

Srčani zastoj kardiogenog podrijetla

Lonza, Bruno

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:522640>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Bruno Lonza

Srčani zastoj kardiogenog podrijetla

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za bolesti krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Mislava Puljevića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

ARVC – Arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy

ATP – Adenosin triphosphate

AV – Atrioventricular

BBR – Bundle branch reentry

BLS – Basic life support

BNP – Brain natriuretic peptide

BTE – Biphasic truncated exponential

CACNA1C – Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C

CMR – Cardiac magnetic resonance

CPC – Cerebral performance category

CPR – Cardiopulmonary resuscitation

CPVT – Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

CT – Computed tomography

DAD – Delayed afterdepolarization

DCM – Dilatative cardiomyopathy

DVT – Deep vein thrombosis

EAD – Early afterdepolarization

EEG – Electroencephalogram

EF – Ejection fraction

ECG – Electrocardiography

ERC – European Resuscitation Council

ETCO₂ – End tidal carbon dioxide

FLNC – Filamin C

GCS – Glasgow coma scale

GIRK – G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel

HCM – Hypertrophic cardiomyopathy

HCN – Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels

HERG – human ether-à-go-go-related gene

ICD – Implantable cardioverter defibrillator

IHCA – Intrahospital cardiac arrest

$I_{K,ACH}$ – acetylcholine-activated potassium current

I_{K1} – inward rectifying potassium current

I_{KR} – rapid repolarizing potassium current

I_{KS} – slow repolarizing potassium current

ILCOR – International Liaison Committee on Resuscitation

I_{to} – transient outward potassium current

K_{ATP} – ATP inhibited potassium current

LA – Left atrium

LGE – Late gadolinium enhancement

LMNA – Lamin A/C

LUCAS – Lund University Cardiopulmonary Assist System

LV – Left ventricle

LVEF – Left ventricular ejection fraction

LVOT – Left ventricular outflow tract

miRP1 – MinK-related peptide 1

MRI – Magnetic resonance

mRS – Modified Rankin score

NIV – Non invasive ventilation

NPi – Neurological pupil index

NSE – Neuron specific enolase

NSVT – Non-sustained ventricular tachycardia

NYHA – New York heart association

OHCA – Out of hospital cardiac arrest

$PaCO_2$ – Partial pressure of arterial carbon dioxide

PCI – Percutaneous coronary intervention
PEA – Pulseless electrical activity
PLN – Phospholamban
pVT – Pulseless ventricular tachycardia
RBM20 – RNA binding motif protein 20
RLB – Rectilinear biphasic
ROSC – Return of the spontaneous circulation
RV – Right ventricle
RVEF – Right ventricular ejection fraction
RVOT – Right ventricular outflow tract
SA – Sinus atrial
SCD – Sudden cardiac death
SCN5A – Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5
SMVT – Sustained monomorphic ventricular tachycardia
s-PLR – Standard pupillary light reflex
SSEP – Somatosensory Evoked Potentials
STEMI – ST-elevation myocardial infarction
TTM- Targeted temperature management
VF – Ventricular fibrillation
VSD – Ventricular septal defect
VT – Ventricular tachycardia
WLST – Withdrawal or withholding of life-sustaining treatment

Kazalo

SAŽETAK	
SUMMARY	
ZAHVALE	
1. UVOD	1
2. FIZIOLOGIJA PROVODNOG SUSTAVA SRCA	1
2.1 NATRIJSKI KANALI.....	2
2.2. KALCIJSKI KANALI	3
2.3. KALIJSKI KANALI	3
2.4. HCN KANALI	4
3. PATOFIZIOLOGIJA ARITMIJA KOJE DOVODE DO SRČANOG ZASTOJA.....	4
3.1. ABNORMALNA AUTOMATIČNOST.....	4
3.2. TRIGERIRANA AKTIVNOST	5
3.3. REENTRY MEHANIZAM.....	5
4. EPIDEMIOLOGIJA SRČANOG ZASTOJA.....	6
4.1. OHCA.....	6
4.2. ISHODI OHCA	7
4.3. IHCA	8
4.4. ISHODI IHCA.....	8
5. KARDIOGENA ETIOLOGIJA SRČANOG ZASTOJA	9
5.1. ABNORMALNOSTI KORONARNIH ARTERIJA.....	11
5.1.1 Aterosklerotska koronarna bolest.....	11
5.1.2. Ostale abnormalnosti koronarnih arterija	12
5.2. HIPERTROFIJA MIOKARDA.....	12
5.3. DILATATIVNE KARDIOMIOPATIJE	13
5.4. ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNOG VENTRIKULA	14
5.5. KONGENITALNE SRČANE BOLESTI	15
5.6. NASLJEDNE KANALOPATIJE.....	16
5.6.1 Sindrom dugog QT intervala	16
5.6.2 Sindrom kratkog QT intervala	17
5.6.3. Brugada sindrom.....	17

6.	PRISTUPI PACIJENTU SA SRČANIM ZASTOJEM I PROTOKOLI OŽIVLJAVANJA	18
6.1.	OSNOVNO ODRŽAVANJE ŽIVOTA – BLS	18
6.1.1.	Kako prepoznati pacijenta sa srčanim zastojem.....	18
6.1.2.	Pozivanje hitnih službi	18
6.1.3.	Kvaliteta kompresija prsnog koša	18
6.1.4.	Omjer kompresija i upuha	19
6.1.5.	CPR samo s kompresijama prsnog koša.....	19
6.1.6.	Automatski prijenosni defibrilator	19
6.1.7.	Sažetak BLS-a.....	20
6.2.	NAPREDNO ODRŽAVANJE ŽIVOTA – ALS.....	21
6.2.1.	Manualna defibrilacija.....	21
6.2.2.	Dišni put i ventilacija	23
6.2.3.	Lijekovi i nadoknada tekućina	24
6.2.3.	Kapnografija	25
6.2.4.	Uređaji za mehaničke kompresije prsnog koša.....	26
6.2.5.	Sažetak ALS-a.....	26
7.	POSTRESUSCITACIJSKA SKRB	28
7.1.	DIŠNI PUT I VENTILACIJA NAKON POVRATKA SPONTANE CIRKULACIJE.....	28
7.2.	CIRKULACIJA	29
7.2.1.	Koronarna reperfuzija.....	29
7.2.3.	Hemodinamska procjena i pristup.....	29
7.2.4.	Nadoknada tekućina, vazoaktivni lijekovi i inotropi.....	30
7.2.5.	Steroidi	30
7.2.6.	Kalij.....	31
7.2.7.	Mehanička cirkulacijska potpora	31
7.3.	OPTIMIZACIJA NEUROLOŠKOG OPORAVKA	31
7.3.1.	Kontrola konvulzija.....	31
7.3.2.	Kontrola temperature.....	31
7.3.3.	Općenita intezivna skrb nakon srčanog zastoja	32
7.3.4.	Prognostički faktori.....	33
8.	STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT	37
8.1.	STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U OPĆOJ POPULACIJI	37

8.2. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S ISHEMIJSKOM KARDIOMIOPATIJOM	38
8.3. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S DILATATIVNOM KARDIOMIOPATIJOM	39
8.4. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S HIPERTROFIČNOM KARDIOMIOPATIJOM	40
8.5. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S ARITMOGENOM KARDIOMIOPATIJOM DESNOG VENTRIKULA	40
8.6. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S PRIMARNIM ELEKTROFIZIOLOŠKIM POREMEĆAJIMA.....	41
8.6.1. Sindrom dugog QT intervala	41
8.6.2. Sindrom kratkog QT intervala	41
8.6.3. Brugada sindrom.....	41
9. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI.....	42
9.1. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U OPĆOJ POPULACIJI	42
9.2. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U ISHEMIJSKOJ KARDIOMIOPATIJI	43
9.2.1. Primarna prevencija	43
9.2.2. Sekundarna prevencija	44
9.3. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U DILATATIVNOJ KARDIOMIOPATIJI	44
9.3.1. Primarna prevencija	44
9.3.2. Sekundarna prevencija	45
9.4. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U HIPERTROFIČNOJ KARDIOMIOPATIJI	45
9.4.1. Primarna prevencija	46
9.4.2. Sekundarna prevencija	46
9.5. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U ARITMOGENOJ KARDIOMIOPATIJI DESNOG VENTRIKULA	46
9.5.1. Primarna prevencija	46
9.5.2. Sekundarna prevencija	47
9.6. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI KOD SINDROMA DUGOG QT INTERVALA.....	47
9.7. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI KOD BRUGADA SINDROMA	48
9.8. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI KOD SINDROMA KRATKOG QT INTERVALA	48
LITERATURA.....	49
ŽIVOTOPIS	

SRČANI ZASTOJ KARDIOGENOG PODRIJETLA

Bruno Lonza

Srčani zastoj kardiogenog podrijetla, iznenadni prestanak srčane aktivnosti zbog srčanih uzroka, predstavlja značajan javnozdravstveni izazov. Ovaj diplomski rad govori o ključnim komponentama kardiogenog srčanog zastoja, s naglaskom na mehanizmima, epidemiologiji, protokolima liječenja i preventivnim strategijama. Sustav srčane provodljivosti ključan je za održavanje ritmičnih i koordiniranih kontrakcija. Diplomski rad daje kratki pregled fiziologije provodnog sustava srca, te ulogu njegovih komponenti u normalnim i patološkim stanjima. Patofiziološki mehanizmi koji najčešće dovode do srčanog zastoja kategorizirani su u abnormalnu automatičnost, trigeriranu aktivnost i reentry mehanizme. Abnormalna automatičnost uključuje spontanu depolarizaciju kardiomiocita, trigerirana aktivnost povezana je s naknadnim depolarizacijam, a reentry mehanizmi, najčešći uzrok aritmija, uključuju kruženje akcijskog potencijala. Prevalencija i ishodi srčanog zastoja variraju ovisno o mjestu (izvanbolnički u odnosu na bolnički) i karakteristikama pacijenta. Glavni kardiogeni uzroci srčanog zastoja uključuju koronarnu arterijsku bolest i kardiomiopatije. Naslijeđene kanalopatije, poput sindroma dugog QT-a, sindroma kratkog QT-a i Brugada sindroma, također igraju značajnu ulogu. Ova stanja mogu predisponirati pojedince za maligne aritmije, što zahtijeva sveobuhvatne dijagnostičke i terapijske strategije. Učinkovita reanimacija ključna je za preživljavanje nakon srčanog zastoja. Bitno je naglasiti važnost lanca preživljavanja, koji uključuje rano prepoznavanje i obavješćavanje hitnih službi, ranu kardiopulmonalnu reanimaciju (CPR), brzu defibrilaciju, napredne tehnike reanimacije i post-reanimacijsku skrb. Protokoli osnovnog održavanja života (BLS) fokusiraju se na visokokvalitetne kompresije prsnog koša i ventilaciju, dok protokoli naprednog održavanja života (ALS) dodatno uključuju postavljanje naprednog dišnog puta, defibrilaciju, intravenske lijekove i srčani monitoring. Pravovremena defibrilacija u slučajevima ventrikularne fibrilacije ili ventrikularnoj tahikardiji bez pulsa posebno je istaknuta. Post-reanimacijska skrb ima za cilj stabilizirati pacijenta, spriječiti daljnje nepoželjne srčane ishode i optimizirati neurološke ishode. To uključuje ventilacijsku i cirkulatornu potporu, ciljano upravljanje temperaturom radi smanjenja neuroloških oštećenja i kontinuirano praćenje komplikacija poput ponovnih aritmija ili disfunkcije miokarda. Naglašava se i važnost multidisciplinarnog pristupa u post-reanimacijskoj skrbi kako bi se poboljšalo preživljavanje i funkcionalni oporavak. Identifikacija osoba u riziku od iznenadne srčane smrti ključna je za učinkovitu prevenciju. Diplomski rad raspravlja o stratifikaciji rizika u raznim populacijama, uključujući one s ishemijskom kardiomiopatijom, dilatacijskom kardiomiopatijom, hipertrofičnom kardiomiopatijom i primarnim elektrofiziološkim poremećajima. Alati poput elektrokardiograma (EKG), ehokardiografije i genetskog testiranja koriste se za procjenu čimbenika rizika. Preventivne strategije obuhvaćaju promjene životnog stila, farmakološke pristupe i implantabilne uređaje poput ICD-a. Primarna prevencija fokusira se na smanjenje učestalosti srčanih zastoja u visokorizičnim populacijama, dok sekundarna prevencija ima za cilj spriječiti ponavljanje u osoba koje su već doživjele srčani zastoj. Ovaj diplomski rad daje sveobuhvatan pregled kardiogenog srčanog zastoja, pokrivajući njegove temeljne mehanizme i uzroke, trenutne protokole liječenja i preventivne mjere. Razumijevanje ovih komponenti ključno je za poboljšanje stopa preživljavanja i ishoda kod osoba pogođenih ovim po život opasnim stanjem.

