

Terapijska hipotermija u intenzivnoj kardiološkoj skrbi

Gregurić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:909482>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

SARA GREGURIĆ

**TERAPIJSKA HIPOTERM IJA U INTENZIVNOJ
KARDIOLOŠKOJ SKRBI**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2021.

Ovaj rad je izrađen u Zavodu za intenzivnu kardiološku skrb Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof.dr.sc. Zdravka Babića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

- ADH- Antidiuretski hormon
- AED- Automatski vanjski defibrilator (eng. automated external defibrillator)
- AKS- Akutni koronarni sindrom
- ALS- Napredno održavanje života (eng. advanced life support)
- ANP- Atrijski natriuretski peptid
- APSAC- Anistreplaza (eng. anisoylated plasminogen streptokinase activator complex)
- ARDS- Akutni respiratorni distress sindrom
- ATP- Adenozin 3-fosfat
- AV-blok- Atrioventrikularni blok
- CK- Kreatin kinaza (eng. creatine kinase)
- CNS- Središnji živčani sustav (eng. central nervous system)
- CRP- C reaktivni protein
- DNA- Deoksiribonukleinska kiselina
- ECMO- Izvantjelesna oksigenacija (eng. extracorporeal membrane oxygenation)
- EKG- Elektrokardiogram
- etCO₂- Razina ugljikovog dioksida na kraju izdaha (eng. end tidal CO₂)
- FiO₂- Udio kisika u smjesi udahnutih plinova (eng. fraction of inspired oxygen)
- GCS- Glasgowska ljestvica kome (eng. Glasgow coma scale)
- GCS-E- Proširena Glasgowska ljestvica kome (eng. Glasgow coma scale-Extended)
- KPR- Kardiopulmonalna resuscitacija
- OBPA- Okluzivna bolest perifernih arterija
- OHCA- Izvanbolnički zastoj srca (eng. out of hospital cardiac arrest)
- IBS- Ishemijska bolest miokarda
- ICAM- Unutarstanična adhezijska molekula (eng. intracellular adhesion molecule)
- ICD- Implantabilni kardioverter defibrilator (eng. implantable cardioverter defibrillator)
- ICP- Intrakranijski tlak (eng. intracranial pressure)

- IM- Infarkt miokarda
- KVB- Kardiovaskularna bolest
- LDL- Lipoprotein male gustoće (eng. low density lipoprotein)
- NOAK- Novi antikoagulansi
- NSTEMI- Infarkt miokarda bez ST-elevacije (eng. nonST-elevation myocardial infarction)
- PCI- Perkutana koronarna intervencija
- PDGF- Trombocitni čimbenik rasta (eng. platelet derived growth factor)
- PEEP- Pozitivan tlak na kraju izdaha (eng. positive end expiratory pressure)
- ROSC- Povratak spontane cirkulacije (eng. return of spontaneous circulation)
- rPA- Rekombinantni aktivator plazminogena
- STEMI- Infarkt miokarda sa ST-elevacijom (eng. ST-elevation myocardial infarction)
- SZO- Svjetska zdravstvena organizacija
- S3- Treći srčani ton
- S4- Četvrti srčani ton
- tPA- Tkivni aktivator plazminogena
- VCAM- Molekula adhezije vaskularnih stanica (eng. vascular cell adhesion molecule)
- VF- Ventrikularna fibrilacija
- WPW- Wolff-Parkinson-White sindrom

SADRŽAJ

Sažetak	
Summary	
1.Uvod	1
2.Kardiovaskularne bolesti	2
• 2.1. Fiziologija i poremećaji koronarnog protoka.....	4
• 2.2. Akutni koronarni sindrom.....	5
• 2.3. Iznenadni srčani zastoj.....	11
• 2.4. Kardiopulmonalna resuscitacija.....	17
3.Fiziologija i poremećaji moždanog protoka	20
• 3.1. Moždani udar.....	20
• 3.2. Poremećaj moždanog protoka za vrijeme srčanog zastoja.....	22
• 3.3. Glasgowska ljestvica kome.....	23
4.Terapijska hipotermija	25
• 4.1. Patofiziološki mehanizam.....	26
• 4.2. Tri koraka terapijske hipotermije.....	28
• 4.3. Metode hlađenja.....	30
• 4.4. Monitoring pothlađenog pacijenta.....	33
• 4.5. Komplikacije terapijske hipotermije.....	34
• 4.6. Ostale indikacije za terapijsku hipotermiju.....	38
5.Zaključak	41
6.Literatura	42
7.Zahvale	52
8.Životopis	53

SAŽETAK

TERAPIJSKA HIPOTERMIJA U INTENZIVNOJ KARDIOLOŠKOJ SKRBI

SARA GREGURIĆ

Kardiovaskularna bolest predstavlja glavni uzrok smrti i invaliditeta u svijetu, a najčešće je posljedica aterosklerotskih promjena na krvnim žilama. Promjene na epikardnim krvnim žilama povećavaju rizik od nastanka ishemijske srčane bolesti koja je odgovorna za skoro polovicu datog mortaliteta. Budući da je moguće reducirati i do 80% kardiovaskularnih incidenata nužna je promocija zdravlja i usvajanje zdravih životnih navika. Iznenadni srčani zastoj je neočekivani i nagli prestanak srčane akcije koji dovodi do hemodinamskog kolapsa, a najčešće je posljedica ishemijske bolesti srca. Kardiopulmonalna resuscitacija predstavlja niz postupaka koji se poduzimaju sa svrhom ponovne uspostave srčane funkcije i disanja kako bi se minimizirala ishemija mozga i vitalnih organa. Rano prepoznavanje stanja u kojima je indicirana te njena primjena osnova je pozitivnog krajnjeg ishoda ovih pacijenata.

Terapijska hipotermija je dokazana neuroprotektivna metoda koja se koristi u stanjima globalne ishemije mozga. Podrazumijeva kontrolirano sniženje tjelesne temperature stoga razlikujemo blagu (34-35.9°C), umjerenu (32-34.9°C), umjereno duboku (30-31.9°C) te duboku (<30°C) hipotermiju. Provodi se nizom neinvazivnih i invazivnih metoda kojima se smanjuje ishemijska ozljeda mozga i vitalnih organa te poboljšava krajnji neurološki ishod i preživljenje. Zbog mnogih komplikacija, indicirana je u pomno odabраних bolesnika odnosno bolesnika bez svijesti uz spontanu cirkulaciju nakon srčanog zastoja, asfiktične novorođenčadi, traumatske ozljede mozga te u stanjima gdje je potreban cirkulacijski zastoj kao što su kardiokirurške i neurokirurške operacije. Veliki izazov predstavljaju optimalna kombinacija duljine hipotermije, temperature te brzine zagrijavanja, a kao standard u kliničkoj praksi koriste se umjerena hipotermija uz sporije zagrijavanje.

Ključne riječi: kardiovaskularna bolest, iznenadni srčani zastoj, kardiopulmonalna resuscitacija, terapijska hipotermija

SUMMARY

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN CARDIOVASCULAR INTENSIVE CARE

SARA GREGURIĆ

Cardiovascular disease represents the main cause of death and disability globally, with atherosclerosis as the most common underlying condition. Changes in the epicardial coronary vessels significantly increase the risk of ischemic heart disease which is responsible for almost a half of the cardiovascular mortality. Since nearly 80 % of these incidents are preventable, promotion of health and healthy lifestyle are necessary. Sudden cardiac arrest stands for abrupt and unexpected loss of heart function that leads to hemodynamic collapse and is most likely the result of ischemic heart disease. Cardiopulmonary resuscitation represents a series of measures set to re-establish heart action and breathing with a goal of minimizing cerebral and vital organ ischemia. Early recognition of where it is indicated and its application makes a foundation for positive ultimate outcome of these patients.

Therapeutic hypothermia is a neuroprotective method used in states of global ischemia. It implies controlled reduction of body temperature so we differentiate mild (34-35.9°C), moderate (32-34.9°C), moderately deep (30.31.9°C) and deep (<30°C) hypothermia. It is implemented by a series of non-invasive and invasive methods which reduce cerebral and vital organs ischemia and improve final neurological outcome and survival. Due to many complications, it is indicated in selected patients such as unconscious patients with spontaneous circulation after cardiac arrest, perinatal asphyxia, traumatic brain injury and where circulation stagnation is needed, that is cardiac and brain surgery.

The optimal combination of the length of hypothermia, targeted temperature and warm up velocity represents a big clinical practice challenge, but the best results are achieved by mild hypothermia with slower rewarming.

Keywords: cardiovascular disease, sudden cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, therapeutic hypothermia

1. UVOD

Srčani zastoj vodeći je uzrok smrti u razvijenim zemljama. Iako većina pacijenata umre za vrijeme akutnog događaja, velik udio smrti od srčanog zastoja pojavljuje se nakon povratka spontane cirkulacije (ROSC) te se pripisuje sindromu nakon srčanog zastoja. Velik broj istraživanja potvrđuje kako terapijska hipotermija zajedno s ranom defibrilacijom i kardiopulmonalnom resuscitacijom zatim perkutanom koronarnom intervencijom i intenzivnom njegoj može poboljšati krajnji ishod pacijenta (1,2). Terapijska hipotermija dovodi do boljeg krajnjeg neurološkog ishoda te povisuje preživljenje komatoznih pacijenata posebice nakon izvanbolničkog srčanog zastoja s malignim ventrikularnim aritmijama kao inicijalnim ritmom (2). Rana koronarna angiografija i revaskularizacija također predstavljaju presudnu metodu u rješavanju okluzije koronarne arterije (3). Reanimirani pacijenti također zahtijevaju intenzivnu njegu, najčešće mehaničku ventilaciju, hemodinamsku stabilizaciju uz monitoring elektrolita, glukoze, acido-baznog statusa oksigenacije te ostalih etiološki specifičnih intervencija (2).

Terapijska hipotermija i njene koristi poznati su već desetljećima iako postaju općeprihvaćene tek unazad 20-ak godina. Hlađenjem tijela bolesnika nakon resuscitacije smanjuje se reperfuzijska ozljeda supresijom upale i produkcije slobodnih radikala, a s time i stanična smrt neurona te stanica ostalih vitalnih organa. Zbog navedenog terapijska hipotermija nalazi se u smjernicama Međunarodnog komiteta za resuscitaciju pacijenata s ventrikularnom fibrilacijom ili ventrikularnom tahikardijom bez pulsa (1).

2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

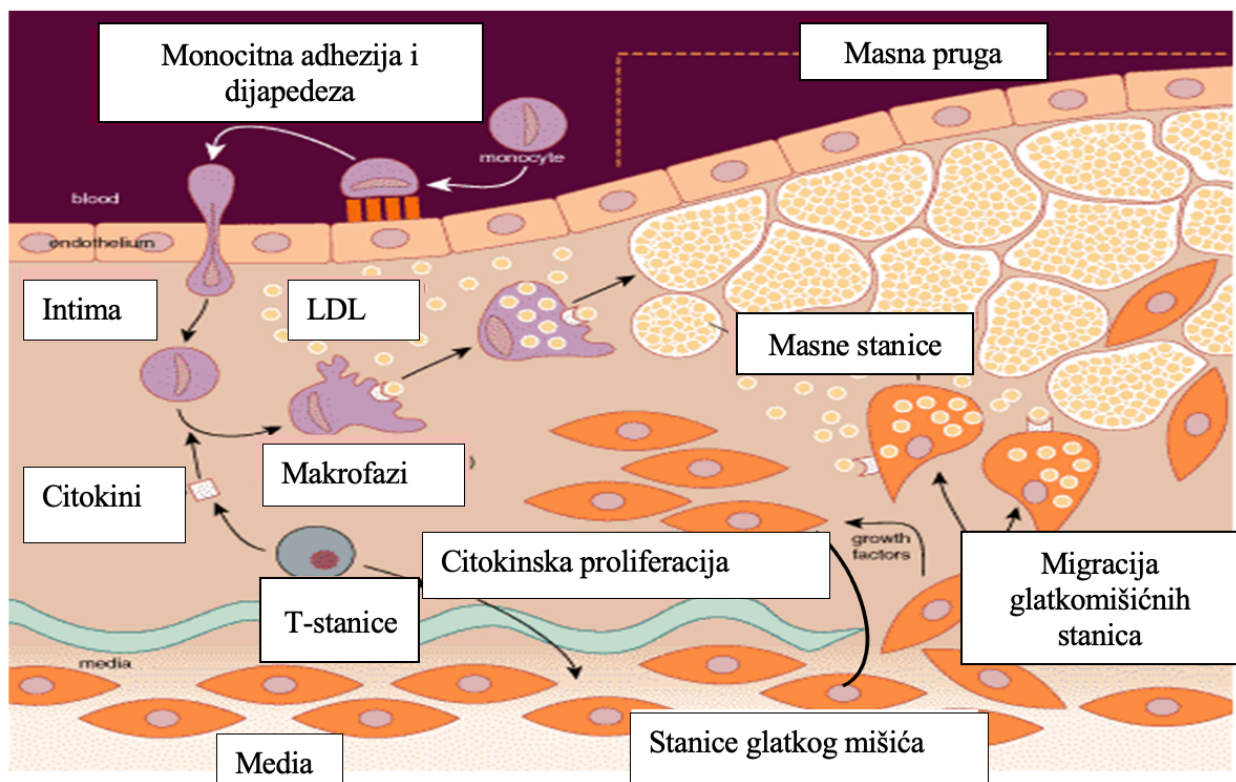
Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok bolničkog liječenja, invaliditeta i smrti u suvremenom svijetu. Prema Svjetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO) uzrok su 17.3 milijuna smrti u svijetu, odnosno 30% ukupnog godišnjeg mortaliteta, s koronarnom srčanom i cerebrovaskularnom bolešću kao glavnim dijagnostičkim podskupinama (4). Stoga možemo reći kako danas govorimo o epidemiji kardiovaskularnih bolesti (5).

U podlozi ovih bolesti najčešće leži ateroskleroza, progresivna bolest krvnih žila koja se očituje odlaganjem lipida u intimu krvnih žila uz nastanak ateroma tj. glavne patološke lezije građene od lipidne jezgre okružene fibroznom kapom (6,7).

Patogenetski aterogeneza počinje oštećenjem endotela uz aktivaciju endotelne stanice koje luče citokine te dovode do pojačane ekspresije ICAM, VCAM, selektin E i adhezivnih molekula koje posreduju migraciji limfocita i monocita u subendotelni prostor. Stvaranje slobodnih radikala u brojnim kemijskim procesima dovodi do oksidacije LDL-a koji ometa sintezu dušikovog oksida, što doprinosi endotelnoj disfunkciji. Fagocitozom LDL-a makrofazi bivaju "krcati mastima" što olakšava histološku dijagnozu. Aktivirane endotelne stanice također luče trombotični čimbenik rasta (PDGF) koji dovodi do migracije glatkomišićnih stanica i njihove proliferacije u intimi kojom ujedno i stabiliziraju samu leziju (6,8). (*Slika 1*).

