

Perioperativna hipotenzija

Đureković, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:613933>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ

Ivan Đureković
PERIOPERATIVNA HIPOTENZIJA
Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na katedri Zavoda za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli u KBC Sestre Milosrdnice pod vodstvom dr. sc. Tomislava Radočaja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023.

ZAHVALE

Ovim putem želio bih se zahvaliti mentoru dr. sc. Tomislavu Radočaju na strpljenju, podršci i konstruktivnim savjetima koji su uvelike doprinijeli pisanju i oblikovanju ovog znanstvenog rada.

Zahvaljujem se Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i svim profesorima i stručnjacima čije mi je preneseno znanje uvelike olakšalo snalaženje tijekom razrađivanja problematike znanstvenog rada.

Također, želim izraziti najdublju zahvalnost svojoj obitelji i bližnjima koji su mi bili snažna podrška u najtežim trenucima. Vaš zaradni optimizam i razumijevanje bili su mi iznimno važni te vam na tome najtoplije hvala.

S najljubaznijim pozdravima,

Ivan Đureković

Popis skraćenica i akronima korištenih u pisanju rada

APE – angiotenzin-pretvarajući enzim

AR – angiotenzinski receptor

ASA – *American Society of Anesthesiologists*

BIS – bispektralni indeks

CVK – centralni venski kateter

CVP – *central venous pressure*

DT – dijastolički tlak

EKG - elektrokardiogram

EtCO₂ – *end-tidal CO₂*

HPI – *hypotension prediction index*

JGA – jukstaglomerularni aparat

KPA – kateterizacija plućne arterije

KT – krvni tlak

MAP – *mean arterial pressure*

MODS – *multi-organ dysfunction syndrome*

MOFS – *multi-organ failure syndrome*

PAWP – *pulmonary artery wedge pressure*

PCD – *postoperative cognitive deficit*

PEEP – *positive end-expiratory pressure*

PH – perioperativna hipotenzija

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SIRS – *systemic inflammatory response syndrome*

SMV – srčani minutni volumen

ST – sistolički tlak

TEE – trans-ezofagealni ehokardiogram

TP – tlak pulsa

UPO – ukupni periferni otpor

Contents

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1 DEFINICIJA I ZNAČAJ HIPOTENZIJE..... | 1 |
| 1.2 CILJ PREGLEDNOG RADA | 1 |
| 2. FIZIOLOGIJA KRVNOG TLAKA..... | 3 |
| 2.1. KRVNI TLAK..... | 3 |
| 2.2 MEHANIZMI REGULACIJE KRVNOG TLAKA..... | 6 |
| 2.2.1 AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV I BARORECEPTORI..... | 7 |
| 2.2.2 SUSTAV RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON | 9 |
| 2.2.3 DRUGI ČIMBENICI REGULACIJE KRVNOG TLAKA..... | 10 |
| 3. DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA I INCIDENCIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE | 11 |
| 3.1 DEFINICIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE..... | 11 |
| 3.2 KLASIFIKACIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE..... | 12 |
| 3.3 INCIDENCIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE | 13 |
| 4. ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE..... | 14 |
| 4.1 ČIMBENICI VEZANI UZ ANESTEZIJU | 15 |
| 4.2 KIRURŠKI ČIMBENICI..... | 16 |
| 4.3 KARAKTERISTIKE PACIJENTA..... | 17 |
| 4.4. OSTALI ČIMBENICI | 18 |
| 5. POSLJEDICE PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE | 19 |
| 5.1 ORGANSKA DISFUNKCIJA I ISHEMIJA | 19 |
| 5.2 UTJECAJ NA ISHOD KIRURŠKOG LIJEČENJA..... | 20 |
| 5.3 POVEZNICE S POSTOPERATIVNIM KOMPLIKACIJAMA | 21 |
| 5.4. DUGOROČNI UČINCI PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE..... | 21 |
| 6. MONITORIRANJE KRVNOG TLAKA..... | 22 |
| 6.1 INDIRECTNE METODE PERIOPERATIVNOG MONITORIRANJA HEMODINAMSKOG STATUSA | 23 |
| 6.2 DIREKTNE NEINVAZIVNE METODE MONITORIRANJA KRVNOG TLAKA..... | 25 |
| 6.3 DIREKTNE INVAZIVNE METODE MONITORIRANJA KRVNOG TLAKA | 25 |
| 6.4. “ZLATNI STANDARDI” HEMODINAMSKOG MONITORIRANJA: ŠTO NAM GOVORE PODATCI? | 27 |
| 7. PREVENCIJA I ZBRINJAVANJE PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE..... | 29 |
| 7.1 PREDIKTIVNI MODEL HIPOTENZIJE | 29 |
| 7.2 PREOPERATIVNA PROCJENA PACIJENTA | 30 |

| | |
|---|----|
| 7.3 ZBRINJAVANJE PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE | 30 |
| 7.3.1 INDIVIDUALIZIRANA PRIMJENA ANESTETIKA | 33 |
| 7.3.2 VAZOAKTIVNA I INOTROPNA POTPORA..... | 34 |
| 7.3.3 PRIMJENA INTRAVENSKIH TEKUĆINA | 36 |
| 8. ZAKLJUČAK..... | 39 |
| 9. LITERATURA | 40 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 48 |

SAŽETAK

PERIOPERATIVNA HIPOTENZIJA

Perioperativna hipotenzija (PH) oblik je hipotenzije povezan s anesteziološkom i kirurškom intervencijom, a očituje se smanjenjem srednjeg arterijskog tlaka (eng. *mean arterial pressure*, MAP) u periodu od zaprimanja pacijenta u bolnicu do njegova otpuštanja. U tom smislu razlikujemo preoperativnu, intraoperativnu i postoperativnu hipotenziju.

PH je relativno česta komplikacija tijekom kirurškog zahvata. Javlja se zbog smanjene kardiovaskularne funkcije u kardioloških bolesnika, intraoperativnog krvarenja, anafilaksije, a djelomično i zbog kardiodepresivnog učinka anestetika u anesteziološkom postupku. PH može dovesti do ozbiljnih komplikacija u pacijenta te negativno utjecati na stope morbiditeta i mortaliteta u postoperativnom periodu. Svrha ovog rada je razmotriti incidenciju i etiologiju PH, razne pristupe njezina zbrinjavanja te dati uvid u dijagnostiku navedenog stanja. Također je bitno osvrnuti se i na potencijalni rizik nastajanja komplikacija u određenoj populaciji pacijenata, koje niz posljedica poput dužeg boravka u bolnici, povećane stope intrahospitalnih infekcija, većeg financijskog opterećenja zdravstvenog sustava te povećane stope mortaliteta. Nadalje, bit će ukratko spomenuti i modeli ranog uočavanja i prevencije PH u intraoperativnom procesu.

SUMMARY

PERIOPERATIVE HYPOTENSION

Perioperative hypotension (PH) is a form of hypotension associated with the surgical and anesthesiological intervention and is characterized by a decrease in mean arterial pressure in the perioperative period. In that sense, PH can be further subdivided into preoperative, intraoperative and postoperative hypotension.

PH is a relatively common complication during surgical procedures. It is caused by decreased cardiovascular competence in patients with cardiovascular disease, intraoperative blood loss, anaphylaxis, and, partly, as a consequence of cardiodepressive anesthetic drugs during anesthetic procedures. PH can lead to serious complications and negatively affect the morbidity and mortality rate in the postoperative period. The purpose of this thesis is to consider the incidence, etiology, different approaches to managing PH and to give insight into the diagnostic process of this condition. Furthermore, it is important to reflect on the potential risks of postoperative complications in certain patient populations which could lead to prolonged hospital stay, increased rate of intrahospital postoperative infections, greater financial burden on the healthcare system and increased rate of mortality. Intraoperative PH early-detection and prevention models will also be briefly mentioned.

1. UVOD

1.1 DEFINICIJA I ZNAČAJ HIPOTENZIJE

Hipotenzija je sinonim za smanjenu vrijednost krvnog tlaka ispod graničnih fizioloških vrijednosti. Iako ne postoji općeprihvaćen prag vrijednosti krvnog tlaka hipotenzije zbog varijabilnosti krvnog tlaka unutar populacije pacijenata, vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka ispod 90mmHg i vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka ispod 60mmHg tretiraju se kao hipotenzija. Nizak krvni tlak relativno je benigno stanje koje nerijetko biva neprepoznato iz razloga što su pacijenti većinu vremena asimptomatski. Glavni rizik hipotenzije je nemogućnost postizanja adekvatnog perfuzijskog tlaka kako bi se vitalnim organima osigurao dotok oksigenirane krvi i hranjivih tvari. Novonastala hipoperfuzija ima utjecaj na ishod liječenja, stopu oporavka i kvalitetu života pacijenta. Hipotenzija može biti apsolutna ako vrijednost sistoličkog krvnog tlaka iznosi manje od 90mmHg ili ako vrijednost srednjeg arterijskog tlaka iznosi manje od 65mmHg. Hipotenzija može biti relativna ako vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka iznosi manje od 40mmHg. Ortostatska hipotenzija definira se kao pad vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka za 20mmHg ili više te pad vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka za 10mmHg ili više pri promjeni položaja pacijenta iz ležećeg u stojeći. Za razliku od benigne hipotenzije, ona može biti i signifikantna. U tom slučaju, pacijent je ovisan o terapiji niskog tlaka kako bi se osigurala primjeren perfuzija tkiva. U stanjima akutne hemodinamske dekompenzacije, šok je životno ugrožavajuće stanje koje je potrebno pravovremeno liječiti (1).

1.2 CILJ PREGLEDNOG RADA

Cilj ovog preglednog rada jest komentirati složenost etioloških faktora i fizioloških procesa koji rezultiraju perioperativnom hipotenzijom te ukazati na značaj dijagnostičkog i terapijskog protokola zdravstvenih ustanova kako bi se spriječile negativne posljedice PH, uzimajući u obzir dosadašnju literaturu i *evidence-based* materijale. Cilj zdravstvenih ustanova korištenje je međunarodnih smjernica za liječenje PH te korištenje dosadašnjih vlastitih podataka o ishodu

bolesti kako bi se stvorio terapijski proces prilagođen svakome pacijentu, tzv. *patient-oriented approach*.

Individualizirani pristup pacijentu trebao bi se sastojati od naprednog intraoperativnog monitoriranja vrijednosti krvnog tlaka i laboratorijskih biomarkera hipoperfuzije (laktat, manjak baza, metabolička acidoza), ispravnog odabira anestezioloških tehnika i optimalne nadomjesne terapije tekućinama. Također, važan parametar je i farmakološka intervencija u slučaju epizode PH, koja se primjenjuje s ciljem stabilizacije vrijednosti krvnog tlaka i pacijenta, ali i zbog protektivnog učinka na ishod tretirane bolesti. Lijekovi koji se primjenjuju u tu svrhu su vazopresori, inotropi, intravenske tekućine te kortikosteroidi. Ovisno o etiologiji PH, potrebno je koristiti lijekove različitih skupina. Vazopresori izravno djeluju na mišićnu stijenku krvnih žila i izazivaju vazokonstrikciju te dovode do porasta ukupnog perifernog otpora. Korisni su u zbrinjavanju hipotenzije u stanjima šoka (noradrenalin, adrenalin, fenilefrin, vazopresin). Inotropni lijekovi koriste se u slučaju hipotenzije ili šoka kardiogene etiologije. To su kardioselektivni lijekovi (dobutamin i milrinon) koji na srčani mišić djeluju pozitivno inotropno, tj. povećavaju snagu mišićne kontrakcije i učinkovitost rada srca, pozitivno kronotropno, tj. povećavaju frekvenciju rada srca te pozitivno luzitropno, tj. omogućuju relaksaciju miokarda tijekom dijastole i posljedičnu koronarnu reperfuziju i postizanje učinkovite ejeckijske frakcije. Intravenska nadoknada tekućine važna je stavka u zbrinjavanju hipotenzije. U slučajevima adrenalne insuficijencije i refrakternog septičkog šoka, mogu se primijeniti kortikosteroidi poput hidrokortizona ili fludrokortizona s ciljem smanjivanja sistemskog upalnog odgovora i podupiranja funkcije nadbubrežne žlijezde.

2. FIZIOLOGIJA KRVNOG TLAKA

2.1. KRVNI TLAK

Krvni tlak je, uz puls, tjelesnu temperaturu i frekvenciju disanja, jedan od četiri vitalna parametra čije se vrijednosti tijekom perioperativnog monitoriranja pacijenta rutinski bilježe te služe kao pouzdan pokazatelj pravilnog funkcioniranja organizma i primjerene kardiovaskularne funkcije. Fiziološka vrijednost krvnog tlaka pokazatelj je adekvatne hemodinamike. Vrijednost krvnog tlaka izražava se u milimetrima žive (mmHg) ili u kilopaskalima (kPa). Određena odstupanja izvan referentnog raspona vrijednosti krvnog tlaka mogu uzrokovati niz hemodinamski nepoželjnih posljedica, kao što su tkivna hipoperfuzija, hipoksija, hiperkapnija, energetska defecit miokarda, poremećaj acidobaznog statusa te oštećenje ciljnih organa osjetljivih na smanjeni krvni protok, ponajprije bubrega, srca i mozga (2,3). Pacijenti s kardiovaskularnim bolestima su rizična skupina bolesnika zbog smanjene sposobnosti kardiovaskularne kompenzacije u slučaju perioperativnog pada krvnog tlaka.

