

Primjena angiotenzina II u distributivnom šoku

Grubišić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:269094>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Grubišić

PRIMJENA ANGIOTENZINA II U
DISTRIBUTIVNOM ŠOKU

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Vujaklija Brajković i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

ABCD- eng. *airway, breathing, circulation, disability*- dišni put, disanje, cirkulacija, onesposobljenost

ACE- eng. *angiotensin-converting enzyme* – angiotenzin-konvertirajući enzim

ACTH- eng. *adrenocorticotropic hormone*- adrenokortikotropni hormon

ADH- antidiuretski hormon

ANP- atrijski natriuretski peptid

AT 1,2- angiotenzinski receptor tipa 1 i 2

ATP- adenzin trifosfat

Ca- kalcij

CC 3- kemokin 3

CCL 2- kemokin ligand 2

CXCL 8- kemokin ligand 8

EMA- eng. *European Medicines Agency*- Europska agencija za lijekove

FGF- eng. *fibroblast growth factors*- faktori rasta fibroblasta

GPCR- receptori vezani uz G-proteine

IL-1- interleukin 1

IL-3- interleukin 3

IL-5- interleukin 5

IL-6- interleukin 6

IL-10- interleukin 10

IM- intramuskularno

INF γ - interferon γ

IV- intravenski

K- kalij

kDa- kilo dalton

LTC₄- leukotrien C₄

LTD₄- leukotrien D₄

LTE₄- leukotrien E₄

MAP- eng. *mean arterial pressure*- srednji arterijski krvni tlak

mg/mL- miligram po mililitru

mL- mililitar

mL/kg/h- mililitar po kilogramu po satu

mmol/L- milimol po litri

MOF- eng. *multiple organ failure*- multiorgansko zatajenje

µg/kg/min- mikrogram po kilogramu po minuti

NA- noradrenalin

Na- natrij

NaCl- natrijev klorid

NADP- nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

NF-κβ- nuklearni faktor kapa β

ng/mL- nanogram po mililitru

ng/kg- nanogram po kilogramu

ng/kg/min- nanogram po kilogramu po minuti

NO- dušikov monoksid

PAT- eng. *platelet-activating factor*- faktor aktivacije trombocita

PDGF- eng. *platelet-derived growth factor*- faktor rasta koji se oslobađa iz trombocita

RAS- renin-angiotenzinski sustav

RAAS- renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

SMV- srčani minutni volumen

SSC- eng. *Surviving Sepsis Campaign*

TGF- eng. *transforming growth factor*- transformirajući faktor rasta

TNF- eng. *tumor necrosis factor*- faktor tumorske nekroze

VEGF- eng. *vascular endothelial growth factor*- vaskularni endotelni faktor rasta

WHO- eng. *World health organization*- Svjetska zdravstvena organizacija

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. DISTRIBUTIVNI ŠOK	2
2.1 Anafilaktički šok.....	2
2.2 Septički šok.....	3
2.3 Neurogeni šok.....	5
3. LIJEČENJE DISTRIBUTIVNOG ŠOKA	6
3.1 Smjernice za liječenje anafilaksije i anafilaktičkog šoka.....	6
3.1.1 Primjena lijekova u zbrinjavanju anafilaksije.....	6
3.1.2 Primjena intravenskih tekućina.....	7
3.2 Smjernice za liječenje sepse (Surviving sepsis campaign)	8
3.2.1 Primjena intravenske tekućine.....	8
3.2.2 Primjena vazopresora.....	8
3.2.3 Dodatna terapija.....	9
3.3 Smjernice za liječenje neurogenog šoka	10
4. RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKI SUSTAV	11
4.1 Dijelovi renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava.....	11
4.2 Mehanizam djelovanja renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava.....	12
4.3 Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav u distributivnom šoku.....	14
5. PRIMJENA ANGIOTENZINA II	16
5.1 Mehanizam djelovanja angiotenzina II primijenjenog u distributivnom šoku.....	16
5.2 Indikacije za primjenu angiotenzina II.....	16
5.3 Primjena angiotenzina II.....	17
5.4 Nuspojave.....	18
5.5 Upozorenja i mjere opreza.....	18
6. ZAKLJUČAK	20
ZAHVALE	21
LITERATURA	22
ŽIVOTOPIS	24

SAŽETAK

Primjena angiotenzina II u distributivnom šoku

Šok je životno ugrožavajuće stanje zatajenja cirkulacije koje je obilježeno neprimjerenom dopremom ili iskorištavanjem kisika u tkivima, što dovodi do stanične i tkivne hipoksije. Inicijalne promjene su reverzibilne, no u vrlo kratkom roku postaju ireverzibilne i dovode do multiorganskog zatajenja i, u najgorim slučajevima, smrti. Važno je što ranije započeti liječenje šoka kako bi se izbjegle ireverzibilne posljedice, uz istovremeno traženje uzroka šoka, koje omogućuje primjenu ciljanog liječenja. Distributivni šok je okarakteriziran teškom perifernom vazodilatacijom (sinonim mu je vazodilatatorni šok). Najčešći uzroci distributivnog šoka su septički, anafilaktički i neurogeni šok.

Liječenje distributivnog šoka trenutno se temelji na primjeni tekućine i vazopresora. Adrenalin je vazopresor prve linije u anafilaktičkom šoku, a noradrenalin u septičkom i neurogenom šoku. Angiotenzin II indiciran je za liječenje refraktorne hipotenzije u odraslih bolesnika sa septičkim ili drugim distributivnim šokom koji su hipotenzivni unatoč adekvatnoj nadoknadi volumena, primjeni kateholamina i vazopresina. Europska agencija za lijekove je 2019. godine odobrila angiotenzin II. Klinička istraživanja su pokazala da je učinak angiotenzina II na arterijski tlak usporediv s učincima kateholamina, a obzirom na drugačiji mehanizam djelovanja moguća je istovremena uporaba u refraktornom distributivnom šoku.

Ključne riječi: šok, distributivni šok, angiotenzin II

SUMMARY

Angiotensin II in distributive shock

Shock is a life-threatening condition of circulatory failure characterized by inadequate delivery or utilization of oxygen in tissues, leading to cellular and tissue hypoxia.

Initial changes are reversible, but in a very short time, they become irreversible and lead to multi-organ failure and, in the worst cases, death. It is critical to initiate treatment of shock as early as possible to avoid irreversible consequences while simultaneously searching for the cause of shock to enable targeted treatment.

Distributive shock is characterized by severe peripheral vasodilation (its synonym is vasodilatory shock). The most common causes of distributive shock are septic, anaphylactic, and neurogenic shock.

The treatment of distributive shock currently relies on the administration of fluids and vasopressors. Adrenaline is the first-line vasopressor in anaphylactic shock and noradrenaline in septic and neurogenic shock. Angiotensin II is indicated for the treatment of refractory hypotension in adult patients with septic or other distributive shock who are hypotensive despite adequate volume resuscitation and the administration of catecholamines and vasopressin. The European Medicines Agency approved angiotensin II in 2019. Clinical studies have shown that the effect of angiotensin II on arterial pressure is comparable to that of catecholamines, and given its different mechanism of action, simultaneous use in refractory distributive shock is possible.