Ključne riječi: Kardiogeni srčani zastoj, Patofiziologija, Resuscitacijski protokoli, Stratifikacija rizika, Strategije prevencije

CARDIAC ARREST OF CARDIOGENIC ORIGIN

Bruno Lonza

Cardiogenic cardiac arrest, the sudden cessation of heart activity due to cardiac causes, represents a significant public health challenge. This thesis discusses the key components of cardiogenic cardiac arrest, with emphasis on the mechanisms, epidemiology, treatment protocols, and preventive strategies. The heart's conduction system is crucial for maintaining rhythmic and coordinated contractions. The thesis provides a brief overview of the physiology of the cardiac conduction system and the role of its components in normal and pathological conditions. Pathophysiological mechanisms that most commonly lead to cardiac arrest are categorized into abnormal automaticity, triggered activity, and reentry mechanisms. Abnormal automaticity involves spontaneous depolarization of cardiomyocytes, triggered activity is associated with afterdepolarizations, and reentry mechanisms, the most common cause of arrhythmias, involve the looping of action potential. The prevalence and outcomes of cardiac arrest vary depending on the setting (out-of-hospital versus in-hospital) and patient characteristics. Major cardiogenic causes of cardiac arrest include coronary artery disease and cardiomyopathies. Inherited channelopathies, such as long QT syndrome, short QT syndrome, and Brugada syndrome, also play a significant role. These conditions can predispose individuals to malignant arrhythmias, requiring comprehensive diagnostic and therapeutic strategies. Effective resuscitation is crucial for survival following cardiac arrest. It is essential to emphasize the importance of the chain of survival, which includes early recognition and notification of emergency services, early cardiopulmonary resuscitation (CPR), rapid defibrillation, advanced resuscitation techniques, and post-resuscitation care. Basic Life Support (BLS) protocols focus on high-quality chest compressions and ventilation, while Advanced Life Support (ALS) protocols additionally include advanced airway management, defibrillation, intravenous medications, and cardiac monitoring. Timely defibrillation in cases of ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia is particularly highlighted. Post-resuscitation care aims to stabilize the patient, prevent further adverse cardiac outcomes, and optimize neurological outcomes. This includes ventilatory and circulatory support, targeted temperature management to reduce neurological damage, and continuous monitoring for complications such as recurrent arrhythmias or myocardial dysfunction. The importance of a multidisciplinary approach in post-resuscitation care is also emphasized to improve survival and functional recovery. Identifying individuals at risk of sudden cardiac death is crucial for effective prevention. The thesis discusses risk stratification in various populations, including those with ischemic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, and primary electrophysiological disorders. Tools such as electrocardiograms (ECG), echocardiography, and genetic testing are used to assess risk factors. Preventive strategies encompass lifestyle modifications, pharmacological approaches, and implantable devices like ICDs. Primary prevention focuses on reducing the incidence of cardiac arrests in high-risk populations, while secondary prevention aims to prevent recurrence in individuals who have already experienced a cardiac arrest. This thesis provides a comprehensive overview of cardiogenic cardiac arrest, covering its underlying mechanisms and causes, current treatment protocols, and preventive measures. Understanding these components is crucial for improving survival rates and outcomes in individuals affected by this life-threatening condition.

Keywords: Cardiogenic cardiac arrest, Pathophysiology, Resuscitation protocols, Risk stratification, Preventive strategies

Zahvaljujem se svojem mentoru doc.dr.sc. Mislavu Puljeviću, dr.med. na prilici za pisanje diplomskog rada u području koje me zanima kao i na strpljenju i vrijednim uputama tijekom pisanja. Također bih se zahvalio svojoj obitelji i djevojci koji su bili vrlo vrijedna potpora tokom svih godina studiranja i bez kojih ni ovaj diplomski rad ne bi bio moguć.

1. UVOD

Srčani zastoj je stanje koje je karakterizirano iznenadnim prestankom efektivnog srčanog ritma. Pacijenti sa srčanim zastojem se prezentiraju iznenadnim gubitkom svijesti te prestankom disanja te spontane cirkulacije. Ukoliko se odmah ne pristupi mjerama oživljavanja, srčani zastoj vrlo brzo progredira do smrti što se onda klasificira kao iznenadna srčana smrt.¹ U kliničkom kontekstu, srčani zastoj je karakteriziran s 4 moguća različita srčana ritma, a to su ventrikulska tahikardija bez pulsa, ventrikulska fibrilacija, asistolija te električna aktivnost bez pulsa. Srčani zastoj bi trebalo promatrati samo kao zadnju stepenicu u kompleksnoj patofiziologiji koja može uključivati brojna različita stanja te različite populacije ljudi, od kojih većina koja doživi srčani zastoj je bila naizgled zdrava. Stoga je iznimno bitno imati dobre mehanizme stratifikacije populacije u najrizičnije skupine te također educiranost opće populacije u pristupu osobi sa srčanim zastojem s obzirom da se značajan postotak srčanih zastoja događa u izvanbolničkim uvjetima te je njihova prognoza značajno lošija. No, bez obzira u kojim uvjetima se srčani zastoj dogodi, preživljenje kod ovog stanja je relativno rijetko i obično praćeno neurološkim posljedicama.²

2. FIZIOLOGIJA PROVODNOG SUSTAVA SRCA

Provodni sustav srca se sastoji od specijaliziranih kardiomiocita koji se histološki razlikuju od radne muskulature srca. No iako takve specijalizirane stanice imaju centralnu ulogu u provođenju akcijskih potencijala kroz srce, radna muskulatura srca također sudjeluje u tom procesu. U fiziološkim uvjetima stvaranje prvotnog akcijskog potencijala se odvija spontano u SA čvoru, nakupini stanica koja se nalazi u razini *cristae terminalis*. Odatle se nastali akcijski potencijali šire internodalnim snopovima prema AV čvoru gdje dolazi do odgode prijenosa akcijskog potencijala prema ventrikulima da bi se dopustilo dovoljno vremena za punjenje istih. Nakon te kratke odgode, akcijski potencijali putuju dalje kroz AV-snop koji se dijeli u dva

ogranka koja na kraju završavaju Purkinjeovim vlaknima putem kojih se akcijski potencijali dalje predaju prema radnoj muskulaturi ventrikula.³

Svaki dio konduktivnog sustava srca ima svoje osobitosti u smislu oblika i trajanja akcijskog potencijala te se svaki od njih može promatrati kao kombinacija nekoliko osnovnih struja koje nastaju zbog prisutnosti različitih ionskih kanala. Također je bitno spomenuti i postojanje "tjesnih spojeva" između kardiomiocita koji djeluju kao električne sinapse te njihov broj određuje električni otpor između pojedinih stanica te samim time i brzinu provođenja električnog impulsa u različitim dijelovima srca. Za početak je bitno objasniti osobitosti ionskih kanala te struja koje nastaju kao posljedica njihovog postojanja da bi se zatim mogli shvatiti različiti oblici akcijskih potencijala u različitim dijelovima srca. Ta saznanja će biti temelj za razumijevanje patofiziologije srčanih aritmija koje rezultiraju srčanim zastojem. Dakle, postoje četiri osnovne struje u srcu, a to su struja natrijskih, kalcijevih, kalijevih iona i "pacemaker" struja posredovana HCN kanalima. Struja natrijskih iona je odgovorna za fazu brze depolarizacije te se takva faza nalazi kod akcijskih potencijala sa brzim "zamahom" (radna muskulatura atrija i ventrikula te Purkinjeova vlakna). Struja kalcijevih iona (L-tip Ca^{2+} kanala) uzrokuje nešto sporiju depolarizaciju te se pored radne muskulature također nalazi i u svim stanicama provodnog sustava. Struja kalijevih iona nastaje međudjelovanjem nekoliko različitih kalijevih kanala u različitim fazama akcijskih potencijala, a najvažniji su I_{to} , I_{KR} , I_{KS} , I_{K1} , $I_{\text{K,ACh}}$ te K_{ATP} .

2.1 NATRIJSKI KANALI

Natrijski kanali su najbrojniji ionski kanali u srcu, s preko 200 ionskih kanala po μm^2 . Ovi kanali su brojni u ventrikulskom i atrijskom mišiću te u Purkinjeovim vlaknima, ali ih se ne nalazi u SA i AV čvoru. Ti kanali su klasični o naponu-ovisni ionski kanali koji su zatvoreni na negativnim vrijednostima napona kakvi se nalaze kod potencijala mirovanja ventrikula, atrija i Purkinjeovih vlakana, ali u trenutku lokalne stimulacije depolarizirajućim valom porijekla SA čvora dolazi do porasta potencijala prema manje negativnim vrijednostima sve dok se ne dosegne "threshold" napon pri kojem se otvaraju natrijski kanali. U tom trenutku dolazi do rapidne depolarizacije koja je odgovorna za fazu 0 akcijskog potencijala. Nakon otvaranja, ti kanali se automatski zatvaraju u vremenski-ovisnom procesu te se to događa 1 ms nakon otvaranja ionskih kanala. To brzo zatvaranje natrijskih ionskih kanala je djelomice odgovorno za

fazu 1 akcijskog potencijala koja odgovara fazi brze repolarizacije.⁴ Iako je primarna svrha natrijskih ionskih kanala brza depolarizacija i zatim naglo zatvaranje istih, mali broj natrijskih kanala ostaje otvoren tijekom faze platoa akcijskog potencijala te doprinosi trajanju te faze. Ta mala frakcija natrijskih kanala koja se nepotpuno inaktivira te doprinosi influksu natrijskih iona tijekom faza 2 i 3 akcijskog potencijala doprinosi promjenama u miocitima koje se smatraju proaritmogenima.⁵

2.2. KALCIJSKI KANALI

Kalcijska struja se nalazi u svim kardiomiocitima u srcu, za razliku od natrijske, te je dominantno posredovana L-tipom Ca^{2+} kanala. T-tip kalcijskih kanala se također nalazi u srcu, ali u puno manjem broju. L-tip kanala je posebice značajan u SA i AV čvoru, gdje posreduje fazu 0 akcijskog potencijala u ovim dijelovima provodnog sustava koja je zbog prirode ovih kanala sporija u usporedbi s brzom depolarizacijom koja je posredovana natrijskim kanalima. S obzirom na značajno duže trajanje inaktivacije ovih kanala (10-20 ms), oni također doprinose fazi platoa u akcijskom potencijalu ventrikula, atrijske i Purkinjeovih vlakana.^{4,6}

2.3. KALIJSKI KANALI

Kalijski kanali su odgovorni za repolarizirajuću struju u srcu te zbog njihove kasne i odgođene aktivacije akcijski potencijali u srcu su značajno duži nego u skeletnom mišiću. Dvije glavne komponente kalijske struje su brza struja posredovana heteromernim HERG/miRP1 kanalima (I_{Kr}) te spora struja koja je posredovana heteromernim KvLQT1/minK kanalima (I_{Ks}). Također postoji i rana prolazna struja prema vani koju posreduju Kv4.3 kanali koji se aktiviraju depolarizacijom, ali se i gotovo odmah inaktiviraju. Takva struja doprinosi ranoj repolarizaciji (faza 1) u atrijskim i ventrikulskim kardiomiocitima. Nadalje, u SA i AV čvoru postoje GIRK kalijeve kanali koji su aktivirani acetilkolinom preko G proteina te dovode do smanjenja "pacemaker-ske" aktivnosti te usporene kondukcije kroz AV-čvor.^{4,7,8}

2.4. HCN KANALI

Ovi nespecifični kanali koji provode i kalijске i natrijske ione su ključni u samoekscitaciji SA i AV čvora te Purkinjeovih vlakana. Zbog svojeg neobičnog svojstva da se aktiviraju hiperpolarizacijom na kraju faze 3 akcijskog potencijala te činjenice da provode i natrijske i kalijске ione, struja nastala posredovanjem ovih kanala se često naziva i "funny" struja (I_f). Ovi kanali se sporo i spontano aktiviraju kada dođe do repolarizacije stanica provodnog sustava, što onda dovodi do ponovne polagane depolarizacije koja dovodi membranu do potencijala otvaranja kalcijских kanala. Taj proces se iznova ponavlja te je ključan za automatičnost provodnog sustava srca. ⁴

3. PATOFIZIOLOGIJA ARITMIJA KOJE DOVODE DO SRČANOG ZASTOJA

Bez obzira koji patološki supstrat je u pozadini srčanog zastoja, neposredni uzrok su aritmije koje dovode do neadekvatnog srčanog minutnog volumena te hipoperfuzije tkiva, od kojih je najvažniji i najosjetljiviji mozak. Većina ventrikulskih aritmija se događa zbog strukturalnih promjena na srcu koje sve do trenutka pojave aritmija mogu biti subkliničkog tijeka. Smatra se da su tri temeljna mehanizma u podlozi ventrikulskih aritmija, a to su abnormalna automatičnost ili trigerirana aktivnost koji spadaju u fokalne mehanizme te reentry mehanizam.