Važno je razlikovati stabilan i nestabilan aterosklerotski plak. U prvom slučaju plak je pretežno statičan, ima sposobnost spontane regresije i sporog je rasta te ne uzrokuje okluziju krvne žile. Nasuprot tome, nestabilan plak će puno prije dovesti do stenozе ili rupturе i posljedične okluzije te pokazuje sklonost nastanku brojnih komplikacija, budući da ima izraženu lipidnu jezgru i tanku fibroznu kapu (6,8).

Ateroskleroza je asimptomatska bolest koja se očituje tek po nastanku komplikacija na krvnim žilama (9). Među najčešće se ubrajaju kalcifikacija krvne žile s gubitkom njena elasticiteta, ulceracija ili ruptura plaka te superponirana tromboza i aneurizmatička dilatacija. Daljnja klinička slika ovisi o opsegu promjene, brzini nastanka (sposobnost razvoja kolateralne mreže) i zahvaćenom organu. Najčešće kliničke manifestacije su ishemijska bolest srca (IBS), cerebrovaskularna bolest i okluzivna bolest perifernih arterija (OBPA) (4,6,9).



Slika 1. Patogeneza aterogeneze. Prilagođeno prema: LaMorte WW. 2016.

Po svemu sudeći, radi se o multifaktorijskoj bolesti uzrokovanoj interakcijom konstitucijskih (endogenih) i okolišnih (egzogenih) čimbenika (6). U konstitucijske čimbenike se ubrajaju oni na koje se ne može utjecati odnosno dob, spol i naslijeđe. Nasuprot tomu, u okolišne čimbenike ubrajaju se faktori i stanja koji se mogu promijeniti i modificirati. Među najznačajnije spadaju arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje, pretilost, prekomjerna konzumacija alkohola, manjak tjelesne aktivnosti i prekomjerna konzumacija soli (6,8,10). Pravovremenom regulacijom okolišnih čimbenika moguće je prevenirati i do 80% kardiovaskularnih incidenata (4,5).

2.1. Fiziologija i poremećaji koronarnog protoka

Koronarni protok u mirovanju iznosi 225 ml/minuti odnosno 4-5% ukupnog srčanog minutnog volumena (11).

Regulira ga gradijent tlaka tj. razlika tlaka na koronarnom ušću i desnom atriju te ukupni koronarni otpor koji ima dvije komponente, miokardnu i vaskularnu. Miokardni otpor ovisi o intramuralnom tlaku koji raste kontrakcijom miokarda (12). Stoga je protok kroz lijevu koronarnu arteriju najveći u ranoj dijastoli, kojoj pripada 80% protoka, dok samo 20% protoka kroz lijevu koronarnu arteriju pripada sistoli. Taj odnos se pomiče u korist sistoličkog protoka prilikom tahikardije i akutnog zatajenja srca. Kapilare desne klijetke također pokazuju fazne promjene protoka koji, zbog nižeg intramuralnog tlaka, u desnoj koronarnoj arteriji ima manja kolebanja i pretežno je sistolički (11,12).

Potreba miokarda za kisikom temelj je regulacije koronarnog protoka, koji ima sposobnost povećanja i 3-4 puta djelujući pod kontrolom autoregulacije i živčanih impulsa

Frekvencija, kontraktilnost i napetost stijenke miokarda čine tri glavna čimbenika s kojima proporcionalno raste potrošnja kisika. Ako se omjer srčanog potroška energije i koronarnog protoka ne može kompenzirati dolazi do stanja hipoksije i ishemije tkiva (11,12).

Ishemija je stanje smanjene krvne opskrbe, obilježeno manjkom kisika i hranjivih tvari te nakupljanjem staničnih metabolita (6). Potrebno je razlikovati opskrbnu od zahtjevne ishemije. Opskrbnoj ishemiji podlogu čini smanjena opskrba tkiva krvlju zbog djelomičnog ili potpuno začepljenja krvne žile. Kod zahtjevne ishemije žila je sužena, ali protočna te važan čimbenik čini povećana potreba tkiva za kisikom npr. pri teškom fizičkom naporu (12). Navedeni mehanizmi dovode do koronarne insuficijencije, odnosno nesklada između potrebnog i raspoloživog protoka krvi, samim time i dostupnog kisika, što se u kroničnom obliku može očitovati kao stabilna angina pectoris, ishemijska kardiomiopatija i nijema ishemija ili kao akutna manifestacija-akutni koronarni sindrom (AKS) (6).

2.2 Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom predstavlja hitno stanje u kardiologiji, nastalo zbog akutne opstrukcije epikardne arterije s posljedičnom ishemijom miokarda koji ista opskrbljuje. Podrazumijeva dva klinička entiteta: nestabilnu anginu pectoris i infarkt miokarda i predstavlja jedan od vodećih uzorka smrti u svijetu, pogotovo u razvijenim zemljama (6,13).

- *Patogeneza*

Najčešće se pojavljuje kao komplikacija ateroskleroze epikardnih arterija, pojavom aterotromboze (6). Iako se smatralo kako komplikacije nastaju na stenozama visokog stupnja, teorija o nestabilnim plakovima ukazuje na činjenicu kako su izvorišta tromboze obično hemodinamski “nebitni” plakovi, s opstrukcijom manjom od 70 %, s obzirom na to da su nestabilni plakovi bogati mastima skloni rupturi, što čini prvi korak u superponiranoj trombozi (13).

Također, nestabilnosti ateroma pridonosi i stupanj upalne aktivnosti unutar istog, stoga se u pacijenata s AKS nerijetko pronalazi povišeni nespecifični upalni parametar, CRP (6).

Stvoreni tromb smanjuje ili u potpunosti prekida opskrbu miokarda krvlju te dovodi do promjena koje variraju od prolazne ishemije do infarkta.

Također, uz superponiranu trombozu, ishemiji može posredovati još nekoliko mehanizama:

koronarni vazospazam kao posljedica endotelne disfunkcije, embolizacija aterosklerotskog materijala, mehanička opstrukcija zbog brzog napredovanja aterosklerotskog suženja i nemogućnost povećanja protoka pri povećanim potrebama (npr. teška tjelesna aktivnost) (6).

U rjeđim slučajevima hipoperfuzija miokarda može biti posljedica drugih bolesti i stanja koje dovode do ograničenog koronarnog protoka među kojima su najznačajniji vazospazam, vaskulitis, embolizacija koronarnih arterija te spontana disekcija koronarnih arterija (14).

Također može nastati radi teške redukcije kapaciteta krvi za prijenos kisika pri teškim anemijama ili otrovanju ugljikovim monoksidom (CO) te biti posljedica ekstremnog povećanja mase miokarda koju koronarna cirkulacija ne može adekvatno opskrbljivati (6).

- *Podjela*

Temelj podjele AKS čine EKG nalaz i laboratorijska potvrda ili isključivanje miokardne nekroze preko vrijednosti srčanih markera. Normalne vrijednosti troponina T ili I (cTnT, cTnI) i/ili MB

frakcije kreatin kinaze (CK) ukazuju na nestabilnu anginu pectoris, a povišene na infarkt miokarda (IM). S obzirom na to kako se taj biokemijski nalaz čeka nekoliko sati prvotna podjela se vrši na temelju EKG nalaza te obuhvaća dvije skupine: AKS sa ST-elevacijom (radna dijagnoza STEMI) i AKS bez ST- elevacije (NSTEMI ili nestabilna angina pectoris). Ovakva podjela uglavnom je podudarna s patofiziologijom i određuje način liječenja (6,13,15).

Akutna elevacija ST-spojnice posljedica je najčešće potpune opstrukcije koronarne arterije stoga je indicirana hitna rekanalizacija, fibrinolizom ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) (16). U drugu ruku kod nestabilne angine i NSTEMI zbog subtotalne stenozе postoji minimalni ostatni protok pa načelno PCI nije hitno indiciran, a fibrinolitici su kontraindicirani (6,13).

- *Klinička slika*

Bol u prsištu-stenokardija, vodeći je simptom u AKS. Počinje iza prsne kosti u obliku žarenja, boli, stezanja ili pritiska te se širi u lijevo rame i ruku, a može zahvatiti i vilicu, desnu stranu ili leđa. Za infarkt karakteristična je protrahirana i izraženija stenokardija (duže od 20 minuta, razdirajućih bolova), dok se kod nestabilne angine pojavljuju ponavljajući napadaji. Bolesnici su prestrašeni, blijedi, znojni uz mogućnost dispneje, mučnine i povraćanja (6,10,13,15).

Kombinacija substernalne boli u trajanju preko 20 minuta uz znojenje alarmni su simptomi koji upućuju na akutni infarkt miokarda (6).

Također, AKS se može prezentirati i atipičnim simptomima koji su češći u žena i mogu biti uzrok odgođene dijagnostike i terapije. Ovdje spadaju kratkoća daha, vrtoglavica, letargija, poremećaji probave te anksioznost. Bol je opisana kao stezanje, pečenje i probadajuće senzacije u leđima, a često su udružene i s trnjenjem ruku (10).

Rijetko, ponajviše u dijabetičara, kao posljedica dijabetičke neuropatije može se pojaviti takozvani “nijemi infarkt”, asimptomatski i retrogradno prepoznat infarkt po q zupcu na EKG-u. (6,10,15).

Koliko god dramatična, svaka bol u prsištu ne znači nužno i hitno stanje. Bol koja se pojačava na mehanički pritisak, ovisna o položaju ili respiratornim pokretima najčešće je koštano-mišićnog podrijetla. Također, grčevita, retrosternalna bol koja popušta na nitroglicerina, najčešće u žena, može biti prisutna u spazmu jednjaka. Pleuralnu bol karakterizira obično lokalizirano bolno područje ovisno o respiratornim pokretima.

Uz sve navedeno, postoji još nekoliko hitnih entiteta koji se ne smiju previdjeti. Disekcija aorte karakterizirana je naglom, parajućom boli u prsima i leđima koja se širi u leđa, trbuh ili vrat, ovisno

o mjestu disekcije. Plućnu emboliju obilježava nagla i jaka bol popraćena dispnejom, tahikardijom, tahipnejom i hemoptizom. (6,13).

- *Dijagnostika*

Pri prijemu pacijenta u hitnu službu, dijagnostički postupak obuhvaća kratko i ciljano uzimanje anamneze, klinički pregled bolesnika, EKG i uzimanje krvi za biokemijske nalaze nakon čega se određuju daljnji dijagnostički ili terapijski postupci (6).

Anamneza nam daje uvid karakteru, jačini bolova, načinu nastanka boli te prijašnjim bolestima i rizičnim faktorima.

Klinički pregled može biti uredan ili patološki nespecifičan. Bolesnik je nemiran, anksiozan, blijed i oznojen, hladnih ekstremiteta. Tlak i puls u djela bolesnika mogu biti normalni, četvrtina bolesnika pokazuje znakove hiperaktivacije simpatikusa (tahikardija, hipertenzija), a dio bolesnika, pogotovo s dijafragmalnim infarktom pokazuje parasimpatičku hiperaktivnost (bradikardija, hipotenzija). Auskultatorno se mogu pronaći znakovi ventrikularne disfunkcije kao što su četvrti (S4) i treći (S3) srčani ton, stišavanje tonova, pojava sistoličkog šuma pri mitralnoj regurgitaciji uslijed disfunkcije papilarnih mišića te, rijetko, cijepanje drugog srčanog tona (6,15). Elektrokardiografija predstavlja ključ u postavljanju radne dijagnoze (6).

Nužno je pravilno interpretirati EKG nalaz te uz pomoć kliničkih simptoma donijeti pravovremenu radnu dijagnozu te ordinirati terapiju ne čekajući laboratorijsku dijagnostiku (13).

Kao STEMI mora se uzeti svaka novonastala elevacija J-točke u dva susjedna odvoda za 1 ili više mm osim u V2, V3 gdje kod muškaraca starijih od 40 godina uzimamo 2 mm ili više, kod muškaraca mlađih od 40 godina 2.5 mm ili više, a kod žena 1.5 mm ili više te depresija ST-segmenta u V1-V4 odvodima (17). NSTEMI i nestabilna angina pectoris pokazuju nespecifične promjene koje variraju od normalnog nalaza, inverzije T-vala do denivelacije ST-segmenta s povoljnijim kliničkim tijekom u bolesnika s izoliranom inverzijom T-vala. (6,13,17).

Inverzija T-vala označava ishemiju miokarda, ali ne i postojanje infarkta. ST-elevacija dokaz je akutnosti infarkta s obzirom na to kako se postupno vraća u izoelektričnu liniju. Osim kod infarkta elevacija ST-segmenta uz pozitivan T-val nađe se kod perikarditisa, a stalno je elevirana kod aneurizme ventrikula. Denivelaciju ST-segmenta nalazimo kod subendokardnog infarkta, uzimanja digitalisa te pozitivnog Master testa što označava ishemiju pri izvođenju ergometrije (6,10,15).

Točnu dijagnozu preboljelog infarkta miokarda sa ST-elevacijom daje postojanje Q-zupca, ali kako je on stalno prisutan, ne daje informaciju o akutnosti procesa.

Elevacija ST segmenta te AKS s novonastalim blokom lijeve grane treba shvatiti kao STEMI (13). Također, transmuralni infarkt određen je postojanjem Q-zupca, dok je netransmuralni praćen promjenom T-vala i ST-segmenta (6).

Oštećeni, ishemični miokard u krv otpušta proteine i enzime poznate kao biokemijski markeri nekroze miokarda (10). Vade se odmah pri postavljanju sumnje na AKS te omogućuju razlikovanje između NSTEMI i nestabilne angine pectoris te ujedno i postavljanje definitivne dijagnoze (6,10). Kreatin-fosfokinaza (CK) osjetljiv, ali ne i specifičan marker nekroze raste unutar 8-24 sata, a vraća se u normalu kroz 48-72 sata. Iz istog razloga se određuje njegov izoenzim CK-MB, specifičniji za miokard, tj. CK/CK-MB omjer gdje CK-MB čini barem 10% ukupnog CK.

Troponin T i troponin I, osjetljiv i specifičan marker koji se povisuje unutar 8 sati, ostaje povišenim i do dva tjedna te danas predstavlja kardioselektivni marker izbora u dijagnozi akutnog infarkta miokarda (6,10,13). Kao najosjetljiviji pokazatelj nekroze miokarda može biti povišen i u slučaju kada je CK-MB nije zbog čega omogućuje i identifikaciju manjih infarkta (13).

Mioglobin je osjetljiv, ali ne i specifičan marker koji se povisuje i prije troponina i CK.

U bolesnika s AIM često se pronalazi ubrzana sedimentacija i povišene vrijednosti leukocita i neutrofila. Također, povišeni CRP govori o upalnoj aktivnosti ateromatoznog plaka, a povišeni BNP ide u prilog disfunkciji lijeve klijetke (6).