Keywords: shock, distributive shock, angiotensin II

1.UVOD

Šok je životno ugrožavajuće stanje zatajenja cirkulacije koje je obilježeno neprimjerenom dopremom ili iskorištenjem kisika u tkivima, što dovodi do stanične i tkivne hipoksije. Inicijalne promjene su reverzibilne, no u vrlo kratkom roku postaju ireverzibilne i dovode do multiorganskog zatajenja (MOF) i, u najgorim slučajevima, smrti.

Šok može nastati kao posljedica naglog smanjenja srčane funkcije, gubitka toničke prilagodbe krvožilnog stabla uz održanu anatomsku cjelovitost i gubitka volumena krvi koji se ne može kompenzirati (1).

Postoje četiri osnovne vrste šoka: kardiogeni, hipovolemijski, distributivni i opstruktivni šok. Zajedničko im je smanjenje arteriovenske razlike tlakova, uz smanjenje arterijskog i povećanje venskog tlaka. Unatoč napretku u razumijevanju patofiziologije šoka i dostupnosti različitih terapijskih opcija, mortalitet povezan s distributivnim šokom ostaje visok.

U posljednja dva desetljeća angiotenzin II se pokazao kao potencijalno učinkovit dodatak postojećim terapijskim opcijama za liječenje refraktornog distributivnog šoka. Angiotenzin II je snažan vazokonstriktor koji može pomoći u održavanju krvnog tlaka u bolesnika koji ne oporave krvni tlak na standardnu terapiju vazopresorima poput noradrenalina i vazopresina. Europska agencija za lijekove (EMA) odobrila je njegovu primjenu 2019. godine, nakon što su kliničke studije pokazale njegovu učinkovitost u povećanju arterijskog tlaka kod pacijenata s refraktornim septičkim i drugim oblicima distributivnog šoka.

2. DISTRIBUTIVNI ŠOK

Distributivni šok stanje je okarakterizirano teškom perifernom vazodilatacijom. Dolazi do nepravilne prilagodbe krvnih žila volumenu koji sadržavaju, što vodi gubitku arteriovenske razlike u tlakovima. Tijekom septičkog šoka dolazi i do oštećenja endotelnih stanica što dodatno pridonosi poremećaju vazoregulacije te dovodi do istjecanja tekućine iz krvnih žila u izvanstanični prostor, pridonoseći gubitku razlike tlakova.

U distributivnom šoku periferni otpor je snižen što uzrokuje povećanje venskog priljeva. Povećanje venskog priljeva dovodi do povećanja srčanog minutnog volumena (SMV). Unatoč povećanju SMV arterijski tlakovi ostaju niski, a venski tlakovi postaju viši zbog sniženja tonusa i povećanja količine krvi u venama. Sniženje sustavnog otpora i sniženje tonusa krvnih žila izravno djeluju protiv kompenzatornih vazomotoričkih mehanizama što smanjuje njihovu učinkovitost.

Naziv „distributivni“ odnosi se na smanjeni prilagodbeni odgovor organizma, a drugi nazivi za ovakvu vrstu šoka su „hiperdinamički“, koji naglašava povećanje srčanog minutnog volumena i „low resistance“ šok, koji ukazuje na sniženje otpora (1).

Anafilaktički, septički i neurogeni šok različitim mehanizmima dovode do smanjenja toničke prilagodbe krvnih žila.

2.1 Anafilaktički šok

Anafilaktička reakcija koja je posredovana IgE nastaje tako što T stanice prepoznaju alergen te pokrenu Th2 imunosni odgovor, potičući B stanice da stvaraju IgE protutijela. U membrani mastocita i bazofila postoje receptori za Fc fragment IgE protutijela. Radi se o glikoproteinima koji kada se križno povežu s antigenom aktiviraju stanicu. Alergen se veže za specifično IgE protutijelo te dođe do križnog povezivanja Fc receptora na mastocitima i bazofilima što rezultira mastocitnom te bazofilnom degranulacijom. Oslobođene vazoaktivne tvari uzrokuju snižen tonus krvnih žila te gubitak arteriovenske razlike tlaka. Osim alergena aktivaciju mastocita i bazofila te oslobađanje vazoaktivnih tvari mogu potaknuti i mnogi drugi kemijski spojevi, otrovi, lijekovi i fizički čimbenici.

Unutar mastocita i bazofila neki posrednici se sintetiziraju i prije aktivacije stanica IgE protutijelima. Te se tvari nazivaju primarnim posrednicima. Od primarnih posrednika za reakciju je najvažniji histamin, ali primarni posrednici su i heparin, triptaze,

karboksipeptidaze, katepsin G te TNF- α . U odmaku od nekoliko sati dolazi i do otpuštanja *de novo*, odnosno sekundarnih posrednika. Neki od sekundarnih posrednika su lipidni medijatori (LTC₄, LTD₄, LTE₄), PAF, citokini (TNF- α , IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10), kemokini (CCL-2, CC-3, CCL5, CXCL-8) i faktori rasta (TGF- β 1, VEGF, FGF, PDGF). Glavni učinci posrednika su: povećanje žilne propusnosti i kontrakcija glatkog mišićja, kemotaksija i aktivacija upalnih stanica te povećanje oslobađanja imunoposrednika.

Histamin koji se otpušta iz mastocita i bazofila može se vezati za 4 tipa receptora (H1, H2, H3 i H4). Vezivanjem za H1 receptore povećava vaskularnu propusnost, dovodi do bronhospazma i gastrointestinalnih kontrakcija. Vezanje histamina za H2 receptore uzrokuje crvenilo, sekreciju žlijezda i tahikardiju. Treći tip histaminskih receptora (H3) predominantno pronalazimo na stanicama središnjeg živčanog sustava na neuronima koji sadrže histamin te djeluju kao presinaptički autoreceptori koji sudjeluju u povratnoj inhibiciji oslobađanja i sinteze histamina. Receptori H4 većinom se nalaze na hematopoetskim te imunokompetentnim stanicama te imaju ulogu u kemotaksiji.

Sekundarni lipidni medijatori poput LTB₄, LTC₄ i LTD₄ djeluju tako da povećavaju propusnost endotela, uzrokuju vazodilataciju i kemotaksiju. Imaju veći učinak na krvne žile od histamina.

PAF uzrokuje povećanje vaskularne propustljivosti, kontrakciju bronhijalnih glatkih mišića i smanjenje srčanog minutnog volumena. Razine PAF-a su povišene u anafilaksi, a teže reakcije su povezane sa višim razinama PAF-a i povišenim razinama histamina, triptaze i citokina.

Rijetki slučajevi pokazuju da osim IgE, mastocita i bazofila, anafilaksu i anafilaktički šok mogu izazvati i neutrofili, trombociti, endotelne stanice aktivirane komplementom, imunokompleksi, reakcija ovisnih o IgG te nekih još uvijek nerazjašnjenih mehanizama. Postojanje različitih mehanizama objašnjava razlike u težini anafilaktičkih reakcija uz sličan stupanj aktivacije IgE puta.