3.1. ABNORMALNA AUTOMATIČNOST

Abnormalna automatičnost kardiomiocita nastaje zbog manje negativnog potencijala mirovanja koji može nastati zbog nedovoljne kondukcije kalijevih iona tijekom repolarizacije ili zbog promjena u kanalima curenja kroz koje kalij konstantno izlazi iz stanice. Također, smanjena aktivnost natrij-kalij pumpe može dovesti do jednakog učinka. Ovaj mehanizam je povezan s nastankom atrijskih tahikardija, akceleriranog idioventrikulskog ritma te ventrikulske tahikardije, posebice one povezane s ishemijom i reperfuzijom. ^{4,9,10}

3.2. TRIGERIRANA AKTIVNOST

Trigerirana aktivnost se može podijeliti na aritmije uzrokovane ranim naknadnim depolarizacijama i aritmije uzrokovane odgođenim naknadnim depolarizacijama. Rane naknadne depolarizacije se događaju kada se kardiomiocit ne repolarizira u potpunosti od prethodnog akcijskog potencijala. U tom trenutku djelomične repolarizacije dio ionskih kanala potrebnih za novu depolarizaciju se reaktivirao te ako tada dođe novi impuls, može doći do nastanka novog preuranjenog akcijskog potencijala. Ovakav mehanizam aritmija se češće viđa kod sporijih frekvencija srca te kod QT prolongacije, a također se može dogoditi i kod hipokalijemije, visokih koncentracija katecholamina te određenih kardiotoxina. Odgođene naknadne depolarizacije nastaju u fazi 4 akcijskog potencijala, u trenutku kada je napon dovoljno negativan da su depolarizacijski ionski kanali ponovno aktivni, ali ranije nego što bi uslijedio normalni akcijski potencijal. Ovaj mehanizam se najčešće javlja kod akumulacije prevelikih koncentracija kalcijevih iona unutar stanice, što se javlja ili kod predoziranja digitalisom ili depolarizacije uvjetovane staničnom ozljedom. [4,9,11,12](#)

3.3. REENTRY MEHANIZAM

Ovo je najčešći mehanizam ventrikulske tahikardije uz prisutnost strukturalne srčane bolesti i miokardijalne fibroze. Kod normalnog tijeka impulsa kroz srce, impuls koji je započeo u sinoatrijskom čvoru su na kraju prekida nakon što je došlo do depolarizacije i refrakternosti u cijelom miokardu. U slučaju reentry mehanizma, taj se impuls iz određenih razloga ne prekida nego je onda u mogućnosti recirkulirati i ponovno podražiti dijelove srca koje inače ne bi trebao. Zbog toga može doći do cirkulacije tog impulsa koji opetovano podražuje miokard većom frekvencijom od prirodnog pacemakera, dovodeći do različitih aritmija u tom procesu. Postoje dvije glavne vrste reentry-ja i to su anatomski i funkcionalni. Anatomski je onaj u kojem postoji jasno definirana promjena u strukturi koja dovodi do takvog događaja dok se u slučaju funkcionalnog ovakvi putevi kruženja impulsa stvaraju na nasumičnim lokacijama te nisu povezani s anatomskim strukturama. Postoji nekoliko različitih uvjeta koji moraju postojati da bi se ovakav mehanizam aritmije mogao uopće dogoditi. Kao prvo, potrebno je postojanje miokardijalnog tkiva koje ima drukčija elektrofiziološka svojstva od susjednog tkiva, u smislu karakteristika provođenja i refrakternosti. Takva dva različita tkiva moraju biti u kontaktu

prokismalno i distalno. Drugi preduvjet je postojanje područja koje služi kao blok oko kojeg impuls može dovoljno dugo kružiti tako da kada impuls ponovno dosegne mjesto s kojeg je potekao to tkivo neće biti refrakterni nego sposobno za ponovnu ekscitaciju. Takav blok omogućuje održavanje aritmije. Treći preduvjet je da je jedan od smjerova oko tog centralnog bloka u trenutku dolaska impulsa refrakteran što se može dogoditi iz raznih razloga, te se impulsa umjesto u oba smjer vodi anterogradno samo kroz jedan od smjerova. U takvom slučaju, ako ono tkivo koje je predstavljalo jednosmjerni blok na početku postane ekscitabilno, impuls se može tim putem provoditi ponovno prema mjestu odakle je potekao, a hoće li se dalje propagirati ovisi je li i ostalo tkivo izišlo iz stadija refrakternosti. Preduvjet je kao što je već spomenuto, dovoljno dugo kruženje impulsa koje omogućuje izlazak iz refraktornosti tkivu koje je već bilo ekscitirano. U konačnici, u većini slučajeva je potreban neki okidač da bi se ostvarili navedeni preduvjeti, kao što je npr. promjena u frekvenciji srca, tonusu autonomnog živčanog sustava, ishemija, poremećaji pH ili elektrolita te pojave prematurnih depolarizacija. ^{4,9,13}

4. EPIDEMIOLOGIJA SRČANOG ZASTOJA

Srčani zastoj je treći uzrok smrti u Europi¹⁴⁻¹⁶ s tim da je bitno napraviti glavnu distinkciju između srčanog zastoja koji se dogodio izvan zdravstvene ustanove (OHCA) te onog koji se dogodio unutar zdravstvene ustanove (IHCA).

4.1. OHCA

Izvanbolnički srčani zastoj je značajan čimbenik mortaliteta u općoj populaciji, no njegova prava incidencija nije poznata s obzirom da u registre obično ulaze samo podaci o onima koji su bili zbrinuti od strane hitnih službi. Prema tome, incidencija osobito može biti podcijenjena u onim zemljama gdje svjedoci srčanog zastoja rjeđe pozivaju hitne službe. Glavni izvor podataka za OHCA-e je Europski registar za srčane zastoje (EuReCa) koji je utemeljen od strane ERC-a. ^{14,17} 29 zemalja Europske unije su članice tog registra. Prema dvije studije temeljene na tom registru, EuReCa ONE i EuReCa TWO, incidencija OHCA-e u Europi potvrđena od strane hitnih službi je u prosjeku između 84-89/100 000 stanovnika, s rasponom

19-160 /100 000, ovisno o području iz kojeg podatci dolaze. Također je bitno napomenuti da su postupci oživljavanja od strane hitnih službi pokušavani u prosjeku kod 49-56 /100 000 slučajeva, s rasponom od 19-104/100 000. ^{14,17} Takve značajne varijacije u incidenciji postupaka oživljavanja su posljedica različitih ustroja, resursa i kapaciteta hitnih službi u različitim područjima Europe. Te razlike su se izravno ogledale u brzini izlaska na teren te dostupnosti adekvatne postresuscitacijske skrbi u okolnim bolnicama. Tu je bitno napomenuti da je medijan vremena potrebnog za izlazak na teren ispod 10 minuta postignut u samo 32% zemalja članica registra. Također je vrijedno spomena da je 30-dnevno preživljenje bilo bolje kod pacijenata kod kojih je poziv u pomoć upućen izravno dispatcheru hitne pomoći nego putem hitnih pozivnih centara koji preusmjeravaju pozive hitnoj pomoći. ¹⁸ Nadalje, jedan od bitnijih prediktora preživljenja i zadovoljavajućeg neurološkog ishoda je CPR pružen od strane prolaznika, s tim da su studije pokazale da CPR vođen uz upute dispatchera neznatno poboljšava preživljenje. ¹⁹ No bitno je napomenuti da je pomoć dispatchera u provođenju CPR-a jedan od razloga zašto je postotak pružanja CPR-a od strane prolaznika porastao s 48% u EuReCa ONE studiji na 58% u EuReCa TWO studiji. ^{14,17} Naposljetku, bez obzira na povećanje responzivnosti prolaznika u smislu pružanja CPR-a, upotreba AED-a je još uvijek na jako niskim razinama, gdje čak i najbolje regije imaju upotrebljen AED u samo do 59% slučajeva, dok je taj postotak u većini Europe ispod 10%. ²⁰⁻²³

4.2. ISHODI OHCA

Postotak preživljenja do otpusta iz bolnice nakon izvanbolničkog srčanog zastoja se razlikuje od istraživanja do istraživanja, tako da je EuReCa TWO istraživanje utvrdilo da je to u prosjeku 8% ¹⁴, dok je nešto ranije istraživanje EuReCa ONE utvrdilo prosjek od 10,3% ¹⁷ te metaanaliza iz 56 zemalja Europe gdje je taj prosjek bio 11,7% ²⁴. Naravno, istraživanja rađena u azijskim državama i SAD-u su imala također različite rezultate. Preživljenje nakon izvanbolničkog srčanog zastoja ovisi o mnogo faktora, a neki od njih su spol ^{25,26}, uzrok srčanog zastoja ²⁹, inicijalni srčani ritam prilikom zastoja, ^{27,28} postojeći i prethodni komorbiditeti ³⁰, mjesto događaja, rasa, itd. Dodatni faktori su svakako i koordinacija svih čimbenika u lancu

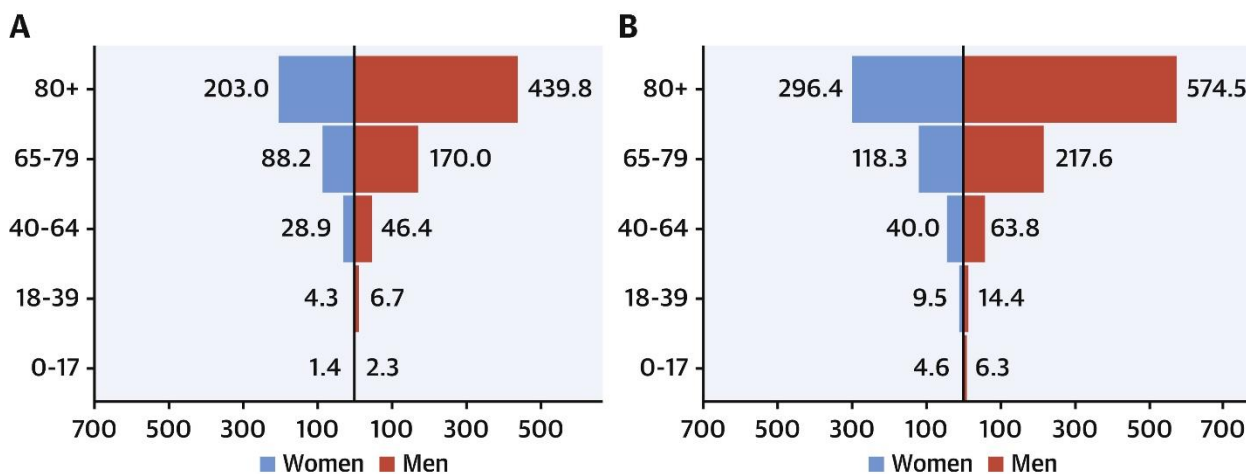
preživljenja, kvaliteta postresuscitacijske skrbi te dostupnost specifičnih zahvata kao što su PCI^{32,33} i TTM³⁴⁻³⁶

4.3. IHCA

Jednako kao i kod izvanbolničkog srčanog zastoja, stvarnu incidenciju unutarbolničkog srčanog zastoja je nemoguće odrediti. Neki od razloga su nesistematizirani pristup, tako da su istraživanja obično rađena na temelju podataka iz jedne ustanove. Također, pojedini srčani zastoji mogu ostati neprijavljeni, primjerice oni koji su brzo nastali te su jednako brzo defibrilirani tijekom zahvata kao što je PCI. Nadalje, srčani zastoj je neminovan u svih pacijenata koji umiru, tako da su svi pacijenti koji su umrli u bolnici u jednom trenu imali srčani zastoj, no svakako da većina tih srčanih zastoja ne ispunjava kriterije za resuscitaciju. Tako je jedno istraživanje u Gothenborgu pokazalo da su protokoli resuscitacije započeti u samo 12% unutarbolničkih srčanih zastoja te ustanove.³⁷ No, bez obzira na teškoće s utvrđivanjem stvarne incidencije unutarbolničkih srčanih zastoja, u nekoliko istraživanja se taj broj kretao oko 2 unutarbolnička srčana zastoja na 1000 pacijenata primljenih u bolnicu.³⁸⁻⁴¹ Također je primijećena razlika u incidenciji unutarbolničkog srčanog zastoja u odnosu na spol, s omjerom 1,5:1 u korist muškaraca.⁴²

4.4. ISHODI IHCA

Mnogo faktora utječe na ishode unutarbolničkog srčanog zastoja, od kojih se na neke može utjecati dok su neki nepromjenjivi. Od nepromjenjivih čimbenika su najznačajniji su spol, dob i komorbiditeti. Od promjenjivih čimbenika značajnu ulogu igra lokacija unutar bolnice gdje se srčani zastoj dogodio, tako da će oni pacijenti koji su na intenzivnom monitoringu te na odjelima s više osoblja imati bolje šanse za preživljenje od onih koji nisu na monitoru EKG-a te kod kojih zastoj može proći nezamijećeno.⁴³ Bitan čimbenik u preživljenju je i prvi detektirani ritam na monitoru, gdje VF kao prvi detektirani ritam daje najbolje šanse za preživljenje.^{43,44} Uz te i mnoge druge navedene faktore, očekivano je da ROSC i 30-dnevno preživljenje bitno variraju od ustanove do ustanove, tako da se ti postotci za ROSC kreću od 36-54%^{40,45} dok 30-dnevno preživljenje iskusi 15-34% pacijenata.^{40,45}



Incidence Rate Ratio Men vs Women		
Age group	OHCA	SCD
0-17	1.37	1.65
18-39	1.51	1.56
40-64	1.60	1.61
65-79	1.84	1.93
80+	1.94	2.17

Slika 1. Incidencija SCD-a i OHCA po dobi i spolu (prema: Empana, Jean-Philippe, et al. "Incidence of sudden cardiac death in the European Union." Journal of the American College of Cardiology 79.18 (2022): 1818-1827.)

5. KARDIOGENA ETIOLOGIJA SRČANOG ZASTOJA

Iako se samo 4 osnovna srčana ritma nalaze u osnovi srčanog zastoja (VF, VT, asistolija te PEA), postoje mnogobrojna stanja koja su u podlozi tih aritmija te u konačnici dovode do srčanog zastoja. Ti etiološki faktori mogu bit kardiogenog i nekardiogenog podrijetla, a ostatak ovog rada će biti posvećen upravo stanjima kardiogenog podrijetla koja mogu dovesti do srčanog zastoja.