Arterijski tlak je rezultat sile koju intravaskularni volumen (krv) vrši na stijenke krvnih žila (arterija), a izravno je ovisan o sposobnosti miokarda da izbacuje krv u arterije (dvije fizikalne veličine bitne za ocjenjivanje funkcije miokarda jesu kontraktilitet i ejekcijska frakcija), o elasticitetu stijenke arterija te o brzini protoka krvi kroz lumen krvnih žila. Drugim riječima, arterijski tlak funkcija je prethodno navedenih parametara.

Sistolički tlak (ST) je maksimalan pritisak na stijenke arterija tijekom srčanog ciklusa i posljedica je kontrakcije lijevog ventrikula. Ovisan je o udarnom volumenu (UV), frekvenciji srčanog rada, ukupnom perifernom otporu (UPO) te o popustljivosti stijenke aorte i ostalih arterija blizu srca. Dijastolički tlak (DT) najmanji je pritisak na stijenke arterija tijekom srčanog ciklusa. DT je uvjetovan UPO-om, popustljivošću stijenke krvnih žila, trajanjem dijastole te trajanjem srčanog ciklusa (4).

Srednji arterijski tlak (eng. *mean arterial pressure*, MAP) prosječna je vrijednost arterijskog tlaka tijekom jednog srčanog ciklusa. MAP je definiran srčanim minutnim volumenom i UPO-om, ali je i pod snažnim utjecajem renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) te autonomnog živčanog sustava. Intraoperativno, anesteziološki pripravci i ostali čimbenici povezani s kirurškim zahvatom znatno mijenjaju prethodno navedene parametre (uporaba anestetika koji smanjuju vaskularni tonus, intraoperativni gubitci krvi) te na taj način utječu na MAP (5).

Tlak pulsa (TP) je razlika između sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Čimbenici koji uvjetuju tu vrijednost su elasticitet krvnih žila, postojeće volumno opterećenje aorte i velikih arterija, frekvencija srčanog rada, omjer vremena sistole i dijastole te UPO (6).

Vrijednosti MAP i TP rezultat su više složenih čimbenika koji su promjenjivi i u stalnom međuodnosu. Učinkovitost vazoaktivnih lijekova primijenjenih u svrhu tretiranja epizoda hipotenzije nije moguće lako predvidjeti.

Učinkovitost srca kao pumpe temeljena je na **Frank-Starlingovu zakonu**. Taj zakon stavlja sljedeće parametre u proporcionalni odnos: venski povrat krvi u srce, tj. *preload*, kontraktilitet miokarda te ukupni periferni otpor, tj. *afterload*. Što je veći povrat venske krvi u desno srce, to je veći volumen krvi koji tijekom dijastole utječe u lijevi ventrikul te dolazi do širenja njegove stijenke. Što je učinkovitija faza punjenja srčanog mišića krvlju, to će učinkovitost srca kao pumpe biti veća. Mišićna vlakna miokarda (sarkomere) se u fazi dijastole pod volumnim opterećenjem produljuju te dolazi do preklapanja aktinskih i miozinskih vlakana sarkomere. Kao posljedica tog preklapanja koje je proporcionalno količini volumena u fazi dijastole, lijevi je ventrikul tijekom sistole sposoban proizvesti veću silu mišićne kontrakcije (kontraktilitet) i ostvariti veću ejekcijsku frakciju te veći minutni volumen zbog povećane napetosti u mišićnim vlaknima, tj. većeg elasticiteta. Povećana napetost u sarkomeri posljedica je preklapanja aktinskih i miozinskih vlakana. Druga važna sastavnica fiziologije krvnog tlaka je elasticitet krvnih žila. Endotel krvnih žila omeđen je uzdužnim i poprečnim slojem glatkih mišićnih vlakana koji su pod utjecajem simpatičke komponente autonomnog živčanog sustava, lokalnih medijatora tonusa krvnih žila (vodikovi ioni, dušikov oksid) te promjene u koncentraciji iona kalcija u krvi. Pod normalnim okolnostima, stijenka krvnih žila je primjereno mobilna, no u stanjima vaskularne degeneracije,

kalcifikacije te aterosklerotskih promjena ta stijenka postaje kruta i ne može odgovarati na promjenu intravaskularnog volumena konstrikcijom ili relaksacijom. *Afterload* je sinonim za ukupni periferni otpor (UPO) krvožilnog sustava protoku krvi, a definiran je **Poiseuilleovim zakonom** (slika 1.). Poiseuilleov zakon tvrdi da je UPO proporcionalan viskoznosti krvi i duljini krvne žile, a obrnuto proporcionalan četvrtoj potenciji radijusa krvne žile. Iz tog zakona uočavamo važnost vazodilatacije u smanjivanju ukupnog perifernog otpora te vazokonstrikcije u njegovu povišenju. Time je također objašnjen princip hemodinamike na razini arterija, arteriola sve do kapilarne mreže, gdje je protok krvi najsporiji, omogućavajući na taj način difuziju kisika i hranjivih tvari iz krvi, ali i apsorpciju otpadnih tvari iz staničnog međuprostora u krvotok. Ukupna površina presjeka lumena kapilarne mreže mnogo je veća od površine presjeka lumena samih arterija te je time objašnjen, na prvi pogled kontraintuitivan, efekt protjecanja krvi kroz kapilare (7).

| | |
|--------|------------------|
| Q | Flow rate |
| P | Pressure |
| r | Radius |
| η | Fluid viscosity |
| l | Length of tubing |

$$Q = \frac{\pi P r^4}{8 \eta l}$$

Slika 1. Jason Hager, MD, Cedars-Sinai Medical Center, Debnath Chatterjee, MD, FAAP, Children Hospital Colorado. Venous Access and Poiseuille Law [slika s interneta]. 16.3.2023.

Posljedni put pristupljeno 20.6.2023. Dostupno na <https://www.openanesthesia.org/keywords/venous-access-and-poiseuille-law/>

Osnova regulacije krvnog tlaka (KT) temelji se na promjenama u vrijednosti srčanog minutnog volumena (SMV), ukupnog perifernog otpora (UPO) te intravaskularnog volumena (1).

$$KT = SMV \times UPO \quad ; \quad SMV = UV \times f$$

Iz gornje jednadžbe vidljivo je da je krvni tlak proporcionalan navedenim čimbenicima. SMV se može prikazati kao umnožak udarnog volumena srca i frekvencije srčanog rada. Udarni volumen srca ovisi o trima važnim komponentama: o *preloadu*, o kontraktilitetu te o *afterloadu*. Povećan *preload* je vrlo često posljedica hipervolemije i povećane simpatičke aktivnosti koji uvećavaju krajnji dijastolički volumen krvi u ventrikulu te na taj način osigurava dovoljno veliku vrijednost SMV-a kako ne bi došlo do kongestije u venskom sustavu prije utoka krvi u desni atrij. Kontraktilitet miokarda, osim što je ovisan o volumenu krvi u lijevom ventrikulu na kraju dijastole (**Frank-Starlingov zakon**), podložan je utjecaju hormona (gukagon, tiroksin), simpatičke komponente autonomnog živčanog sustava (endogeni katekolamini), koncentracija iona u krvi (natrij, kalij, kalcij) te inotropnih lijekova (digitalis, milrinon, dobutamin, dopamin).

2.2 MEHANIZMI REGULACIJE KRVNOG TLAKA

Svrha autoregulacije tlaka je osigurati adekvatnu tkivnu perfuziju. Krvni tlak ima svoj fiziološki raspon unutar kojega se protok krvi kroz tkiva ne mijenja, što upućuje na zaključak da protok krvi kroz tkiva nije ovisan samo o krvnom tlaku (8). Za održavanje konstantnog protoka unatoč oscilacijama vrijednosti krvnog tlaka zaslužna su sljedeći mehanizmi: autonomni živčani sustav, baroreceptorski refleks (miogeni mehanizam), renin-angiotenzin-aldosteron sustav, metabolički mehanizam i mehanizam vazodilatacije uvjetovane protokom (6).

Autoregulacija tlaka rezultat je istovremenog međudjelovanja homeostatskih kaskada. Vrijednost krvnog tlaka se pomoću navedenih mehanizama i stalne izmjene parasimpatičke i simpatičke komponente autonomnog živčanog sustava (kardio-stimulativni i kardio-inhibitorni centri) drži unutar fizioloških vrijednosti.

Iz svega navedenoga zaključujemo da je, u perioperativnom smislu održavanja fiziološke vrijednosti krvnog tlaka, bitan status hidracije pacijenta, njegova srčana rezerva te patologija krvnih žila i srčanih zalistaka, tj. prisutnost vaskularne degeneracije (ateroskleroza) i sklerotično-degenerativnih procesa srčanih zalistaka koji onemogućuju porast ejectiveske frakcije iznad određene vrijednosti. Patologija krvnih žila manifestira se i kao njihov smanjen elasticitet, što izravno utječe na vrijednost UPO-a. Otpor protoku krvi ovisan je, između ostalog, o centralnoj regulaciji tonusa krvnih žila, tj. o centralnoj vazogenoj komponenti regulacije tlaka (6).

Poznavanje fiziologije i regulacije krvnog tlaka služi kao snažan temelj u rješavanju problematike PH jer pojednostavljuje shvaćanje i uočavanje disregulacije navedenih mehanizama u patofiziologiji PH kao i u liječenju iste.

2.2.1 AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV I BARORECEPTORI

Neuro-hormonalni mehanizam ostvaruje se djelovanjem parasimpatičkih i simpatičkih živčanih vlakana na srce i krvne žile i lučenjem neurotransmitera adrenalina, noradrenalina i acetilkolina u sinaptičku pukotinu, ali i pomoću hormonskih glasnika poput RAAS sustava, ntProBNP i katekolamina.

Baroreceptorima inducirana vazokonstrikcija okosnica je miogenog mehanizma regulacije tlaka. Baroreceptori su nakupine specijaliziranih stanica smještenih u stijenci krvnih žila u karotidnom sinusu i luku aorte koje su osjetljive na mehaničko istežanje. Također ih nalazimo u atrijima, ventrikulima i plućnoj vaskulaturi. Smješteni su i u bubrežnom korteksu, gdje zajedno s mezangijskim stanicama čine jukstaglomerularni aparat (JGA).

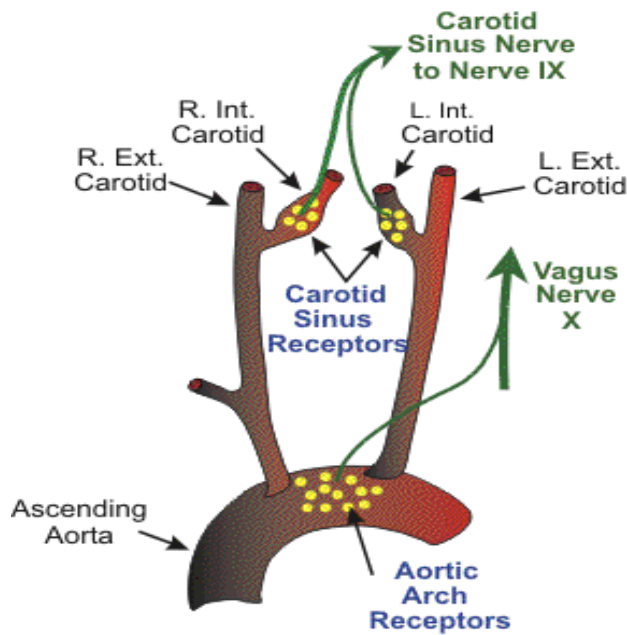


Figure 1. Location and innervation of arterial baroreceptors.

Slika 2. Klabunde R, MD, Cardiovascular Physiology Concepts. Location and innervation of arterial baroreceptors [slika s interneta]. 12.7.2022. Pristupljeno 20.6.2023. Dostupno na <https://cvphysiology.com/blood-pressure/bp012>

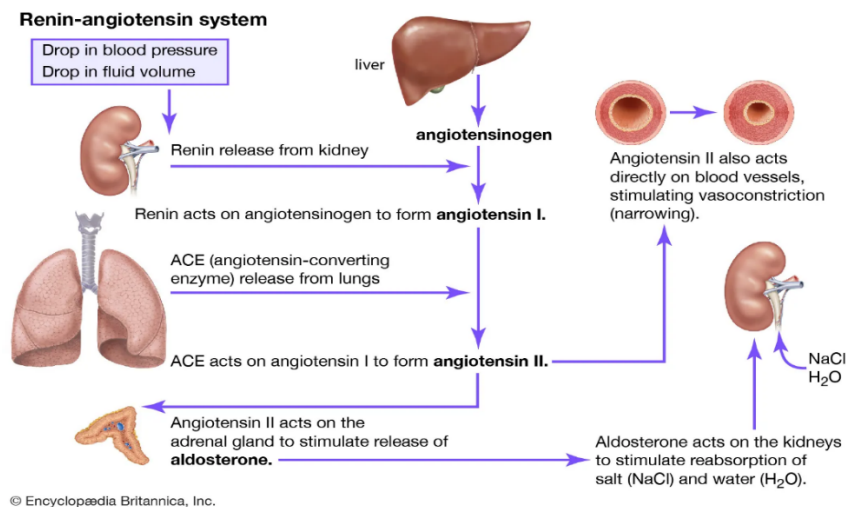
Funkcija baroreceptora je regulacija krvnog tlaka i održavanje homeostaze organizma. U slučaju pada krvnog tlaka, dolazi do smanjenja sile koju intravaskularni volumen vrši na baroreceptore. U slučaju niskih vrijednosti krvnog tlaka, baroreceptorski refleks aferentni je živčani podražaj kojim signal dolazi u središnji živčani sustav (moždano deblo) te aktivira simpatičku komponentu autonomnog živčanog sustava. Posljedično simpatičkoj stimulaciji kardiovaskularnog sustava, dolazi do tahikardije, povećane kontraktilnosti srčanog mišića te do periferne vazokonstrikcije. Rezultat tih mehanizama je povišenje vrijednosti krvnog tlaka, ukoliko je pacijent sposoban kompenzirati epizodu hipotenzije.