2.2 Septički šok

Sepsa je po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju (2). Radi se o sustavnom upalnom odgovoru koji je potaknut prodorom i umnožavanjem patogenih mikroorganizama u krvi (1). Septički šok je

najteži oblik sepse s mortalitetom u rasponu od 40 do 50 posto. Okarakteriziran je refraktornom hipotenzijom, usprkos adekvatnoj volumnoj nadoknadi, i potrebom za primjenom vazopresora te poremećajem perfuzije tkiva, što je vidljivo iz povišene razine laktata (> 2 mmol/L). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2020. godine, te godine je bilo 48.9 milijuna slučajeva i 11 milijuna smrti povezanih sa sepsom, čineći 20% svih globalnih smrti. Gotovo polovica tih slučajeva, njih 20 milijuna, činila su djeca mlađa od 5 godina. U Republici Hrvatskoj ne postoji službeni registar za oboljele i umrle od sepse te se sepsa ne nalazi na izvješću o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Različiti izvori govore o različitim procjenama oboljelih od sepse u Hrvatskoj, najčešće procjene govore o 8000 do 10000 pacijenata godišnje.

Najčešći uzročnici sepse pa tako i septičkog šoka su gram-negativne bakterije, ali jednako tako sepsa i septički šok mogu biti uzrokovani i gram-pozitivnim bakterijama, gljivama ili virusima.

U razvoju šoka sudjeluju bakterije (ili virusi i gljive), toksini koje proizvode (endotoksin kod gram-negativnih bakterija) te druge biološki aktivne tvari. Do oštećenja stanica može doći na više načina: izravnim djelovanjem na stanice endotela, aktivacijom posrednika (sustava komplementa, sustava zgrušavanja krvi), oslobađanjem posrednika iz stanica (histamina, prostaglandina), aktivacijom makrofaga (koji luče NO, IL-1, TNF- α). U uznapredovanim stadijima oštećenju pridonosi i poremećena perfuzija s posljedičnom hipoksijom.

Endotoksin, kojeg oslobađaju gram-negativne bakterije, preko receptora na makrofagima i neutrofilima aktivira proizvodnju NO čija je posljedica značajna vazodilatacija. Istodobno, krvne žile pod utjecajem NO gube sposobnost prilagodbe. Endotoksin također potiče sljepljivanje trombocita i aktivaciju Hagemanovog faktora te tako potiče koagulacijsku kaskadu. Hagemanov faktor će aktivirati sustav kalikreina i kinina i na taj način dovesti do sinteze vazodilatatora bradikinina koji će dodatno pridonijeti padu krvnog tlaka. Oštećeni trombociti otpuštaju vazoaktivne tvari poput serotonina i tromboksana A₂, a aktivirat će se i sustav komplementa.

Gram-pozitivne bakterije djeluju preko svojstava superantigena. Superantigeni su jedni od najpotentnijih toksina koje stvaraju bakterije, prvenstveno *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Superantigeni imaju sposobnost proizvesti značajan stanični imunološki odgovor koji može voditi šoku. Za razliku od endotoksina vežu se direktno na MHC-II receptore na T stanicama, što im omogućuje

aktivaciju velikog broja T limfocita odjednom (> 20%) (3). Aktivirani T limfociti zatim luče citokine (IL-2, TNF- α , INF- γ) koji potiču neutrofile na lučenje NO. Raspadom samih bakterija oslobađaju se tvari slične endotoksinu koje će dodatno poticati aktivaciju neutrofila i monocita.

Inicijalan događaj je oštećenje kapilarne stijenke i povećanje kapilarne propusnosti čime se nakuplja tekućina u intersticiju te je posljedično intravaskularni volumen manji što se klinički očituje hipotenzijom. U slučaju perzistiranja poremećaja dolazi do hipoperfuzije organa i nastanka metaboličke acidoze koja ima štetne posljedice. Sve navedeno može uzrokovati smrt bolesnika ako proces ne zaustavimo istovremenim liječenjem infekcije i poboljšanjem hemodinamike primjenom kristaloidnih otopina i vazopresora.

2.3 Neurogeni šok

Disfunkcija vazomotoričkog središta (uzrokovana traumom mozga, infekcijom, intoksikacijom, spinalnim oštećenjem) ili bolest perifernih živaca (primjerice neuropatija, blokada ganglija lijekovima) smanjuju sposobnost prilagodbe krvnih žila. Volumen krvi u tijelu ostaje nepromijenjen, ali unatoč tome dolazi do gubitka tonusa krvnih žila i razvoja šoka. Neke supstance koje mogu uzrokovati neurogeni šok su barbiturati, glutamid, benzodiazepini, fenotiazini i heroin.

3. LIJEČENJE DISTRIBUTIVNOG ŠOKA

3.1 Smjernice za liječenje anafilaksije i anafilaktičkog šoka

Liječenje anafilaktičke reakcije, a naročito anafilaktičkog šoka mora biti promptno. Osnovu liječenja čini ABCD pristup temeljem smjernica Vijeća za reanimaciju, odnosno *Resuscitation Council UK* iz 2021. godine (4). ABCD pristup je strukturirani pristup procjene stanja i liječenja pacijenta. Termin proizlazi iz engleske skraćenice za *airway, breathing, circulation* i *disability*, a podrazumijeva pregled i procjenu dišnog puta, procjenu disanja, procjenu krvotoka i brzu neurološku procjenu. Istovremeno s liječenjem potrebno je pokušati identificirati uzrok anafilaksije (ubodi insekata, primjena lijeka) i otkloniti ga. U kliničkoj praksi najvažnije je održati prohodnost dišnog puta te rano prepoznati potrebu, zbog otoka tkiva, orotrahealne intubacije ili konikotomije/traheotomije uz suplementaciju kisika.

3.1.1 Primjena lijekova u liječenju anafilaksije

Intramuskularna primjena adrenalina je prva linija liječenja anafilaksije, čak i ako je osiguran intravenski put. Razlog je tomu što je intramuskularna primjena lijeka sigurnija i lakše ju je naučiti, naročito nemedicinskom osoblju odnosno laicima. Intravenska primjena adrenalina je u nadležnosti educiranih zdravstvenih djelatnika. Preporuča se rana primjena adrenalina, odmah nakon identifikacije simptoma anafilaksije, a naročito u osoba koje imaju poremećaj održavanja prohodnosti dišnog puta (primjerice zbog edema dišnog puta). Odraslim pacijentima se daje 0.5 mL ampule 1mg/ml adrenalina IM u anterolateralni dio bedra.

Primjena adrenalina se ponavlja svakih pet minuta ukoliko nema poboljšanja pacijentova stanja. Potrebno je trajno nadzirati vitalne parametre (frekvenciju disanja, puls, krvni tlak), stanje svijesti te slušati disanje (pitanje *wheezinga*) kako bi procijenili učinak adrenalina i odlučili o potrebi ponovne primjene lijeka.

Intravenski se adrenalin primjenjuje u koncentraciji 1:10000, a inicijalna doza iznosi 0,1 mg u razdoblju od 5 do 10 minuta. Jedna doza bude dovoljna u većine pacijenata, ali ako ne dođe do poboljšanja mogu se davati ponavljane doze svakih 5 do 10 minuta. Ako su, i nakon dvije doze adrenalina, i dalje prisutni respiratorni i/ili

kardiovaskularni simptomi anafilaksije potrebno je započeti IV infuziju adrenalina. Započinje se s dozom od 0,5 do 1 mL/kg/h ovisno o težini stanja pacijenta te se, nakon toga, ovisno o odgovoru pacijenta, doza titrira na najnižu moguću. U slučaju intravenske primjene adrenalina potrebno je monitorirati puls i krvni tlak zbog rizika pojava nuspojava poput aritmija ili infarkta miokarda. U tom slučaju potrebno je zaustaviti IV primjenu.