- *Terapija*

Inicijalno zbrinjavanje pacijenta u hitnoj službi uključuje akronim MONA odnosno primjenu morfija, kisika, nitroglicerina i acetilsalicilne kiseline (10). Primarna terapija obuhvaća 300 mg acetilsalicilne kiseline (prožvakati i progutati) uz mogućnost primjene dualne agregacijske terapije, 600 mg klopidozola za STEMI te 300 mg za NSTEMI, 60 mg prasugrela ili 180 mg tikagrelola. Tikagrelol, a naročito prasugrel moraju se izbjegavati u pacijenata koji su na terapiji varfarinom ili novim antikoagulansima (NOAK) (17). Zatim glicerol trinitrat sublingvalno 1 potisak (0.4 mg) ako je potrebno tri puta u razmaku od pet minuta, a kod tvrdokornih slučajeva i IV primjena ako pacijent i dalje ima bolove uz odsutnost kontraindikacija (6,10). Kontraindiciran je pri sistoličkom tlaku manjem od 90 mmHg, u slučaju desnostranog infarkta te bradikardija i tahikardija (13). Ako bolovi perzistiraju dati morfij 2-4 mg IV u bolusima svakih 10 minuta

eventualno uz antiemetik, tietilperazin (6.5 mg IV ili IM) kojim se sprječava mučnina i povraćanje potaknuto opioidima (10). Ako pacijent nema simptome bradikardije, hipotenziju ili kongestivno srčano zatajenje, mogu se ordinirati i β -blokatori IM ili IV (6,13). Kisik preko nazalne maske ili nosnog katetera 2-4L/min daje se pri saturaciji manjoj od 90% te kod pacijenata koji imaju poteškoće disanja, prijeteći rizik od hipoksije ili znakove zatajenja lijevog srca (10).

Daljnje liječenje bolesnika s AKS bez ST-elevacije obuhvaća ranu interventnu ili konzervativnu terapiju koja obuhvaća antitrombotske, antikoagulativne i antiishemijske lijekove (6).

Bolesnike, kojima je indicirana rana interventna terapija perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), obuhvaća one koji ne reagiraju na agresivnu medikamentnu terapiju, pacijente koji su prethodno liječeni PCI-om te bolesnike s visokim rizikom: opsežnom ST-denivelacijom, ejskijskom frakcijom (EF) manjom od 35%, srčanom dekompenzacijom ili malignim ventrikularnim aritmijama (6,13).

Kako se kod STEMI-a radi o okluziji koronarne arterije, osnovni cilj predstavlja hitna rekanalizacija iste fibrinolizom ili PCI-om. Razlikujemo primarnu i spasilačku PCI. Primarna PCI je indicirana u pacijenata s kontinuiranom stenokardijom u trajanju od 30 minuta do 12 sati i elektrokardiografski potvrđenim infarktom miokarda. Prednosti predstavljaju rana i potpuna rekanalizacija koronarne krvne žile uz identifikaciju koronarne bolesti na ostalim koronarnim arterijama. Zato primarna PCI predstavlja metodu izbora liječenja STEMI bolesnika ako od prvog medicinskog kontakta do zahvata ne prođe više od 90 minuta (6,13).

Spasilačka PCI predstavlja PCI nakon neuspješne trombolize, a indicirana je unutar 12 sati od početka simptoma (6).

Fibrinoliza označava medikamentno otapanje tromba streptokinazom, alteplazom, reteplazom (rPA, rekombinantni aktivator plazminogena), tPA (tkivni aktivator plazminogena) te anistreplazom (APSAC) iako se kod nas najčešće koristi alteplaza (6,13). Metoda je izbora ako se primarni PCI ne može organizirati unutar 90 minuta od primitka, te je izvediva 12 sati od početka simptoma (13). Međutim postoje brojne kontraindikacije korištenja ove metode od kojih su apsolutne: prethodno intrakranijalno krvarenje, intrakranijska neoplazma, ishemijski moždani udar unutar tri mjeseca, disekcija aorte, aktivno krvarenje, ozljeda glave unazad tri mjeseca, nekontrolirana hipertenzija, intrakranijska operacija unutar 3 mjeseca, infektivni endokarditis, koagulopatije (trombociti ispod 100 000, INR>1.7, PT>15 s) te liječenje streptokinazom unazad 6 mjeseci (18,19).

- *Komplikacije infarkta miokarda*

Komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda mogu biti ozbiljne i životno ugrožavajuće. Iako koronarna reperfuzija smanjuje rizik od nastanka ovih komplikacija, rizik i dalje postoji. Među najčešće komplikacije spadaju aritmije i poremećaji provođenja i često se pojavljuju u hemodinamski nestabilnih pacijenata (20).

Postinfarktne aritmije su najčešća komplikacija AIM-a s učestalošću i do 80%. Od njih u najznačajnije spadaju ventrikularna tahikardija (VT) i ventrikularna fibrilacija (VF) koje se u prva 24 sata mogu pojaviti bez prethodnih, upozoravajućih aritmija te dovesti do smrtnog ishoda. Ako VT bitno ne ugrožava hemodinamiku, mora se liječiti medikamentno, točnije IV amiodaronom ili prokainamidom. Ako je rezistentna na navedenu terapiju, treba se dati DC šok 200-300 J. Nasuprot tome VF ili VT koja ugrožava hemodinamiku zahtjeva neodgodivu defibrilaciju. Ako su nereaktivne daje se IV epinefrin 1 mg ili amiodaron u bolusu 75-150 mg (6,21).

Određeni stupanj prolazne disfunkcije lijevog ventrikula pronalazi se u polovice bolesnika s AIM-a. Smanjenje udarnog volumena s posljedičnom dilatacijom srca uz redukciju rastezljivosti ventrikula odnosno sistoličko i dijastoličko popuštanje karakterizirani su porastom tlaka punjenja lijevog ventrikula i porastom plućnog arterijskog tlaka uz auskultatorne hropce, S3 i S4 i plućnu kongestiju na rendgenogramu (RTG) kao karakterističnim klinički znakovima (6).

Kardiogeni šok spada u tešku komplikaciju AIM koja se javlja kod više od 40%-tne zahvaćenosti lijeve klijetke radi ispada velike mase kontrahirajućeg ventrikula (6). Može biti posljedica mnogobrojnih mehanizama uključujući mehaničke (mitralna regurgitacija, ventrikularni septalni defekt) te globalnog subendokardnog infarkta i transmuralnog infarkta (22).

Karakteriziran je teškom hipotenzijom sa sistoličkim tlakom manjim od 80 mmHg i plućnim kapilarnim tlakom većim od 18 mmHg. Budući da pad arterijskog tlaka dovodi i do pada koronarnog protoka ishemija miokarda se pogoršava, zona infarkta se proširuje, a srčana funkcija postaje lošija. Kako bi se taj tok događaja spriječio koriste se vazopresori za povišenje tlaka, intraaortna balon pumpa za poboljšanje koronarnog i cerebralnog protoka kao i drugi oblici mehaničke cirkulatorne potpore. Balon-pumpa se postavlja u gornji dio torakalne aorte preko femoralne arterije. Balon se širi tijekom dijastole i potiskuje krv iz aorte, a prazni se tijekom sistole kako ne bi uzrokovao opterećenje srca (6,23).

Osim navedenih komplikacija pojavljuju se i drugi poremećaji srčanog ritma, ruptura slobodne stijenke kao posljedica ishemijske, aneurizme ventrikula, tromboembolije, mitralna regurgitacija i prolaps zalistaka i dr. (6).

2.3. Iznenadni srčani zastoj

Iznenadni srčani zastoj (eng. sudden cardiac arrest, SCA) označava nagli, neočekivani i netraumatski zastoj srčane akcije koji dovodi do hemodinamskog kolapsa. Ako dovede do smrtnog ishoda unutar jednog sata od početka simptoma ili pogoršanja postojećih, naziva se iznenadnom srčanom smrću (24). SCA pokazuje široku paletu potencijalnih uzroka, ali najčešće je povezana s ishemičnom bolešću srca i akutnim infarktom miokarda, koji se u skoro 40% slučajeva pojavljuje kao prva manifestacija te bolesti (24,25,26). SCA je najčešće izravno uzrokovana ventrikularnim aritmijama, bilo ventrikularnom tahikardijom ili fibrilacijom iako su u dijelu slučajeva asistolija i električna aktivnost bez pulsa (eng. pulseless electrical activity, PEA) zabilježeni kao inicijalni ritmovi (24).

- ***Epidemiologija***

Prema procjenama SCA je odgovorna za 50% smrti kardiovaskularnog podrijetla i 15-20% ukupnih smrti u zemljama razvijenog svijeta (25,27). U SAD-a ima godišnju incidenciju od 60/100000, s incidencijom višom u muškaraca (76/100000), nego žena (45/100000). Također, incidencija raste s dobi, a u žena se povećava nakon menopauze. Štoviše postoje i rasne razlike u incidenciji iznenadne srčane smrti gdje se, iz nejasnih razloga, OHCA pojavljuje u prosjeku nekoliko godina ranije kod osoba crne rase nego kod ostalih etniciteta (27).

Genetska predispozicija igra veliku ulogu, bilo u patofiziološkom slijedu koronarne arterijske bolesti ili nekoj drugoj etiologiji (24).

- *Rizični čimbenici*

Rizični faktori su slični faktorima koji dovode do ishemijske bolesti srca tj. dijele se na konstitucijske (dob, spol i naslijeđe) i okolišne (pušenje, pretilost, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pretjerana konzumacija soli i alkohola, manjak tjelesne aktivnosti) (24,25).

Umjeren tjelesna aktivnost smanjuje rizik od nastanka SCA, ali rizik raste prilikom veoma zahtjevne tjelesne aktivnosti u sedentarnih osoba koje nisu navikle na takve napore. Od specifičnih faktora, jedan od većih rizika predstavlja preboljeli akutni infarkt miokarda te niska istisna frakcija lijevog ventrikula, $EF < 30\%$ (24).

- *Etiologija*

S obzirom na to da prevalencija arterijske koronarne bolesti raste s dobi, nije neočekivano da je to i ujedno najčešći razlog iznenadnog srčanog zastoja u osoba starijih od 35 godina, a s neishemijskom kardiomiopatijom na drugom i valvularnom srčanom bolešću na trećem mjestu. Nasuprot tome, najčešći uzrok SCA u osoba mlađih od 35 godina su miokarditisi, hipertrofična kardiomiopatija te sindrom dugog ili kratkog QT intervala (27).

Kardiogeni uzroci mogu biti posljedica strukturalnih (urođenih ili stečenih) ili nestrukturalnih promjena kao posljedica aritmija (24).

Ishemijska srčana bolest najčešće nastaje kao posljedica aterosklerotskih promjena koronarnih arterija, čije komplikacije dovode do trombotičke okluzije uz nastanak ishemije i ireverzibilnih promjena na miokardu, odnosno njegove nekroze. Iako aterosklerotske promjene spadaju među najčešće uzroke ovog stanja, kao početna promjena ne mogu se isključiti ni tromboembolijski incidenti, vaskulitisi te disekcije (6,24,25,28). Patofiziološki nastaje regionalni poremećaj kontraktilnosti, prvotno manifestirajući se dijastoličkom, a zatim i sistoličkom disfunkcijom. Opsežnost zahvaćenog područja poglavito ovisi o daljnjoj prognozi gdje će kod zahvaćanja 25% površine miokarda dovesti do pojave kliničkih i hemodinamskih manifestacija, a gubitak više od 30% površine dovodi do kardiogenog šoka i srčanog zatajenja (6). Dvije opasne aritmije, VT i VF predstavljaju komplikaciju akutnog infarkta koje se bez upozoravajućih aritmija mogu pojaviti unutar 24 sata od nastanka AIM-a te neposredno dovesti do disfunkcije klijetki i sistemske hipoperfuzije i hipoenergoze. Pravovremena revaskularizacija te korištenje β -blokatora uz

korekciju elektrolita po potrebi, drastično smanjuju nastanak komplikacija akutnog infarkta te iznenadnog srčanog zatajenja (6,24,25,28).

Neishemijske kardiomiopatije predstavljaju skupinu poremećaja nastalih međudjelovanjem genetičkih i okolišnih faktora. Definira se kao stanje koje dovodi do disfunkcije lijeve klijetke, a nije posljedica koronarne arterijske bolesti, valvularne ili hipertenzivne bolesti srca. Drugi je najčešći uzrok disfunkcije lijeve klijetke, iza ishemijske srčane bolesti. U 35% je nasljednog, a čak do 50% idiopatskog karaktera. Obuhvaća nekoliko entiteta; hipertrofičnu kardiomiopatiju, dilatativnu kardiomiopatiju, infiltrativnu kardiomiopatiju, aritmogenu kardiomiopatiju desnog ventrikula te nekomparaciju lijevog ventrikula rijetkog stanja uzrokovanog poremećajem razvoja miokarda lijevog ventrikula (28). Uz nasljednu i idiopatsku komponentu može biti posljedica sekundarnih infekcija, toksičnog djelovanja, autoimune ili neuromuskularne prirode te kao posljedica nutritivnih poremećaja. Općenito rečeno pacijenti koji boluju od neishemijske kardiomiopatije obično su mlađe životne dobi te imaju bolju prognozu (29).

Hipertrofična kardiomiopatija je autosomno dominantna bolest s prevalencijom od 0.2 % u općoj populaciji (6). Nastaje zbog mutacije najmanje 11 gena koji kodiraju elemente sarkomera miokardnog mišića, međutim 70% oboljelih imaju mutaciju teškog lanca β -miozina ili myozin-binding proteina (30). Bolest je obilježena dvama specifičnim obilježjima odnosno, heterogenom hipertrofijom lijevog ventrikula s asimetričnom hipertrofijom septuma poglavito u baznom dijelu, koje uz pomak (najčešće prednjeg) zalistka mitralne valvule prema naprijed tj. izlaznom dijelu lijeve klijetke pogoduje suženju subaortalnog područja. Taj se fenomen naziva sistolic anterior motion (SAM) te može dovesti do oštećenja mitralne valvule te mitralne regurgitacije. Osim navedenog, strukturne promjene miokarda smanjuju njegovu rastegljivost te dovode do neadekvatne dijastoličke relaksacije s mogućom dijastoličkom disfunkcijom uz simptome plućnog zastoja (6,24,30). Kod takvih pacijenata, debljina miokarda lijevog ventrikula može varirati od blage (13-15 mm) pa sve do masivne koja može iznositi i više od 50 mm (30).

Klinički tijek je u većine oboljelih asimptomatski s normalnim životnim vijekom (6). Kod dijela bolesnika smrt može nastati kao prva manifestacija bolesti (6,24,30). To se većinom pojavljuje u djece i mladih nakon tjelesnog napora. Iz tog razloga isto predstavlja najčešći razlog iznenadne smrti u mladima, posebice sportaša (6,30). Mali dio bolesnika je teško simptomatski uz dispneju, palpitacije, stenokardiju, omaglice, umor, sinkope i intoleranciju napora. Dispneja je vodeći

simptom koji je posljedica dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke uz povišenje dijastoličkog tlaka lijeve klijetke te retrogradnog opterećenje plućne cirkulacije (6,24).

