncentraciji hemoglobina na kratek in srednje dolg rok niti v smrtnosti niti v dolžini hospitalizacije ali v pojavnosti znotraj-bolnišničnih okužb. Raziskave, ki so bile vključene v

meta-analizo, so bile sicer zelo heterogene, prav tako bolniki in pristopi ustanov k anemiji. Zato avtorji te meta-analize priporočajo dobro zastavljeno raziskavo, ki bo odgovorila na vprašanja, katere pa so tiste kritično bolne osebe, ki bi od zdravljenja s preparati železa v enotah intenzivne terapije imele korist (21).

## **Zaključek**

Zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa z intravenskimi preparati železa zagotovo izboljša izhod zdravljenja bolnikov. Potrebno je aktivno iskanje anemičnih bolnikov pred in po operaciji ter primerno zdravljenje. V vsaki bolnišnici se svetuje organizacija 'patent blood management' skupine strokovnjakov (uporaba pristopa »skrb za bolnikovo kri«), ki bi povečala kakovost obravnave bolnikov.

## **Literatura**

1. Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al (2011) Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378: 1396–407
2. Baron DM, Hochrieser H, Posch M et al. (2014) Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J. Anaesth* 113(3):416-23
3. García-Erce JA, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Núñez-Matas MJ, Muñoz M. Analysis of the prevalence and causes of low preoperative haemoglobin levels in a large multicentre cohort of patients undergoing major non-cardiac surgery. *Transfusion Medicine* 2016; 26(Suppl. 1): 48.
4. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 1832–43.
5. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology* 2011; 64: 287–96.
6. Munoz et al. (2017) International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesth.* 72(2):233-247
7. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematology* 2016; 3: e415–25.

8. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sanguinis* 2015; 109: 257–66
9. Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, Patel SY, Perelman SI, Guinn NR: Perioperative anemia: Prevention, diagnosis, and management throughout the spectrum of perioperative care. *Anesth Analg.* 2020; 130:1364–80
10. Lin DM, Lin ES, Tran MH: Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: A systematic review. *Transfus Med Rev.* 2013; 27: 221– 34
11. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 2436–48.
12. SmPC Iroprem. Navodila za uporabo.Viofor France. Paris. Jun 2021. JAZMP-II/048-15.6.2021.
13. Munoz et al. (2018) An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia* 2018; 73: 1313–1316.
14. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. Spanish expert panel on alternatives to allogeneic blood transfusion. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the ‘Seville Document’. *Blood Transfusion* 2013; 11: 585–610.
15. Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood Transfusion* 2016; 14: 23–65.
16. Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. A double-blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *Journal of Bone and Joint Surgery Britain* 2004; 86: 31–3.
17. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis and management. *American Journal of Hematology* 2017; 92: 1068–78.



18. Ganz T. Iron in innate immunity: starve the invaders. *Current Opinion in Immunology* 2009; 21: 63–7.
19. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfusion* 2017; 15: 422–37.
20. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100: 599–604.
21. Shah A, Roy NB, McKechnie S, Doree C, Fisher SA, Stanworth SJ. Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016 Sep 29;20(1):306.