Vazopresin ili fenilefrin se koriste kada želimo povišiti sistemske vaskularne rezistencije bez da povišimo puls, a dopamin ili noradrenalin se mogu koristiti kod pacijenata s bradikardijom, ali adrenalin ostaje vazopresor prvog izbora (5).

Glukagon se koristi, zbog svojih inotropnih i kronotropnih učinaka neovisnih o betareceptorima, kod pacijenata koji imaju refraktornu hipotenziju ili u kroničnoj terapiji uzimaju blokator beta receptora. Antihistaminici se ne preporučuju u inicijalnom zbrinjavanju anafilaksije jer ne utječu niti na opstrukciju dišnog puta niti na hipotenziju. Nakon početne stabilizacije bolesnika antihistaminici se mogu koristiti za liječenje kožnih promjena alergijske reakcije.

Kortikosteroidi, slično kao i antihistaminici, nemaju ulogu u primarnom liječenju anafilaksije. U kliničkoj praksi se često daju prilikom identifikacije anafilaksije zbog sprečavanja bifazične reakcije ili skraćivanja dužine trajanja simptoma.

3.1.2 Primjena intravenske tekućine

U slučaju prisutnosti hipotenzije ili šoka te kod slabog odgovora na inicijalnu dozu adrenalina potrebno je otvoriti intravenski put te odrasloj osobi u bolusu dati 500-1000 mL tekućine. Preporuča se korištenje kristaloidne otopine, najčešće 0.9% otopina NaCl.

Ako se radi o težem anafilaktičkom šoku mogu biti potrebne veće količine tekućine, do 3-5 L u odraslih i tada bi trebalo razmotriti primjenu balansiranih kristaloidnih otopina. Intravenska primjena tekućina osnova je liječenja svih hemodinamski nestabilnih bolesnika. Naime, učinak adrenalina je nedostatan ako u krvnim žilama nema dovoljno tekućine. Štoviše, veći učinak na povećanje udarnog volumena ima bolus kristaloidne infuzije nego jedna doza adrenalina. Povećanje volumena će pridonijeti u dopremi adrenalina i u ubrzanju razrješenja simptoma, stoga se IV tekućine primjenjuju kod svih slučajeva refraktornih na liječenje adrenalinom.

3.2 Smjernice za liječenje sepse (Surviving sepsis campaign)

3.2.1 Primjena intravenskih tekućina

Hemodinamska potpora podrazumijeva terapiju intravenskim tekućinama, a ako postoji potreba i vazopresorima. Prema smjernicama *Surviving sepsis campaign* (SSC) iz 2021. godine (6) kristaloidne otopine su tekućine prvog izbora, s blagom prednošću balansiranih otopina u usporedbi s fiziološkom otopinom. Istraživanje Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial ili SMART istraživanje (7) je dokazalo manju stopu tridesetodnevne smrtnosti u bolesnika sa sepsom prilikom korištenja balansiranih kristaloidnih otopina, u odnosu na fiziološku otopinu. Korištenje balansiranih kristaloidnih otopina također je povezano s većim brojem dana bez primjene vazopresora i bez potrebe za nadomjesnom bubrežnom terapijom. Potencijalno objašnjenje je nastanak hiperkloremije uz primjenu velikih volumena fiziološke otopine, a hiperkloremija može uzrokovati vazokonstrukciju u bubrežima i pospješiti akutno bubrežno oštećenje. Koloidne otopine se ne preporučuju u bolesnika sa sepsom, primarno zbog nepovoljnih bubrežnih ishoda.

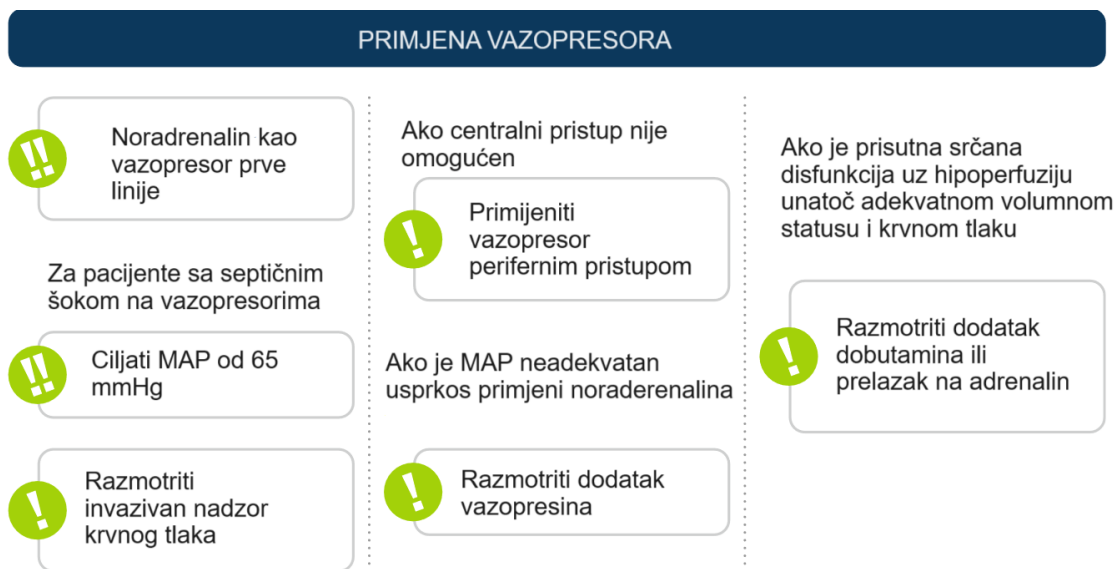
3.2.2 Primjena vazopresora

Dok neki pacijenti dobro odgovaraju na liječenje nadoknadom tekućine, drugima je potrebna dodatna potpora vazopresorom. SSC smjernice ne daju jasne naputke kada prioritet dati nadoknadi tekućine, a kada primjeni vazopresora. Ne postoje pouzdani pokazatelji kojima bi bilo moguće odrediti koji pacijenti zahtijevaju neposredno uvođenje vazopresora, a koji bi prvo trebali primiti terapiju tekućinom. Nizak dijastolički arterijski tlak ili niska arterijska elastičnost mogu upućivati da se radi o pacijentu koji neće dobro odgovoriti na terapiju samo intravenskom tekućinom. Kao prva linija vazopresora najčešće se koristi noradrenalin (smjernice iz 2021). Noradrenalin svoj učinak ostvaruje prvenstveno preko učinka na krvne žile. Povećava krvni tlak sužavajući krvne žile i preusmjerava krv zahvaljujući svom venokonstriktivnom učinku. Dodatno, poboljšava kontraktilnost miokarda i srčani minutni volumen uz minimalan učinak na srčanu frekvenciju. Primjena noradrenalina će poboljšati i koronarnu prokrvljenost povećavajući atrijski dijastolički tlak (8). Ako pacijent već prima noradrenalin, a vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (MAP) su i dalje neadekvatne (< 65 mmHg) preporuča se dodavanje vazopresina prije

povećanja doze noradrenalina. Vazopresin preko V1 receptora u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila dovodi do vazokonstrikcije. U praksi se obično primjenjuje kada je doza noradrenalina između 0.25- 0.5 µg/kg/min.