U slučaju povišenih vrijednosti krvnog tlaka, baroreceptori djeluju na kardiovaskularni centar moždanog debla na način da pozitivno moduliraju prevlast parasimpatičkog živčanog sustava, a inhibiraju tonus simpatikusa. Rezultat tih mehanizama je periferna vazodilatacija te bradikardija koji rezultiraju smanjenjem vrijednosti krvnog tlaka (6,7,9).

2.2.2 SUSTAV RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON

Sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) hormonalna je kaskada zaslužna za regulaciju krvnog tlaka (slika 3.). Renin je enzim koji se luči iz stanica JGA u bubrežnom korteksu kao posljedica usporenog bubrežnog protoka kroz zonu *macule densae*, sastavnice JGA. Zbog povećane osmolarnosti krvi koja nastaje zbog usporenog protoka krvi i povećane resorpcije slobodne tekućine u distalnim zavijenim kanalićima bubrega, JGA luči renin kao odgovor na smanjeni cirkulirajući volumen. Njegova funkcija je pretvorba angiotenzinogena u angiotenzin I. Angiotenzinogen je peptid koji luči jetra, a prekursor je angiotenzina I koji nastaje enzimatskom reakcijom između renina i angiotenzinogena.

Angiotenzin-pretvarajući-enzim (APE) luči se u plućima te pretvara angiotenzin I u angiotenzin II. Produkt enzimatske reakcije, angiotenzin II, potentan je vazokonstriktor koji svoj učinak ostvaruje aktivacijom angiotenzinskih receptora (AR) na glatkom mišićju krvnih žila. Djeluje tako što povećava UPO te stimulira nadbubrežnu žlijezdu na proizvodnju aldosterona, mineralokortikoida koji povećava apsorpciju natrija i tekućine u bubrežima. Na taj način dolazi do proširenja intravaskularnog volumena te porasta vrijednosti krvnog tlaka (10).



Slika 3. Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "renin-angiotensin system" [slika s interneta]. *Encyclopedia Britannica*, 16.6.2023. [pristupljeno 20.6.2023]. Dostupno na <https://www.britannica.com/science/renin-angiotensin-system>.

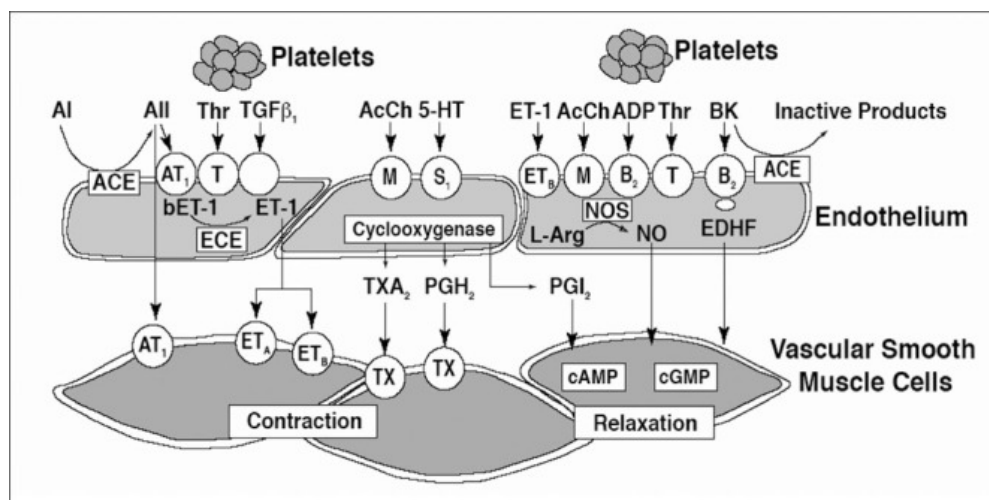
2.2.3 DRUGI ČIMBENICI REGULACIJE KRVNOG TLAKA

Osim autonomne i hormonske regulacije krvnog tlaka, važni su i sljedeći mehanizmi.

Izrazito metabolički aktivna tkiva jesu poprečno-prugasti mišići i srčana muskulatura, miokard. Perfuzija tih tkiva linearno je proporcionalna njihovim metaboličkim potrebama. U slučaju generalizirane vazokonstrikcije, lokalni medijatori regulacije tlaka u tim tkivima dostatni su za izazivanje vazodilatacije i povećanje perfuzije. Ti lokalni medijatori produkt su staničnog metabolizma, a u njih ubrajamo vodikove ione, ugljikov dioksid, adenozin i laktat.

Stijenka krvnih žila obložena je endotelnim stanicama koje imaju sposobnost sinteze i izlučivanja dušikovog oksida (NO). NO je potentan vazodilatator koji djeluje na smanjenje tonusa krvnih žila i na snižavanje vrijednosti krvnog tlaka (*slika 4.*) (11). Autoregulatorna funkcija žilnog endotela može biti poremećena ukoliko je prisutna patologija vaskularnog endotela u degenerativnim procesima krvnih žila (12).

Regulacijski mehanizmi na lokalnoj razini važni su za regulaciju krvnog protoka kroz organe i tkiva. Metabolički čimbenici poput povećane koncentracije vodikovih iona i ugljikova dioksida mogu rezultirati lokalnom vazodilatacijom (6).



Slika 4. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(12 Suppl 4):17-29. doi:10.1111/j.1524-6175.2006.06032.x

3. DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA I INCIDENCIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

3.1 DEFINICIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

Perioperativna hipotenzija (PH) pojam je koji se odnosi na pad vrijednosti krvnog tlaka tijekom perioperativnog vremenskog perioda, a obuhvaća tri faze: preoperativnu, intraoperativnu i postoperativnu. PH definirana je određenim fizikalnim veličinama izmjerenim jednokratno (sistolički tlak $< 90\text{mmHg}$ ili MAP $< 65\text{ mmHg}$ izmjeren barem jedanput) ili na temelju kumulativne vrijednosti kroz dulji vremenski period (MAP manji od 65 mmHg u periodu od 5 uzastopnih minuta) (13). U tom slučaju riječ je o apsolutnoj hipotenziji.

Kao drugi dijagnostički parametar može se koristiti prag srednjeg arterijskog tlaka (MAP $< 65\text{mmHg}$ ili pad vrijednosti MAP-a za više od 40% bazalne vrijednosti) (3). U tom slučaju riječ je o relativnoj hipotenziji. Bazalna vrijednost MAP-a također ne mora biti fiksna vrijednost, nego ovisi o vrsti operativnog zahvata, pacijentovoj fiziologiji te o kliničkom kontekstu. Ako se radi o mlađoj osobi, ona će moći tolerirati veći pad tlaka ispod bazalne vrijednosti.

Duljina trajanja epizode hipotenzije također je bitan čimbenik, kao i potreba za anesteziološkom intervencijom kako bi se vrijednost krvnog tlaka stabilizirala. Kriteriji za dijagnosticiranje PH nisu i ne mogu biti uniformni. Široka populacija pacijenata s različitom kliničkom slikom, komorbiditetima i metabolizmom lijekova rezultira različitim fiziološkim odgovorom na epizodu te različitom mogućnošću kompenzacije PH.

PH je klinički entitet koji u svojoj patofiziološkoj podlozi ima određen stupanj hipoperfuzije organa. Ovisno o duljini trajanja, opsežnosti hipotenzije te o značajkama pacijenta, perioperativna hipotenzija povezana je s nepoželjnim ishodima bolničkog liječenja poput povećanog rizika za disfunkciju i zatajenje organa, tromboze zbog staze krvi, ozljede miokarda, akutne bubrežne ozljede, akutne cerebralne ishemije i produženog vremena boravka na bolničkim odjelima (14). Sve to ukazuje i na značajan financijski aspekt promatranog fenomena.

Kliničko prepoznavanje perioperativne hipotenzije je važno zbog potencijalne tkivne hipoperfuzije te oštećenja vitalnih organa osjetljivih na promjene u vrijednosti arterijskog krvnog tlaka. Adekvatan izbor anesteziološke tehnike, lijekova te nadomjesna terapija tekućinom ključni su u tretiranju intraoperativnog pada tlaka, no u određenim situacijama upravo njihova primjena može biti razlog novonastale epizode hipotenzije (15). Novonastala tkivna hipoksija i hipoenergoza ovisni su o duljini trajanja hipoperfuzije posljedično PH, no nisu uvijek nužna posljedica iste. Razlog tome je sposobnost autoregulacije protoka na razini unutarnjih organa (16), ali do određenog trenutka nakon kojeg je hipoperfuzija neizbježna.

3.2 KLASIFIKACIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

U kliničkoj praksi postoji nekoliko klasifikacijskih modela prema kojima se rangira PH na temelju težine kliničke slike i trajanja epizode hipotenzije. Ti modeli su rezultat standardizacije populacije pacijenata koja je nužna kako bi se ubrzao postupak intervencije i komunikacija među zdravstvenim djelatnicima.

Uobičajena podjela hipotenzije na temelju klasifikacijskih modela je sljedeća:

- i) blaga, umjerena i teška hipotenzija: Klasifikacija epizode hipotenzije na temelju pada vrijednosti krvnog tlaka. Granične vrijednosti ispod kojih se promjena krvnog tlaka tretira kao epizoda hipotenzije razlikuju se među populacijama pacijenata, no u pravilu se one definiraju na temelju pacijentove bazalne vrijednosti krvnog tlaka ili, alternativno, na temelju standardiziranih vrijednosti krvnog tlaka (17).

- ii) prolazna, intermitentna i prolongirana hipotenzija: Klasifikacija uzima u obzir duljinu trajanja epizode hipotenzije. Prolazna hipotenzija podrazumijeva kratku, samoograničavajuću epizodu. Intermitentna hipotenzija je rekurentna, ali ne stalno prisutna epizoda hipotenzije. Prolongirana hipotenzija je stanje kontinuirane niske vrijednosti krvnog tlaka koje, ovisno o pacijentu i kliničkom kontekstu, ima različito značenje i posljedice.

- iii) epizode hipotenzije na temelju težine kliničke slike i stupnja potrebne intervencije: Fokus ove klasifikacije je svrstavanje uočene epizode PH u skupine ovisno o vrsti, intenzitetu i uspješnosti intervencije medicinskog tima. U pravilu, riječ je o hipotenziji koja odgovara ili ne odgovara na terapijski postupak te se na temelju tih informacija dobija uvid u hemodinamski status pacijenta.

3.3 INCIDENCIJA PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

Incidencija perioperativnog pada krvnog tlaka vrlo je varijabilna jer ovisi o mnogo čimbenika, uključujući vrstu operativnog zahvata, status pacijenta te dijagnostičke kriterije. Stopa PH se na temelju dosadašnje literature kreće u rasponu između 5 i 50% (14), a pojedine multicentrične retrospektivne studije navode da $MAP < 65\text{mmHg}$ biva zabilježen u 83% do 91,6% pacijenata tijekom zahtjevnijih kirurških zahvata. Trajanje zabilježene epizode PH u vremenu od jedne minute tijekom kirurških zahvata koji traju dulje od 180 minuta uočeno je u 88% pacijenata (18). Pad MAP-a ispod 65mmHg povezan je s većom stopom perioperativnog morbiditeta, a prosječno vrijeme trajanja epizode hipotenzije u kohorti pacijenata je 28,2 minute, što ukazuje na značajan teret koji ovo stanje predstavlja zdravstvenim djelatnicima.

Nadalje, intraoperativna hipotenzija česta je pojava od trenutka indukcije anestezije do početka operativnog zahvata te je definirana smanjenjem MAP-a za više od 40% ispod bazalne vrijednosti i $MAP < 70\text{mmHg}$ ili smanjenjem $MAP < 60\text{mmHg}$ (19). Incidencija postindukcijskog pada krvnog tlaka se, na temelju podataka Američkog Društva Anesteziologa (ASA), kreće od 7,7% u pacijenata s ASA I-II klasifikacijom do 12,6% u pacijenata s ASA III-IV klasifikacijom (20).

U pravilu, incidencija PH je veća tijekom operativnih zahvata u kardiokirurgiji i vaskularnoj kirurgiji u kojima se očekuje veći intraoperativni gubitak krvi koji uzrokuje intraoperativnu, ali i postoperativnu hemodinamsku nestabilnost.

4. ETIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

Perioperativna hipotenzija multifaktorijalno je stanje. Neki od čimbenika koji mogu rezultirati PH su anesteziološki i kirurški čimbenici te karakteristike pacijenta. Intraoperativno, potrebno je imati te čimbenike na umu kako bi se pospješilo uočavanje i zbrinjavanje novonastale epizode hipotenzije (5).

Multifaktorijalna etiologija perioperativne hipotenzije čini ju dijagnostičkim i terapijskim izazovom. Shvaćanje kliničkog značaja i patofiziologije etioloških čimbenika korak je bliže uspješnom liječenju PH. Fiziološke osobitosti pacijenta poput dobi, komorbiditeta (najčešće dijabetes i/ili hipertenzija) te stupnja kardiovaskularne rezerve mogu povećati vjerojatnost pojave epizode PH (21). Također, značajke kirurške intervencije u smislu odabrane tehnike izvođenja operativnog zahvata te same invazivnosti i potencijalnog intraoperativnog i postoperativnog krvarenja također mogu doprinijeti nastanku PH (22).