Ehokardiografija predstavlja zlatni standard pri postavljanju dijagnoze hipertrofične kardiomiopatije (6). Omogućuje uvid u stupanj i rasprostranjenost hipertrofičnih promjena (u prosjeku 21-22 mm debljine lijeve klijetke), hemodinamskih funkcija srca, stanja zalistaka i drugo. EKG kao česti nalaz pokazuje hipertrofiju lijevog ventrikula uz patološke Q-zupce koji ukazuju na preboljeli infarkt (6,31).

Liječenje asimptomatskih bolesnika uključuje izbjegavanje teškog fizičkog napora i natjecateljskog sporta te praćenje njihovog stanja, a medikamentno, elektrostimulacijsko i kirurško liječenje uz navedeno primjenjujemo kod simptomatskih bolesnika (6,30,31).

Valvularna srčana bolest dovodi do SCA aritmogenim (bradi/tahiaritmije) i mehaničkim mehanizmima (28). Aritmije često nastaju kao posljedica primarnih promjena na miokardu odnosno dilatacije, hipertrofije, sistoličke disfunkcije te ožiljkavanja. Asimptomatska aortalna stenoza predstavlja najveći rizični faktor od svih valvularnih bolesti, iako je taj rizik relativno nizak (0.4% po godini) (24). Također, prolaps mitralne valvule pogoduje ventrikularnim aritmijama stoga isto predstavlja rizik od nastanka SCA (24,28).

Nestrukturalni tj. aritmogeni iznenadni srčani zastoj nastaje u strukturalno normalnog srcu kao posljedica nasljednih aritmija (28). Iste nastaju kao posljedica mutacija gena za ionske kanale membrane miocita, odnosno kanalopatija, prirođenih poremećaja provodnog sustava i dr. Tu spadaju Wolff-Parkinson-White (WPW) sindrom, sindrom dugog i kratkog QT-intervalu, Brugada sindrom, katekolaminska polimorfna ventrikularna tahikardija, sindrom rane repolarizacije, idiopatska VF, sick sinus syndrome te tupa, nepenetrantna trauma koja može uzrokovati maligne aritmije i SCA i nalazi se u entitetu poznatom kao commotio cordis (24,25,28).

Svaka kanalopatija ima klasičnu prezentaciju, specifične promjene na EKG-u te povezane genske mutacije (28).

- *Dijagnostički postupak*

Dijagnostički postupak obuhvaća nekoliko koraka; procjena potencijalnih reverzibilnih uzroka iznenadne srčane smrti, procjena strukturalne srčane bolesti, a ako ista nije prisutna razmatranje smetnji provođenja i kanalopatija te ako se na istu posumnja probir članova obitelji na suspektnu kanalopatiju.

Procjena počinje uzimanjem detaljne anamneze i fizikalnim pregledom. Ako su među konzumiranim lijekovima prisutni oni koji bi mogli inducirati aritmije, svakako se „lijekovima inducirane aritmije“ trebaju razmotriti. Također, ako je obiteljska anamneza pozitivna na sinkope, neuromuskularne bolesti, iznenadnu smrt novorođenčeta ili se pojavljuju nerazjašnjena utapanja ili sensorineuralna gluhoća, dijagnostički postupak bi trebao ići prema razmatranju nasljednih poremećaja (28,32).

Laboratorijsko testiranje indicirano je neposredno po primitku pacijenta radi procjene ravnoteže elektrolita, acido-baznog statusa te metaboličkih poremećaja (33).

Serijska evaluacija EKG-a sljedeći je postupak koji govori u korist postojanju infarkta, poremećaja provodljivosti električnih potencijala srca ili poremećaju depolarizacije odnosno repolarizacije. Holter EKG indiciran je kod suspektnih aritmija (32).

Koronarna angiografija indicirana je u svih bolesnika s koronarnom srčanom bolesti kao dijagnostički i/ili terapijski postupak (34). Ako je sumnja na infarkt usmjerena prema vazospazmu koronarnih krvnih žila može se učiniti provokacijski test acetilkolinom ili ergonovinom. Također, ako je neizvediva ili kontraindicirana, koronarna angiografija može se zamijeniti neinvazivnom CT-koronarografijom (24). Ehokardiogram otkriti će mnoge važne etiološke čimbenike iznenadne srčane smrti kao što su smanjena pokretljivost ili izbočenost miokarda, asimetrična hipertrofija lijevog ventrikula (specifična za hipertrofičnu kardiomiopatiju), abnormalna pokretljivost te aneurizme desnog ventrikula (aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula), abnormalnosti srčanih zalistaka te procjena volumena i funkcije atriya i ventrikula (24). Kao dodatak svemu navedenom, cMR je koristan u dijagnostici miokarditisa te srčane sarkoidoze i amiloidoze. Također T2 tehnika ima mogućnost procjene miokardnog edema, povezanog s upalnim stanjima miokarda. Nadalje ergometrija omogućuje evaluaciju funkcionalnog kapaciteta srca pri povećanom naporu te otkrivanje ishemije miokarda, aritmija ili miokardne disfunkcije povezane s naporom. Uz to kontinuirano se prati i krvni tlak te se nemogućnost podizanja tlaka za barem 20 mmHg smatra potencijalnim rizikom za hipertrofičnu kardiomiopatiju (24,35).

Ako se sumnja na kanalopatiju, provokacijski test epinefrinom i 1C antiaritmikom (npr. prokainamidom ili flekainidom) može dovesti do pojave specifičnih promjena na EKG-u. kao posljednji korak izvodi se genetičko testiranje obitelji bolesnika s identificiranom kanalopatijom (35).

- *Primarna prevencija*

Primarna prevencija, odnosno prevencija razvitka bolesti u osoba pod rizikom, predstavlja kompleksnu domenu kojom se pravodobnom intervencijom reguliraju simptomi i smanjuje mortalitet. Uključuje anamnezu (suspektna smrt ili sinkopa u obitelji), promjene na EKG-u, procjenu ejekcijske frakcije lijevog ventrikula, ehokardiografiju te naravno genetska testiranja (24,28).

- *Sekundarna prevencija*

Sekundarna prevencija nužna je u svakog pojedinca koji je preživio iznenadni srčani zastoj. Ona uključuje uzimanje detaljne anamneze i klinički pregled, elektrokardiogram, transtorakalnu ehokardiografiju, ergometriju, dijagnostičku i/ii terapijsku koronarografiju, medikamentne provokacijske testove, genetska testiranja te ostale pretrage i liječenje ovisno o etiologiji. Najvažnije mjere sekundarne prevencije SCD su ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD) koji se aktivira kod malignih aritmija te uvođenje antiaritmijske terapije (36,37).

- *Iznenadna srčana smrt u sportaša*

Iznenadna i neočekivana smrt sportaša predstavlja rijedak, ali zabrinjavajući događaj koji nerijetko privlači i pažnju medija (38). Najčešći uzroci iznenadne smrti kod sportaša mlađe životne dobi (<35 godina) su prirođene anomalije kardiovaskularnog sustava (hipertrofična kardiomiopatija, idiopatska hipertrofija lijeve klijetke, aritmogena displazija desne klijetke, WPW sindrom, anomalije koronarnih arterija te commotio cordis) s incidencijom od 1-3 na 100000 slučajeva (38,39). Koronarna arterijska bolest je najčešći uzrok iznenadne smrti u sportaša starijih od 35 godina (39).

Budući da je stratifikacija rizika moguća za sva stanja koje predisponiraju razvoju iznenadne srčane smrti u sportaša nužni su preventivni pregledi kako bi se pravovremeno prepoznali predisponirajući faktori. Ti pregledi uključuju klinički pregled uz detaljnu anamnezu po američkim smjernicama te i 12-kanalni EKG po europskim smjernicama (24,40). Iako ehokardiografija predstavlja zlatni standard u dijagnostici hipertrofične kardiomiopatija, nije dovoljno praktična i

jeftina za screening opće populacije (40). S obzirom na to kako kardiovaskularni screening ne može 100 % identificirati osobe pod rizikom, nužna je adekvatna pripremljenost osoblja i prisutnost opreme (AED) na sportskim događajima u kako bi se spriječio potencijalno fatalan ishod (38).

2.4. Kardiopulmonalna resuscitacija

Kardiopulmonalna resuscitacija (KPR) predstavlja niz intervencija sa svrhom vraćanja vitalnih funkcija prije nastupa biološke smrti (41). Podrazumijeva masažu srca, umjetno disanje i korištenje automatskog vanjskog defibrilatora (AED) za laike te medikamentnu terapiju i defibrilaciju za medicinske djelatnike. Prestanak disanja ili srčanog rada dovodi do hipoksije i ishemije stanica, koja se prvotno manifestira na moždanim stanicama s povećanim rizikom od trajnog neurološkog oštećenja (42). Varijacije mortaliteta posljedica su “Lanca preživljenja” odnosno mjera i intervencija poduzetih u svrhu povišenja uspješnosti reanimacije nakon srčanog zastoja (*Slika 2*) (43).

Fokus treba biti u ranom prepoznavanju podležećeg stanja uz neodgodivu KPR-u i defibrilaciju VF i VT bez pulsa. Smjernice iz 2020. godine ponovo stavljaju naglasak na rano i adekvatno davanje srčanih kompresija i umjetnog disanja kao temelja svake reanimacije (43).

BLS skup je postupaka kojima je cilj ponovna uspostava pulsa (41). Sastoji se od nekoliko osnovnih koraka koji uključuju provjeru sigurnosti okoline, provjeru svijesti oboljelog, poziv hitne pomoći te ABC postupak. (41,43). Isti uključuje provjeru prohodnosti dišnog puta (A-Airway) i disanja (B-breathing) te cirkulacije (C-circulation). Reanimacija se započinje ako osoba nije pri svijesti te ne diše i ima zastoj rada srca. Otvaranje dišnog puta uključuje zabacivanje glave uz podizanje brade dok je osoba polegnuta na leđima. Vanjska masaža srca izvodi se pritiskom prsnog koša u razini prsne kosti do dubine od barem pet centimetara te frekvenciju kompresija 100/minuti. Omjer kompresija i ventilacija je 30:2. Također, potiče se upotreba automatskih vanjskih defibrilatora (AED) koji su sveprisutniji na javno dostupnim mjestima (43,44). Defibrilacija 3-5 minuta nakon zastoja smanjuje smrtnost za 30-50%.

ALS uz navedene postupke uključuje i medikamentno liječenje te defibrilaciju.

Prema potrebi defibrilacije, srčani ritmovi se dijele u dvije skupine: one koji se defibriliraju (VF i VT bez pulsa) te one koji se ne defibriliraju (asistolija i PEA). Osim toga u obje skupine se primjenjuju vanjska masaža srca, umjetno disanje uz zbrinjavanje dišnih puteva, otvaranje intravenskog pristupa te davanje adrenalina i liječenje reverzibilnih uzroka. (17)

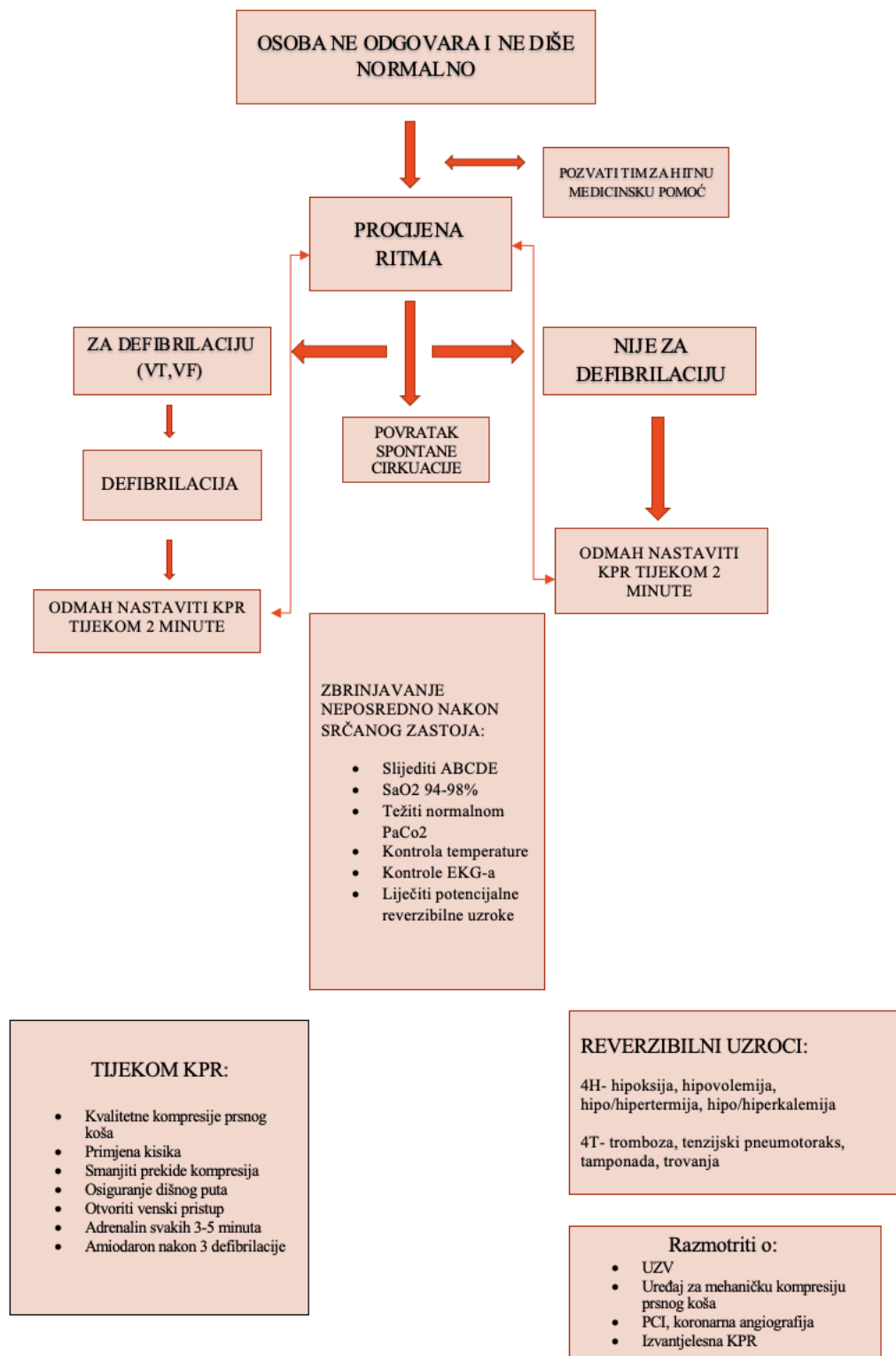
Osiguranje dišnog puta, koje se provodi pomoću supraglotičkih pomagala (I-gel, laringealna maska, laringealni tubus) ili endotrahealnom intubacijom, služi ventilaciji neovisnoj o primjeni vanjske masaže srca, a primjenjuje se frekvencijom od 10/minuti (17,45). Kvalitetna vanjska masaža srca (frekvencije 100/minuti) provodi se uz stanke od maksimalno 5 sekundi za procjenu ritma. Ako se radi o ritmu koji se defibrilira, nastaviti s masažom srca i za vrijeme punjenja defibrilatora te defibrilirati s 200-360 J. (17,46,47)

Nastaviti prema algoritmu naprednog održavanja života prikazanog na *Slici 3*.