Ako i uz terapiju noradrenalinom i vazopresinom razina MAP i dalje nije zadovoljavajuća preporuča se dodati adrenalin (Slika 1).

U odraslih pacijenata u septičkom šoku sa srčanom disfunkcijom i perzistentnom hipoperfuzijom unatoč adekvatnom volumnom statusu i krvnom tlaku, savjetuje se dodavanje dobutamina noradrenalinu ili nastaviti liječenje samo adrenalinom. Takvim se pacijentima također savjetuje ne davati levosimendan jer nosi rizik od pojave supraventrikularnih tahiaritmija i neuspješnog odvajanja od strojne ventilacije.



Slika 1. Primjena vazopresora u distributivnom šoku (prilagođeno prema Evans (2021), str. 1207)

3.2.3 Dodatna terapija

U smjernicama objavljenima 2021. preporuča se parenteralna uporaba kortikosteroida u liječenju pacijenata u septičkom šoku koji su na terapiji vazopresorima. Istraživanja su pokazala da sustavna primjena kortikosteroida ubrzava liječenje bolesnika sa šokom (9). Također, primjenom kortikosteroida povećava se broj dana bez primjene vazopresora. Negativan učinak bila je povećana neuromuskularna slabost, međutim prema dostupnim podacima navedeni poželjni učinci primjene kortikosteroida nadmašuju neželjene.

Stres ulkusi su česti u kritično bolesnih pacijenata pa tako i kod pacijenata sa

sepsom i septičkim šokom. Zato se kod pacijenata s rizičnim faktorima za gastrointestinalno krvarenje preporuča profilaksa stres ulkusa.

Preporuča se kod odraslih sa sepsom i septičkim šokom primijeniti i tromboprolifaksu. Za tu svrhu smjernice preporučuju niskomolekularni heparin zbog boljeg učinka u odnosu na nefrakcionirani heparin.

Ciljni raspon glukoze u krvi pacijenta sa sepsom i septičkim šokom iznosi 8-10 mmol/L. Smjernice preporučuju terapiju inzulinom, ako koncentracija glukoze u krvi poraste iznad 10 mmol/L.

U bolesnika sa sepsom i septičkim šokom ne preporuča se uporaba imunoglobulina. Razlog je njihova relativna skupoća, ali i nedovoljan broj velikih istraživanja koji pokazuju njihovu korist u terapiji sepse i septičkog šoka.

3.3 Smjernice za liječene neurogenog šoka

Prva linija liječenja neurogenog šoka je primjena intravenske tekućine. Važno je primijeniti dostatan volumen tekućine, ali ne prevelik jer može uzrokovati komplikacije poput popuštanja srca.

Drugu liniju liječenja čine vazopresori i inotropi. Ne postoji univerzalno prihvaćen lijek za sve pacijente sa neurogenim šokom. Prednost se daje noradrenalinu zbog njegova djelovanja i na α i β receptore čime djeluje i na hipotenziju i bradikardiju. Prilikom korištenja vazopresora potreban je dodatan oprez zbog mogućnosti pogoršanja spinalne ozljede usred vazokonstrikcije.

Primjena kortikosteroida nije preporučena jer povećava rizik komplikacija poput infekcija.

U određenim slučajevima je potrebno razmotriti i potrebu kirurškog zahvata kojim bi se odstranila neuralna kompresija i poboljšalo liječenje neuralnog šoka.

4. RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKI SUSTAV

4.1 Dijelovi renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Renin je proteolitički enzim koji se stvara i skladišti u bubrežima. Jukstaglomerularne stanice, prisutne unutar aferentnih arteriola bubrega, sadržavaju prorenin, prekursor renina. Renin je otkriven, okarakteriziran i imenovan 1898. godine od strane Roberta Tigerstedta, finskog medicinskog znanstvenika i profesora fiziologije, i njegovog studenta Pera Bergmana (10). Primarna struktura prekursora renina se sastoji od 406 aminokiselina s presegmentima i prosegmentima koji nose 20 odnosno 46 aminokiselina. Zreli renin sastavljen je od 340 aminokiselina i ima masu od 34 kDa. Glavna uloga renina u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron je hidroliza angiotenzinogena u angiotenzin I. Renin svojom aktivnošću cijepa peptidne veze između leucina i valina u strukturi angiotenzinogena pri čemu nastaje angiotenzin I.

Angiotenzinogen je alfa₂ globulinski prekursor iz kojeg se izvode svi ostali angiotenzinski peptidi. Proizvodi ga prije svega jetra, ali u istraživanjima na štakorima (11) mRNA angiotenzinogena je pronađena i u drugim tkivima i organima, uključujući mozak, srce, bubrege, nadbubrežne žlijezde i krvne žile. Različiti stimulansi reguliraju razinu cirkulirajućeg angiotenzinogena; primjerice glukokortikoidi, estrogeni, tireoidni hormon, inzulin, određeni citokini. Angiotenzinogen je za sada jedini poznati supstrat enzيماتskog djelovanja renina. Renin svojom enzimskom aktivnošću cijepa angiotenzinogen na njegovom N-terminalnom kraju u procesu u kojemu iz angiotenzinogena nastaje angiotenzin I.

Angiotenzin I je dekaeptid koji za sada nema poznate biološke aktivnosti. Ima blago vazokonstriktivno djelovanje, ali nedovoljno da uzrokuje znatnije promjene funkcije cirkulacije. Odvaja se od angiotenzinogena djelovanjem renina, a od njega će djelovanjem enzima za pretvorbu angiotenzina, odnosno angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), odvojiti još dvije aminokiseline i nastat će oktaeptid angiotenzin II.

Angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) je monomerni, za membranu vezan protein, ovisan o cinku i kloridu koji katalizira pretvorbu dekaeptida angiotenzina I u oktaeptid angiotenzin II, uklanjajući dipeptid na C-kraju angiotenzina I. Također, djeluje tako da inaktivira vazodilatator bradikinin uklanjajući dva dipeptida na C-kraju.

U ljudi ACE pronalazimo u više vrsta endotelnih stanica, prvenstveno u plućnim kapilarama, ali i u epitelnim stanicama bubrega, tankog crijeva te epididimisa. **Angiotenzin II** je glavna sastavnica RAAS-a. Uzrokuje povećanje krvnog tlaka, potiče zadržavanje soli i vode u bubrezima te potiče oslobađanje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde. Također ima proliferativnu, proupalnu i profibrotičku aktivnost. U krvi opstaje kratko vrijeme, jednu do dvije minute, jer ga brzo inaktiviraju mnogi krvni i tkivni enzimi zajednički nazvani angiotenzinaze.