Rizični čimbenici za nastanak PH su starija životna dob, visoka ASA klasifikacija, muški spol, niže vrijednosti SAT prije indukcije u anesteziju, opća anestezija i izbor propofola kao indukcijskog agensa, kombinacija opće i regionalne anestezije, duljina trajanja operativnog zahvata te hitna indikacija za operativni zahvat (hemoragija, politrauma) (19,23). Nadalje, kronična uporaba antihipertenzivnih lijekova (inhibitori angiotenzin-pretvarajućeg enzima, beta-blokatori, blokatori angiotenzinskih receptora, alfa-2-agonisti) također je povezana s povećanim rizikom intraoperativne hipotenzije te s postoperativnim srčanim komplikacijama i mortalitetom (17,24,25).

PH je vrlo složeno stanje koje može biti uzrokovano nizom čimbenika. Izbor kirurških i anestezioloških tehnika, opće stanje pacijenta pri prijemu te njegova kardiovaskularna rezerva igraju veliku ulogu u predviđanju ishoda terapijskog postupka. Upravo zbog svoje kompleksnosti etioloških značajki i mehanizma nastanka, utjecaja na produljeno vrijeme oporavka i ekonomskog opterećenja na zdravstveni sustav, PH je važno pravovremeno uočiti i liječiti.

4.1 ČIMBENICI VEZANI UZ ANESTEZIJU

Anesteziološki tim neizostavan je dio kirurškog zahvata čija je zadaća pratiti vitalne parametre pacijenta. Održavanje hemodinamskog statusa postiže se pravilnom titracijom intravenskih pripravaka za nadoknadu tekućine, anestetika i opioda te se nastoje spriječiti nagle promjene krvnog tlaka. Anesteziološki čimbenici u etiologiji PH mogu biti sljedeći (26):

- i) izbor i doza anestetika: Određeni anesteziološki lijekovi poput propofola i, u manjoj mjeri, tiopentala mogu uzrokovati vazodilataciju i miokardijalnu depresiju što dovodi do smanjenja srčanog minutnog volumena i pada krvnog tlaka (27). Održavanje anestezije inhalacijskim anestheticima poput sevoflurana poželjno je zbog njihovog kardioprotektivnog učinka, no s povećanjem doze i oni mogu uzrokovati hemodinamsku nestabilnost (28). Doza i titracija anestetika treba biti individualizirana na temelju hemodinamskog statusa pacijenta.
- ii) regionalna anestezija: Spinalna i epiduralna anestezija mogu uzrokovati blokadu simpatičkog živčanog sustava te rezultirati gubitkom vaskularnog tonusa i smanjenjem venskog povrata krvi u srce. Novonastala hipotenzija tada je uzrokovana smanjenjem UPO-a. Hipotenzija je najčešća komplikacija spinalne anestezije te je uočena u čak trećine pacijenata (29). Neki od rizičnih čimbenika za pojavu hipotenzije tijekom primjene spinalne anestezije su starija životna dob, preoperativna vrijednost krvnog tlaka, razina aplikacije anestetika te kombinacija opće anestezije sa spinalnom (30).

- iii) intravenska nadoknada tekućine: Tijekom operativnog zahvata, intravenska primjena tekućine okosnica je održavanja stabilne vrijednosti krvnog tlaka. Nedovoljna primjena tekućine ili agresivno opterećenje volumenom može rezultirati promjenama vrijednosti krvnog tlaka. Hipovolemija se mora pažljivo pratiti te zbrinuti kako bi se osigurala primjerena perfuzija tkiva (31).

4.2 KIRURŠKI ČIMBENICI

Kirurški zahvat medicinski je postupak koji se provodi u svrhu dijagnostike i/ili zbrinjavanja određenog stanja, a sam po sebi je invazivne prirode. Invazivnost ovog postupka može izravno i neizravno utjecati na pojavu PH na sljedeće načine (22):

- i) trauma i kirurška manipulacija tkivima: Pretjerana trauma tkiva tijekom kirurškog zahvata može potaknuti proupalni odgovor tkiva koji rezultira oslobađanjem medijatora upale poput citokina i histamina. Ti medijatori, osim aktivacije imunskog sustava, uzrokuju i hipotenziju zbog vazodilatacijskih svojstava.
- ii) intraoperativni gubitak krvi: Značajan gubitak krvi uzrokuje hipovolemiju, a može dovesti i do hipovolemijskog šoka. Ovisno o količini izgubljene krvi, pravovremena nadoknada tekućine ili krvna transfuzija su imperativ.
- iii) položaj pacijenta: Određeni položaji pacijenta, poput Trendelenburga i položaja tijekom litotomije, mogu u hipotenzivnih pacijenata rezultirati smanjenjem venskog povrata krvi u srce i smanjenjem srčanog minutnog volumena te pogoršati već postojeću epizodu hipotenzije. Iako je u prošlosti bio korišten u zbrinjavanju pacijenata u šoku, Trendelenburg može uzrokovati negativne posljedice u hemodinamski dekompenziranih pacijenata jer dovodi do porasta intrakranijalnog tlaka, smanjenja plućnog volumena zbog potiskivanja dijafragme te do stimulacije baroreceptora čime se stvaraju prividno stanje adekvatnog hemodinamskog statusa te posljedična vazodilatacija (32). Sjedeći položaj povezan je s većom incidencijom

hipotenzije i većim rizikom cerebralne ishemije (33). Ležeći položaj pacijenta licem prema dolje (tzv. pronacijski položaj) dovodi do smanjenja venskog povrata krvi u srce zbog pritiska na donju šuplju venu te do otežanog rada lijevog ventrikula zbog povećanog intratorakalnog tlaka. Međutim, kao kompenzatorni mehanizam javlja se povećanje UPO-a koje održava MAP dovoljnim za tkivnu perfuziju (34).

4.3 KARAKTERISTIKE PACIJENTA

Karakteristike pacijenta i medicinska stanja mogu na različite načine uvjetovati njihov hemodinamski status i hemodinamsku stabilnost:

- i) bolest kardiovaskularnog sustava: Pacijenti koji boluju od hipertenzije, koronarne bolesti srca ili zatajenja srca nisu sposobni kompenzirati nagle i velike promjene krvnog tlaka te su skloni nastanku PH (14). Nadalje, pacijenti s već postojećom preoperativnom hemodinamskom nestabilnošću, pretili pacijenti i pacijenti koji su na temelju postojećeg kliničkog stanja klasificirani u ASA III i ASA IV skupinu također imaju povećan rizik perioperativnog pada krvnog tlaka (35).
- ii) dob i slabost: Pacijenti starije životne dobi zbog iscrpljenosti organizma i oslabljenih fizioloških mehanizama regulacije krvnog tlaka nisu sposobni postići adekvatan kardiovaskularni odgovor na tjelesni stres i nagle promjene krvnog tlaka te su podložni nastanku PH (15).
- iii) uporaba lijekova: Ponajprije se misli na beta-blokatore i ostale lijekove iz skupine antihipertenziva. Osim što ti lijekovi utječu na fiziološke mehanizme regulacije krvnog tlaka poput frekvencije rada srčanog mišića, tonusa krvnih žila i RAAS, mogu dovesti do neželjenih interakcija s anesteziološkim lijekovima koji su sami po sebi kardiodepresivni (17,24). Nadalje, velika je vjerojatnost da su pacijenti koji koriste

antihipertenzivne lijekove stariji, što uvećava rizik nastanka hipotenzije koju nisu u stanju kompenzirati.

- iv) neravnoteža tekućine i elektrolitski status: Preoperativna procjena hidracijskog statusa pacijenta preduvjet je za adekvatnu nadoknadu tekućine intraoperativno. Elektrolitni disbalans podrazumijeva neravnotežu serumskih koncentracija kalija, natrija, kalcija i magnezija. Hipokalijemija može uzrokovati srčane aritmije koje zbog neučinkovitog srčanog rada uzrokuju smanjeni srčani minutni volumen. Hiponatrijemija dovodi do cerebralnog edema i porasta intrakranijalnog tlaka te, posljedično, do poremećaja autoregulacije krvnog tlaka. Niska koncentracija kalcija u krvi povezana je sa smanjenom kontraktilnošću srca i smanjenjem UPO. Hipomagnezijemija dovodi do vazodilatacije te do smanjenja UPO (7). Važno je napomenuti da elektrolitna neravnoteža kao izolirani poremećaj rijetko dovodi do hipotenzije. Međutim, elektrolitni status bitan je u pacijenata koji su zbog bilo kojeg od prethodno navedenih čimbenika hipotenzivni.

4.4. OSTALI ČIMBENICI

Perioperativne promjene krvnog tlaka mogu biti uzrokovane i sljedećim modalitetima:

- i) mehanička ventilacija: Uporaba pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (eng. *positive end expiratory pressure*, PEEP) može smanjiti volumen krvi u torakalnoj šupljini i, posljedično, u srčanim komorama zbog porasta intratorakalnog tlaka koji otežava povrat venske krvi u srce. Time dolazi do smanjenja srčanog minutnog volumena (36). Mehanička ventilacija može rezultirati i povećanjem vaskularnog otpora u plućnim krvnim žilama te opteretiti desni ventrikul i dovesti do neučinkovitog krvnog protoka kroz srce.

- ii) anafilaksa, sepsa, anafilaktički i septički šok: Na podležeću anafilaktičku reakciju treba posumnjati u slučaju akutne manifestacije hipotenzije bez, naizgled, očitog uzroka (37). Potrebno je razmotriti alergijski karton pacijenta te se tijekom preoperativnog anesteziološkog pregleda osvrnuti na pacijentova prijašnja iskustva s anesteziološkim postupkom kako bi se izbjegla anafilaktička reakcija na anestetske pripravke. Septički šok je karakteriziran sistemskim upalnim odgovorom i generaliziranom vazodilatacijom koja dovodi do drastičnog pada krvnog tlaka. Nadoknada volumena, uporaba vazopresora, inotropa i empirijska antibiotska terapija su imperativ (38).

5. POSLJEDICE PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

Stanje tkivne hipoperfuzije uzrokovano PH može imati značajne posljedice na oporavak pacijenta i na ishod bolesti (21).

5.1 ORGANSKA DISFUNKCIJA I ISHEMIJA

Kontinuirana ili teška hipotenzija dovodi do nedovoljne krvne perfuzije tkiva i organa te uzrokuje organsku disfunkciju i ishemiju. Smanjena vrijednost krvnog tlaka onemogućava dovoljan dotok

kisikom i hranjivim tvarima bogate krvi u vitalne organe (mozak, srce, bubrezi, gastrointestinalni sustav). Novonastala hipoksijska hipoenergoza tkiva rezultira organskim oštećenjem i, kasnije, organskom disfunkcijom te se ovisno o zahvaćenom organu manifestira na razne načine (miokardijalna ishemija, cerebralna ishemija, akutna bubrežna ozljeda, mezenterijalna ishemija, usporeno cijeljenje rana). Ozbiljno stanje koje je posljedica generalizirane hipoperfuzije organizma jest sindrom multiorganskog oštećenja (eng. *multi-organ dysfunction syndrome*, MODS) i sindrom multiorganskog zatajenja (eng. *multi-organ failure syndrome*, MOFS). PH je također povezana s većom stopom kirurških infekcija zbog neprimjerenog odgovora imunološkog sustava na traumu i zbog usporenog cijeljenja rane koji je posljedica hipoksije tkiva, a zabilježene su i povećane stope kognitivnog propadanja (39) i postoperativnog delirija (40). Duljina trajanja epizode hipotenzije (MAP < 55mmHg) u pozitivnoj je korelaciji s rizikom organske disfunkcije i stupnjem ozljede organa. Prolongirane i neprepoznate epizode hipotenzije su povezane s povećanim rizikom od hipoksijske ozljede miokarda i akutne bubrežne ozljede (41).

5.2 UTJECAJ NA ISHOD KIRURŠKOG LIJEČENJA

PH povezana je s lošijim ishodom kirurškog liječenja. Hemodinamska nestabilnost i energetski deficit tkiva mogu remetiti sposobnost organizma za cijeljenje rana i popravak oštećenih struktura. Rezultat novonastalog deficita je usporeno cijeljenje kirurških rezova, povećan rizik za postoperativnu infekciju i usporen oporavak pacijenta (42). Nadalje, prolongirana hipotenzija dovodi i do produljenog vremena trajanja operativnog zahvata te povećava potrebu za nadoknadom tekućine i, ukoliko je potrebno, krvnih pripravaka. Također može rezultirati primjenom vazoaktivnih lijekova koji, iako potrebni za hemodinamsku stabilizaciju, imaju i štetne nuspojave poput proaritmogenog učinka na miokard, povećane potrošnje kisika tijekom srčanog rada, vazokonstrukcije koja može dovesti do organske disfunkcije, a mogu dovesti i do neželjenih interakcija među skupinama lijekova. Svi ti čimbenici negativno se odražavaju na stopu postoperativnog morbiditeta i mortaliteta.