Ta kardiogena stanja se mogu najprije podijeliti u nekoliko glavnih kategorija, a to su

- 1) Abnormalnosti koronarnih arterija,
 - a) Ateroskleroza koronarnih arterija
 - b) Kongenitalne abnormalnosti koronarnih arterija
 - c) Embolizam koronarnih arterija

- d) Koronarni arteritis
 - e) Funkcionalna opstrukcija koronarnih arterija
- 2) Hipertrofija miokarda ventrikula
- a) Hipertrofija lijevog ventrikula uz koronarnu bolest srca
 - b) Hipertenzivna bolest srca bez značajne koronarne ateroskleroze
 - c) Hipertrofija miokarda sekundarno valvularnoj srčanoj bolesti
 - d) Hipertrofična kardiomiopatija
 - e) Primarna ili sekundarna plućna hipertenzija
- 3) Miokardijalne bolesti i disfunkcije sa ili bez srčanog zatajenja
- a) Kronično kongestivno srčano zatajenje
 - b) Akutno i subakutno srčano zatajenje
- 4) Inflamatorni, infiltrativni, neoplastički i degenerativni procesi
- a) Miokarditisi
 - b) Sarkoidoza
 - c) Amiloidoza
 - d) Hemokromatoza
 - e) ARVD
 - f) Intramuralni tumori
- 5) Bolesti srčanih zalistaka
- 6) Kongenitalne srčane bolesti
- 7) Elektrofiziološke abnormalnosti
- a) Poremećaji provodnog sustava
 - i) Fibroza His-Purkinje sustava
 - ii) Akscesorni putevi kondukcije (WPW sindrom)
 - b) Poremećaji repolarizacije
 - i) Produženi QT sindromi
 - ii) Skraćeni QT sindromi
 - iii) Brugada sindrom
 - c) Idiopatska VF

5.1. ABNORMALNOSTI KORONARNIH ARTERIJA

Abnormalnosti koronarnih arterija, s aterosklerozom koronarnih arterija kao predominantnim entitetom su odgovorne za preko 80% srčanih zastoja ukupno.

5.1.1 Aterosklerotska koronarna bolest

Aterosklerotska koronarna bolest, s ishemijom miokarda kao direktnom posljedicom, može dovesti do ventrikulskih aritmija i srčanog zastoja na nekoliko načina. Lokalna hipoksija kardiomiocita koji se opskrbljuju suženom koronarnom arterijom dovodi do deplecije ATP i intracelularne acidoze zbog prebacivanja na anaerobni metabolizam. Deplecija ATP dovodi do smanjene funkcije Na^+/K^+ transportera. Takvo stanje dovodi do curenja kalijevih iona izvan kardiomiocita i do povećanja ekstracelularne koncentracije kalijevih iona. Te promjene u koncentraciji kalijevih iona dovode do depolarizacije membranskog potencijala mirovanja u Purkinjeovim vlaknima, što kao posljedicu ima poremećaj automatičnosti tih stanica.^{47,48} Dodatni mehanizam je akumulacija vodikovih iona što dovodi do aktivacije Na^+/H^+ izmjenjivača i izbacivanja vodikovih iona ekstracelularno u zamjenu za natrijeve ione. To dodatno depolarizira membranu, ali i aktivira i antiporter $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ u smjeru suprotnom od uobičajenog zbog akumulacije natrija. To u konačnici rezultira nakupljanjem kalcijevih iona u ishemičnom miokardu i naknadnim depolarizacijama što može provocirati ventrikulske aritmije.⁴⁹ Dakako, postoje još brojni mehanizmi koji pogoduju nastanku srčanog zastoja u sklopu aterosklerotske koronarne bolesti, kao što su disrupcije tijesnih spojeva s povećanim rizikom za reentry mehanizme.⁴⁸⁻⁵⁰ Aritmije i posljedično srčani zastoj koji nastaju u takvim okolnostima se mogu podijeliti u dvije glavne faze, akutnu (faze 1a i 1b) i subakutnu fazu (faza 2) miokardijalne ishemije. U fazi 1, koja se odvija prvih 2-30 minuta se dogodi 30-50% srčanih zastoja u sklopu ishemije miokarda. Faza 1a traje od 2-10 minute i ventrikulske aritmije o ovom periodu su uglavnom vezane za reentry mehanizme unutar ishemičnog miokarda s obzirom na razlike u refrakternosti i provodnošću između zdravog i ishemičnog tkiva. U ovom periodu se obično radi o atakama VT-a koje rijetko degeneriraju u VF. Nasuprot tome, u fazi 1b koja traje 10-30 minuta nakon nastupa ishemije, aritmije najviše nastaju zbog poremećene automatičnosti zbog mehanizama koji su već navedeni. Ova faza se smatra aritmogenijom nego faza 1a te češće dolazi do progresije u VF tijekom ove faze. Ako ishemija potraje dulje od 30 minuta, dolazi do ireverzibilne nekroze miokarda te do nastupa subakutne faze koja traje 90 minuta do 48 sati od

nastupa ishemije. Promijenjene karakteristike kardiomiocita na granici infarkta mogu dovesti do fokalnih i reentry aritmija tijekom ovog razdoblja. Svakako je bitno spomenuti i period koja slijedi nakon 48 sati od ishemije, kada postepeno dolazi do formiranja ožiljkastog tkiva te remodeliranja miokarda. Takvi otoci ožiljnog tkiva, zajedno s kardiomiocitima koji graniče s takvim tkivom čine izvrstan substrat za reentry aritmije u periodu koji slijedi u tjednima nakon infarkta miokarda.⁴⁶ Osim ovih mehanizama koji vode do tahiaritmičnih srčanih zastoja, s VF I VT bez pulsa kao direktnim uzrocima srčanog zastoja, koronarna srčana bolest sa infarktom miokarda kao posljedicom također može dovesti do potpunog srčanog bloka bez bijega ventrikula, s asistolijom kao uzrokom srčanog zastoja u tom slučaju.

5.1.2. Ostale abnormalnosti koronarnih arterija

Pored ateroskleroze koronarnih arterija, postoje i druga, mnogo rjeđa stanja koja ih mogu zahvaćati i potencijalno dovesti do srčanog zastoja. Tu spadaju neka od kongenitalnih stanja poput ishodišta lijeve koronarne arterije iz pulmonarne arterije te ishodište koronarnih arterija iz neodgovarajućeg Valsalvinog sinusa. Tu je posebice rizičnija varijanta za srčani zastoj slučaj kada je izlazište lijeve koronarne arterije iz desnog koronarnog sinusa. Nadalje, embolija koronarnih arterija može dovesti do srčanog zastoja po istom mehanizmu kao i ishemija zbog ateroskleroze, a najčešće se javlja zbog endokarditisa aortalnog zaliska, muralnog tromba iz lijevog ventrikula te tromba iz aurikule lijevog atrija kod pacijenata s fibrilacijom atrija. Srčani zastoj uz posljedičnu iznenadnu srčanu smrt može biti uzrokovan i mehaničkim anomalijama koje opet pretežno dovode do ishemičnih promjena i njima tipičnih aritmija. Neka od takvih stanja su disekcija koronarnih arterija, prolaps miksomatoznih polipa kroz aortalni zalistak prema ishodištu koronarnih arterija, miokardijalni mostići preko koronarnih arterija koji najveću opasnost za srčanu zastoj čine prilikom intenzivnog vježbanja, itd. Ostala stanja koja pretežito djeluju po tipu ishemije također mogu dovesti do srčanog zastoja, kao što je npr. spazam koronarnih arterija.⁵⁰

5.2. HIPERTROFIJA MIOKARDA

Iako će se u ovom odlomku najviše govoriti o hipertrofičnoj kardiomiopatiji kao uzroku srčanog zastoja, slični mehanizmi se mogu vidjeti i u ostalim stanjima koja dovode do hipertrofije miokarda, predominantno misleći pri tome na hipertrofiju kao posljedicu arterijske

hipertenzije. Hipertrofična kardiomiopatija je posebno zanimljiv entitet zbog činjenice da je glavni uzrok srčanog zastoja kod osoba mlađih od 35 godina, posebice kod sportaša. Često je srčani zastoj prva prezentacija ove bolesti te je stoga bitno pravovremeno prepoznati i liječiti takve pacijente te s obzirom na genetsku podlogu i testirati i članove obitelji. Međutim, srčani zastoj kao ishod hipertrofične kardiomiopatije se viđa u oko 5% pacijenata, dok su ostale prezentacije poput fibrilacije atrijske mnogo češće. Iako okidači za potencijalno letalne aritmije kod hipertrofične kardiomiopatije nisu do kraja poznati, uočeno je da često sinus tahikardija prethodi razvoju letalnih ventrikulskih aritmija. No svakako je poznato da su u podlozi takvih aritmija dezorganizacija kardiomiocita koji su hipertrofirani i raspoređeni u nepravilnim obrascima, najčešće oko fokusa vezivnog tkiva. Također se kod hipertrofične kardiomiopatije nađu mikrovaskularne ishemije s posljedičnim mikronekrozama i fibroznim cijeljenjem koje kada zahvati veće područje predstavlja značajan substrat za razvoj letalnih tahiaritmija.⁵¹ 5 ključnih faktora je prepoznato kao prediktori srčanog zastoja i iznenadne srčane smrti kod pacijenata s hipertrofičnom kardiomiopatijom. To su u prvom redu obiteljska anamneza iznenadne srčane smrti, nedavna sinkopa u anamnezi, debljina stijenke LV veća od 30 mm, nalaz NSVT-ova na holteru EKG-a te abnormalan odgovor arterijskog tlaka tijekom fizičkog opterećenja.⁵² Također je u nekoliko istraživanja pokazana važnost CMR-a s gadolinijским kontrastom u stratifikaciji rizika za iznenadnu srčanu smrt. S obzirom da je reentry mehanizam ventrikulskih tahiaritmija vjerojatno najčešće u podlozi kod hipertrofične kardiomiopatije, nije iznenađujuće što je u nekoliko studija nađena korelacija između postotka miokardijalne fibroze na LGE-u i ventrikularnih tahiaritmija. Tako je primjerice LGE nalaz u više od 15% miokarda povezan sa 2 puta većim rizikom od iznenadne srčane smrti u odnosu na normalan nalaz. Također, pojedine lokacije ožiljkavanja donose dodatan rizik od razvoja ventrikulskih tahiaritmija i srčanog zastoja, kao što je primjerice ožiljkavanje na bazalnom dijelu septuma.⁵³⁻⁵⁷

5.3. DILATATIVNE KARDIOMIOPATIJE

Jednako kao i kod hipertrofije, dilatacija ventrikula može biti posljedica raznovrsnih stanja kao što su postinfarktna remodelacija miokarda, miokarditisi različitih etiologija, kardiomiopatije inducirane toksinima kao što je alkohol, kemoterapeutici, itd, te naravno i primarne dilatativne kardiomiopatije kod kojih se obično nađe neka genetska podloga kao uzrok. Sva ova stanja se

prezentiraju dilatacijom ventrikula te mogu dovesti do srčanog zastoja kao jedne od posljedica. DCM se može prezentirati simptomima srčanog zatajenja i jedan je od najčešćih uzroka koji dovode do potrebe za transplantacijom srca. Međutim, VT-ovi također mogu biti prvi simptomi ove bolesti. Takvi VT-ovi naravno mogu dovesti i do srčanog zastoja. Jedna od takvih tahiaritmija su SMVT-ovi, koje se prema nekim istraživanjima nađu u oko 5% nalaza holtera EKGa pacijenata s DCM.⁵⁸ Smatra se da takve aritmije nastaju najčešće reentry mehanizmom te da su povezane s ožiljkavanjem miokarda. Za razliku od nalaza fibroze kod ishemične kardiomiopatije, u slučaju DCM-e, fibroza je obično difuzna uz češći nalaz epikardijalno, u sredini miokarda te u blizini anulusa⁵⁹ te je za razliku od ishemične kardiomiopatije takva fibroza često progresivna i neovisan prediktor srčanog zatajenja i iznenadne srčane smrti.⁶⁰ Osim reentry mehanizma zbog ožiljkavanja, relativno čest uzrok VT je BBR kao makroreentry aritmija koja uključuje His-Purkinje sustav gdje desna grana snopa obično služi za anterogradnu kondukciju akcijskog potencijala dok se lijeva grana snopa služi kao retrogradni krak koji zatvara krug takve reentry aritmije. Poliformne ventrikulske tahikardije su također relativno čest nalaz te su one najčešće uzrokovane mehanizmom trigerirane aktivnosti. Upravo monomorfne i polifimorfne VT koje degradiraju u VF su najčešći uzrok srčanog zastoja kod pacijenata sa DCM. Međutim, PEA i asistolija se također nađu relativno često kao uzrok srčanog zastoja, posebice kod pacijenata u završnim stadijima srčanog zatajenja.