Angiotenzin III i **angiotenzin IV** mogu nastati u cirkulaciji djelovanjem drugih aminopeptidaza na angiotenzin II. Angiotenzin III djeluje slično angiotenzinu II, ali je manje potentan. Angiotenzin IV djeluje povećavaju protok krvi kroz bubrege i mozak. **Aldosteron** je steroidni hormon kojeg luči nadbubrežna žlijezda. Stvara se primarno u zoni glomerulosi u korteksu nadbubrežne žlijezde. Sinteza i sekrecija aldosterona regulirana je prvenstveno angiotenzinom, ACTH-om i izvanstaničnom razinom kalija. Aldosteron potiče zadržavanje natrija i vode u tijelu, te smanjuje koncentraciju kalija u tijelu. Prvenstveno svoj učinak postiže djelovanjem na distalne tubule i sabirne kanaliće bubrega, no može djelovati i u žlijezdama slinovnicama te žlijezdama znojnicama kao i u probavnom sustavu gdje također dovodi do povećane apsorpcije natrija i vode. Djeluje i na osjećaj žeđi i želju za soli preko mineralokortikoidnih receptora prisutnih u različitim regijama mozga (12).

4.2 Mehanizam djelovanja renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Jukstaglomerularne stanice bubrega kao odgovor na podražaj otpuštaju renin u cirkulaciju. Podražaj mogu biti promjene u bubrežnoj perfuziji koje zamjećuje mehanizam u aferentnim arteriolama (osjećaj rastezanja od strane mehanoreceptora stijenki arteriola), količina natrija i klorida dostavljenih do distalnog zavijenog kanalića (promjenu opaža *macula densa*), simpatička stimulacija kateholaminima preko beta₁-receptora. S druge strane, povećane razine angiotenzina I u krvi, hiperkalemija i atrijski natriuretski peptid (ANP) će smanjiti lučenje renina.

Renin oslobođen iz jukstaglomerularnih stanica ulazi u bubrežni krvotok i krvlju dospjeva u sve dijelove tijela. Renin je enzim i nije vazoaktivna tvar. Renin djeluje enzimatski na angiotenzinogen, pro-hormon koji luči jetra, i od njega odvaja dekaeptid angiotenzin I. Renin u krvi ostaje između trideset i šezdeset minuta tijekom kojih potiče stvaranje angiotenzina I. Angiotenzin I prelazi u aktivni oktapeptid

angiotenzin II djelovanjem enzima angiotenzin konvertaze (ACE). Taj se proces najvećim dijelom odvija u plućnim kapilarama, ali manjim dijelom i u drugim tkivima poput srca, mozga, tankog crijeva i lokalno u bubrezima.

Angiotenzin II svoj učinak ostvaruje preko dva tipa receptora spregnutih sa G-proteinima (GPCR). Razlikujemo receptor angiotenzina II tip 1 (AT1) i receptor angiotenzina II tip 2 (AT2). Funkcija angiotenzina II koja uključuje vazopresorni učinak, kardiotropni učinak i produkciju aldosterona uglavnom se ostvaruje putem AT1 receptora prisutnih u kardiovaskularnom sustavu, nadbubrežnoj žlijezdi i bubrezima. AT1 receptori su još prisutni i u hipofizi i središnjem živčanom sustavu. Angiotenzin II preko AT1 receptora u endotelu arteriola u tijelu dovodi do vazokonstrikcije i na taj način povećava periferni otpor i posredno krvni tlak. U hipotalamusu potiče osjećaj žeđi te dovodi do povećanog unosa tekućine što povećava cirkulirajući volumen pa tako i krvni tlak. Također, u stražnjoj hipofizi, potiče lučenje ADH što će dovesti do stvaranja koncentriranijeg urina i smanjiti gubitak tekućine mokrenjem. Angiotenzin II preko AT1 receptora u središnjem živčanom sustavu dovodi do povećanog oslobađanja noradrenalina (NA) i na taj način potiče funkciju simpatikusa koja uključuje: povećanje srčanog minutnog volumena, vazokonstrikciju arteriola i poticanje lučenja renina. U bubrezima, angiotenzin II, dovodi do vazokonstrikcije renalne arterije, aferentne i eferentne arteriole te povećava reapsorpciju natrija u proksimalnom zavijenom kanaliću. Stimulacija AT1 receptora povećava oksidativni stres, posebice kroz aktivaciju NADH/NADPH oksidaze u vaskularnim stanicama. AT1 receptori povećavaju aktivaciju nuklearnog faktora (NF-kappaB) koji stimulira stvaranje proupalnih citokina. Preko AT1 receptora u zoni glomerulosi u kori nadbubrežne žlijezde, angiotenzin II dovodi do otpuštanja aldosterona.

AT2 receptori su predominantni u fetalnome razdoblju, ali su prisutni i u odraslom tkivu prvenstveno nadbubrežnim žlijezdama, jajnicima, maternici, srcu i mozgu. Angiotenzin II preko ovih receptora ostvaruje učinke često suprotne od onih ostvarenih preko AT1 receptora. Preko AT2 receptora angiotenzin II inhibira upalni odgovor, fibrozu i centralnu simpatičku aktivnost. Stimulacija AT2 receptora će dovesti do vazodilatacije i natriureze, nasuprot vazokonstrikciji i retenciji natrija potaknutih stimulacijom AT1 receptora.

Angiotenzin II se metabolizira u aktivne fragmente uklanjanjem aminokiselina na oba završna kraja i u tom procesu nastaju angiotenzin III i angiotenzin IV. Angiotenzin III

se veže na iste receptore i ima isti učinak kao i angiotenzin II, ali je njegov afinitet za receptore AT1 i AT2 manji od afiniteta angiotenzina II. Angiotenzin IV ima vlastite receptore koji su prisutni u mozgu, bubrezima, srcu i krvnim žilama, a dovodi do bubrežne vazodilatacije, hipertrofije i aktivacije NF-kB.

Aldosteron, koji se pod utjecajem angiotenzina II (ali i kalija i ACTH) luči iz zone glomerulose nadbubrežne žlijezde djeluje na stanice sabirnih kanalića povećavajući sintezu Na⁺/K⁺ pumpe, Na i K kanala te na taj način povećava reapsorpciju natrija, a time i vode, u zamjenu za ione kalija.

4.3 Renin- angiotenzin-aldosteronski sustav u distributivnom šoku

Povećana proizvodnja proupalnih citokina tijekom septičnog šoka uzrokovat će vazodilataciju krvnih žila i smanjenje krvnog tlaka. Proupalni citokini također dovode do povećanja propusnost kapilara, što rezultira izlaskom tekućine iz krvnih žila u okolno tkivo i smanjenja volumena cirkulirajuće krvi. Posljedična hipotenzija i relativna hipovolemija do kojih dolazi aktiviraju mehanizme zaslužne za održavanje cirkulirajućeg volumena i arterijskog tlaka. Jedan od tih mehanizama je i povećano oslobađanje renina iz jukstaglomerularnih stanica. Renin onda povećava plazmatsku razinu angiotenzina II što posljedično poveća i lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde. Tijekom sepse, unatoč aktivaciji RAS sustava, prisutna je izražena hipotenzija te smanjen odgovor na angiotenzin II (13). Aktivacija RAS-a će pridonijeti oksidativnom stresu i endotelnoj disfunkciji što je vezano uz razvoj oštećenja bubrega i pluća te uz disfunkciju organa. Istraživanja na životinjama su pokazala da tijekom sepse dolazi do slabije ekspresije receptora AT1 i AT2. Proupalni citokini IL-1, TNF- α , IFN- γ i NO oslobođeni tijekom sepse će smanjiti ekspresiju AT1 receptora (14). To vodi sistemskoj hipotenziji i niskoj sekreciji aldosterona usprkos povećanim razinama renina u plazmi. Također, povećano stvaranje NO, stimulacija sinteze prostaglandina i aktivacija o ATP-u ovisnih K kanala, koju prati smanjen ulazak Ca, su mehanizmi kojima se smanjuje osjetljivost na primijenjene vazopresore.