5.3 POVEZNICE S POSTOPERATIVNIM KOMPLIKACIJAMA

Generalizirana hipoperfuzija organizma u sklopu PH povezana je s raznim postoperativnim komplikacijama. Zabilježena je pozitivna korelacija između intraoperativne hipotenzije i postoperativnih komplikacija poput miokardijalne ozljede (2), akutne bubrežne ozljede (3) i smrti (43). Organska hipoperfuzija može se štetno odraziti na organe osjetljive na hipoksiju te rezultirati neurološkim deficitom, gastrointestinalnim komplikacijama te usporenim odgovorom organizma na infekcije. U postoperativne komplikacije također spadaju sindrom sistemskog upalnog odgovora (eng. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), sepsu i septički šok te MODS i MOFS.

Pojava postoperativnih komplikacija ima negativan utjecaj na ishod liječenja jer produljuje vrijeme boravka pacijenta u bolnici, povećava troškove zdravstvenog sustava te uvelike smanjuje kvalitetu života pojedinca.

5.4. DUGOROČNI UČINCI PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

PH je, osim s postoperativnim komplikacijama, povezana i s egzacerbacijom već postojećih medicinskih stanja te ima snažan utjecaj na pacijentovo zdravlje i kvalitetu života. Kontinuirane i prolongirane epizode hipotenzije mogu dovesti do pogoršanja srčane patologije te dovesti do zatajenja srca i ishemije miokarda te akutne cerebralne ishemije. Oštećenje organskih sustava zbog hipoperfuzije može poprimiti kroničan tijek te izložiti pacijenta učestalijim posjetima liječniku i povećati vjerojatnost budućih medicinskih intervencija.

Nadalje, utjecaj PH na pojavu dugoročnog neurološkog deficita i postoperativne kognitivne disfunkcije (eng. *postoperative cognitive dysfunction*, PCD) područje je interesa istraživanja. Prolongirana intraoperativna hipoperfuzija moždanog tkiva može dovesti do kognitivnog deficita (39) i povećati rizik nastanka PCD. Posljedice toga su degradacija neuroloških funkcija poput pamćenja, pažnje i viših izvršnih funkcija.

6. MONITORIRANJE KRVNOG TLAKA

Ispravan izbor i uporaba tehnika monitoriranja krvnog tlaka može uvelike olakšati uočavanje i zbrinjavanje epizode PH:

- i) monitoriranje arterijskog tlaka: Invazivno mjerenje krvnog tlaka putem arterijske kanile pruža stalan uvid u pacijentov hemodinamski status. Rabi se tijekom opsežnih operativnih zahvata u kojima su očekivane veće oscilacije krvnog tlaka te u visokorizičnih pacijenata. Naime, koliko je uporaba ove tehnike korisna intraoperativno, na isti način njezino odsustvo povećava rizik da epizoda PH ne bude pravovremeno uočena.
- ii) neinvazivne metode monitoriranja krvnog tlaka: Intermitentno mjerenje krvnog tlaka putem oscilometrijske ili auskultatorne tehnike može biti dostatno u određenim slučajevima, no ne pruža stalan uvid u pacijentov hemodinamski status te se ne može koristiti za uočavanje naglih promjena krvnog tlaka ni za aproksimaciju vrijednosti MAP.
- iii) napredne metode monitoriranja krvnog tlaka: Pouzdanost ovih metoda leži u kontinuiranom mjerenju krvnog tlaka. Za tu svrhu može se koristiti mjerenje arterijskog krvnog tlaka arterijskom kaniplom ili mjerenje krvnog tlaka u venskom sustavu, o čemu će biti govora kasnije. Invazivne metode uključuju kontinuiranu analizu arterijskog tlaka te analizu pulsniha kontura, praćenje vrijednosti srčanog udarnog volumena te pobliže definiraju pacijentov hemodinamski status u danom trenutku. Parametri koji se ovim metodama mogu pratiti su i udarni volumen srca i UPO, a njihove vrijednosti aproksimirane su na temelju impedancijske kardiografije i analize pulsniha kontura korištenjem pulsne oscilometrije.

Kontinuirano mjerenje krvnog tlaka olakšava donošenje trenutačnih odluka o zbrinjavanju hemodinamski nestabilnog pacijenta. Uvid u parametre poput srčanog minutnog volumena, UPO

i kvalitete pulsa može uputiti zdravstvenog djelatnika na izbor određene nadomjesne tekućine, vazopresorne ili inotropne potpore koja je pacijentu u tome trenutku potrebna.

Prethodno spomenuti čimbenici etiologije PH vrlo su često isprepleteni, što čini dijagnostički proces i zbrinjavanje svojevrsnim izazovom. Preduvjet pomno isplanirane intervencije jest poznavanje tih čimbenika kako bi se pozitivno utjecalo na zbrinjavanje stanja i poboljšala perioperativna skrb.

Precizno i pravovremeno mjerenje vrijednosti krvnog tlaka daje uvid u hemodinamski status pacijenta. Valja imati na umu da vrijednost krvnog tlaka nije uvijek u korelacijskom odnosu s organskom perfuzijom iz razloga što je MAP prosječna veličina dobivena iz parametara sistoličkog i dijastoličkog tlaka, a te veličine su sklone fluktuaciji ovisno o fiziološkoj pozadini pacijenta i podležećoj patologiji te vrsti kirurškog zahvata i anesteziološke prakse (44).

Perioperativno monitoriranje hemodinamskog statusa može se vršiti uporabom raznih metoda. Razlikujemo indirektne i direktne metode. Indirektne metode daju uvid u vitalne parametre pacijenta te mogu upućivati na određene patofiziološke mehanizme u etiologiji hipotenzije, a direktne metode procjenjuju hemodinamski status pacijenta izravnim mjerenjem vrijednosti krvnog tlaka. Direktne metode dalje dijelimo na neinvazivne i na invazivne metode.

6.1 INDIREKTNE METODE PERIOPERATIVNOG MONITORIRANJA HEMODINAMSKOG STATUSA

Uvid u pacijentov hemodinamski status bitan je u intraoperativnom smislu, no metode mjerenja vrijednosti krvnog tlaka važne su i u preoperativnom te postoperativnom periodu ukoliko je pacijent hemodinamski nestabilan.

Metode koje se koriste za procjenu hemodinamskog statusa pacijenta tijekom operativnog zahvata su:

- i) elektrokardiografija (EKG): Kontinuirano monitoriranje srčane električne aktivnosti daje važne informacije poput srčane frekvencije i srčanog ritma, a iznimno je bitno jer na temelju odstupanja od fiziološkog EKG zapisa može ukazivati na podležeći ishemijski proces ili aritmiju koji mogu biti potencijalan uzrok hipotenzije.
- ii) pulsna oksimetrija: Metoda mjerenja saturacije krvi kisikom u perifernim tkivima omogućava pravovremeno uočavanje hipoksemije koja može biti posljedica generalizirane hipoperfuzije u sklopu PH.
- iii) monitoriranje parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida (CO₂) na kraju ekspirija (eng. *end-tidal CO₂*, EtCO₂): Kapnografija je neinvazivna metoda koja na temelju vrijednosti parcijalnog tlaka CO₂ daje uvid u ventilacijsku i perfuzijsku funkciju pluća. Odstupanje parcijalnog tlaka CO₂ izvan referentnih vrijednosti može biti posljedica smanjene ventilacije pluća i oslabljene srčane funkcije koja se negativno odražava na plućnu perfuziju.
- iv) monitoriranje tjelesne temperature: Stanje niskog krvnog tlaka može utjecati na vrijednost tjelesne temperature. Smanjen dotok krvi u kožu zbog centralizacije krvotoka onemogućuje prolazak krvi tkivima bliže površini tijela i posljedično hlađenje organizma.

6.2 DIREKTNE NEINVAZIVNE METODE MONITORIRANJA KRVNOG TLAKA

Ove metode koriste se u svrhu dobivanja informacija o vrijednosti krvnog tlaka po intermitentnom obrascu u perioperativnom periodu:

- i) automatska oscilometrija: Oscilometrijski uređaji za mjerenje krvnog tlaka koriste manžetu (eng. *cuff*) na napuhavanje oko ekstremiteta pacijenta. Pružaju uvid u vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka. Budući da mjere krvni tlak intermitentno, obično u intervalima od 2 do 5 minuta, manje su učinkoviti u detekciji akutnih promjena krvnog tlaka (45).
- ii) auskultatorna metoda: Korištenjem stetoskopa i manžete koja vrši opstrukciju dotoka krvi u ekstremitet te osluškivanjem Korotkoffljevih šumova nad promatranom krvnom žilom pri otpuštanju manžete dobiva se aproksimalna informacija o vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Ova metoda za svoju izvedbu zahtjeva iskusno osoblje kako bi izmjerene vrijednosti bile što pouzdanije (45).

6.3 DIREKTNE INVAZIVNE METODE MONITORIRANJA KRVNOG TLAKA

Korist invazivnih metoda monitoriranja krvnog tlaka leži u pružanju kontinuiranih informacija o pacijentovom hemodinamskom statusu. Ove metode su potrebne tijekom zahtjevnih operativnih zahvata te hemodinamske nestabilnosti u rizičnih pacijenata.

Kateterizacija arterija omogućava kontinuiran prikaz vrijednosti krvnog tlaka u stvarnom vremenu. Na taj način može se uočiti na koji način pacijent reagira na kiruršku traumu te na primjenu anestezioloških lijekova i intravensku nadoknadu tekućine.

U invazivne metode ubrajamo:

- i) arterijska kanila: Postavlja se palpacijom arterijskih pulzacija iznad ciljne arterije ili, alternativno, pod kontrolom ultrazvuka. Omogućava kontinuiran i precizan uvid u vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka, MAP te u tlak pulsa. Korisna je u detekciji akutnih promjena krvnog tlaka, stoga se koristi u slučajevima kad je ta promjena očekivana na temelju specifikacija kirurške intervencije i karakteristika pacijenta. Monitoriranje krvnog tlaka arterijskom kaniplom korisnije je od oscilometrijske metode jer je na taj način moguće detektirati dva puta više hipotenzivnih minuta te pravovremeno reagirati (46).

- ii) centralni venski kateter (CVK): Uvođenjem CVK u krvnu žilu mogu se izmjeriti vrijednosti centralnog venskog tlaka (eng. *central venous pressure*, CVP). Najčešće se uvodi u unutarnju jugularnu venu (*vena jugularis interna*), venu subklaviju (*vena subclavia*) te u femoralnu venu (*vena femoralis*). CVP odraz je volumnog statusa pacijenta te se koristi u procjeni srčanog *preload*-a i tlaka u desnom atriju. Osim intraoperativno, svoju primjenu pronalazi u jedinicama intenzivnog liječenja, tijekom postupka dijalize i plazmafereze, a koristi se i za brzu primjenu intravenske tekućine, lijekova te za korekciju acidobaznog statusa (47).

6.4. “ZLATNI STANDARDI” HEMODINAMSKOG MONITORIRANJA: ŠTO NAM GOVORE PODATCI?

Kateterizacija plućne arterije (KPA) smatra se zlatnim standardom monitoriranja i bilježenja vrijednosti *preload*-a, *afterload*-a, kontraktilnosti srca i tkivne oksigenacije. Međutim, zbog svoje invazivnosti i relativno visoke stope komplikacija, KPA nije prikladna za rutinsku upotrebu u većini slučajeva. KPA analizira parametre tlaka i protoka prije utoka krvi u sistemske cirkulaciju, tj. koristi tzv. desnostrane parametre kako bi evaluirala funkciju lijevog srca, tj. sistemske cirkulacije. Učinkovitost KPA kao metode monitoriranja krvnog tlaka u zbrinjavanju visokorizičnih pacijenata dosad je mnogo puta istraživana kako bi se utvrdio njezin učinak na klinički ishod bolesti. Opravdanje uporabe KPA, naime, nije jednostavno zbog konfliktnih rezultata kliničkih istraživanja, tj. uočenog poboljšanja, pogoršanja i odsustva učinka te tehnike na stopu morbiditeta i mortaliteta. Na temelju toga, rutinsko korištenje KPA nije nužno indicirano u visokorizičnih kirurških i nekirurških pacijenata (48,49).

CVP je široko korišten klinički parametar kojim se procjenjuje volumni status pacijenta i *preload*. Postavlja se pitanje zašto je to slučaj, budući da volumni status pacijenta i CVP nisu nužno korelirajuće vrijednosti. Na temelju te činjenice, pretpostavlja se da netočna procjena hemodinamskog statusa u kritično bolesnih pacijenata može smanjiti stopu preživljenja zbog izbora terapije na temelju zabilježenih vrijednosti CVP (50). Iako CVT služi kao parametar evaluacije lijevostrane funkcije srca (evaluacija volumena na kraju dijastole), ne može se koristiti kao prediktor reakcije srca na nadoknadu tekućine (terapija fluidima) (51). CVP je klinički parametar koji korelira samo s tlakom u desnom atriju te njegova rutinska upotreba u jedinicama intenzivnog liječenja, operacijskoj sali ili na hitnom odjelu zbog procjene volumnog statusa i *preloada* nije opravdana (52).

Transezofagealna ehokardiografija (TEE) slikovna je metoda koja se koristi ultrazvučnom tehnologijom u svrhu procjene hemodinamske funkcije. Pruža uvid u volumen srčanog protoka u jedinici vremena i u srčanu funkciju. Intraoperativno, za procjenu volumnog statusa može se koristiti transezofagealni prikaz područja lijevog ventrikula. Na taj način se trenutačno dobivaju

vrijednosti krajnjeg sistoličkog i krajnjeg dijastoličkog volumena lijevog ventrikula. Spomenuti parametri su korisni u procjeni preload-a te mogu utjecati na izbor terapije u optimizaciji hemodinamskog statusa pacijenta (53). U usporedbi s monitoriranjem uklještenog tlaka plućne arterije (eng. *Pulmonary artery wedge pressure*, PAWP), praćenje lijeve ventrikularne funkcije TEE-om točnije odražava *preload* lijevog ventrikula te bolje uočava promjene funkcije lijevog ventrikula povezane s akutnim gubitkom krvi (52). Iako vrlo korisna u intraoperativnoj procjeni hemodinamskog statusa, ova metoda zbog svoje invazivnosti te potrebe za skupom opremom nije praktična u postoperativnom periodu.