5.4. ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNOG VENTRIKULA

Aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula je nasljedno stanje koje je karakterizirano ventrikulskim aritmijama te povećanim rizikom za srčani zastoj i iznenadnu srčanu smrt. Također se nađe disfunkcija u strukturi i funkciji desnog ventrikula. To je jedno od najaritmogenijih srčanih stanja koja postoje te se simptomi se obično krenu javljati između 20. i 50. godine u smislu palpitacija, sinkope te iznenadne srčane smrti.^{61,62} Čak 50% pacijenata kao prvi simptom ima srčani zastoj, najčešće zbog VT koja degradira u VF. Zbog patologije same bolesti, brža progresija je očekivana kod pacijenata koji su izloženi većim fizičkim naporima od ranije dobi te se srčani zastoji upravo i događaju najčešće za vrijeme intenzivnih fizičkih aktivnosti u pacijenata s ARVC-om.⁶³ Mutacije u genima za dezmosome koji su inače zaduženi za mehanički integritet kardiomiocita dovode do poremećenog interstaničnog povezivanja što rezultira odvajanjem i

degeneracijom pojedinih kardiomiocita osobito tijekom većih opterećenja miokarda. Posljedično se razvija upala te dolazi do zamjene oštećenih i odumrlih kardiomiocita fibroadipoznim tkivom. Takva novonastala arhitektura miokarda je temelj za poremećaje kondukcije akcijskih potencijala koji su usporeni te na nekim mjestima i blokirani te čine elektrofiziološki supstrat za nastanak VT-a putem reentry mehanizma. Pored toga, poremećena struktura dezmosoma također može rezultirati u poremećenoj ekspresiji ostalih proteina u interkaliranim diskovima kao što su primjerice tijesni spojevi i proteini natrijskih kanala^{64,65}, što za posljedicu može imati poremećaje u intercelularnom provođenju akcijskih potencijala. Takvo stanje može biti supstrat za aritmogenezu i u odsutnosti fibroadipoznog tkiva i ožiljaka. U ranijim fazama bolesti, VF je obično posljedica električne nestabilnosti koja se javlja kao rezultat smrti kardiomiocita i posljedične upale, dok je u kasnijim stadijima bolesti supstrat za razvoj VT-a fibroadipozna zamjena tkiva i ožiljkavanje miokarda. Najčešće se takvi supstrati nađu u blizini trikuspidnog anulusa te RVOT-a.

5.5. KONGENITALNE SRČANE BOLESTI

Iako su maligne ventrikulske aritmije relativno rijetke u ranijoj dobi kod pacijenata s kongenitalnim srčanim bolestima, u odrasloj dobi se to počinje mijenjati te aritmije i rizik za srčani zastoj značajno rastu kod takvih pacijenata. U osnovi su pacijenti s kongenitalnim srčanim bolestima predisponirani dvama oblicima ventrikulskih tahikardija. Prvi oblik su makroreentry monomorfne tahikardije koje su povezane sa ožiljcima ili prostetičkim materijalima koji su korišteni tijekom sanacije kongenitalne greške. Ovi oblici se najčešće viđaju kod pacijenata s korigiranim tetralogijom Fallot, VSD-i korigirani putem ventrikulotomijske incizije te Ebsteinove anomalije. U drugu kategoriju spadaju pacijenti s polimorfnim VT i VF s većim rizikom za srčani zastoj i iznenadnu srčanu smrt. Ta skupina stanja je karakterizirana dugoročnim miopatskim procesima zbog kroničnog volumnog i tlačnog opterećenja, što dovodi do različitih levela hipertrofije, fibroze i ventrikulske dilatacije, ovisno o konkretnoj bolesti. Ovakvi ishodi se češće viđaju u pacijenata s transpozicijom velikih krvnih žila nakon operacija po Mustardu ili Senningu, kongenitalnom opstrukcijom izlazišta aorte, tetralogijom Fallot te univentrikularnim srcem s cirkulacijom po Fontanu.⁶⁶

5.6. NASLJEDNE KANALOPATIJE

Iako većina srčanih zastoja u svojoj podlozi ima ishemijsku bolest srca koju zatim slijede različite kardiomiopatije, u oko 10% slučajeva srčanih zastoja se ne može naći strukturnih abnormalnosti srca. Za dio takvih slučajeva srčanih zastoja su odgovorne upravo nasljedne kanalopatije kao što su sindromi kratkog i dugog QT intervala, Brugada sindrom, CPVT, kao i idiopatska VF gdje uzrok ostaje nepoznat.⁶⁷

5.6.1 Sindrom dugog QT intervala

Ovaj rijetki sindrom je karakteriziran produljenim QT intervalom te su se tu tradicionalno ubrajali Jervell-Lange Nielezenov sindrom te Romano-Wardov sindrom, no napretkom analize gena se i ta podjela promjenila te danas postoji više od 600 mutacija na 17 različitih gena koji su odgovorni za pojavu sindroma dugog QT intervala. 90% svih mutacija se nalazi na genima LQT1 (40-55%), LQT2 (30-45%) i LQT3 (5-10%). Mutacije generalno mogu zahvaćati struju kalijevih iona, natrijskih iona, kalcijevih iona te mutacije ankirin B gena. Mutacije povezane sa sporom strujom kalija (I_{KS}) su najčešće rezultat mutacija u LQT1, LQT5 i LQT11 te dovode do smanjenja te repolarizacijske struje što kao posljedicu ima produljenje repolarizacije i samim time i QT intervala. Brza struje kalija (I_{KR}) koja se javlja na kraju faze platoa te igra bitnu ulogu u određivanju duljine akcijskog potencijala te refrakternosti je najčešće pogođena mutacijama u genima LQT2 i LQT6 što također produljuje vrijeme repolarizacije. Ispravljачka struja kalija prema unutra (I_{K1}) doprinosi zadnjem dijelu faze 3 repolarizacije te mutacije u LQT7 koje pogađaju te kanale predisponiraju pacijenta za rane i odgođene naknadne depolarizacije (EADs i DADs) što onda dalje predisponira pacijente za maligne ventrikulske aritmije. Naposljetku, postoje također i mutacije u kalijevim kanalima koji su aktivirani acetilkolinom koji posreduju struju kalijevu prema unutra (I_{KACH}). Tu se najčešće nalazi mutacija LQT13. U slučaju natrijskih kanala, najčešća je mutacija u LQT3 genu koja za posljedicu ima disrupciju inaktivacije brzih natrijskih kanala što dovodi do njihove produljene otvorenosti i tokom faze platoa, što u konačnici također produljuje vrijeme potrebno za repolarizaciju. Kao što je već rečeno, to dovodi do reaktivacije L-tipa kalcijevih kanala tijekom faze 2 i 3, posebice u Purkinjeovim vlaknima gdje su akcijski potencijali intrinzično dulji. Taj proces predisponira nastanak ranih naknadnih depolarizacija dok obrat u funkciji Na^+ - Ca^{2+} izmjenjivača zbog povećanog utoka natrija dovodi do pretjeranog ulaza kalcija u stanicu te pojave odgođenih

naknadnih depolarizacija. Zbog toga je rizik za razvoj aritmija i srčanog zastoja kod takvih mutacija veći kod sporijih srčanih ritmova kada je akcijskih potencijal dulji jer omogućuje većoj koncentraciji natrijskih iona da uđu u stanicu.⁶⁸ Kod mutacija L-tipa kalcijevih kanala, najčešće se nađe mutacija LQT8 koja rezultira pojačanom funkcijom CACNA1C kanala. To dovodi do neprimjerenog produljenja I_{CaL} struje i produljenja platoa akcijskog potencijala. Takvo stanje također predisponira generiranje EADova, a pojačani ulazak kalcija u stanicu i aritmogenih DADova.⁶⁹ Bez obzira na uzrok, Torsades de Pointes je čest oblik aritmije u ovakvih pacijenata. Smatra se da prevelika heterogenost u trajanju akcijskih potencijala služi kao supstrat za jednosmjerni blok koji onda pospješuje reentry mehanizme koji u slučaju Torsades de Pointes dovode do migrirajućih ektopičnih centara.

5.6.2 Sindrom kratkog QT intervala

Sindrom kratkog QT intervala je također visoko aritmogeno stanje nastalo zbog različitih mutacija u ionskim kanalima, kao što su primjerice pojačanje funkcija kalijevih kanala ili gubitak funkcije L-tipa kalcijevih kanala. Najčešće mutacija kalijevih kanala je SQT1 koja dovodi promjene u naponu pri kojem se brzi kalijevski kanali aktiviraju, što rezultira preuranjenom repolarizacijom tijekom faze platoa. Na isti način, gubitak funkcije L-tipa kalcijevih kanala također skraćuje fazu platoa i predisponira ventrikul za preuranjenu naknadnu stimulaciju što može dovesti do ventrikulske tahikardije.⁷⁰ U čak jedne trećine pacijenata s ovim sindromom se srčani zastoj javi kao prvi simptom bolesti.⁷¹

5.6.3. Brugada sindrom

Brugada sindrom je autosomno dominantna kanalopatija karakterizirana tipičnim ST elevacijama ili J valovima u desnim prekordijalnim odvodima te je povezan s visokom incidencijom srčanog zastoja zbog polimorfne VT ili VF u odsutnosti strukturne srčane bolesti.⁷² Iako je poznat jako velik broj mutacija povezanih s Brugada sindromom, od kojih je najveći broj povezan s mutacijom SCN5A gena, mehanizam aritmogeneze nije do kraja jasan. Postoje dvije glavne hipoteze od kojih jedna zagovara poremećaj repolarizacije zbog transmuralne disperzije u repolarizaciji RVOT-a dok druga hipoteza zagovara poremećaj depolarizacije kao osnovu, što baziraju na kasnoj depolarizaciji RVOT superekardijalnog područja. Smatra se da pretjerana

vremenska disperzija u repolarizaciji između epikarda i endokarda potiče ponovni ulaz ekscitacijskih valova između depolariziranog endokarda i preuranjeno repolariziranog epikarda što onda služi kao baza za reentry VT.⁷³

6. PRISTUPI PACIJENTU SA SRČANIM ZASTOJEM I PROTOKOLI OŽIVLJAVANJA

6.1. OSNOVNO ODRŽAVANJE ŽIVOTA – BLS

6.1.1. Kako prepoznati pacijenta sa srčanim zastojem

Praktična definicija srčanog zastoja bi bio svaki onaj pacijent koji je neresponzivan uz odsutno ili agonalno disanje.⁷⁴ U smjernicama ERC-a iz 2021. godine odsutnost palpabilnog pulsa kao kriterij prepoznavanja srčanog zastoja u BLS-u je izbačen iz smjernica zbog nepouzdanosti detekcije istoga u takvim visoko stresnim situacijama za pružatelja pomoći.⁷⁵ Agonalno disanje također predstavlja problem za laike, ali čak i za neke medicinske profesionalce s obzirom da se javlja u oko 50% srčanih zastoja^{76,77}, a može se krivo interpretirati kao vitalni znak. To posljedično dovodi do odgode ranog CPR-a i defibrilacije, direktno smanjujući šanse za preživljenje u takvim slučajevima.^{78,79}

6.1.2. Pozivanje hitnih službi

S obzirom na dostupnost mobilnih uređaja i mogućnost njihovog korištenja preko razglasa, dilema koja je postojala u smislu treba li prvo pozvati hitnu službu, a zatim pristupiti CPR-u ili odmah raditi CPR je nestala s obzirom da sada pružatelj pomoći može istovremeno i pružiti CPR i dati sve relevantne informacije hitnim službama tako da je trenutna preporuka ILCOR-a za pružatelja pomoći koji je sam da pozove hitnu pomoć, aktivira razglas na mobitelu te odmah pristupi pružanju CPR-a.⁸⁰

6.1.3. Kvaliteta kompresija prsnog koša

Kompresije prsnog koša su ključna komponentna kvalitetnog CPR-a i njihova efikasnost ovisi o pravilnom položaju ruku, dubini i brzini kompresija te adekvatnoj relaksaciji prsnog koša.

Iako temeljeno na relativno slabim dokazima⁸¹⁻⁸³, ILCOR je i dalje zadržao u svojim smjernicama da položaj ruku tijekom CPR-a treba biti na donjoj trećini sternuma. Što se tiče dubine i frekvencije kompresija, ILCOR i ERC su suglasni da se kompresije trebaju provoditi frekvencijom 100-120 u minuti uz dubinu kompresija 5-6 cm uz izbjegavanje preplitkih i predubokih kompresija zbog negativnih ishoda. Također, između kompresija je potrebno dozvoliti prsnom košu povratak u prirodnu poziciju da bi se omogućilo adekvatno dijasoličko punjenje ventrikula.⁸⁴⁻⁸⁵ Nadalje, smjernice također navode da bi se kompresije idealno trebale provoditi na čvrstoj podlozi^{80,86}, no u nedostatku iste nekoliko studija je pokazalo da i kompresije na mekanoj podlozi mogu biti učinkovite ako se poveća dubina kompresija.⁸⁷

6.1.4. Omjer kompresija i upuha

Na temelju dvije kohortne studije s 4877 pacijenata, ILCOR je od 2017. godine u smjernice uveo kao optimalan omjer kompresija i upuha 30:2⁸⁸, koji se pokazao da dovodi do boljeg preživljenja⁹⁰ i optimalnijih neuroloških ishoda⁸⁹ u odnosu na omjer 15:2.

6.1.5. CPR samo s kompresijama prsnog koša

Iako na ovu temu postoji puno debata, te postoji nekoliko studija koje pokazuju da nema razlike u neurološkim ishodima kada nemedicinsko osoblje pruža CPR samo s kompresijama u odnosu na CPR s kombinacijom kompresija i upuha u odnosu 30:2^{91,92}, ILCOR-ove i ERC-ove smjernice na temelju sustavnog pregleda ipak preporučuju da laici koji su obučeni u pravilnoj isporuci upuha i voljni da to učine ipak koriste omjer 30:2 umjesto CPR-a uz samo kompresije.