Ako se radi o ritmu koji se ne defibrilira, odmah se nastavlja s KPR uz primjenu 1 mg adrenalina uz bolus od 20 ml kristaloida nakon uspostave venskog puta. Nastaviti s KPR kroz 2 minute te svakih 3-5 minuta primijeniti adrenalin do uspostave normalnog srčanog ritma. (46).



Slika 2. Lanac preživljenja. Prilagođeno prema: Merchant RM. et al. 2020.



Slika 3. Napredno održavanje života. Prilagođeno prema: Soar J. et al. 2015.

3. FIZIOLOGIJA I POREMEĆAJI MOŽDANOG PROTOKA

Metabolički gledano, mozak je vrlo aktivan organ koji koristi 20% minutnog srčanog volumena i 15% ukupne potrošnje kisika. Glukoza mozgu predstavlja jedini metabolički izvor energije. Za održavanje normalne funkcije, mozgu je svake minute potrebno 500 mL kisika i 75-100 mg glukoze. Normalan moždani protok iznosi 50 ml po 100 g tkiva mozga koji je u granicama normale pri srednjem arterijskom tlaku od 6,7-20 kPa (12).

Sustav autoregulacije čini moždani krvotok relativno neovisan o sistemnoj cirkulaciji. Kod povišenog sistemnog arterijskog tlaka, hipokapnije i povišenja parcijalnog tlaka kisika mehanizmom vazokonstrikcije smanjuje moždani krvotok, dok sistemna hipotenzija, hiperkapnija i hipoksemija uzrokuju vazodilataciju uz povećanje moždanog protoka (12,48).

Povećanjem ekstrakcije kisika iz krvi, mozak može kompenzirati smanjenje protoka do 20-25 mL/100g/min, dok protok manji od 20 mL/100 g/min postaje nedostatan. Stanične membrane i funkcija neurona bivaju bitno zahvaćeni pri protoku od 10 mL/100 g/min, a protok ispod 5 mL/100 g/min ubrzo dovodi do smrti stanica (12). Hipoksija, hipoglikemija i ishemija dovode do hipoenergoze koja onemogućava funkciju natrij-kalijeve crpke te nadzor protoka iona (12,49). Velike količine natrija za sobom povlače klor i vodu uz bubrenje i edem stanica. Hipoksija dovodi do otpuštanja slobodnih radikala koji oštećuju DNA i stanične proteine, a anaerobna glikoliza sa stvaranjem mliječne kiseline pogoduje acidozi i daljnjem oštećenju metaboličke funkcije stanice (12).

3.1. Moždani udar

Moždani udar je drugi globalni vodeći uzrok smrti te prvi uzrok invaliditeta koji godišnje ubija 5.5 milijuna ljudi u svijetu (19,50). Prema podacima HZJZ-a iz 2017. godine incidencija je iznosila 130-150/100000 osoba. Iako se posljednjih 15-ak godina zbog mjera prevencije detekcije i liječenja incidencija smanjuje, mortalitet moždanog udara u Hrvatskoj i dalje je iznad europskog prosjeka (176/100000 naspram 43/100000) (5).

Moždani udar predstavlja iznenadnu neurološku disfunkciju kao posljedicu poremećaja moždanog protoka (12).

Etiološki se dijeli na ishemijski (83%) i hemoragijski (17%) moždani udar. Hemoragijski moždani udar najčešće je posljedica hipertenzivnog krvarenja, ruptur aneurizme ili vaskularne

malformacije te krvarenje zbog poremećaja hemostaze ili medikamentne antikoagulacije. Ishemijski je u polovici slučajeva posljedica aterotromboze. U trećini slučajeva uzrok je sistemna embolija s fibrilacijom atrija (FA) kao najčešćim izvorištem, endokarditisom, aterotrombozom ili kao posljedica paradoksalne embolije iz velikih vena nogu uz patološki otvoren foramen ovale. Oba mehanizma dovode do lokalno nedostatne perfuzije, odnosno hipoksije tkiva koje opskrbljuje opstruirana krvna žila. Nasuprot tome, sniženje sistemske perfuzije dovodi do globalne hipoksije moždanog tkiva. Najčešće su posljedica AIM, srčanih aritmija i sistemske hipotenzije bilo koje etiologije. Opisani mehanizmi dovode do privremenog ili trajnog oštećenja tkiva (12,19,50,51). Moždani udar prezentira se naglim nastankom neurološkog deficita koji ovisi o regiji mozga i veličini zahvaćenog područja (51). Kod pojave simptoma od iznimne važnosti je brzina prepoznavanja simptoma te prijevoz bolesnika do mjesta liječenja. Pritom postoji nekoliko akronima za brzo prepoznavanje simptoma: FAST (Face, Arm, Speech, Time to call), GROM (Govor, Razumijevanje, Oduzetost, Minute su važne) i UDAR (Utrnutost udova, Disfunkcija govora, Asimetrija lica, Reagirajte odmah) (5). Za donošenje krajnje dijagnoze neophodan je CT glave kojim se brzo isključuje hemoragijski infarkt te određuje daljnje liječenje (51). Ako ne postoje kontraindikacije pacijenti s ishemijskim moždanim udarom unutar 4,5 sata od nastanka simptoma indicirani su za fibrinolitičku terapiju (alteplaza IV) te mehaničku trombektomiju u specijaliziranim centrima (19). Ranije spomenuto, hipoenergoza onemogućava funkciju Na-K crpke s poremećajem elektrolita i nastankom citotoksičnog edema. Također, zahvaćene krvne žile često dovode do poremećaja krvno-moždane barijere s nastankom intersticijskog, vazogenog edema, rezultirajući povećanjem moždanog volumena. Porast volumena mozga unutar ograničenog lubanjskog prostora dovodi do povišenog intrakranijskog tlaka, koji smanjuje moždani perfuzijski tlak te dodatno pogoršava postojeću hipoksiju (12,19).

- **3.2. Poremećaj moždanog protoka za vrijeme srčanog zastoja**

Poremećaj hemodinamike jedna je od najozbiljnijih komplikacija akutnog infarkta miokarda koja može dovesti do sistemnog ishemija-reperfuzija fenomena s visokim rizikom nastanka multiorganske disfunkcije. U uvjetima sistemske hipoperfuzije postoji kratko razdoblje prije oštećenja moždane funkcije. Hipoksemija predstavlja inicijalni uzrok te uz kaskadu događaja dovodi do stanične smrti i cerebralne disfunkcije. Ovdje važnu ulogu igraju i upalni odgovor, neurohormonalna disregulacija, povišenje tkivnog pH zbog otpuštanja laktata, endocitotoksičnost, pojačano stvaranje slobodnih radikala i drugo (52).

Među česte kliničke manifestacije cerebralne disfunkcije nakon srčanog zastoja ubrajaju se epileptički napadaji, mioklonus nakon srčanog zastoja, poremećaji svijesti i pokreta, kognitivna disfunkcija te ishemijski moždani udar. Hipoperfuzija moždane kore rezultira većom incidencijom epileptičkih napadaja i epileptičkog status te se povezuje s lošijim krajnjim ishodom. Dobro reagira na agresivnu antiepileptičku terapiju u akutnom stadiju, a ako dođe do kronifikacije stanja, redovni neurološki pregledi te standardna antiepileptička terapija su indicirani. Mioklonus nakon srčanog zastoja također se može pojaviti akutno ili kronično (53,54).

Kronični oblik mioklonusa odnosno Lance-Adamsov sindrom pojavljuje se nekoliko dana do tjedana nakon srčanog zastoja u osoba s povratkom očuvane svijesti. Manifestira se pojavom nekontroliranih ritmičnih ili iregularnih mioklonih pokreta udova, lica ili trupa. Pokazalo se kako klonazepam, levetiracetam dobro reguliraju ove napadaje (55).

Infarkcija određenih moždanih područja česta je prilikom cerebralne hipoperfuzije.

Tipično nastaje u graničnim zonama opskrbe velikim cerebralnim arterijama te se manifestira "man in a barrel" sindromom odnosno brahijalnim diplegijom uz očuvanu funkciju donjih ekstremiteta, lica te trupa. Terapija uključuje održavanje moždanog protoka kojim se sprječava proširenje zahvaćenog područja, evaluacija potencijalne arterijske stenoze te naravno liječenje podležećeg stanja koje je dovelo do samog infarkta (56).

Poremećaj pokreta posljedica je zahvaćanja bazalnih ganglija, talamusa, malog mozga te motornog korteksa. Uključuju distoniju, koreu, tremor, atetozu, parkinsonizam, ataksiju, dismetriju te mioklone sindrome. U akutnom stadiju mogu se zamijeniti za epileptičke napadaje, čija se razlika razlučuje elektroencefalogramom (54,57).

Poremećaj svijesti uključuje široku paletu stanja s komom kao krajnjim stadijem. Koma je najteži kvantitativni poremećaj svijesti kod kojeg osoba ne reagira na nikakav podražaj. Predstavlja čestu komplikaciju moždane ishemije, zbog velike osjetljivosti cerebralnog korteksa i ostalih područja koji upravljaju sviješću, na manjak kisika (58). Poremećaj svijesti jedan je od glavnih ograničavajućih faktora u oporavku i rehabilitaciji pacijenta (59).

Kognitivna disfunkcija jedna je od najčešćih rezidualnih problema među preživjelima od srčanog zastoja. Uključuje poteškoće koncentracije, pažnje, pamćenja, organizacije, planiranja i govora koje su najčešće zapažene od strane obitelji nakon otpusta iz bolnice. Daljnji postupak i liječenje zahtijevaju procjenu kognitivnih funkcija te daljnji nadzor nadležnog neurologa (54,60).

Rani invazivni pristup koronarnoj reperfuziji perkutanom koronarnom intervencijom uz terapijsku hipotermiju, stabilizaciju hemodinamike, ventilacijskih i metaboličkih parametara dovode do smanjenog mortaliteta te boljeg neurološkog ishoda zahvaćenih pacijenata.

- **3.3. Glasgowska ljestvica kome**

Glasgowska ljestvica kome (Glasgow coma scale, GCS) predstavlja kliničku ljestvicu procjene stanja svijesti neposredno nakon akutne ozljede mozga, ali korisna je kod većine stanja koja dovode do poremećaja svijesti kao što su cerebrovaskularni inzult, infekcije, netraumatska koma, otrovanja, epileptički status te metabolički poremećaji (61). Uključuje procjenu tri parametra; očnog (1-4 boda), verbalnog (1-5 bodova) i motoričkog odgovora (1-6 bodova) te se na temelju ukupnog zbroja bodova dijeli na tešku (GCS<8), srednje tešku (GCS 9-12) i blagu (GCS>13). (Tablica 1)

Motorna ljestvica pokazala se najkorisnijom te su istraživanja pokazala mogućnost njene izolirane upotrebe bez devijacije krajnjih rezultata. Također napravljena je i proširena verzija, Glasgow coma scale-Extended (GCS-E) koja uz tri postojeće ljestvice uključuje amnezija-ljestvicu kako bi se izbjegao prerani otpust bolesnika s umjerenom traumatskom ozljedom mozga (61).

GCS predstavlja brzu i jednostavnu metodu procjene stanja svijesti te je često korištena u kliničkoj praksi. Nedostaci uključuju lošije vrednovanje stanja svijesti kod reverzibilnih uzroka, nasuprot stvarne oštećenosti te zahtijevanje interaktivnog pacijenta (61,62).

Tablica 1. Glasgowska ljestvica kome. Prilagođeno prema: Physiopedia, 2020.

OTVARANJE OČIJU		GOVOR		MOTORIČKA REAKCIJA	
Spontano	4	Orijentiran	5	Na zahtjev	6
Na zahtjev	3	Konfuzan	4	Lokalizira bol	5
Na bol	2	Nerazumljiv	3	Povlači na bol	4
Nema odgovora	1	Nerazgovijetan	2	Fleksija na bol	3
-		Nema odgovora	1	Ekstenzija na bol	2
-		-		Nema odgovora	1

4. TERAPIJSKA HIPOTERM IJA

Kardiopulmonalni zastoj dovodi do oštećenja svih organskih sustava nekoliko minuta nakon ishemije, a unutar 3-5 minuta dolazi i do teških moždanih oštećenja (63).

Terapijska hipotermija je dokazana neuroprotektivna metoda kontroliranog snižavanja tjelesne temperature koja se koristi u globalnoj cerebralnoj ishemiji. Glavne indikacije za primjenu terapijske hipotermije su srčani zastoj, trauma mozga, neonatalna asfiksija i kardiokirurške operacije (64). Poznavali su je i stari Egipćani, Rimljani i Grci, a kao terapijska metoda počinje se koristiti u prošlom stoljeću točnije 1959. kao metoda korištena u srčanom zastoj (64,65). Iako je bila poznata već desetljećima, terapijska hipotermija opće je prihvaćena nakon publiciranja dva značajna istraživanja u 2002. godini. Tu je dokazano značajno poboljšanje neurološkog ishoda i preživljenja u pacijenata sa srčanim zastojem putem smanjenja reperfuzijske ozljede mozga i vitalnih organa (1). Zbog navedenog TH je uvedena u Smjernice za reanimaciju nakon srčanog zastoja Međunarodnog komiteta za reanimaciju 2005. godine (63).

Također se pokazala korisnima u kardiokirurškim i neurokirurškim operacijama u kojima je nužno dovesti do zastoja protoka krvi (66).

Budući da se hipotermijom smatra tjelesna temperatura niža od 36°C, razlikujemo blagu (34-35.9°C), umjerenu (32-33.9°C), umjereno duboku (30-31.9°C) i duboku (<30°C), s umjerenom hipertermijom kao standardom u kliničkoj praksi. Provodi se nizom invazivnih i neinvazivnih metoda s ciljem održavanja neuroloških funkcija ugroženih podležećom hipoksijom (63-65,67,68,).

Kako bi imala maksimalan učinak mora biti primijenjena što ranije stoga razlikujemo ranu i kasnu hipotermiju. Rana hipotermija provodi se još pri transportu ili netom pri dolasku u bolnicu, a kasna hipotermija provodi se više od 6 sati nakon povratka spontane cirkulacije (ROSC) kod pacijenata s GCS 3-8 (68).

- *Indikacije za terapijsku hipotermiju*

Prema smjernicama AHA iz 2015. godine, terapijska hipotermija je indicirana u sljedećim slučajevima: komatozni pacijenti nakon izvanbolničkog srčanog zastoja s VF ili VT bez pulsa kao inicijalnim ritmom te komatozni pacijenti nakon unutarbolničkog srčanog zastoja s nedefibrilirajućim inicijalnim ritmovima.

Prema smjernicama iz Međunarodnog komiteta za reanimaciju iz 2015. godine:

Komatozni OHCA pacijenti s inicijalnim defibrilirajućim ili nedefibrilirajućim ritmovima te komatozni pacijenti nakon unutarbolničkog srčanog zastoja s bilo kojim inicijalnim ritmom (69).