7. PREVENCIJA I ZBRINJAVANJE PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

Intraoperativna hipotenzija česta je pojava tijekom kirurškog zahvata. Vrijednost MAP < 65mmHg granična je vrijednost za predikciju miokardijalne i bubrežne ozljede (43). Zbog snažnog potencijala za oštećenje ciljnih organa poput bubrega, srca i mozga i pozitivne korelacije s 30-dnevnom stopom postoperativnog mortaliteta (3,54), strategije za rano uočavanje i prevenciju hipotenzivnih epizoda imaju velik značaj u anesteziološkoj praksi.

7.1 PREDIKTIVNI MODEL HIPOTENZIJE

Jedna od metoda za smanjenje incidencije perioperativne hipotenzije jest analiza arterijskog valnog oblika. Svrstava se u naprednu metodu hemodinamskog monitoriranja. Minimalno je invazivna metoda temeljena na kontinuiranom mjerenju vrijednosti krvnog tlaka iz koje se temeljem definiranih algoritama izračunavaju druge važne komponente hemodinamike: srčani minutni volumen, udarni volumen i njegove varijacije te UPO. Iako vrlo korisna tijekom izbora optimalne terapije hipotenzivne epizode, ne pruža mogućnost predikcije PH (55,56).

Prevenција PH pokazala se korisnom u smanjenju stope postoperativne organske disfunkcije, naglašujući važnost pravovremene intervencije (57). Učinci ranog uočavanja i prevencije PH na produljenje kvalitete života evidentni su. Iz tog razloga, na temelju već postojeće metode analize arterijskog valnog oblika, razvijen je novi dijagnostički model predikcije hipotenzije na temelju predefiniranih računalnih algoritama: indeks predviđanja hipotenzije (eng. *Hypotension Prediction Index*, HPI). HPI analizira fiziološke promjene arterijskog valnog oblika nad promatranom arterijom te pronalazi obrasce koji upućuju na nadolazeću epizodu hipotenzije. Na temelju obrađenih podataka, HPI ima sposobnost predvidjeti hipotenzivnu epizodu čak 15 minuta prije njezine pojave s osjetljivošću metode od 88% i specifičnošću od 87%. Time se zdravstvenim djelatnicima omogućuje priprema i pravovremena reakcija na epizodu hipotenzije (58,59).

7.2 PREOPERATIVNA PROCJENA PACIJENTA

Preoperativna procjena se temelji na identificiranju i zbrinjavanju rizičnih čimbenika vezanih uz pacijenta prije samog operativnog zahvata koji mogu dovesti do nastanka PH.

Oblik je kliničke istrage prije anesteziološkog postupka te je odgovornost anesteziologa. Ciljevi kvalitetne preoperativne evaluacije su smanjenje rizika povezanih s kirurškim i anesteziološkim postupkom, povećanje kvalitete perioperativne skrbi, vraćanje pacijenta na stanje adekvatne tjelesne funkcije i informiranje pacijenta o pojedinostima i rizicima anestezioloških postupaka te dobivanje informiranog pristanka (60). Preoperativna evaluacija sastoji se od detaljne anamneze, kliničkog statusa, procjene kardiovaskularne funkcije i laboratorijskih nalaza kojima se vrši procjena metaboličke funkcije jetre i bubrega. Laboratorijski testovi također uključuju nalaz kompletne krvne slike, koagulacijske parametre (PV, PPTV, INR), elektrolitski status, analizu urina te tipizaciju krvne grupe u slučaju potrebe za nadoknadom krvi.

Rizik postoperativne srčane smrti ili srčanih komplikacija uočen je u 6% pacijenata starijih od 40 godina koji su pristupili većem kirurškom zahvatu (61).

Na stopu postoperativnih komplikacija, osim čimbenika vezanih uz pacijenta i kirurških čimbenika, utječu i čimbenici vezani uz izbor anesteziološke tehnike (62). Stoga, informacije o pacijentovoj bolesti dobivene preoperativnom procjenom usmjeravaju anesteziologa na izbor primjerene tehnike. Klasifikacija Američkog Društva Anesteziologa (ASA status) je stratifikacijski model rizika za pacijente koji su izloženi anesteziološkom postupku, a temelji se na općem kliničkom dojmu i težini sistemskih bolesti pacijenta. Funkcija anesteziologa je izabrati odgovarajuću anesteziološku tehniku ili terapiju, a izbor je temeljen na vrsti operativnog zahvata, rizičnim čimbenicima za pacijenta te njegovim potrebama.

7.3 ZBRINJAVANJE PERIOPERATIVNE HIPOTENZIJE

Stopa intraoperativnog mortaliteta sto je puta manja danas nego početkom 20. stoljeća (63). Unatoč tome, postoperativni mortalitet i dalje je relativno česta pojava. Procijenjeno je da 2%

pacijenata koji su pristupili kirurškom zahvatu premine u periodu od 30 dana nakon kirurškog zahvata (64), a ukupna brojka postoperativnog smrtnog ishoda premašuje 4 milijuna godišnje (65). Većina postoperativnih smrtnih slučajeva može se povezati s postoperativnim komplikacijama poput miokardijalne ishemije i akutne bubrežne ozljede (64), a jedan od glavnih rizičnih čimbenika za manifestaciju navedenih komplikacija jest perioperativna hipotenzija (3,41). Prednost rizičnih čimbenika intraoperativnog i postoperativnog pada krvnog tlaka jest mogućnost njihove modifikacije, tj. intraoperativnog i postoperativnog zbrinjavanja, u usporedbi s ostalim rizičnim čimbenicima poput uznapredovale koronarne bolesti, starije životne dobi te ostalih komorbiditeta koji pozitivno koreliraju s većom stopom postoperativnog mortaliteta i morbiditeta (3,13). Prevencija i zbrinjavanje PH kompleksan su izazov anesteziološke prakse unatoč kontinuiranom hemodinamskom monitoriranju (66).

Cilj perioperativnog zbrinjavanja hipotenzije je pružiti dostatnu perfuziju vitalnim organima. Perfuzija organa ovisna je o gradijentu između ulaznih i izlaznih vrijednosti krvnog tlaka za odgovarajući organ. Ulazna vrijednost krvnog tlaka sinonim je za MAP, a izlazna vrijednost krvnog tlaka obično korelira s centralnim venskim tlakom ili s tlakom okoline organa na sam organ (intratorakalni, intraabdominalni, intrakranijalni) (13).

Iako su PH i ozljeda ciljnih organa posljedično hipoperfuziji u uzročno-posljedičnom odnosu, nedostaje podataka o tome koju vrijednost krvnog tlaka je potrebno održavati u pacijenata u perioperativnom razdoblju. Načelno, prag vrijednosti krvnog tlaka ispod kojih nastupa oštećenje organa iznose 60 do 70mmHg za vrijednost MAP te 90 do 100mmHg za vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (21). U određenoj populaciji pacijenata taj prag može biti i viši, što ukazuje na slabiju sposobnost kompenzacije hipoperfuzije. Nadalje, spomenuti prag se podiže u pacijenata u postoperativnom periodu zbog povećanog metabolizma organizma uslijed kirurške traume (67).

Kako bi se epizoda PH mogla zbrinuti, potrebno je definirati točan prag vrijednosti krvnog tlaka ispod kojeg je potrebno vršiti medicinsku intervenciju, a to nije jednostavno iz razloga što je autoregulacija krvnog tlaka ovisna o nizu složenih mehanizama, a fiziološka vrijednost krvnog tlaka izrazito varira unutar populacije pacijenata (45). Ta problematika posebno dolazi do izražaja u pacijenata s kroničnom arterijskom hipertenzijom koji imaju manju toleranciju na

intraoperativni pad krvnog tlaka zbog prilagodbe autoregulatornih mehanizama na više vrijednosti krvnog tlaka (68).

Na učinkovitost individualiziranog pristupa pacijentu u zbrinjavanju PH te njegova utjecaja na smanjivanje stope organske disfunkcije ukazuje randomizirano kliničko istraživanje čiji je cilj bio usporediti dvije skupine pacijenata s indikacijom za veliki kirurški zahvat. Prvoj skupini pacijenata vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka održavane su intraoperativno kontinuiranom infuzijom noradrenalina unutar 10% njihove preoperativne vrijednosti, dok je intraoperativni pad sistoličkog krvnog tlaka u drugoj skupini pacijenata bio zbrinjavan bolusima efedrina tek nakon sniženja sistoličkog krvnog tlaka ispod 80mmHg ili 40% manje od njegove preoperativne vrijednosti. Sindrom sistemskog upalnog odgovora i organsko oštećenje uočeno je u 38% pacijenata prve skupine te u 52% pacijenata druge skupine. Stoga, može se zaključiti da individualizirani pristup zbrinjavanju PH ima protektivan učinak na sprječavanje postoperativnih komplikacija za razliku od standardiziranog pristupa zbrinjavanju PH (57). Da bi individualizirani pristup dobio na snazi, potrebno je za različite populacije pacijenata definirati fiziološku vrijednost krvnog tlaka na temelju više uzastopnih mjerenja, najučinkovitije na razini primarne zdravstvene zaštite (66).

U zbrinjavanju PH fokus treba biti usmjeren na podležeci patofiziološki mehanizam njezina nastanka, ukoliko ga se može pravovremeno otkriti. Mjere intervencije, dakle, mogu uključivati smanjivanje doze vazodilatatornih i kardiodepresivnih anestetika, liječenje vazodilatacije vazopresornim lijekovima, poticanje krvnog protoka inotropnim lijekovima, povećanje frekvencije srčanog rada primjenom atropina te liječenje intravaskularne volumne deplecije intravenskom nadoknadom kristaloidnih otopina, krvi i krvnih pripravaka. Učinkovitost određenih vazoaktivnih lijekova u liječenju PH još se mora ustanoviti te je teško dati jasan odgovor koja terapija je optimalna u liječenju hipotenzije i, u isto vrijeme, učinkovita u poboljšanju ishoda operativnog liječenja (21).

Standardni pristup zbrinjavanju PH sastoji se od reaktivne terapije, tj. primjene vazoaktivnih lijekova (vazopresora) ovisno o etiologiji nastanka PH i nadoknade kristaloidnih otopina. Izbor

optimalne vazoaktivne tvari u terapiji hipotenzije cilj je brojnih kliničkih studija. Zbrinjavanje hipotenzije također uključuje kontinuirano nadomještanje intravenskih kristaloida, metode predviđanja hipotenzije i izbjegavanje postizanja pretjerane dubine anestezije bispektralnim indeksom (BIS).

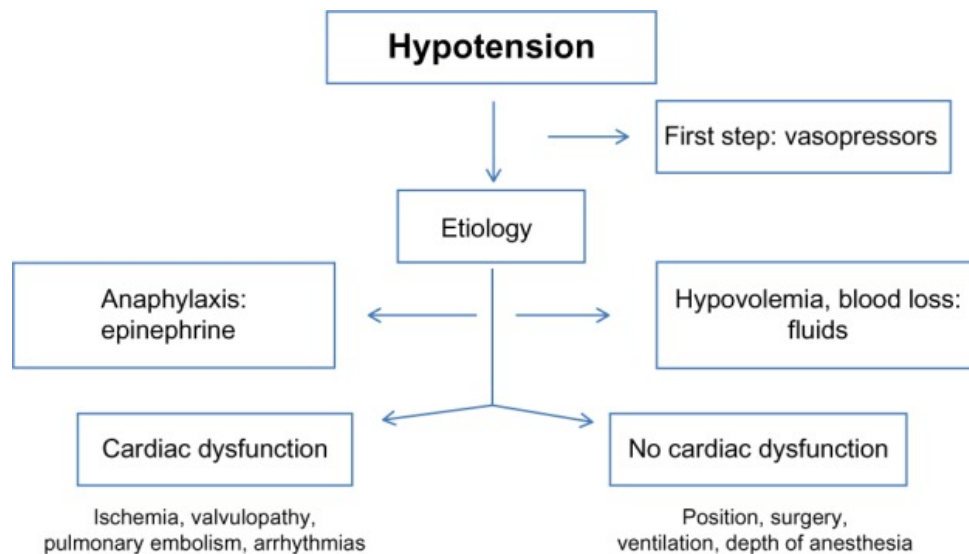
7.3.1 INDIVIDUALIZIRANA PRIMJENA ANESTETIKA

Pažljiva titracija anestetika važna je za suzbijanje ijtrogenih hipotenzivnih epizoda, pogotovo u starijoj populaciji te u pacijenata sa sepsom (38). U tom pogledu važno je monitoriranje dubine anestezije BIS-om. BIS monitoriranje utvrđuje dubinu anestezije. Stanja duboke hipnoze su povezane s povećanim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom. Kontroliranje dubine anestezije, stoga, ograničava hipotenzivni učinak anestetskih pripravaka. Također treba uzeti u obzir da osjetljivost na anesteziološke lijekove može varirati unutar populacije pacijenata pa je moguće da čak i niske doze anestetika mogu uzrokovati niske vrijednosti BIS i MAP (69).