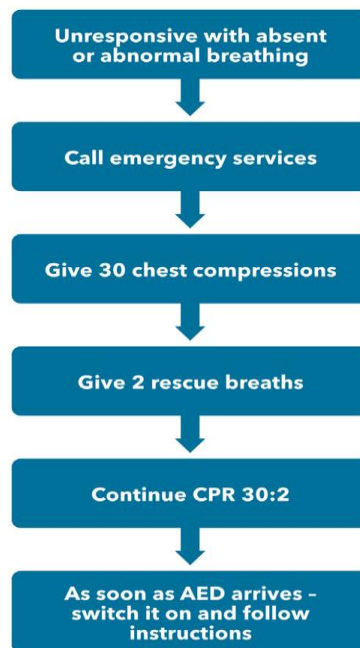
6.1.6. Automatski prijenosni defibrilator

S obzirom da je rana defibrilacija jedan od ključnih procesa u povećavanju šanse za dobar ishod pacijenata sa srčanim zastojem, automatski prijenosni defibrilatori su vrijedan alat u osnovnom održavanju života. Ovi uređaji su napravljeni na način i da ih nemedicinsko osoblje može koristiti te automatski prepoznaju srčani ritam te daju daljnje upute pružatelju prve pomoći o postupanju. S obzirom na činjenicu da se svakom minutom odgode defibrilacije postotak uspješne resuscitacije spušta za 3-5%⁹³, smjernice jasno preporučuju implementaciju automatskih defibrilatora u svim javnim prostorima gdje se uobičajeno okuplja veći broj ljudi. Također je bitno napomenuti da je nekoliko meta analiza utvrdilo da periodi kompresija prsnog koša ne bi smjeli trajati duže nego što je nužno da se automatski defibrilator donese na mjesto

dogadaja i postavi na pacijenta. Svako nepotrebno odgađanje defibrilacije smanjuje šanse za povoljan ishod pacijenta.⁸⁰ Što se tiče pozicioniranja elektroda defibrilatora, još uvijek je u preporukama da se koristi anterolateralno postavljanje elektroda, dok je anteroposteriorno postavljanje adekvatna alternativa. Također je prema nekim studijama razumno koristiti elektroda veće od 8cm.⁹⁴

6.1.7. Sažetak BLS-a

Osnovno održavanje života je niz procesa koji se provode do dolaska medicinskih službi od strane osoba koje su se zatekle u blizini osobe sa srčanim zastojem. U pristupu je bitno prepoznati da je osoba bez svijesti te ne zamijeniti agonalno disanje za vitalni znak. Disanje se provjerava istovremenim slušanjem, gledanjem prsnog koša te osjetom struje zraka na licu. Provjera pulsa se ne preporuča u postupcima osnovnog održavanja života. Jednom kada je utvrđeno da osoba najvjerojatnije ima srčani zastoj, ako je pružatelj pomoći sam, potrebno je pozvati hitnu pomoć te staviti mobitel na razglas, istovremeno nastaviti s postupcima održavanja života, a u slučaju da je još netko prisutan, zadaća pozivanja hitne pomoći se treba delegirati toj osobi. U slučaju da je automatski defibrilator dostupan u blizini, potrebno je narediti drugoj osobi da ga donese, a u međuvremenu se radi CPR u omjeru 30:2 ako je osoba obučena i voljna davati upuhe, a ako ne, onda se nastavlja samo s kompresijama do dolaska defibrilatora. Pri dolasku defibrilatora, isti se postavlja na pacijenta u anterolateralnom položaju te se dalje slijede upute koji su dane od strane defibrilatora sve do dolaska hitne pomoći.



Slika 2. BLS algoritam (prema Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, Castren M, Handley A, Kuzovlev A, Monsieurs KG, Raffay V, Smyth M, Soar J, Svavarsdottir H. European resuscitation council guidelines 2021: basic life support. Resuscitation. 2021 Apr 1;161:98-114.)

6.2. NAPREDNO ODRŽAVANJE ŽIVOTA – ALS

Napredno održavanje života uključuje procese koji se provode od strane medicinskih profesionalaca bilo u bolničkim ili izvanbolničkim uvjetima te uključuju rano i pravilno prepoznavanje srčanog zastoja, kvalitetne kompresije, ranu defibrilaciju, postavljanje naprednog dišnog puta i primjenu kisika, intravaskularni pristup s primjenom odgovarajućih lijekova te adekvatnu postresuscitacijsku skrb. Prepoznavanje srčanog zastoja ostaje isto kao već opisano u poglavlju o BLS-u, s tim da bi u algoritmu ALS-a bilo potrebno i istodobno provjeriti karotidni puls tijekom 10 sekundi.

6.2.1. Manualna defibrilacija

Kao što je već rečeno, rana defibrilacija je jedan od vitalnih postupaka u postizanju ROSC-a, no defibrilacija je indicirana u samo oko 20% srčanih zastoja. U slučaju kada

medicinsko osoblje koristi manualni defibrilator, potrebno je smanjiti pauze u kompresijama na najmanju moguću mjeru, jer čak i 5-10 sekundi odgode od prestanka kompresija do prepoznavanja ritma i isporuke šoka može smanjiti šansu za uspješnu defibrilaciju.^{95,96} Stoga je bitno imati sposobnog vođu tima koji će imati efikasnu komunikaciju s timom te pauze svesti na minimum tako da se defibrilator puni dok kompresije traju, a zatim se uz prethodnu najavu ostali članovi tima odmiču od pacijenta i šok se isporučuje, nakon čega se kompresije odmah nastavljaju. Ako nakon šoka postoje znakovi povratka spontane cirkulacije, provjera ritma se može nakratko obaviti.

6.2.1.1. Upotreba kisika tijekom defibrilacije

S obzirom na primjenu visokih koncentracija kisika tijekom ALS-a, nedovoljno dobro postavljene elektrode defibrilatora bi mogle izazvati iskru koja bi dovela do zapaljenja smjese kisika te do ozbiljnih opekлина pacijenta i osoblja. Čak i s ljepljivim elektrodama koje se smatraju sigurnije u tom kontekstu od pedala, smjernice u vezi primjene kisika tijekom defibrilacije ostaju iste. Potrebno je ukloniti masku s kisikom ili bilo koji drugi izvor kisika najmanje 1 metar od pacijenta te se nakon toga isporučuje šok. U slučaju intubiranog pacijenta, opasnosti od zapaljenja ne bi trebalo biti jer kisik ide direktno u donje dišne puteve.

6.2.1.2. Anatomska pozicija elektroda

U slučaju konvencionalnog anterolateralnog pozicioniranja elektroda, desna elektroda se postavlja desno od sternuma, a ispod klavikule, dok se apikalna elektroda postavlja u lijevu srednju aksilarnu liniju, otprilike u razini gdje se postavlja V6 prekordijalna elektroda EKG-a. Ostale prihvatljive pozicije za elektrode su biaksilarna, zatim varijanta u kojoj je apikalna elektroda u konvencionalnoj poziciji, a druga na desnoj polovici gornjeg dijela leđa te naposljetku varijanta u kojoj je jedna elektroda anteriorno nad lijevim prekordijem dok je druga elektroda posteriorno odmah ispod lijeve skapule.

6.2.1.3. Usporedba isporuke jednog šoka sa sekvencom od tri uzastopna šoka

Iako ne postoje konkretni dokazi da isporuka samo jednog šoka ima bolje ishode u odnosu na isporuku tri uzastopna šoka⁹⁷, u smjernicama ERC-a iz 2021. još uvijek ostaje preporuka da se isporučuje samo jedan šok pri svakoj defibrilaciji jer se time smanjuju periodi bez kompresija prsnog koša. Dakle, kad je defibrilacija potrebna, treba se isporučiti jedan šok te se zatim CPR nastavlja tijekom 2 minute prije reanalize ritma i novog šoka ako je potrebno. Čak

i nakon uspješne defibrilacije potrebno je neko vrijeme da se spontana cirkulacija uspostavi te je stoga potrebno nastaviti s kompresijama.⁹⁸ U čak 25% slučajeva uspješnih defibrilacija pacijenti mogu biti bez pulsa čak i nakon više od 2 minute od uspješne defibrilacije.⁹⁹ Jedna iznimka od pravila da se isporučuje jedan šok mogu biti srčani zastoji koji su odmah uočeni, npr. u koronarnim jedinicama ili sličnim uvjetima, gdje se onda mogu isporučiti odmah 3 uzastopna šoka te se nakon svakog radi brza provjera ritma te ako je moguće provjera znakova povratka spontane cirkulacije. Ako nakon trećeg šoka nema uspješne defibrilacije, nastavlja se s kompresijama tijekom 2 minute po uobičajenom protokolu.

6.2.1.4. Energija korištena kod šokova

Uspješna defibrilacija zahtijeva adekvatnu količinu električne energije da bi se depolarizirala kritična masa miokarda koja će dozvoliti refrakterni period koji će dozvoliti sinoatrijskom čvoru uspostavu predvodničkog ritma. Također je bitno da količina energije nije prevelika da ne bi došlo do ozljede miokarda.¹⁰⁰ Iako optimalne energije nisu poznate, konsenzus je postignut nakon pregleda dostupne literature. Prema tome, okvirni je stav da se za RLB vrste defibrilatora za inicijalni šok ne koristi manje od 120 J dok za BTE ta energija ne bi trebala biti niža od 150 J. Radi pojednostavljenja, 150 J se uzima kao univerzalna energija koja se koristi za isporuku prvog šoka kod upotrebe bifazičnih defibrilatora. U slučaju rekurentne ventrikulske fibrilacije koja se pojavila nakon inicijalno uspješnog šoka, određene studije su pokazale da je incidencija refibrilacije nakon drugog šoka manja ako je u drugom šoku korištena energija od 200 J u usporedbi sa 120-150 J, stoga je preporuka za refibrilaciju koristiti energiju od 200 J za svaki šok nakon inicijalnog od 150 J.¹⁰¹

6.2.2. Dišni put i ventilacija

Na temelju ILCOR-ovog sistemskog pregleda i nekoliko drugih studija, u smjernicama ERC-a iz 2021. godine, nekoliko je bitnih preporuka doneseno u vezi održavanja dišnog puta u ALS protokolima. Kao prvo, ventilacija maskom nakon koje slijedi postavljanje naprednog dišnog puta je obavezno u svim okolnostima. U vezi postavljanja naprednog dišnog puta, preporuka je da se koriste supraglotička pomagala u izvanbolničkim uvjetima u slučaju da osoblje nije utrenirano i nema visoki postotak uspješnosti endotrahealne intubacije (>95% nakon 2 pokušaja intubacije). U slučaju osposobljenog osoblja, u izvanbolničkim i bolničkim uvjetima

se ostavlja na izbor koristiti ili supraglotička pomagala ili endotrahealnu intubaciju. Jedna od glavnih preporuka za potvrdu uspješne endotrahealne intubacije je upotreba kapnografije uz prisutnost ugljikova dioksida tijekom 6 ciklusa ventilacije. Jedna od glavnih prednosti postavljanja naprednog dišnog puta je mogućnost ventilacije pacijenta bez prekidanja kompresija prsnog koša. Što se tiče primjene kisika tijekom CPR-a, bitno je znati da i uz kvalitetne kompresije, relativno malo kisika dopijeva do mozga te je stoga tijekom srčanog zastoja potrebno dati najveću moguću koncentraciju kisika da bi se izbjegla hipoksično-ishemična ozljeda mozga. Nakon povratka spontane cirkulacije, kisik treba titirati na način da se saturacija održava između 94-98%. Za uspješnu ventilaciju je bitno vizualizirati odizanje prsnog koša te upuhnuti zrak tijekom 1 sekunde uz optimalan volumen da bi se izbjegla hiperinflacija želudca. Iako se dugo smatralo da kontinuirane kompresije tijekom ventiliranja putem maske povećavaju rizik od regurgitacije, CCC Trial koji je obuhvatio više o 23 000 pacijenata je pokazao da nema razlike u preživljenju do otpusta kod pacijenata u kojih se nisu prekidale kompresije prilikom upuha putem maske sa samoširećim balonom.¹⁰² Tako da ILCOR daje preporuku ili da se koristi uobičajeni omjer od 30:2 uz prekidanje kompresija za upuhe putem maske ili da se kompresije mogu nastaviti i tijekom ta 2 upuha. U svakom slučaju, jednom kada se postavi napredni dišni put, ventilacija se obavlja frekvencijom od 10 upuha po minuti bez prekidanja kompresija.¹⁰³ U rijetkim slučajevima kada se ventilacija ne može uspostaviti nijednom od navedenih metoda, kirurška krikotiroidotomija može spasiti život.¹⁰⁴ Kirurška krikotiroidotomija se može koristiti kao put za ventilaciju dok intubacija ili traheostomija ne budu moguće. Nasuprot tome, krikotiroidotomija iglom je puno privremenija mjera s minimalnim uklanjanjem ugljikovog dioksida iz pluća ovim putem.