Aktivnost ACE, proteina vezanog uz endotel, bitnog u pretvorbi angiotenzina I u angiotenzin II, je smanjena u pacijenata sa distributivnim šokom. Endotelna disfunkcija vodi nedostatku aktivnosti ACE, a time i manjku angiotenzina II. Snižena aktivnost ACE je povezana s povećanjem razine bradikinina i angiotenzina 1-7 koji kod hipertenzivnih pacijenata djeluju vazodilatatorno.

S jedne strane aktivacija RAS-a ima ulogu u odgovoru organizma koji spašava život u akutnoj fazi bolesti, no kronična hiperaktivnost pridonosi proupalnim oštećenjima organa tijekom distributivnog šoka.

5.PRIMJENA ANGIOTENZINA II

5.1 Mehanizam djelovanja angiotenzina II primijenjenog u distributivnom šoku

Kod pacijenata u distributivnom šoku, posebice u slučajevima kada je šok izazvan upalnim stanjima poput sepse, dolazi do oštećenja endotela koje se ogleda poremećajima koagulacije i povećanom kapilarnom propusnošću. Aktivnost ACE je smanjena uslijed endotelnog oštećenja i postoji manjak angiotenzina II. Dodatno, inhibicija ACE dovela je do povećanja koncentracije bradikinina, angiotenzina I i angiotenzina 1-7 koji djeluju vazodilatatorno. Tako kod pacijenata u distributivnom šoku zbog disfunkcije ACE uz smanjenje razine angiotenzina II dolazi i do nakupljanja vazodilatatornih peptida. Primjenom izvanjskog angiotenzina II u ovakvim slučajevima nadomjestili bi nedostatak angiotenzina II, ali i smanjili koncentraciju bradikinina i angiotenzina 1-7 te tako ograničili njihov vazodilatatorni učinak.

5.2 Indikacije za primjenu angiotenzina II

Angiotenzin II indiciran je za liječenje refraktorne hipotenzije u odraslih sa septičkim ili drugim distributivnim šokom koji ostaju hipotenzivni unatoč adekvatnoj nadoknadi volumena i primjeni kateholamina i vazopresina.

Originalna istraživanja primjene angiotenzina II u liječenju šoka su provedena 60-ih godina prošlog stoljeća (16,17). U tim istraživanjima angiotenzin II je primarno uspoređivan s kateholaminima i pokazano je da ima učinak koji se može uspoređivati s noradrenalinom te bi se učinkovito mogao kombinirati s kateholaminima. I noradrenalin i angiotenzin II će uzrokovati suženje arteriola, ali noradrenalin će potaknuti i venokonstrukciju i na taj način smanjiti periferni vaskularni kapacitet, dok kod primjene angiotenzina II izostaje takav učinak. Noradrenalin dovodi i do pojačane kontraktilnosti srca dok istraživanja pokazuju kako primjena angiotenzina II nema utjecaja na stimulaciju miokarda (17).

U ATHOS-3 istraživanju ispitanici koji su primali angiotenzin II, a na početku istraživanja su imali veći omjer angiotenzina I i angiotenzina II (>1.62) imali su niži mortalitet u odnosu na ispitanike koji su primali placebo (standardni vazopresor tj. noradrenalin i vazopresin), dok kod ispitanika s manjim omjerom angiotenzina I i angiotenzina II (<1.62) koji su primali angiotenzin II nije pokazana ta korist. Primjena angiotenzina II kod ispitanika s ARDS-om se pokazala učinkovitom u postizanju

ciljanog MAP-a, što se objašnjava endotelno vezanim ACE čija je funkcija smanjena u uvjetima značajnog plućnog oštećenja što rezultira smanjenim razinama angiotenzina II. Ispitanici s akutnim bubrežnim oštećenjem, posebice bolesnici kojima je bilo potrebno bubrežno nadomjesno liječenje, su imali izraženo povećanje MAP-a kao odgovor na angiotenzin II nakon tri sata njegove primjene. Također postotak ispitanika kojima je ukinuto nadomjesno bubrežno liječenje nakon sedam dana je bio viši, a mortalitet unutar 28 dana niži nakon primjene angiotenzina II. Te rezultate povezujemo s učinkom angiotenzina II na glomerularnu filtraciju preko vazokonstrukcije eferentnih arteriola (18).

Kod osoba koje u terapiji koriste RAAS inhibitore može doći do povećanja ekspresije AT1 receptora što njih čini posebno osjetljivima na primjenu egzogenog angiotenzina II. Starije istraživanje bilježi uspješnu bolusnu primjenu angiotenzina II kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima u slučajevima hipotenzije izazvane primjenom anestezije (19), dok novija istraživanja o primjeni terapije vazopresorima pa tako i angiotenzina II u pacijenata na kroničnoj terapiji ACE inhibitorima još treba provesti. Daljnja istraživanja mogla bi još razjasniti da li i kada dolazi do smanjenja broja receptora tijekom terapije angiotenzinom II te kolika je korist primjene angiotenzina kod pacijenata s blokadom RAAS-a.

Povišene razine renina bi se mogle koristiti u procesu identifikacije pacijenata s distributivnim šokom koji bi dobro odgovarali na terapiju angiotenzinom II jer razina renina odražava nedostatak angiotenzina II.

5.3 Primjena angiotenzina II

Angiotenzin II se primjenjuje intravenski nakon razrjeđivanja. Preporučuje se primjena putem centralnog venskog katetera zbog moguće vazokonstrukcije perifernih krvnih žila. Dostupan je u bočicama od 2.5 mg/mL i 5 mg/mL. Prije infuzije jedna ampula se razrjeđuje u 0.9% otopini NaCl do koncentracije ili 5000 ng/mL ili 10000 ng/mL. Veća koncentracija se daje pacijentima kojima je ograničen unos tekućine. Započinje se infuzijom angiotenzina II od 20 ng/kg/min. Doza se može povećavati do 15 ng/kg/min u rasponima od pet minuta do postizanja ciljanog MAP-a. Unutar prva tri sata od primjene doza ne bi smjela prelaziti 80 ng/kg/min, a doza tijekom održavanja ne bi smjela biti veća od 40 ng/kg/min. Prilikom snižavanja doze

angiotenzina II potrebno je svakih pet do petnaest minuta primijenjenu dozu sniziti za do 15 ng/kg/min.

5.4 Nuspojave

Hipertenzija je moguća izravna nuspojava angiotenzina II. Angiotenzin II u plazmi ima poluživot manji od minute, tako da se, uz pravilan nadzor, hipertenzija može brzo ispraviti.