Sprječavanje epizoda PH tijekom primjene spinalne anestezije temelji se na smanjenju doze lokalnog anestetika, a to se postiže dodavanjem opioidnih analgetika (70). Osim dodavanja opioida, smanjenje incidencije PH tijekom spinalne anestezije postiže se kombinacijom primjene hiperbaričnog bupivakaina i optimizacijom položaja pacijenta tijekom kirurškog zahvata, tj. primjenom lateralnog položaja pacijenta (71). U pravilu, spinalna anestezija rjeđe dovodi do epizode hipotenzije u usporedbi s općom anestezijom i uporabom inhalacijskih anestetika kao sevofluran i propofola (72), a važna je tijekom operativnih zahvata nad starijom populacijom pacijenata jer se postiže veća stabilnost i manje fluktuacije krvnog tlaka (73). Titracija doza lokalnih anestetika tijekom spinalne anestezije može smanjiti stopu pojave hipotenzivnih epizoda, a u tom smislu kontinuirana spinalna anestezija učinkovitija je nego primjena lokalnog anestetika jednokratno (74). Razlog tome je mogućnost inkrementalnog doziranja lokalnog anestetika te sigurnost njegove primjene u pacijenata sa srčanom patologijom (75). Međutim, primjena niskih doza lokalnog anestetika može rezultirati smanjenom učinkovitošću anestezije te stvoriti potrebu za općom anestezijom (76).

7.3.2 VAZOAKTIVNA I INOTROPNA POTPORA

Održavanje normovolemije ključno je za sprječavanje nastanka PH. Intraoperativno, normovolemija održava se trima fiziološkim mehanizmima: tonusom simpatičkom živčanog suatava, RAAS-om te vazopresinom (77). Po nastanku PH, prva linija terapije je intravenska primjena vazopresornih lijekova i smanjivanje dubine anestezije kako bi se trajanje epizode PH ograničilo (slika 5.)



Slika 5. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Geeraerts T. Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integr Blood Press Control.* 2014;7:49-59. Published 2014 Sep 12. doi:10.2147/IBPC.S45292

Da bi se ishod terapije hipotenzije optimizirao, potrebno je razmotriti etiološke čimbenike nastanka epizode PH kao što su: učinak anestetika, hipovolemija, položaj pacijenta, kirurška tehnika, srčana etiologija, anafilaksija te učinak mehaničke ventilacije. Tijekom i neposredno nakon indukcije u anesteziju, pad krvnog tlaka je najčešće povezan s novonastalim smanjenjem tonusa krvnih žila i započinjanjem mehaničke ventilacije. Intraoperativno, etiologija PH najčešće obuhvaća

hipovolemiju posljedično hemoragiji ili sekvestraciji tekućine u treći prostor zbog propusnosti krvnih žila tijekom anafilaksije (reakcija na anestetike), uporabu visokih doza anestetika koji uzrokuju vazoplegiju te zatajenje srca (20).

Postizanje željenih vrijednosti krvnog tlaka ostvaruje se uporabom vazoaktivnih lijekova kratkog djelovanja. U anesteziološkoj praksi rabe se efedrin, fenilefrin, adrenalin te noradrenalin (20).

Efedrin je prva linija terapije intraoperativne hipotenzije tijekom opće anestezije. Prema mehanizmu djelovanja, efedrin je indirektni agonist alfa i beta adrenergičkih receptora, a fenilefrin je direktni agonist alfa adrenergičkih receptora. Sigurnosni profil ovih lijekova omogućava njihovu uporabu u obstetriciji za sprječavanje epizoda hipotenzije tijekom spinalne anestezije s vrlo snažnim protektivnim učinkom (78). Efedrin ima pozitivan kronotropni učinak na srčani mišić te je korisniji u održavanju adekvatnog SMV-a, dok fenilefrin djelovanjem na alfa-receptore uzrokuje povećanje UPO (20).

Noradrenalin je kratkodjelujući direktni alfa-1 agonist adrenergičkih receptora. Koristi se u kontinuiranoj infuziji za stabilizaciju krvnog tlaka ukoliko je prva linija terapije hipotenzije neuspješna (efedrin, fenilefrin). Također je terapija izbora u liječenju šoka (79). Adrenalin djeluje na alfa i beta adrenergičke receptore te se primjenjuje u zbrinjavanju intraoperativnog anafilaktičkog šoka (80).

Terlipresin je dugodjelujući sintetički analog vazopresina koji djeluje na V1 receptore na endotelu krvnih žila i uzrokuje vazokonstrikciju. Učinkovit je u zbrinjavanju refraktorne hipotenzije u pacijenata na kroničnoj terapiji inhibitorima RAAS-a te ne dovodi do smanjenja funkcije lijevog ventrikula (81). Terlipresin je jednako učinkovit kao noradrenalin u zbrinjavanju PH tijekom opće anestezije ukoliko prva linija terapije nije učinkovita. Farmakodinamski, terlipresin ima brži nastup djelovanja i dulje poluvrijeme života u usporedbi s noradrenalinom (82).

7.3.3 PRIMJENA INTRAVENSKIH TEKUĆINA

Pravovremena i indicirana perioperativna primjena nadomjesne tekućine važna je u zbrinjavanju hipotenzije jer se njome postiže poboljšanje cirkulatorne funkcije te se sprječavaju štetni učinci hipoperfuzije vitalnih organa. Principi nadomještanja tekućine mijenjali su tijekom povijesti od agresivne terapije tekućinama prema više restriktivnim režimima sa svrhom smanjenja perioperativnih komplikacija i poboljšanja kliničkog ishoda. Cilj terapije nadomjesnom tekućinom je osigurati stabilnu vrijednost krvnog tlaka, no nerijetko je to komplicirano postići jer restriktivna terapija tekućinama u čak 25-28% pacijenata ne rezultira dovoljnom perfuzijom (83). Učinkovitost restriktivnog režima dovodi se u pitanje jer njegova primjena tijekom velikih kirurških zahvata u abdominalnoj kirurgiji biva popraćena povećanim rizikom za postoperativne komplikacije i produljeno vrijeme boravka u bolnici (84). Međutim, postoje dokazi o tome da restriktivna primjena tekućina tijekom elektivnih abdominalnih kirurških zahvata dovodi do poboljšanja kliničkog ishoda za razliku od liberalne terapije tekućinom (85). Na temelju heterogenosti raznih studija koje proučavaju efikasnost određenog terapijskog režima, dolazi se do zaključka da je održavanje intravaskularne ravnoteže tekućine preduvjet za bolji postoperativni ishod, za razliku od restriktivnog režima. Intravaskularna ravnoteža tekućine ima veliku varijabilnost među pojedincima te je potrebno individualizirati količinu nadomjesnog volumena kako bi se osigurala optimalna vrijednost krvnog tka (53).

Iako su standardizirane formule za računanje potrebne količine nadomjesnog volumena u širokoj uporabi, one su rezultat ekstrapolacije rezultata istraživanja na pedijatrijskoj populaciji te se temelje na kalorijskoj potrošnji, a ne na vrsti pacijenta ili operativnog zahvata (86). Ideja nadoknađivanja tekućine u pacijenata koji u preoperativnom periodu nisu imali nikakav unos tekućine dovodi se u pitanje nakon što je uočeno da intravaskularni volumen ostaje stabilan u zdravih pacijenata čak 10 sati nakon uskraćivanja tekućine preoperativno, ukoliko nisu prisutni dodatni gubitci tekućine druge etiologije (87). Također, vrlo je teško procijeniti, tj. kvantificirati gubitak tekućine u treći prostor te zaključiti potrebnu količinu nadomjesne tekućine (88). Na temelju manjka konkretnih podataka, javlja se potreba da se perioperativna nadomjesna terapija tekućinom optimizira i prilagodi kontekstu pacijenta i vrste zahvata.

Intraoperativna primjena tekućine na temelju analize varijacija udarnog volumena pacijenta koristan je alat za titraciju intravenske tekućine. Postavljanjem arterijske kanile s FloTrac/Vigileo senzorom anesteziološkom timu je omogućen kontinuiran uvid u udarni volumen i varijacije udarnog volumena pacijenta. Prednost titracije tekućine prema analizi varijacija udarnog volumena je sprječavanje volumnog opterećenja pacijenta. Pokazalo se da je održavanje varijacije udarnog volumena u rasponu 10-13% koristan način održavanja hemodinamske stabilnosti i diureze u intraoperativnom periodu (89).

Izbor vrste intravenske tekućine (kristaloidne i koloidne otopine) za optimalnu nadoknadu tekućine u kirurških pacijenata i dalje je područje brojnih debata. Kristaloidne otopine su najčešće korištena vrsta otopina u perioperativnom periodu jer su cjenovno pristupačne i široko dostupne (90). Unatoč tome, kristaloidi u relativno kratko vremenskom periodu napuštaju intravaskularni prostor te ne pružaju veliku hemodinamsku potporu. Također, mogu se akumulirati u tkivima poput pluća i područja kirurškog reza te tako utjecati na pojavu edema i produljenje vremena oporavka (88,91). Suprotno tome, koloidne otopine dulje se zadržavaju u intravaskularnom prostoru i na taj način osiguravaju hemodinamsku stabilnost (92). Glavni nositelj koloidno osmotskog tlaka u krvi je albumin pa je logično da je izvorna koloidna otopina korištena u svrhu nadoknade tekućine upravo otopina humanog albumina (93). Međutim, albumin je vrlo skup i njegove zalihe su nerijetko vrlo ograničene. Iz tog razloga su koloidne otopine šećera trenutno najčešće korištene koloidne otopine (94). Dostupne koloidne otopine uključuju otopinu dekstrana, albumina (5% i 25%) i hidroksi-etil-škroba (6%).

Problem usporedbe kristaloida i koloida na postoperativni morbiditet i mortalitet proizlazi iz činjenice da se volumne potrebe obiju skupina tekućina razlikuju zbog različitog vremena zadržavanja u intravaskularnom prostoru. Rezultati meta-analize osam kliničkih istraživanja pokazali su da su kristaloidne otopine učinkovitije u smanjenju stope mortaliteta u pacijenata s politraumom (12,3% veća stopa preživljenja), dok su koloidne otopine učinkovitije u smanjenju stope mortaliteta u pacijenata bez politraume (7,8% veća stopa preživljenja) (95). Primjena koloidnih otopina u pacijenata s povećanom kapilarnom propusnošću neučinkovita je zbog

difuzije nositelja koloidno-osmotskog tlaka plazme u intersticij, dok se u pacijenata s cjelovitom kapilarnom membranom uporaba koloida pokazala korisnom. Nadalje, istraživanje utjecaja vrste otopine na bubrežnu funkciju pokazalo je da povećan koloidno-osmotski tlak češće rezultira renalnom disfunkcijom u kirurških pacijenata (96), a uporaba kristaloida dovela je do bolje bubrežne funkcije u pacijenata s traumom i u tretiranju šoka (97,98).

Konkretan odgovor na pitanje „Koju vrstu otopina koristiti kako bi se maksimalizirao pozitivan učinak terapije tekućinom?“ ne postoji. U kliničkom prosuđivanju mogu pomoći podatci o naravi samog stanja koje se zbrinjava, podatci o pacijentu i njegovim komorbiditetima, vrsta i trajanje operativnog zahvata te izbor anestetskih pripravaka, ali i adekvatna funkcija autoregulatornih mehanizama hemodinamike.

8. ZAKLJUČAK

Perioperativna hipotenzija je relativno često, multifaktorijalno stanje karakterizirano sistemskom hipoperfuzijom te je rizik oštećenja vitalnih organa u proporcionalnom odnosu s duljinom trajanja hipotenzivne epizode. Etiološki čimbenici važni za nastanak PH mogu biti kirurške i anesteziološke prirode, ali mogu biti i blisko povezani s pacijentovom patologijom te drugim modalitetima poput mehaničke ventilacije ili podležeće anafilaksije/sepse. PH znatno utječe na stopu postoperativnih komplikacija i perioperativni mortalitet, a može dovesti i do dugoročnih posljedica u pacijenta te na taj način znatno narušavati kvalitetu života pojedinca zbog potencijalnih budućih medicinskih intervencija i povećanog financijskog opterećenja zdravstvenog sustava. Hemodinamsko monitoriranje ključno je za rano uočavanje i sprječavanje PH. Prevencija PH može se postići kvalitetnom preoperativnom procjenom pacijenta, optimizacijom anestetskog režima, izborom anesteziološke tehnike, nadomjesnom terapijom tekućinama te uporabom vazopresora i inotropa.

Zbog odsustva uniformne definicije PH i točno definiranih pragova krvnog tlaka u dijagnostici PH te zbog različite reakcije pacijenata na hipotenzivne epizode, PH je klinički entitet koji zahtjeva individualiziran pristup temeljen na karakteristikama pacijenta.

9. LITERATURA

1. Sharma S, Hashmi MF, Bhattacharya PT. Hypotension. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 22. studeni 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499961/>
2. Sessler DI, Khanna AK. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Med.* lipanj 2018.;44(6):811–22.
3. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, i ostali. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* siječanj 2017.;126(1):47–65.
4. Pugsley MK, Tabrizchi R. The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2000.;44(2):333–40.
5. Guarracino F, Bertini P. Perioperative hypotension: causes and remedies. *J Anesth Analg Crit Care.* 14. travanj 2022.;2(1):17.
6. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care Lond Engl.* 11. listopad 2018.;22(1):257.
7. John E. Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 13. izd. London, England: W B Saunders; 2015.
8. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res.* studeni 1986.;59(5):483–95.
9. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertens Dallas Tex* 1979. listopad 2009.;54(4):690–7.
10. Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin–angiotensin system. *Exp Cell Res.* 15. svibanj 2012.;318(9):1049–56.
11. Dampney RAL. Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* rujanj 2015.;309(5):R429–443.
12. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 30. prosinac 1993.;329(27):2002–12.
13. Saugel B, Sessler DI. Perioperative Blood Pressure Management. *Anesthesiology.* 01. veljača 2021.;134(2):250–61.
14. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature

definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. kolovoz 2007.;107(2):213–20.

15. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, i ostali. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. kolovoz 2015.;123(2):307–19.
16. Meng L, Wang Y, Zhang L, McDonagh DL. Heterogeneity and Variability in Pressure Autoregulation of Organ Blood Flow: Lessons Learned Over 100+ Years. *Crit Care Med*. ožujak 2019.;47(3):436–48.
17. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, i ostali. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort. *Anesthesiology*. siječanj 2017.;126(1):16–27.
18. Shah NJ, Mentz G, Kheterpal S. The incidence of intraoperative hypotension in moderate to high risk patients undergoing non-cardiac surgery: A retrospective multicenter observational analysis. *J Clin Anesth*. studeni 2020.;66:109961.
19. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, i ostali. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. rujan 2005.;101(3):622–8.
20. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Geeraerts T. Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integr Blood Press Control*. 12. rujan 2014.;7:49–59.
21. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, i ostali. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. svibanj 2019.;122(5):563–74.
22. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KGM, i ostali. Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. prosinac 2009.;111(6):1217–26.
23. Taffé P, Sicard N, Pittet V, Pichard S, Burnand B, ADS study group. The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. rujan 2009.;53(8):995–1005.
24. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, i ostali. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 17. travanj 2014.;370(16):1504–13.
25. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, i ostali. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 31. svibanj 2008.;371(9627):1839–47.

26. Hartmann B, Junger A, Klasen J, Benson M, Jost A, Banzhaf A, i ostali. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg. lipanj* 2002.;94(6):1521–9, table of contents.
27. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, i ostali. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg. listopad* 1993.;77(4 Suppl):S21-29.
28. Ebert TJ, Perez F, Uhrich TD, Deshur MA. Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading. *Anesthesiology. svibanj* 1998.;88(5):1227–32.
29. Tarkkila PJ, Kaukinen S. Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth.* 1991.;16(2):101–6.
30. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology. lipanj* 1992.;76(6):906–16.
31. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoefl A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care Lond Engl.* 15. kolovoz 2011.;15(4):R197.
32. Shamma A, Clark AP. Trendelenburg positioning to treat acute hypotension: helpful or harmful? *Clin Nurse Spec CNS.* 2007.;21(4):181–7.
33. Trentman TL, Fassett SL, Thomas JK, Noble BN, Renfree KJ, Hatstrup SJ. More hypotension in patients taking antihypertensives preoperatively during shoulder surgery in the beach chair position. *Can J Anaesth J Can Anesth. studeni* 2011.;58(11):993–1000.
34. Yokoyama M, Ueda W, Hirakawa M, Yamamoto H. Hemodynamic effect of the prone position during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand. studeni* 1991.;35(8):741–4.
35. Saklad M. GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. *Anesthesiology.* 01. svibanj 1941.;2(3):281–4.
36. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson RS, Lowenstein E, Laver MB. Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology. siječanj* 1975.;42(1):45–55.
37. Monnin M, Lonjaret L, Fourcade O, Geeraerts T. [Immediate hypersensitivity to cisatracurium. Value of skin tests]. *Ann Fr Anesth Reanim. listopad* 2012.;31(10):824–5.
38. Eissa D, Carton EG, Buggy DJ. Anaesthetic management of patients with severe sepsis. *Br J Anaesth. prosinac* 2010.;105(6):734–43.
39. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA, Quest DO, McCormick PC, Connolly ES, i ostali. Neurocognitive performance in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology. veljača* 2009.;110(2):254–61.

40. Wang NY, Hirao A, Sieber F. Association between intraoperative blood pressure and postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *PloS One*. 2015.;10(4):e0123892.
41. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, i ostali. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. rujanj 2013.;119(3):507–15.
42. Yilmaz HO, Babazade R, Leung S, Zimmerman NM, Makarova N, Saasouh W, i ostali. Postoperative Hypotension and Surgical Site Infections After Colorectal Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg*. studeni 2018.;127(5):1129.
43. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. srpanj 2015.;123(1):79–91.
44. Meng L. Heterogeneous impact of hypotension on organ perfusion and outcomes: a narrative review. *BJA Br J Anaesth*. prosinac 2021.;127(6):845–61.
45. Saugel B, Dueck R, Wagner JY. Measurement of blood pressure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. prosinac 2014.;28(4):309–22.
46. Naylor AJ, Sessler DI, Maheshwari K, Khanna AK, Yang D, Mascha EJ, i ostali. Arterial Catheters for Early Detection and Treatment of Hypotension During Major Noncardiac Surgery: A Randomized Trial. *Anesth Analg*. studeni 2020.;131(5):1540–50.
47. Shah P, Louis MA. Physiology, Central Venous Pressure. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 25. svibanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519493/>
48. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, i ostali. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 02. siječanj 2003.;348(1):5–14.
49. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, i ostali. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 06. kolovoz 2005.;366(9484):472–7.
50. Baek SM, Makabali GG, Bryan-Brown CW, Kusek JM, Shoemaker WC. Plasma expansion in surgical patients with high central venous pressure (CVP); the relationship of blood volume to hematocrit, CVP, pulmonary wedge pressure, and cardiorespiratory changes. *Surgery*. rujanj 1975.;78(3):304–15.
51. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, i ostali. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. ožujak 2004.;32(3):691–9.

52. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, Aukburg SJ, Berlin JA. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology*. kolovoz 1994.;81(2):376–87.
53. Gutierrez MC, Moore PG, Liu H. Goal-directed therapy in intraoperative fluid and hemodynamic management. *J Biomed Res*. rujan 2013.;27(5):357–65.
54. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth*. 01. listopad 2018.;121(4):706–21.
55. Grundmann CD, Wischermann JM, Fassbender P, Bischoff P, Frey UH. Hemodynamic monitoring with Hypotension Prediction Index versus arterial waveform analysis alone and incidence of perioperative hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021.;65(10):1404–12.
56. Kouz K, Scheeren TWL, de Backer D, Saugel B. Pulse Wave Analysis to Estimate Cardiac Output. *Anesthesiology*. 01. siječanj 2021.;134(1):119–26.
57. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, i ostali. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10. listopad 2017.;318(14):1346–57.
58. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, i ostali. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology*. 01. listopad 2018.;129(4):663–74.
59. Davies SJ, Vistisen ST, Jian Z, Hatib F, Scheeren TWL. Ability of an Arterial Waveform Analysis–Derived Hypotension Prediction Index to Predict Future Hypotensive Events in Surgical Patients. *Anesth Analg*. veljača 2020.;130(2):352.
60. Roizen MF. More preoperative assessment by physicians and less by laboratory tests. *N Engl J Med*. 20. siječanj 2000.;342(3):204–5.
61. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, i ostali. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 20. listopad 1977.;297(16):845–50.
62. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB. Does anesthesia contribute to operative mortality? *JAMA*. 18. studeni 1988.;260(19):2859–63.
63. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology*. travanj 2009.;110(4):759–65.
64. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Spence J, LeManach Y, Chan MT, Wang CY, Sigamani A, i ostali. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 29. srpanj 2019.;191(30):E830–7.

65. Nepogodiev D, Martin J, Biccard B, Makupe A, Bhangu A, National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global burden of postoperative death. *Lancet Lond Engl.* 02. veljača 2019.;393(10170):401.
66. Ackland GL, Brudney CS, Cecconi M, Ince C, Irwin MG, Lacey J, i ostali. Perioperative Quality Initiative consensus statement on the physiology of arterial blood pressure control in perioperative medicine. *Br J Anaesth.* svibanj 2019.;122(5):542–51.
67. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, i ostali. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology.* ožujak 1995.;82(3):662–73.
68. Stapelfeldt WH, Yuan H, Dryden JK, Strehl KE, Cywinski JB, Ehrenfeld JM, i ostali. The SLUScore: A Novel Method for Detecting Hazardous Hypotension in Adult Patients Undergoing Noncardiac Surgical Procedures. *Anesth Analg.* travanj 2017.;124(4):1135–52.
69. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, i ostali. Hospital stay and mortality are increased in patients having a „triple low“ of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* lipanj 2012.;116(6):1195–203.
70. Ben-David B, Frankel R, Arzumonov T, Marchevsky Y, Volpin G. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology.* siječanj 2000.;92(1):6–10.
71. Casati A, Fanelli G, Aldegheri G, Colnaghi E, Casaletti E, Cedrati V, i ostali. Frequency of hypotension during conventional or asymmetric hyperbaric spinal block. *Reg Anesth Pain Med.* 1999.;24(3):214–9.
72. Casati A, Aldegheri G, Vinciguerra E, Marsan A, Frascini G, Torri G. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* kolovoz 2003.;20(8):640–6.
73. Biboulet P, Jourdan A, Van Haevre V, Morau D, Bernard N, Bringuier S, i ostali. Hemodynamic profile of target-controlled spinal anesthesia compared with 2 target-controlled general anesthesia techniques in elderly patients with cardiac comorbidities. *Reg Anesth Pain Med.* 2012.;37(4):433–40.
74. Minville V, Fourcade O, Grousset D, Chassery C, Nguyen L, Asehnoune K, i ostali. Spinal anesthesia using single injection small-dose bupivacaine versus continuous catheter injection techniques for surgical repair of hip fracture in elderly patients. *Anesth Analg.* svibanj 2006.;102(5):1559–63.
75. Lonjaret L, Lairez O, Fourcade O, Minville V. [Continuous spinal anesthesia and pulmonary arterial hypertension]. *Ann Fr Anesth Reanim.* listopad 2012.;31(10):810–2.
76. Dobrydnjov I, Axelsson K, Thörn SE, Matthiesen P, Klockhoff H, Holmström B, i ostali. Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal

- herniorrhaphy: a randomized double-blinded study. *Anesth Analg.* svibanj 2003.;96(5):1496–503.
77. Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. *Anesth Analg.* studeni 1999.;89(5):1143–55.
 78. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth.* siječanj 2006.;96(1):95–9.
 79. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, i ostali. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 04. ožujak 2010.;362(9):779–89.
 80. Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyère M, Mertes PM. [Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* ožujak 2011.;30(3):312–22.
 81. Eyraud D, Brabant S, Nathalie D, Fléron MH, Gilles G, Bertrand M, i ostali. Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. *Anesth Analg.* svibanj 1999.;88(5):980–4.
 82. Boccara G, Ouattara A, Godet G, Dufresne E, Bertrand M, Riou B, i ostali. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology.* lipanj 2003.;98(6):1338–44.
 83. Wenkui Y, Ning L, Jianfeng G, Weiqin L, Shaoqiu T, Zhihui T, i ostali. Restricted perioperative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy. *Surgery.* travanj 2010.;147(4):542–52.
 84. Vermeulen H, Hofland J, Legemate DA, Ubbink DT. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. *Trials.* 07. srpanj 2009.;10:50.
 85. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, i ostali. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* studeni 2003.;238(5):641–8.
 86. Bailey AG, McNaull PP, Jooste E, Tuchman JB. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg.* 01. veljača 2010.;110(2):375–90.
 87. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Rehm M. Blood volume is normal after preoperative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand.* travanj 2008.;52(4):522–9.
 88. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* listopad 2008.;109(4):723–40.

89. Campbell IT, Baxter JN, Tweedie IE, Taylor GT, Keens SJ. IV fluids during surgery. *Br J Anaesth.* studeni 1990.;65(5):726–9.
90. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 26. rujan 2013.;369(13):1243–51.
91. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth.* srpanj 2012.;109(1):69–79.
92. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol.* 05. svibanj 1896.;19(4):312–26.
93. Finfer S. Reappraising the role of albumin for resuscitation. *Curr Opin Crit Care.* kolovoz 2013.;19(4):315–20.
94. Weiskopf RB. Hydroxyethyl starches: a tale of two contexts: the problem of knowledge. *Anesth Analg.* rujan 2014.;119(3):509–13.
95. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery.* siječanj 1989.;105(1):65–71.
96. Moran M, Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med.* 16. srpanj 1987.;317(3):150–3.
97. Siegel DC, Cochin A, Geocaris T, Moss GS. Effects of saline and colloid resuscitation on renal function. *Ann Surg.* siječanj 1973.;177(1):51.
98. Offenstadt G, Pinta P. Hemorrhagic shock. Resuscitation. 01. ožujak 1982.;10(1):1–11.

10. ŽIVOTOPIS

Ivan Đureković rođen je 20. prosinca 1997. godine u Milanu. Pohađao je Osnovnu školu Frana Galovića u Novom Zagrebu od 2004. do 2012. godine. Srednjoškolsko obrazovanje završio je u Petoj Gimnaziji u Zagrebu 2016. godine te iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu kao redovni student. Područja interesa su mu interna medicina i anesteziologija te njezina primjena u pedijatriji. U slobodno vrijeme bavi se pješaćenjem, planinarenje, brazilskim ju-jitsuom te košarkom. Član je Studentske sekcije za anesteziju te Studentske sekcije za planinarenje. Član je Hrvatskog planinarskog društva Matica. Tečno govori engleski jezik, a trenutno uči njemački jezik.