- *Kontraindikacije za terapijsku hipotermiju*

Određena stanja pogoduju povećanom riziku od komplikacija prilikom provođenja terapijske hipotermije. Ovdje spadaju hemoragijski moždani udar, GCS>8, nekontrolirano krvarenje, nekontrolirani hemodinamski nestabilni ritmovi i srčani zastoj kao posljedica traume. Među relativne kontraindikacije spadaju trombocitopenija (<50000 trombocita), koagulopatija, refraktorna hipotenzija unatoč nadoknadi tekućine i vazopresorima te prolongirani srčani zastoj (> 60 minuta) (69).

4.1. Patofiziološki mehanizam

- *Mehanizam akutne faze*

Pothlađivanje dovodi po pada moždanog metabolizma približno 6.5%/1°C. Smanjuje i moždani protok koji, paradoksalno ne dovodi do energetske krize zbog smanjene potrebe tkiva za kisikom i glukozom. Manja potreba za glukozom smanjuje stvaranje laktata i održava PH tkiva. Smanjeni metabolizam usporava proizvodnju ATP-a, ali zbog smanjene potražnje za energijom, energetske zalihe su očuvane (68,70)

Smanjenim influksom i akumulacijom kalcija inhibira se otpuštanje endocitotoksičnih aminokiselina i ekscitatornog neurotransmitora glutationa. Modulacijom genske ekspresije, odnosno smanjenjem pro-apoptotskog BAX gena, a povišenom ekspresijom anti-apoptotskog BCL-2 gena, inhibira staničnu smrt (68).

- *Mehanizam subakutne faze*

Subakutna, kasna faza označava razdoblje u kojemu dominira progresija upalnih procesa i razvoj citotoksičnog i vazogenog moždanog edema. Vazogeni je posljedica poremećaja krvno-moždane

barijere, a citotoksični edem nastaje zbog poremećaja staničnih membrana s posljedičnim pretjeranim ulaskom tekućine u iste.

Terapijska hipotermija dovodi do značajnog smanjenja edema, samim time i intrakranijskog tlaka (ICP) djelovanjem na mikrovaskularnoj i makrovaskularnoj razini. Stabilizacija vaskularne endotelne funkcije smanjuje propusnost krvno-moždane barijere odnosno vazogenog edema dok prevencija oksidativnog stresa i stabilizacija staničnih membrana djeluje na citotoksični edem (68). Nadalje, generalizirano smanjenje moždanog protoka uvelike doprinosi smanjenju edema i intrakranijskog tlaka. Pad ekspresije adhezivnih molekula na vaskularnom endotelu sprječava neutrofilnu infiltraciju te djeluje protuupalno. Također, stabilizacija staničnih membrana te smanjeno otpuštanje ekscitatornih neurotransmitora kao što je glutation dovodi do smanjene epileptiformne aktivnosti (68,71).

- *Mehanizam kronične faze*

Tjednima do mjesecima nakon ozljede, TH pospješuje cijeljenje tkiva te angiogenezu, neurogenezu i gliogenezu (68).

Cijeli proces prikazan je u *Tablici 2*.

Tablica 2. Neuroprotektivni aspekti terapijske hipotermije. Prilagođeno prema: Urbano, Oddo 2012.

AKUTNA FAZA (minute-sati)	SUBAKUTNA FAZA (24 sata-7 dana)	KRONIČNA FAZA (tjedni i mjeseci)
<p>smanjenje moždanog metabolizma, inhibicija endocitotoksičnosti, inhibicija influksa kalcija, inhibicija apoptoze, inhibicija ekspresije ranih upalnih gena</p>	<p>smanjenje propusnosti krvno-moždane barijere, inhibicija upale, smanjenje edema, smanjenje hiperemije, antikoagulativni učinak, inhibicija epileptiformne aktivnosti, smanjenje disfunkcije mikrocirkulacije</p>	<p>stimulacija neurogeneze, gliogeneze, sinaptogeneze i angiogeneze</p>

4.2. Tri koraka terapijske hipotermije

Terapijska hipotermija provodi se u tri koraka, odnosno indukciji i održavanju hipotermije s ciljnom temperaturom između 32-34°C te zagrijavanju (63,64). S obzirom na to kako centralna i periferna temperatura ne koreliraju, pothlađenom pacijentu nužno je mjeriti centralnu temperaturu, bilo preko sonde na urinarnom kateteru (temperatura mokraćnog mjehura), nazoezofagealnom sondom (temperatura jednjaka), mjerenje timpanične temperature ili putem centralnog venskog katetera. Iako je centralni venski kateter zlatni standard mjerenja centralne temperature, visoka invazivnost i cijena uzrok su činjenice da nije uveden u rutinsku praksu (73). Temperatura jednjaka dobro odražava centralnu temperaturu, ali može biti blago snižena zbog korištenja plinova tijekom anestezije. Unatoč tome jednostavnost postavljanja uz minimalan rizik razlog su njena čestog korištenja (72). Timpanična temperatura (temperatura membrane tympani) također dobro korelira s centralnom temperaturom te se iako invazivno, lako i brzo aplicira. Kod mjerenja ove temperature nužno je izbjegavati hlađenje lica kako ne bi došlo do snižavanja iste (66). Temperatura mokraćnog mjehura mjerena preko Foleyevog katetera daje približnu centralnu temperaturu, točnost mjerenja se smanjuje prilikom operacija na donjem abdomenu te smanjenim outputom mokraće (72).

Također u obzir se treba uzeti nekorelacija centralne temperature s temperaturom mokraćnog mjehura u oliguričnih pacijenata te su druge lokacije mjerenja temperature nužne u ovih bolesnika (65).

Aksilarna i rektalna mjerenja ne odražavaju centralnu temperaturu te nisu prihvatljiva (63,65,66). Prema smjernicama, preporučuje se trajanje pothlađivanja 12-24 sata za pacijente sa srčanim zastojem, do 72 sata kod neonatalne hipoksične encefalopatije, a 48 sati pa sve do pet dana za traumatsku ozljedu mozga (65,66).

- ***Indukcija***

Indukcija hipotermije provodi se vanjskim tj. neinvazivnim i unutarnjim tj. invazivnim metodama hlađenja. Treba se započeti u što kraćem roku od povratka spontane cirkulacije, u prehospitalnim (rana indukcija) ili hospitalnim uvjetima kod bolesnika s GCS između 3 i 8 (65). Faza održavanja počinje nakon postizanja ciljne temperature, 32-34°C, s varijabilnom brzinom hlađenja koja ovisi

o primijenjenoj metodi. Ako se indukcija ne postigne unutar 24 sata, ista se smatra neuspješnom (73).

- *Održavanje*

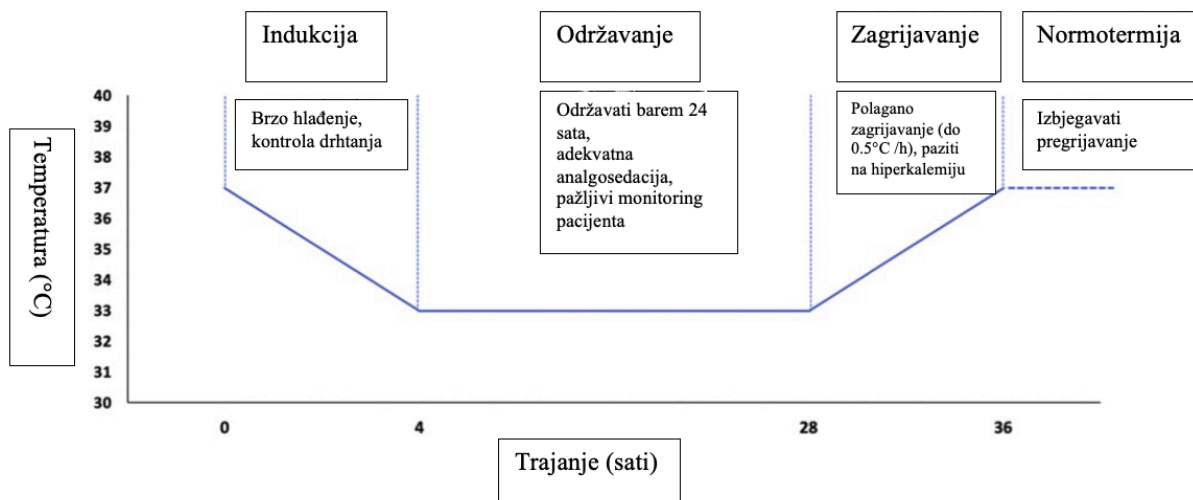
Faza održavanja počinje kad centralna temperatura dosegne razinu od 32-34°C (64,74). Trajanje ovisi o etiološkoj podlozi, a kod srčanog zastoja preporuke trajanja pothlađivanja su 12-24 sata (63).

S obzirom na to kako su nuspojave hipotermije u ovoj fazi najizraženije, monitoring i dokumentiranje vitalnih funkcija pacijenta nužni su najkasnije svakih sat vremena, odnosno češće po potrebi. Hemodinamski parametri, elektrolitni disbalans, metaboličke promjene trebaju se strogo nadzirati jer mogu dovesti do lošijeg krajnjeg ishoda i pojave komplikacija koje su bile preventabilne. Također važno je prepoznati promijenjen metabolizam lijekova u hipotermnog bolesnika te stoga napraviti odgovarajuće korekcije doza istih (65).

- *Zagrijavanje*

Polagano i kontrolirano zagrijavanje smanjuje hemodinamske fluktuacije te održava i pojačava neuroprotektivni učinak (68). Ciljna temperatura zagrijavanja iznosi 36.5-37.5°C s brzinom od 0.1-0.2°C po satu, odnosno zagrijavanje se odvija kroz 17-20 satni period pomoću pokrivača s mogućnošću regulacije temperature (66,68). Ubrzano kao i nekontrolirano zagrijavanje treba se izbjegavati zbog rizika od poremećaja hemodinamske stabilnosti, pregrijavanja te povišenja intrakranijskog tlaka. Povišeni ICP posljedica je neregrediranog moždanog edema ili poremećaja autoregulacije moždanih krvnih žila koja nastaje kao posljedica prebrzog zagrijavanja ili pregrijavanja pacijenta. Zbog toga je pedantno praćenje ICP-a i vitalnih znakova strogo indicirano tijekom zagrijavanja. Nakon zagrijavanja na ciljnu temperaturu nužno je održavanje iste te sprječavanje nastanka hipertermije (63,66,68).

Sve faze terapijske hipotermije prikazane su na *Slici 4*.



Slika 4. Faze terapijske hipotermije. Prilagođeno prema: Mody et al. 2019.

4.3. Metode hlađenja

- *Neinvazivna indukcija hipotermije*

Među najstarije, iako napuštene u modernoj medicini, metode spadaju uranjanje u vodu i oblaganje tijela snijegom (u terenskim uvjetima). Uranjanje u vodu je zahtjevna i nepovoljna metoda koja zahtjeva posebne kade, a često dovodi i do ozeblina (63).

Ledeni oblozi obuhvaćaju zamrznute vrećice s vodom ili ohlađene termo-brikete, s najučinkovitijim hlađenjem ako su posloženi na mjesta velikih krvnih žila vrata, pazuha i prepona. Jednostavna je i široko dostupna metoda s brojnim nedostacima: ozeblinama kao posljedicu preniske temperature (hlađenje u zamrzivačima na -20°C) zatim neoptimalna kondukcija topline zbog krutog oblika ledenih obloga koji se ne prilagođavaju površini tijela te izolacijskog sloja nastalog otapanjem vode. Ovi se nedostaci pokušavaju ispraviti oblozima ispunjenim gelom koji su prilagodljivi površini tijela, temperatura od -9°C pokazuje manji rizik nastanka ozeblina, dobro prijanjanje omogućuje bolju odvodnju topline (brzinom hlađenja od 1.5°C po satu) i električna

provodljivost s omogućuje provedbu defibrilacije po eventualnoj potrebi. Zbog navedenog su oblozi ispunjeni gelom jedna od potencijalno korisnijih metoda za indukciju i održavanje hipotermije. Nedostatak je jednokratna uporaba istih (63,65,66).

Zatim pokrivači i kombinezoni za pokrivanje s dva vodo-nepropusna sloja između kojih struji hladna voda ili zrak. Imaju mogućnost podešavanja temperature, stoga su odlični su u indukciji, održavanju, ali i zagrijavanju tijela. Unatoč navedenom visoka cijena i komplicirana uporaba umanjuje njihovu vrijednost (63,66,75).

Zadnja metoda obuhvaća kape i kacige za pothlađivanje koje koriste hladni, cirkulirajući zrak ili vodu. Dovode do lokaliziranog hlađenja glave, a najučinkovitiji su u djece i dojenčadi (63,65,66,75).

- *Invazivna indukcija hipotermije*

Invazivne metode najčešće su korištene za brzu indukciju hipotermije. Kao jedna od najprimjenjivijih i najjednostavnijih metoda navodi infuzija fiziološke otopine temperature 4°C putem venskog katetera. Primjenjuje se u obliku brze infuzije, 200-300mL/min, 30ml/kg (oko 2 L), najčešće u femoralnu venu uz dodatak neinvazivnih metoda za postizanje brže i kvalitetnije indukcije. Ne preporučuje se u održavanju hipotermije zbog mogućeg opterećenja kardiovaskularnog sustava i nastanka kardijalne dekompenzacije ili plućnog edema.

Osim jednostavne primjene i niske cijene pothlađivanja, infuzijske otopine su dostupne i u prehospitalnim uvjetima stoga bi ova metoda trebala spadati među osnovne metode inicijacije hipotermije (63,65,66,75).

Lavaža hladnim otopinama relativno je zastarjela metoda najkorisnija u pretilih bolesnika, kojima se standardnim metodama teško postiže željena temperatura. Peritonealna lavaža, klizma hladnom vodom, lavaža želuca i sinusa jedne su od korištenih metoda. U negativne strane spadaju potreban veliki angažman te rizik mjesta unosa infekcije lavižom sinusa i peritoneja.

Intravaskularni kateteri za pothlađivanje s antitrombotskim premazom predstavljaju metodu s najboljim rezultatima indukcije i održavanja hipotermije, ali i kontroliranog zagrijavanja. Radi se o vaskularnim kateterima s tri lumena kroz koje teče tekućina podesive temperature. Postavljaju se u femoralnu, jugularnu ili potključnu venu te hlade krv, a ujedno i cijelo tijelo (63,64,65,75).

Dovode do brzog hlađenja tijela budući da hlade tijelo brzinom od 4°C po satu (65).

Negativnu stranu predstavlja visoka cijena opreme te isključivo bolnička primjena i adekvatno educirano osoblje. Stoga se koristi kao dopunska metoda indukcije i održavanja hipotermije u posebno opremljenim bolničkim centrima.

Kao posljednja metoda navodi se uređaj za izvantjelesnu cirkulaciju (ECMO) koji omogućuje brzo i kontrolirano hlađenje krvi u pacijenata koji ECMO koriste u druge svrhe (63,66,75).