Druge moguće nuspojave uključuju infekcije, vaskularne poremećaje, poremećaje rada srca te respiratorne poteškoće. U ATHOS-3 studiji infekcije kao nuspojave liječenja angiotenzinom II iznosile su 30.1% u odnosu na 19% u skupini koja je primala placebo. Prema istoj studiji, kod 12.9% ispitanika liječenih angiotenzinom II došlo je do razvoja arterijske ili venske tromboembolije u usporedbi sa 5.1% ispitanika u skupini koja je primala placebo (20). Delirij, kao još jedna od mogućih nuspojave, u skupini liječenoj angiotenzinom II pojavljivao se u 5.5% ispitanika, a u skupini gdje je korišten placebo u 0.9% ispitanika. Perifernu ishemiju razvilo je više ispitanika u skupini gdje je korišten angiotenzin II, njih 4.2%, dok je u skupini s placebom taj postotak iznosio 2.5% ispitanika.

5.5 Upozorenja i mjere opreza pri uporabi angiotenzina II

Kod određenih skupina pacijenata potreban je dodatni oprez prilikom primjene angiotenzina II. Zbog nepoželjnih tromboembolijskih događaja potrebna je posebna pažnja kod primjene angiotenzina II u skupini pacijenata s povećanim rizikom te istovremena primjena profilakse venske tromboembolije, osim ako ona nije kontraindicirana. U tom slučaju potrebno je razmotriti primjenu nefarmakološke profilakse.

Podatci o primjeni angiotenzina II tijekom trudnoće i dojenja su ograničeni te nije poznato izlučuju li se metaboliti angiotenzina II u majčino mlijeko. Ako je moguće, primjenu angiotenzina II treba izbjegavati tijekom trudnoće te moguću korist za majku je potrebno usporediti s mogućim rizikom za fetus.

Pacijenti sa smanjenim minutnim volumenom srca mogu biti loši kandidati za liječenje angiotenzinom II zbog mogućnosti razvoja zatajenja lijevog ventrikla (21).

Kod pacijenata s astmom primjena angiotenzina II nosi rizik pogoršanja

bronhospazma induciranog metakolinom.

Neke skupine pacijenata poput pacijenata s opeklinama, akutnim koronarnim sindromom, jetrenim zatajenjem, aneurizmom abdominalne aorte te oni koji aktivno krvare nisu uključene u istraživanja te je utjecaj angiotenzina II na takve pacijente još nepoznat.

6. ZAKLJUČAK

Prva linija liječenja distributivnog šoka je i dalje intravenska nadoknada tekućine uz dodatak vazopresora. Uz standardne kateholamine i vazopresin, u posljednjih nekoliko godina se učinkovitim i sigurnim pokazao i angiotenzin II. Trenutna indikacija za primjenu angiotenzina II je refraktorni distributivni šok, što u kliničkoj praksi znači neuspješan porast MAP uz primjenu kristaloida, kateholamina i vazopresina.

Dosadašnja istraživanja su pokazala povoljan učinak angiotenzina II u bolesnika s akutnim bubrežnim oštećenjem i ARDS-om, a daljnja klinička istraživanja su potrebna za ispitivanje učinkovitosti lijeka u drugim bolestima.

ZAHVALE

Želim izraziti iskrenu zahvalnost svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ani Vujaklija Brajković na stručnom vodstvu, uloženom trudu kao i na iskazanom strpljenju i pomoći pri izradi ovoga rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji čije su razumijevanje i neprestana podrška bili moj najveći oslonac.

Hvala i kolegama s fakulteta s kojima sam dijelila sve uspjehe i neuspjehe tokom ovih 6 godina.

POPIS LITERATURE

1. Medicinska naklada [Internet]. [citirano 21. svibanj 2024.]. PATOFIZIOLOGIJA, 8. izdanje. Dostupno na: <https://www.medicinskanaklada.hr/patofiziologija-8-izdanje>
2. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: What's new in the Treatment Guidelines. *Acta Clin Croat.* 01. lipanj 2022.;61.(Supplement 1):67–72.
3. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence.* 01. siječanj 2014.;5(1):213–8.
4. Resuscitation Council UK [Internet]. Emergency treatment of anaphylactic reactions: Guidelines for healthcare providers. Dostupno na: <https://www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/emergency-treatment>
5. DeTurk S, Reddy S, Pellegrino AN, Wilson J, DeTurk S, Reddy S, i ostali. Anaphylactic Shock. U: *Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration* [Internet]. IntechOpen; 2019. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/68438>
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, i ostali. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* studeni 2021.;47(11):1181–247.
7. Semler MW, Self WH, Wang L, Byrne DW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, i ostali. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials.* 16. ožujak 2017.;18(1):129.
8. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, i ostali. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth.* ožujak 2018.;120(3):517–24.
9. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, i ostali. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* srpanj 2018.;44(7):1003–16.
10. Ostrowski J, Kurkus J. Robert Tigerstedt and the Discovery of Renin. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* lipanj 2023.;21(Suppl 2):62–6.
11. Smith FG. 102 - Development of the Renin-Angiotensin System. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, urednici. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2017 str. 983-992.e4. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323352147001025>
12. Aldosterone in the brain - PMC [Internet].. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2739715/>

13. Corrêa TD, Takala J, Jakob SM. Angiotensin II in septic shock. *Crit Care*. 2015.;19(1):98.
14. Bucher M, Hobbhahn J, Kurtz A. Nitric oxide-dependent down-regulation of angiotensin II type 2 receptors during experimental sepsis. *Crit Care Med*. rujanj 2001.;29(9):1750–5.
15. Hollinger MA. Effect of Endotoxin on Mouse Serum Angiotensin-Converting Enzyme. *Am Rev Respir Dis*. lipanj 1983.;127(6):756–7.
16. Derrick JR, Anderson JR, Roland BJ. Adjunctive use of a biologic pressor agent, angiotensin, in management of shock. *Circulation*. siječanj 1962.;25:263–7.
17. Cohn JN, Luria MH. Studies in Clinical Shock and Hypotension. II. Hemodynamic Effects of Norepinephrine and Angiotensin*. *J Clin Invest*. rujanj 1965.;44(9):1494–504.
18. Rodriguez R, Fernandez EM. Role of angiotensin II in treatment of refractory distributive shock. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 16. siječanj 2019.;76(2):101–7.
19. Eyraud D, Mouren S, Teugels K, Bertrand M, Coriat P. Treating anesthesia-induced hypotension by angiotensin II in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg*. veljača 1998.;86(2):259–63.
20. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, i ostali. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 03. kolovoz 2017.;377(5):419–30.
21. Busse LW, Wang XS, Chalikonda DM, Finkel KW, Khanna AK, Szerlip HM, i ostali. Clinical Experience With IV Angiotensin II Administration: A Systematic Review of Safety. *Crit Care Med*. kolovoz 2017.;45(8):1285–94.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 05.12.1999. godine u Zagrebu u kojemu sam i odrasla.

2014.godine završava Osnovnu školu Rudeš nakon koje upisujem X. gimnaziju „Ivan Supek“ u Zagrebu. Gimnaziju završavam 2018. godine s odličnim uspjehom. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja bila sam na više natjecanja iz fizike i matematike.

2018. godine upisujem studiji medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Odlično se služim engleskim i španjolskim jezikom, a aktivno učim korejski jezik i pohađam tečaj hrvatskog znakovnog jezika.