6.2.3. Lijekovi i nadoknada tekućina

Na temelju tri retrospektivne studije koje su uključivale 34 686 pacijenata sa izvanbolničkim srčanim zastojem, preporuke su da se uvijek prvo pokuša sa intravenskim pristupom, a tek ako to nije moguće da se pristupi intraosealno.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

6.2.3.1. Vazopresori

Dva sistemski pregleda i meta analize su uspoređivale upotrebu standardne doze adrenalina u usporedbi s placebom, visoke doze adrenalina (5-10mg) naspram standardnih doza, standardne doze adrenalina s vazopresinom te kombinaciju vazopresina i adrenalina u usporedbi

sa samim adrenalinom. Na temelju toga se došlo do zaključka da standardna doza adrenalina od 1mg poboljšava postotak preživljenja do prijema u bolnicu te nakon 3 mjeseca od srčanog zastoja, no ne poboljšava neurološke ishode. Nasuprot tome, visoke doze adrenalina i vazopresin ne poboljšavaju niti preživljenje niti neurološke ishode.^{108,109} Nadalje, smjernice preporučuju da se adrenalin u standardnoj dozi od 1mg daje intravenski ili intraosealno odmah kod asistolije i PEA, a kod VT bez pulsa i VF tek nakon treće neuspješne defibrilacije.¹¹⁰ Standardna doza adrenalina se može ponoviti svakih 3-5 minuta kod obje vrste ritmova. Također je uočeno u PACA i PARAMEDIC2 studijama da je učinak adrenalina na ROSC bolji kod ritmova koji nisu za šok (asistolija i PEA) nego kod onih koji jesu (pVT i VF).¹¹¹

6.2.3.2. Antiaritmici

Učinak ovih lijekova se nije pokazao kao snažan kroz istraživanja, uz tek poneko istraživanje kod određenih grupa koje je ukazivalo na poboljšano preživljenje do otpusta iz bolnice u slučaju amiodarona i lidokaina.^{112,113} No bez obzira na slabu razinu dokaza, u trenutnim smjericama se preporuča primjena amiodarona nakon 3 neuspješne defibrilacije u slučaju pVT i VF. Incijalna doza je 300mg, dok se druga doza od 150mg može dati nakon 5 neuspješnih defibrilacija. Lidokain se može koristiti kao alternativa, i to 100mg u prvoj dozi te 50mg u drugoj dozi.

6.2.3.3. Nadoknada tekućina

Prema dosadašnjim istraživanjima i preporukama, trebalo bi izbjegavati veću nadoknadu tekućine tijekom srčanog zastoja osim ako je u podlozi sigurno hipovolemijski uzrok.¹¹⁴

6.2.3. Kapnografija

ETCO₂ je onaj parcijalni tlak ugljikovog dioksida koji se mjeri na kraju ekspirija i dobro korelira sa srčanim minutnim volumenom, perfuzijom tkiva, plućnom perfuzijom te ventilacijskim minutnim volumenom. Upotreba kapnografije je najpouzdanije kada se koristi kod intubiranih pacijenata te služi za praćenje nekoliko parametara. Kao prvo, kapnografija služi za potvrdu adekvatnog postavljanja endotrahealnog tubusa. Nadalje, može se koristiti za monitoriranje kvalitete CPR, naročito ventilacije, tj. izbjegavanja hiperventilacije pacijenta. Jedan iznimno velika korist kapnografije je u prepoznavanju povratka spontane cirkulacije što se

očituje povećanjem ETCO₂ i do tri puta u odnosu na vrijednosti koje su bile prisutne tijekom CPR-a.¹¹⁵

6.2.4. Uređaji za mehaničke kompresije prsnog koša

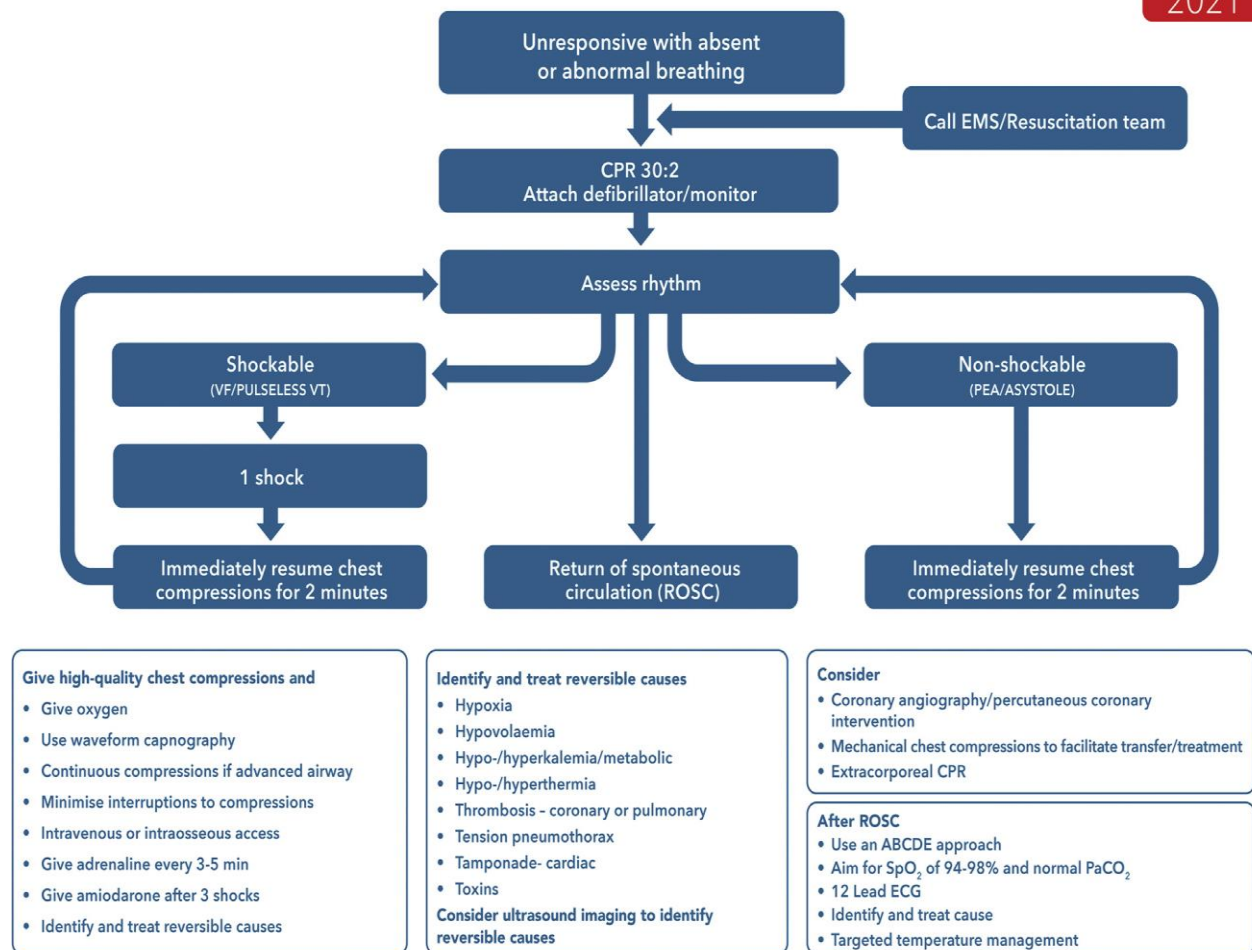
Uređaji mehaničke kompresije mogu imati svoje mjesto CPR-u onda kada je mogućnost za održavanje kvalitetnih manualnih kompresija snižena ili zbog drugih razloga kao što je ugrožena sigurnost pružatelja prve pomoći. Na temelju prijašnjih smjernica ILCOR-a i ERC-a te Cochrane reviewa, ne preporuča se rutinska uporaba takvih uređaja kao što su LUCAS i Autopulse, uz dodatak da je uz Autopulse veći rizik od razvoja visceralnih ozljeda koje mogu dodatno ugroziti pacijenta.

6.2.5. Sažetak ALS-a

Kod inicijalnog pristupa pacijentu potrebno je odmah ABC pristupom odrediti smjer daljnjeg postupanja. Pacijentu treba zabaciti glavu da bi se otvorio dišni put te tijekom 10 sekundi gledati, osluškivati i osjećati disanje uz istodobnu palpaciju karotidnog pulsa. Nakon utvrđivanja da je došlo do srčanog zastoja, u slučaju vanbolničkog srčanog zastoja se pristupa ALS protokolu skupa s timom hitne pomoći, a u slučaju bolničkog srčanog zastoja se obavještava reanimacijski tim te se odmah dalje nastavlja s ALS protokolom. Dok se ne pripremi defibrilator, jedna osoba radi 30 kompresija prsnog koša nakon kojih druga osoba daje 2 upuha putem maske sa samoširećim balonom koji je spojen na 100% kisik te ti upusi traju po 1 sekundu. Po dolasku defibrilatora, određuje se ritam što onda određuje daljnji tijek događaja. U slučaju pVT i VF se isporučuje prvi bifazični šok od 150 J, nakon čega se nastavlja s kompresijama i upusima u omjeru 30:2 tijekom sljedeće 2 minute. U tom periodu se uvodi intravenski put te se također može uvesti neko od supraglotičkih pomagala u svrhu postavljanja naprednog dišnog puta. U tom periodu bi isto bilo poželjno postaviti uređaj za kapnografiju ako je dostupan. Nakon postavljanja naprednog dišnog puta se kompresije više ne zaustavljaju osim tijekom defibrilacije, a ventilacija se provodi frekvencijom od 10 upuha u minuti. Nakon 2 minute se vrši ponovna provjera ritma, te se isporučuje novi šok od 200 J ako je još uvijek prisutna pVT ili VF. U slučaju uspješne defibrilacije, kompresije se također nastavljaju iduće 2 minute do nove provjere ritma. U slučaju da je i treća defibrilacija neuspješna, intravenski se daje 1mg adrenalina te se daje 300 mg amiodarona. Adrenalin se može ponoviti svakih 3-5 minuta, dok se amiodaron može dati još nakon pete neuspješne defibrilacije u dozi od 150mg. U onom drugom slučaju kada su na

monitoru prisutni asistolija ili PEA, odmah se daje adrenalin u dozi od 1mg te se ponavlja svakih 3-5 minuta te se odmah nastavlja s kompresijama te ostalim postupcima postavljanja naprednog dišnog puta i kapnografije. Nakon 2 minute se vrši ponovna provjera ritma te ako se ne nalazi ritam spojiv sa životom se nastavlja odmah s kompresijama tokom iduće 2 minute.

ADVANCED LIFE SUPPORT



Slika 3. Algoritam ALS-a (prema Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD. European resuscitation council guidelines 2021: adult advanced life support. Resuscitation. 2021 Apr 1;161:115-51.)

7. POSTRESUSCITACIJSKA SKRB

7.1. DIŠNI PUT I VENTILACIJA NAKON POVRATKA SPONTANE CIRKULACIJE

Pacijenti sa srčanim zastojem trebaju imati postavljen endotrahealni tubus bilo tijekom CPR ili nakon povratka spontane cirkulacije, ovisno o okolnostima.¹¹⁶ Postavljanje endotrahealnog tubusa je posebno bitno kod pacijenata koji ostanu komatozni i nakon povratka spontane cirkulacije u svrhu kontrolirane ventilacije i oksigenacije, protekcije od aspiracije želučanog sadržaja te kontrole temperature i konvulzija. Također je bitno napomenuti da kod postavljanja endotrahealnog tubusa nakon povratka spontane cirkulacije, upotreba niskih doza sedativa, analgetika i brzodjelujućeg neuromišićnog relaksansa će biti potrebna ovisno o stupnju svijesti pacijenta. Što se tiče oksigenacije pacijenata, preporuča se koristiti 100% koncentraciju kisika sve dok se arterijska saturacija kisikom ne može pouzdano mjeriti, nakon čega se trebaju održavati ciljne vrijednosti 94%-98% saturacija s obzirom da i hipoksemija i hiperoksemija pogoršavaju dugoročne ishode.¹¹⁷ Većina pacijenata će zahtijevati mehaničku ventilaciju tijekom prva 24-72 sata, dok su iznimka pacijenti koji su potpuno pri svijesti kojima bi trebalo davati kisik putem maske ili NIV-a. Kontrola oksigenacije se može vršiti ili putem pulse oksimetrije ili plinskom analizom arterijske krvi, što je optimalnija od ove dvije metode.