- *Selektivno hlađenje glave*

Selektivno hlađenje glave metoda je koja se upotrebljava kod asfiktične novorođenčadi, traume mozga te izvanbolničke hipotermije nakon srčanog zastoja kako bi se umanjile komplikacije sistemnog hlađenja (64,76). Može se postići neinvazivnim i invazivnim metodama. U neinvazivne spadaju zastarjele metode hlađenja površine glave i vrata ledom i ledenim gel oblozima te kacige i kape sa strujećim hladnim fluidom ili zrakom. Učinkovite su u sniženju povišene temperature, ali nisu dovoljne za indukciju.

Invazivne metode uključuju infuzije hladne fiziološke otopine u karotidne arterije, perfuziju jedne karotidne arterije s ohlađenom ekstrakorporalnom krvlju, nazalnu i peritonealnu lavažu hladnom vodom, kardiopulmonalne prenosnice i drugo (76).

4.4. Monitoring pothlađenog pacijenta

Svi pacijenti koji se pripremaju za indukciju TH moraju biti adekvatno pripremljeni i nadzirani. To podrazumijeva intubaciju i mehaničku ventilaciju pacijenata (69). Praćenje etCO₂ daje sliku funkcije disanja. Obavezno je praćenje tlaka invazivnim metodama i kontinuirano snimanje EKG-a. Saturacija krvi kisikom kontrolira se kontinuiranom pulsnom oksimetrijom te plinskim analizama arterijske krvi. Uz navedeno provodi se i nadzor elektrolita, centralnog venskog tlaka i temperature (69,77).

Sedacija i analgezija moraju biti održani kroz sve faze do postizanja normotermije. Brzodjelujući benzodiazepini kao što su midazolam i diazepam s fentanilom obično se koriste za sedaciju, a paracetamol i opijati (morfij, fentanil) za analgeziju (77,78). Također, preferiraju se lijekovi kratkog poluživota zbog poremećaja metabolizma lijekova kao posljedice terapijske hipotermije (78).

Drhtanje je fiziološki odgovor organizma na sniženje tjelesne temperature, koji povećava metaboličku aktivnost i potrebu tijela za kisikom te s time omogućuje pogoršanje već postojeće ishemije moždanog tkiva (65,77). Najčešće se pojavljuje tijekom promjene temperature u rangu od 35-37°C, a rijetko ispod 34°C (78). Postoji nekoliko metoda suzbijanja drhtanja. Među najjednostavnije nefarmakološke metode spada aplikacija toplih deka. Istraživanja su pokazala kako povišenje površinske tjelesne temperature (temperature kože) smanjuje drhtanje, bez utjecaja na povišenje centralne temperature. Magnezijev sulfat smanjuje pojavu drhtanja te se često aplicira u bolusu od 4 g kao preventivna terapija (65,78). Po potrebi se navedena metoda nadopunjuje povišenjem analgosedacije. Kod rezistentnih oblika drhtanja kao zadnja linija terapije koriste se neuromuskularni blokatori u minimalnim potrebnim dozama (atrakurij, rokuronij, pankuronij) (77, 78).

Hipotenzija, kao česta nuspojava TH, koja se najčešće pojavljuje tijekom zagrijavanja. Posljedica je vazodilatacije i/ili disfunkcije miokarda. Cilj je održati srednji arterijski tlak iznad 65 mmHg, odnosno sistolički tlak veći od 80 mmHg kao bi se izbjegla cerebralna hipoperfuzija. Vazoaktivni lijekovi indicirani su po potrebi (77,78).

Ventilaciju je nužno prilagoditi tako da se izbjegavaju hipoksija/hiperoksija koji su povezani s lošijim kliničkim ishodima. Zato je preporučljivo titrirati saturaciju oksihemoglobina i FiO₂, tj. smanjiti razinu FiO₂ pri 100%-tnoj saturaciji i obratno. Saturacija veća od 94% je zadovoljavajuća.

Također, zbog rizika od cerebralne vazokonstrukcije nužno je izbjeći hiperventilaciju održavanjem PaCo₂ između 35-45 mmHg. Također se preporučuje ventilacija manjim volumenom (6-8 mL/kg) uz niski PEEP (5-10 cmH₂O) kako bi se izbjeglo plućno oštećenje i akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (77,78).

Variranje razina kalija također predstavlja jednu od komplikacija pothlađivanja. Pojačan ulazak kalija u stanice najizraženiji je prilikom faze indukcije i održavanja stoga je pacijent podložan epizodama hipokalemije. U drugu ruku, prilikom zagrijavanja dolazi do efluksa kalija u izvanstanični prostor uz nastanak hiperkalemije. Stoga je nužna opetovana i stroga kontrola kalija uz njegov nadomjestak po potrebi (77,78).

Također treba kontrolirati i nagle promjene koncentracije natrija koji može pogoršati moždani edem.

Niže tjelesne temperature pogoduju smanjenoj sekreciji inzulina i inzulinskoj rezistenciji, stoga i hiperglikemiji pacijenata. Tipično ne zahtijeva korekciju ako glukoza nije viša od 11.1 mmol/L (78).

4.5. Komplikacije terapijske hipotermije

- *Kardiovaskularni sustav*

Komplikacije pothlađivanja ponajviše zahvaćaju kardiovaskularni sustav uzevši u obzir kako gotovo 80% pacijenata sa srčanim zastojem imaju podležeću kardiovaskularnu patologiju koju TH može pogoršati. Dolazi do promjena hemodinamskih parametara zbog smanjenja kontraktilnosti miokarda i pada srčane frekvencije. Posljedično dolazi do pada srčanog minutnog volumena (SMV) za i do 25-40%, koji ne uzrokuje daljnju patologiju zbog jednakomjernog smanjenja tkivnog metabolizma (1,72,79). Blaga periferna vazokonstrukcija dovodi do porasta sistemnog (oko 10 mmHg) i središnjeg venskog tlaka (79).

Hipotermija također dovodi i do promjena na EKG-u. Prilikom indukcije hipotermije preraspodjela cirkulacije od periferije prema središtu povećava srčani priljev što dovodi do prolazne sinusne tahikardije. S daljnjim padom temperature nastupa sinusna bradikardija s EKG

promjenama u obliku proširenja P-R, Q-T intervala, QRS kompleksa i mogućnosti pojave Osbornovog vala (65,79).

Bradikardija je najčešća aritmija pri indukciji hipotermije (1). Ovaj oblik bradikardije uobičajeno ne zahtijeva terapiju, ali ako je ista potrebna, atropin (zbog mehanizma nastanka) neće biti djelotvoran te se treba pribjeći drugim metodama kao što su izoprenalin, blago zagrijavanje pacijenta ili ugradnja elektrostimulatora u rezistentnim slučajevima (79).

Rizik od životno-ugrožavajućih aritmija nizak je pri temperaturama višim od 30°C, ali pri daljnjem padu temperature rizik raste, ponajviše zbog elektrolitnog disbalansa. Atrijska fibrilacija je najčešći inicijalni ritam koji regredira u VT ili VF nereaktivnu na medikamentnu terapiju što čini prevenciju ovog stanja ujedno i osnovu njene terapije.

U zdravih pojedinaca TH poboljšava koronarni protok dok u pacijenata s aterosklerotično promijenjenim epikardnim arterijama vazokonstrikcija povećava rizik od AIM-a.

To je pogotovo izraženo kod pacijenata s povratkom spontane cirkulacije (ROSC) nakon VF, čiji miokard je izrazito nestabilan (1,65,79).

- *Elektrolitni disbalans*

Disbalans serumskih elektrolita posljedica je njihovog povećanog bubrežnog izlučivanja i pomaka u intracelularni prostor. Razlog povećanog bubrežnog izlučivanja uključuju promjene volumena cirkulirajuće krvi, srčanog punjenja i poremećaj tubularne funkcije (79). Među značajnije promjene spadaju promjene koncentracije magnezija, kalija, kalcija, natrija i fosfata (65,79).

Hipomagnezijemija označuje plazmatsku razinu magnezija manju od 0.7 mmol/L. Važno je napomenuti kako normalne plazmatske razine magnezija nisu pravi odraz ukupne razine ovog iona zbog mogućeg unutarstaničnog manjka. Iz datog razloga, preporuka je procjena razine ioniziranog magnezija kao indikatora stvarne razine u organizmu. Pacijenti s hipomagnezijemijom pokazuju nepovoljniji neurološki ishod koji se povezuje s cerebralnom i koronarnom vazokonstrikcijom, atrijskom i ventrikularnom aritmijom, bronhospazmom, povećanom učestalošću epileptičkih napadaja te inzulinskom rezistencijom. Također može dovesti do abnormalnosti drugih elektrolita; hipokalemije, hiponatremije, hipokalcemije i hipofosfatemije. Nadoknada manjka smanjuje mortalitet, vazodilatacija koronarnih arterija smanjuje veličinu infarktiranog područja, djeluje antiagregacijski te djeluje antiaritmijski čuvajući miocite od influksa kalcija (65,79).

Hipokalemija manja od 3 mmol/L pogoduje hiperglikemiji zbog smanjene sekrecije inzulina, bubrežnom zatajenju, aritmijama, mišićnoj slabosti i neuromuskularnim poremećajima.

Disfunkcija mišića se prikazuje fascikulacijama, grčevima, tetanijom i rabdomiolizom, padom tlaka te mogućnosti nastanka paralitičkog ileusa pri veoma niskim vrijednostima. Poremećaj srčanog ritma očituje se atrijskim te ventrikularnim ekstrasistolama, tahiaritmijama i AV-blokom 2. i 3. stupnja. Od promjena na EKG-u najspecifičnije su uleknuće ST-segmenta uz sniženje T-vala i pojavu U-vala (65,79,80).

Uz navedene promjene hipokalemije, hipofosfatemija (<0.81 mmol/L) sinergizmom pogoduje mišićnoj slabosti sa zahvaćanjem ošita i respiratornih mišića što pogoduje nastanku respiratornih infekcija te ujedno i odgađa ukidanje mehaničke ventilacije.

Hiponatremijom se smatra stanje u kojoj je plazmatska koncentracija manja od 136 mmol/L. Simptomi se ponajviše odnose na disfunkciju CNS-a, koji se prilikom koncentracije manje od 115 mmol/L očituju povećanom neuromišićnom slabošću, konvulzijama, komom i smrtni (79).

Također hiperkalemija i hipermagnezijemija su česte komplikacije u fazi zagrijavanja (65).

Zbog potencijalnih komplikacija, indicirana je prevencija elektrolitnog disbalansa uzrokovanog terapijskom hipotermijom (79).

- *Hiperglikemija*

Hiperglikemija odnosno povišena razina glukoze u krvi česta je komplikacija TH-e zbog pada osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin i smanjene sekrecije inzulina iz gušterače. Ista se povezuje uz veći rizik od infekcija, neuropatije i bubrežne disfunkcije što je indikacija za pažljiv monitoring krvne razine glukoze, pogotovo u dijabetičara (1,65,79).

- *Infekcije*

Protuupalni efekt terapijske hipotermije djeluje protektivno na ishemičnu ozljedu mozga, međutim inhibicija sekrecije citokina, kemotaktične funkcije leukocita i fagocita, inzulinska rezistencija i hiperglikemija pogoduju nastanku infekcija, što pokazuje povećana incidencija infekcija u hipotermnih naspram normotermnih bolesnika (19% naspram 6%) (79). Povećana incidencija korelira s dužinom inducirane hipotermije. Također je primijećena povećana incidencija sepse i pneumonije u hipotermnih pacijenata (1).

Riziku od infekcija pridonosi i smanjeni motilitet crijeva stoga je prokinetička premedikacija indicirana (65,79).

Smanjenja leukocitna migracija te vazokonstrikcija supkutanog krvožilja pogoduje nastanku dekubitalnih rana što zahtjeva daljnju pedantnu njegu hipotermnih bolesnika (65,79).

- *Diureza*

Hladna diureza je fiziološki odgovor organizma na pad tjelesne temperature. Periferna vazokonstrikcija dovodi do pomaka cirkulacije prema vitalnim organima, a porast tlaka se regulira povećanom diurezom te smanjenom resorpcijom u uzlaznom kraku Henlove petlje.

Porast u volumnom opterećenju srca dovodi do otpuštanja atrijskog natriuretskog peptida (ANP) te smanjenog izlučivanja antidiuretskog hormona (ADH). Navedeni mehanizmi kombinirani s tubularnom disfunkcijom povećavaju diurezu koja, ako se ne tretira, može dovesti do hipovolemije, elektrolitnog disbalansa te povećane viskoznosti krvi (2% za svaki stupanj smanjenja tjelesne temperature) s povećanim rizikom od razvoja mikrovaskularne koagulopatije. Stoga je nadzor intravaskularnog volumena hipotermnog bolesnika od iznimne važnosti (79).

- *Drhtanje*

Drhtanje predstavlja jedan od fizioloških mehanizama prilagodbe na pad tjelesne temperature. Budući da isto povećava potrošnju kisika za 40-100%, drhtanje ima negativan utjecaj na pacijente s već podležećom hipoksijom. (molim vidjeti *4.4. Monitoring pothlađenog bolesnika*).

- *Poremećaj koagulacije*

Za svaki 1°C smanjenja tjelesne temperature dolazi do pada funkcije koagulacijskih faktora za 10%. Uz to pojavljuje se i trombocitna disfunkcija te smanjena aktivnost enzima koagulacijske kaskade i povećana fibrinolitička aktivnost. Unatoč tome, rijetko se javljaju klinički signifikantna krvarenja (65,79). Vrijednosti koagulacijskih testova obično su u granicama normale jer se testovi izvode na 37°C u laboratoriju (65).

Od ostalih komplikacija javljaju se promijenjeni metabolizam lijekova, porast jetrenih enzima i amilaze, povećano stvaranje glicerola, slobodnih masnih kiselina, ketona i laktata koji pogoduju blagoj metaboličkoj acidozi koja ne zahtijeva korekciju (79).

4.6. Ostale indikacije za terapijsku hipotermiju

- *Kardiokirurške operacije*

Terapijska hipotermija često je korištena metoda u kardiokirurškim operacijama, kako zbog neuroprotekcije, tako i radi kardioprotekcije. Blaga do umjerena hipotermija (32-34°C) ima povoljan učinak na srce u zastoju tijekom otvorenih operacija srca. Smanjeni metabolizam djeluje pozitivno na poboljšanje mikrovaskularnog protoka te očuvanje udarnog volumena čime olakšava funkciju ishemičnog srca. TH koja je uvedena 10 minuta prije reperfuzije te očuvana dva sata nakon iste, značajno poboljšava protok te smanjuje miokardnu nekrozu i veličinu infarkta (72).

- *Traumatska ozljeda mozga*

Traumatska ozljeda mozga veliki je javnozdravstveni problem u Hrvatskoj i svijetu zbog visoke stope smrtnosti i invaliditeta. Predstavlja stanje nastalo djelovanjem vanjske sile na mozak (81). Blaga do umjerena TH nefarmakološka je mjera koja pokazuje pozitivan utjecaj na pacijente s traumatskom ozljedom mozga djelujući na kontrolu povišenja intrakranijskog tlaka nakon moždane ozljede (68).

Većina svjetskih centara održava hipotermiju barem 48 sati uz polagano zagrijavanje (dulje od 24 sata) (65). Brojna istraživanja pokazuju poboljšanje neurološke funkcije u pacijenata tretiranih TH, u odnosu na normotermne pacijente (66).

- *Cerebrovaskularni inzult*

Istraživanja na životinjama ukazuju na pozitivan učinak terapijske hipotermije kod cerebrovaskularnog inzulta, međutim TH pri cerebrovaskularnom inzultu u ljudima za sada nije ušla u svakodnevnu kliničku uporabu (65).

- *Neonatalna hipoksično-ishemijska encefalopatija*

Hipoksično-ishemijska encefalopatija je patološko intracerebralno zbivanje koje nastaje kao posljedica manjka kisika i poremećaja cirkulacije. Pogađa novorođenčad te često dovodi do trajnih posljedica ili invaliditeta djeteta (82). Među preživjelima česta je cerebralna paraliza, funkcionalne nesposobnosti, kognitivna disfunkcija te gluhoća koji predstavljaju visok trošak za samog pacijenta, njegovu obitelj i društvo (83).

TH kao neuroprotektivna metoda u novorođenčadi ovisi o trajanju i dubini hipotermije te vremenu indukcije od poroda (84). Indicirana je 6 sati od rođenja djeteta s umjerenom ili teškom encefalopatijom i indikatorima peripartalne hipoksije u djece rođene nakon 36. tjedna gestacije (83).

TH metoda je koja smanjuje rizik nastanka trajnog oštećenja mozga u hipoksične novorođenčadi zbog čega je od 2010. uvrštena u smjernice za KPR asfiktične novorođenčadi (85).

- *Ozljeda kralježničke moždine*

Blaga hipotermija smanjuje astrocitnu i kapilarnu proliferaciju koja bi mogla utjecati na regeneraciju aksona. Štoviše, laboratorijska istraživanja ukazuju kako hipotermija pozitivno utječe na regeneraciju aksona, ali još su potrebna daljnja istraživanja kako bi se ove pretpostavke potvrdile u kliničkoj praksi (72).

- *Hepatalna encefalopatija*

Teško jetreno oštećenje dovodi do povećane koncentracije amonijaka u sistemnoj cirkulaciji. Blaga hipotermija može smanjiti simptome jetrenog zatajenja preko smanjenja upale, boljeg metabolizma amonijaka i normalizacije cerebralne perfuzije (72).

- *Krvarenje teško ozlijeđenog pacijenta*

Obilno krvarenje česti je uzrok hipotenzije i šoka u teško ozlijeđenih pacijenata, a s obzirom na to da se hipotenzija nalazi u podmaklim stadijima šoka, ta su stanja često i fatalna. Poznato je kako blaga do umjerena hipotenzija smanjuje srčanu frekvenciju te dovodi do sistemne vazokonstrikcije s čime smanjuje srčani metabolizam uz održani udarni volumen srca. Istraživanja na životinjama pokazala su kako blaga do umjerena hipotermija odgađa nastanak srčanog zastoja te dovodi do pada mortaliteta uslijed manjka volumena (72).

5. ZAKLJUČAK

Pacijenti reanimirani nakon srčanog zastoja su pod visokim rizikom od smrti i invaliditeta.

Opsežan terapijski protokol koji obuhvaća terapijsku hipotermiju, ranu perkutanu koronarnu intervenciju te sveobuhvatnu intenzivnu njegu pozitivno djeluje na krajnji ishod ovih visokorizičnih pacijenata.

Terapijska hipotermija predstavlja važnu komponentu u njezi pacijenata nakon srčanog zastoja te se preporučuje kod svih komatoznih pacijenata s povratkom spontane cirkulacije neovisno o inicijalnom ritmu te unutarbolničkom ili izvanbolničkom nastanku zastoja. Kako bi liječenje bilo što uspješnije, potrebna je optimalna indukcije hipotermije uz oprezno zagrijavanje.

6. LITERATURA:

1. Leong SHB, Chan E, Ho BCH, Yeo C, Lew S, Sewa DW, et al. Therapeutic temperature management (TTM): post-resuscitation care for adult cardiac arrest, with recommendations from the National TTM Workgroup. *Singapore Med J.* 2017;58(7):408–10.
2. Girotra S, Chan PS, Bradley SM. Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Heart.* 2015;101(24):1943–9.
3. Ahmad M, Mehta P, Reddivari AKR, Mungee S. Percutaneous Coronary Intervention. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Kralj V. Kardiovaskularne bolesti – veličina problema i mogućnosti prevencije. *Cardiol Croat.* 2012;7(9–10):231–3.
5. Bergman-Marković B, Diminić-Lisica I, Katić M, Sur. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. Bergman-Marković B, Diminić-Lisica I, Katić M, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
6. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina, IV izdanje.* Zagreb: Ljevak; 2008.
7. Loscalzo J. *Harrison's Cardiovascular Medicine.* 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2013.
8. Bolesti krvnih žila. *Patologija.* 2014;4. 227:253.
9. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013;22(6):399–411.

10. Overbaugh KJ. Acute coronary syndrome. *Am J Nurs.* 2009;109(5):42–52; quiz 53.
11. Banfić H. *Medicinska fiziologija*, (Arthur C. Guyton and John E. Hall) (ur. S. Kukolja Taradi i I. Andreis): poglavlje 21. Protok krvi kroz mišiće i srčani minutni volumen tijekom mišićnog rada ; koronarna cirkulacija i ishemijska bolest srca. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
12. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*, Knjiga prva. 7 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
13. Miličić D. Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. *Medicus.* 2003;12(1_ Kardiologija):51–63.
14. Waterbury TM, Tarantini G, Vogel B, Mehran R, Gersh BJ, Gulati R. Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(4):229–41.
15. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician.* 2005;72(1):119–26.
16. Carville SF, Henderson R, Gray H. The acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Clin Med.* 2015;15(4):362–7.
17. Antić G, Čanađija M, Čoralić S, Kudrna – Prašek K, Majhen R, Simić A. *Izvanbolnička hitna medicinska služba. Priručnik za doktore medicine.* Tomljanović B, editor. Zagreb; 2018.
18. Baig MU, Bodle J. Thrombolytic Therapy. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
19. Khaku AS, Tadi P. Cerebrovascular Disease. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

20. Jones DE, Braun M, Kassop D. Acute coronary syndrome: Common complications and conditions that mimic ACS. *FP Essent.* 2020;490:29–34.
21. Perron AD, Sweeney T. Arrhythmic complications of acute coronary syndromes. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23(4):1065–82.
22. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation.* 1995;91(3):873–81.
23. Ng R, Yeghiazarians Y. Post myocardial infarction cardiogenic shock: a review of current therapies: A review of current therapies. *J Intensive Care Med.* 2013;28(3):151–65.
24. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Probl Cardiol.* 2015;40(4):133–200.
25. Morin DP, Homoud MK, Estes NAM 3rd. Prediction and prevention of sudden cardiac death. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(4):631–8.
26. Suryanarayana P, Garza H-HK, Klewer J, Hutchinson MD. Electrophysiologic considerations after Sudden Cardiac Arrest. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(2):102–8.
27. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation.* 2012;125(4):620–37.
28. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Intern Med J.* 2019;49(7):826–33.
29. Follath F. Nonischemic heart failure: epidemiology, pathophysiology, and progression of disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33 Suppl 3:S31-5.
30. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013;381(9862):242–55.

31. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1687–713.
32. Lim HS, Subbiah RN, Leong-Sit P, Gula LJ, Skanes AC, Yee R, et al. How to diagnose the cause of sudden cardiac arrest. *Cardiol J*. 2011;18(2):210–6.
33. Salerno DM, Asinger RW, Elspeger J, Ruiz E, Hodges M. Frequency of hypokalemia after successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest compared with that in transmural acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(1):84–8.
34. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336(23):1629–33.
35. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120(4):278–85.
36. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *Circulation*. 2018;138(13):e272–391.

37. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
38. Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. *J Intern Med*. 2014;275(2):93–103.
39. Nabršnigg K, Janković S, Kniaz D. IZNENADNA SMRT TIJEKOM I NEPOSREDNO NAKON SPORTSKE AKTIVNOSTI. *Croatian Sports Med J*. 2009;24(1):3–19.
40. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(5):516–24.
41. Legčević M, Režić S, Friganović A. Osvrt na smjernice temeljnih postupaka oživljavanja A review of guidelines for basic life support. *Sestrin glas/Nurs J*. 2019;24(2):94–8.
42. WEB Marketing-<http://www.wem.hr>. REANIMACIJA [Internet]. *Hitna-zgz.hr*. [cited 2021 May 16]. Available from: <http://www.hitna-zgz.hr/reanimacija.aspx>
43. Merchant RM, Topjian AA, Panchal AR, Cheng A, Aziz K, Berg KM, et al. Part 1: Executive summary: 2020 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2020;142(16_suppl_2):S337–57.

44. Hunyadi-Antičević S, Čolak Ž, Lojna Funtak I, Lukić A, Filipović-Grčić B, Tomljanović B, et al. SMJERNICE ZA REANIMACIJU EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2010. GODINE. *Lijec Vjesn.* 2011;133(1–2):0–0.
45. Simić A, Jurić I, Lukačević M, Puškadija L, Neseck Adam V. Osiguranje dišnog puta tijekom kardiopulmonalne reanimacije u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi: trenutna situacija i ishodi. *Acta Med Croatica.* 2018;72(Suplement 1):81–3.
46. Adult advanced life support Guidelines [Internet]. Org.uk. [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.resus.org.uk/library/2021-resuscitation-guidelines/adult-advanced-life-support-guidelines>
47. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015;95:100–47.
48. Yoon S, Zuccarello M, Rapoport RM. pCO₂ and pH regulation of cerebral blood flow. *Front Physiol.* 2012;3:365.
49. Anderson RE, Meyer FB. Protection of focal cerebral ischemia by alkalinization of systemic pH. *Neurosurgery.* 2002;51(5):1256–65; discussion 1265-6.
50. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(20). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21207609>
51. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ.* 2015;187(12):887–93.
52. Harjola V-P, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca H-P, Chioncel O, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of

- the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):821–36.
53. Bass E. Cardiopulmonary Arrest: Pathophysiology and Neurologic Complications. *Ann Intern Med.* 1985;103(6_Part_1):920.
 54. Khot S, Tirschwell DL. Long-term neurological complications after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Neurol.* 2006;26(4):422–31.
 55. Lee HL, Lee JK. Lance-adams syndrome. *Ann Rehabil Med.* 2011;35(6):939–43.
 56. Bodle J, Emmady PD. Man In A Barrel Syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 57. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain.* 1994;117(4):859–76.
 58. Nesek Adam V. PROMJENE MENTALNOG STANJA BOLESNIKA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA. *Acta Med Croatica.* 2012;66(1):3–6.
 59. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985;253(10):1420–6.
 60. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(4):316–28.
 61. Glasgow Coma Scale [Internet]. *Physio-pedia.com.* [cited 2021 May 16]. Available from: https://www.physio-pedia.com/Glasgow_Coma_Scale
 62. McDougal JL. Trauma Scoring Systems. In: *Parkland Trauma Handbook.* Elsevier; 2009. p. 18–23.

63. Gornik I, Peklić M, Gašparović V. HIPOTERMIJA NAKON KARDIJALNOG ARESTA – PREMALO UPOTREBLJAVANA METODA KOJA SPAŠAVA ŽIVOTE. *Lijec Vjesn.* 2010;132(1–2):25–30.
64. Song SS, Lyden PD. Overview of therapeutic hypothermia. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(6):541–8.
65. Lakshmanan R, Sadaka F, Palagiri A. Therapeutic hypothermia: Adverse events, recognition, prevention and treatment strategies. In: Sadaka F, editor. *Therapeutic Hypothermia in Brain Injury*. London, England: InTech; 2013.
66. Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2006;70(3):369–80.
67. Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G, Harper L, Wang X, Shishehbor MH, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review/meta-analysis exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature. *Resuscitation.* 2016;108:102–10.
68. Urbano LA, Oddo M. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(5):580–91.
69. Omairi AM, Pandey S. Targeted hypothermia temperature management. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
70. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(5):513–30.
71. D’Ambrosio R, Eastman CL, Darvas F, Fender JS, Verley DR, Farin FM, et al. Mild passive focal cooling prevents epileptic seizures after head injury in rats: Cooling Prevents Seizures. *Ann Neurol.* 2013;73(2):199–209.

72. Saad H, Aladawy M. Temperature management in cardiac surgery. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013;2013(1):44–62.
73. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care.* 2007;11(4):R91.
74. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549–56.
75. Radovanović T, Vidović M, Rakonjac Z. METODE TERAPIJSKE HIPOTERMIJE METHODS OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA [Internet]. Ceon.rs. 1970 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/1451-1053/2015/1451-10531501027R.pdf>
76. Harris B, Andrews PJD, Murray GD, Forbes J, Moseley O. Systematic review of head cooling in adults after traumatic brain injury and stroke. *Health Technol Assess.* 2012;16(45):1–175.
77. Mody P, Kulkarni N, Khera R, Link MS. Targeted temperature management for cardiac arrest. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(3):272–8.
78. Scirica BM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circulation.* 2013;127(2):244–50.
79. Soleimanpour H, Rahmani F, Golzari SE, Safari S. Main complications of mild induced hypothermia after cardiac arrest: a review article. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6(1):1–8.
80. Geocadin RG, Koenig MA, Jia X, Stevens RD, Peberdy MA. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin.* 2008;26(2):487–506, ix.

81. Dubroja I. Neurorehabilitacija nakon traumatske ozljede mozga s posebnim osvrtom na vegetativno stanje. *Medicus*. 2019;28(1 Neurologija):105–14.
82. Derganc M. HIPOKSIČNO-ISHEMIJSKA ENCEFALOPATIJA NOVOROĐENČETA [Internet]. Com.hr. [cited 2021 May 16]. Available from: <http://www.hpps.com.hr/sites/default/files/Dokumenti/2004/05.pdf>
83. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(2):140–9.
84. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res*. 1997;42(1):17–23.
85. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. 2010;81(10):1389–99.
86. LaMorte WW. Atherosclerosis [Internet]. Pathogenesis of Atherosclerosis. 2016. [cited 2021 Spring 5]. Available from: https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/ph/ph709_heart/ph709_heart3.html

7. ZAHVALE

Veliko hvala svima koji su me podržavali i voljeli ovih 6 godina.

8. ŽIVOTOPIS

Zovem se Sara Gregurić i rođena sam 10.01.1996. u Zagrebu. Uz osnovnu školu završila sam i osnovnu baletnu i glazbenu školu u kojoj sam pohađala državna i međunarodna natjecanja. Aktivno se bavim jahanjem od svoje sedme godine gdje sam također pohađala brojna natjecanja. 2015. godine maturirala sam Drugu gimnaziju u Zagrebu te upisala Medicinski fakultet u Zagrebu na kojemu sam dobitnica dekanove nagrade na 4.-oj godini studija.