Kontrola koncentracije ugljikovog dioksida u krvi nakon povratka spontane cirkulacije je još jedan bitan parametar postresuscitacijske skrbi. Hiperkapnija je obično prisutna u neposrednom periodu nakon povratka spontane cirkulacije zbog lošije ventilacije i perfuzije tkiva tijekom srčanog zastoja. Nekoliko istraživanja je imalo različite rezultate upravo u vezi pitanja je li potrebno snižavati takvu hiperkapniju te do koje mjere. Jedno od istraživanja je pokazalo da je razina neuron-specifične enolaze koje služi kao marker neurološke ozljede niža kod blage hiperkapnije (50-55 mmHg) u usporedbi s normokapnijom (35-45 mmHg). Ostala istraživanja su imala oprečna stajališta¹¹⁸⁻¹²⁰ Kontrola PaCO₂ se najčešće postiže mijenjanjem minutnog volumena putem promjena ventilacijske frekvencije i respiracijskog volumena. U tom kontekstu se najčešće koriste pulmoprotektivne postavke respiratora sa nižim respiracijskim volumenima, što se u jednom opservacijskih istraživanja pokazalo kao 6-8 mL/kg za bolje ishode kod ventilacije pacijenata nakon srčanog zastoja.¹²¹

7.2. CIRKULACIJA

7.2.1. Koronarna reperfuzija

S obzirom da su aritmije uzrokovane miokardijalnom ishemijom kao posljedicom koronarne bolesti srca najčešće uzrok srčanog zastoja kod odraslih, brza reperfuzija tih istih koronarnih žila putem PCI je jedan od temeljnih postresuscitacijskih pristupa kod takvih pacijenata. Jedan od glavnih izazova je odrediti tko od pacijenata je kandidat za koronarografiju nakon resuscitacije te tko će uopće imati benefite od koronarne reperfuzije putem PCI. U slučaju pacijenata sa ST elevacijom ili novonastalim blokom lijeve grane na postresuscitacijskom EKG-u, više od 80% pacijenata će imati akutnu koronarnu leziju s trombozom. Sistemski pregled literature iz 2015,¹²² kao i smjernice ESC-a. su suglasne da je što raniji PCI kod takvih pacijenata nužan i povezan sa najboljim ishodima.¹²³ Nasuprot takvim slučajevima, kod pacijenata bez ST-elevacije je puno kompliciranije odrediti kome i kada je optimalno napraviti koronarografiju. Nekoliko opservacijskih istraživanja je pokazalo da odsutnost ST-elevacije na EKG-u ne znači nužno i odsutnost okluzije koronarnih arterija.¹²⁴ S obzirom na to, potreba za koronarografijom kod takvih pacijenata bi se obično trebala donositi nakon pažljive obrade koja bi uključivala znakove hemodinamske i električke nestabilnosti te uzimajući u obzir anamnezu, rizične faktore, simptome prije srčanog zastoja, inicijalni srčani ritam prilikom srčanog zastoja,¹²⁵ EKG nakon resuscitacije, ultrazvuk, itd. Ako se nakon takve obrade utvrdi da je ishemijska etiologija najvjerojatnija, procedura je ista kao već prije opisana u slučaju STEMI-ja. Prema smjernicama ESC-a iz 2020., u slučaju pacijenata bez ST-elevacije te koji su hemodinamski stabilni nakon resuscitacije izvanbolničkog srčanog zastoja bi se trebalo razmisliti o odgodi inicijalne koronarografije¹²⁶

7.2.3. Hemodinamska procjena i pristup

Disfunkcija miokarda nakon srčanog zastoja te nizak srčani indeks su uobičajena pojava, s čak 60% pacijenata koji imaju takve posljedice¹²⁷ dok je taj postotak čak i veći kod onih koji su doživili srčani zastoja kao posljedicu akutnog infarkta miokarda¹²⁸. Serijska upotreba ultrazvuka ili invazivne metode kateterizacije plućne arterije su najbolji način za kvantifikaciju takve miokardijalne disfunkcije te za indicaciju trendova pogoršanja ili poboljšanja.¹²⁹ Takva disfunkcija miokarda se najčešće javlja unutar 24-48 sati, nakon čega obično slijedi oporavak

funkcije. Što se tiče pristupa i terapije, bitno je definirati koji su hemodinamski ciljevi i kako ih je optimalno postići. Sažetak koji je objavio ILCOR u 2020. godini, a temeljio se na dva randomizirana klinička istraživanja i 11 opservacijskih istraživanja je dao preporuku da se izbjegava hipotenzija (MAP < 65 mmHg) dok gornje granice nisu jasno definirane te su više vođene postizanjem adekvatnog volumena urina (> 0.5 mL/kg/h) te normalnih koncentracija laktata ili takvih koncentracija koje pokazuju silazni trend.¹³⁵ Kada se govori o ciljnoj srčanoj frekvenciji, uočeno je kod pacijenata koji su bili podvrgnuti terapijskoj hipotermiji da je posljedična bradikardija bila povezana sa boljim ishodima¹³⁰⁻¹³² Na temelju tih istraživanja je preporuka da bradikardiju (30-40 bpm) ne bi trebalo liječiti ako nema znakova hipoperfuzije kao što su povećanje koncentracije laktata, smanjen output urina te ostali znakovi hipoperfuzije.

7.2.4. Nadoknada tekućina, vazoaktivni lijekovi i inotropi

Iako postoje ograničeni dokazi što se tiče nadoknade tekućina nakon srčanog zastoja, jedno od opservacijskih istraživanja u kojem je korišten i invazivni monitoring je došlo do zaključka da se kod takvih pacijenata u prosjeku da 5-7 L tekućine unutar prva 24 sata.¹²⁷ Jedno drugo retrospektivno istraživanje je uočilo da su volumeni između 4-5 L unutar prva 24 sata povezani s manjom incidencijom akutne ozljede bubrega.¹³³ Jednako tako postoji malo konkretnih dokaza u vezi upotrebe specifičnih vazoaktivnih lijekova te se preporuke temelje na ostalim istraživanjima kritičnih pacijenata kao što je Cochraneov pregledni rad u kojem se nijedan od 6 istraživanih vazopresora nije pokazao superiorniji nad ostalima u smanjenju mortaliteta.¹³⁴ Prema tome, s obzirom da je noradrenalin najčešće upotrebljivan vazopresor u takvim situacijama, i dalje je preporuka da se noradrenalin koristi kao prvi lijek izbora u terapiji hipotenzivnih pacijenata u postresuscitacijskom razdoblju. Jednako tako, preporuke za upotrebu inotropa u liječenju postresuscitacijske miokardijalne disfunkcije su temeljene na slabim dokazima te se u tu svrhu najčešće koristi dobutamin.

7.2.5. Steroidi

Prema ILCOR sažetku iz 2020. godine koji se temeljio na 3 manja randomizirana klinička istraživanja, još uvijek nema dovoljno dokaza za preporučiti ili odbaciti upotrebu kortikosteroida u postresuscitacijskoj skrbi.¹³⁵

7.2.6. Kalij

Iako je hiperkalemija čest nalaz neposredni nakon srčanog zastoja, korekcija metaboličke i respiracijske acidoze, skupa s endogenim lučenjem kateholamina dovodi do transporta iona kalija intracelularno, što onda često rezultira hipokalemijom. Na temelju preporuka ERC-a, koncentracija kalija bi se trebala održavati između 4-4.5 mmol/L za najbolje ishode.

7.2.7. Mehanička cirkulacijska potpora

Ako nakon nadoknade tekućina, inotropa i vazoaktivnih lijekova, hemodinamska stabilnost još uvijek nije postignuta, trebalo bi razmisliti o uređajima za mehaničku potporu cirkulaciji kao što je Impella. Takav zahvat je prema nekim istraživanjima potreban u 10-15% s kardiogenim šokom nakon izvanbolničkog srčanog zastoja. Dokazi o superiornosti nekog od uređaja nad ostalima trenutno nisu dostupni.

7.3. OPTIMIZACIJA NEUROLOŠKOG OPORAVKA

7.3.1. Kontrola konvulzija

Konvulzije se obično vide kod 20-30 % pacijenata na jedinici intenzivne njege nakon preboljenog srčanog zastoja i obično su znak teške hipoksično-ishemijske ozljede mozga. Generalizirani mioklonus je najčešća prezentacija kod takvih pacijenata i javlja se uglavnom unutar 2 dana nakon srčanog zastoja.¹³⁶ Ostale prezentacije epileptičkih napadaja su također zastupljene. Prema trenutnim smjernicama, profilaksa antiepilepticima se ne preporuča, dok se za liječenje epileptičkih napadaja u prvoj liniji preporučuju levetiracetam i natrijev valproat.¹³⁷ Za dijagnozu i praćenje učinka terapije se osim kliničkih znakova preporuča koristiti i EEG.

7.3.2. Kontrola temperature

7.3.2.1 Vrućica

Vrućica je obično definirana kao temperatura veća od 37.7 °C kao što je to napravljeno u velikom randomiziranom istraživanju iz 2019. godine.¹³⁸ Vrućica se najčešće nalazi kod pacijenata u 2-3 dana nakon preboljenog srčanog zastoja te je povezana sa lošijim ishodima.¹³⁹ Također postoji entitet rebound hipertermije koja se ponekad javlja nakon TTM-a te je također povezana s lošijim ishodima.¹⁴⁰ Iako na temelju vrlo slabih dokaza, sažetak ILCOR-a iz 2020. preporuča prevenciju i liječenje vrućice kod komatoznih pacijenata nakon završetka TTM-a.¹³⁵

7.3.2.2. TTM

Kontrola temperature u pacijenata nakon srčanog zastoja u svrhu boljeg neurološkog ishoda se kreće spominjati 2002. godine kada je randomizirano istraživanje pokazalo bolje neurološke ishode 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice po preživljenom srčanom zastoju zbog pVT ili VF.¹⁴¹ Jedno recentnije randomizirano istraživanje je pokazalo da pacijenti s inicijalnom asistolijom ili PEA kod izvanbolničkih i bolničkih srčanih zastoja imaju bolje neurološke ishode nakon 90 dana ako su podvrgnuti kontroli temperature s ciljnom temperaturom od 33 °C u usporedbi s pacijentima s ciljnom temperaturom od 37 °C. Na temelju toga, u preglednom radu ILCOR-a iz 2020. je došlo do promjene te su nove preporuke da se kontrola temperature koristi kod pacijenata i s unutarbolničkim i izvanbolničkim srčanim zastojem bez obzira na inicijalni srčani ritam kod zastoja, a koji su komatozni i nakon povratka spontane cirkulacije. Što se tiče ciljne temperature i trajanja, trenutne preporuke su da se pacijent održava na temperaturi između 32 °C – 36 °C tijekom barem 24 sata.¹³⁵

7.3.3. Općenita intenzivna skrb nakon srčanog zastoja

Većina smjernica u smislu generalnog pristupa intenzivnoj skrbi nakon srčanog zastoja se temelje na mišljenju stručnjaka te obično slijede prakse koje se obično koriste u jedinicama intenzivnog liječenja nevezano za konkretnu dijagnozu. Na temelju toga, nekoliko preporuka postoji u smjernicama ERC-a iz 2021. godine. Sedacija i analgezija su često potrebni kod pacijenata nakon srčanog zastoja, a posebice kod onih koji su bili podvrgnuti TTM-u. U tu svrhu se preporuča upotreba sedativa i opioda kao što je primjerice kombinacija propofola i remifentanila ili midazolama i fentanila. Upotreba neuromuskularnih blokatora se ne preporuča rutinski, ali se može dati pacijentima na TTM-u kod kojih se javi jaka tresavica. Nadalje, preporuča se dati profilaksu protiv stres-ulkusa svim pacijentima u postresuscitacijskoj skrbi, pogotovo kod onih sa koagulopatijama. Dodatno, ako pacijenti ne dobivaju antikoagulacijsku terapiju zbog infarkta miokarda ili ishemije, antikoagulacijska profilaksa za DVT se preporuča svim pacijentima u postresuscitacijskoj skrbi, a posebice onima koji su podvrgnuti TTM-u, napose onome koji je invazivan u svome mehanizmu. S obzirom da je hiperglikemija čest nalaz nakon srčanog zastoja, i tome se treba pridati pažnja te prema smjernicama ADA-e iz 2019. godine ciljna koncentracija glukoze za kritične pacijente bi trebala biti između 7,8-10 mmol/L¹⁴² te bi trebalo izbjegavati striktnu kontrolu glikemije zbog većeg rizika za razvoj hipoglikemije

koja je povezana s lošim ishodima kod takvih pacijenata. Tako da bi kod pacijenata nakon srčanog zastoja trebalo izbjegavati koncentracije glukoze ispod 4.0 mmol/L.¹⁴³ Pacijenti također trebaju nazogastričnu sondu za dekompresiju distenzije želuca. Što se tiče prehrane pacijenta, enteralna prehrana se može početi putem nazogastrične sonde no kod pacijenata koji su na TTM-u bi se takva prehrana trebala odvijati sporim tempom koji se može povećati nakon što se pacijent počne zagrijavati na 36°C i više. Naposljetku, prema jednom od nedavnih istraživanja, profilaksa antibioticima se ne preporuča rutinski kod pacijenata nakon povratka spontane cirkulacije.¹⁴⁴

7.3.4. Prognostički faktori

Neurološki oporavak je najbitniji ishod osim preživljenja pacijenata nakon preboljenog srčanog zastoja, te je stoga bitno imati pouzdane prognostičke faktore za neurološki oporavak pacijenta da bi se ispravno procijenilo kod kojih komatoznih pacijenata je daljnja terapija nužna i u kojem smjeru bi trebala ići, a kod kojih pacijenata je aktivno ukidanje životne potpore (WLST) indicirano s obzirom na izgledne veoma teške neurološke ishode. Čak dvije trećine pacijenata koji se prime na intenzivno liječenje nakon resuscitacije umiru od hipoksično-ishemijske ozljede mozga, no samo je kod malog postotka ta smrt direktna posljedica moždane smrti, a kod većine se radi o već spomenutom ukidanju mjera za održavanje pacijenata na životu.

Za prognozu neurološkog ishoda se najčešće koriste dva bodovna sustava, a to su CPC i mRS, iako se prema zadnjim preporukama ipak sugerira korištenje mRS bodovnog sustava.¹⁴⁵ Za što precizniju neurološku procjenu pacijenta, potrebno se koristiti kombinacijom fizikalnog pregleda, elektrofiziologije, biomarkera te slikovne obrade. Obradu bi trebalo započeti detaljnim neurološkim pregledom, no iako se preporučaju svakodnevni pregledi, konačni sud bi trebalo donositi tek nakon što se uklone potencijalni faktori zabune kao što su sedacija i kontrolirana hipotermija. Kod pacijenata koji nakon 3 i više dana od povratka spontane cirkulacije i dalje imaju motorički odgovor na GCS-u <3, daljnje metode za prognoziranje neurološkog oporavka će biti potrebne. Kod onih pacijenata koji su još uvijek u komi nakon 3 dana, testovi kao što su kvantitativna pupilometrija, testiranje kornealnog i pupilarnog refleksa te prisutnost mioklonusa mogu biti dobri za procjenu oporavka neurološke funkcije. Standardni pupilarni refleks na svjetlo (s-PLR) je jednostavna metoda i nakon 96 sati od povratka spontane cirkulacije obostrana odsutnost tog refleksa može sa 100% specifičnošću predvidjeti nepovoljan neurološki ishod dok

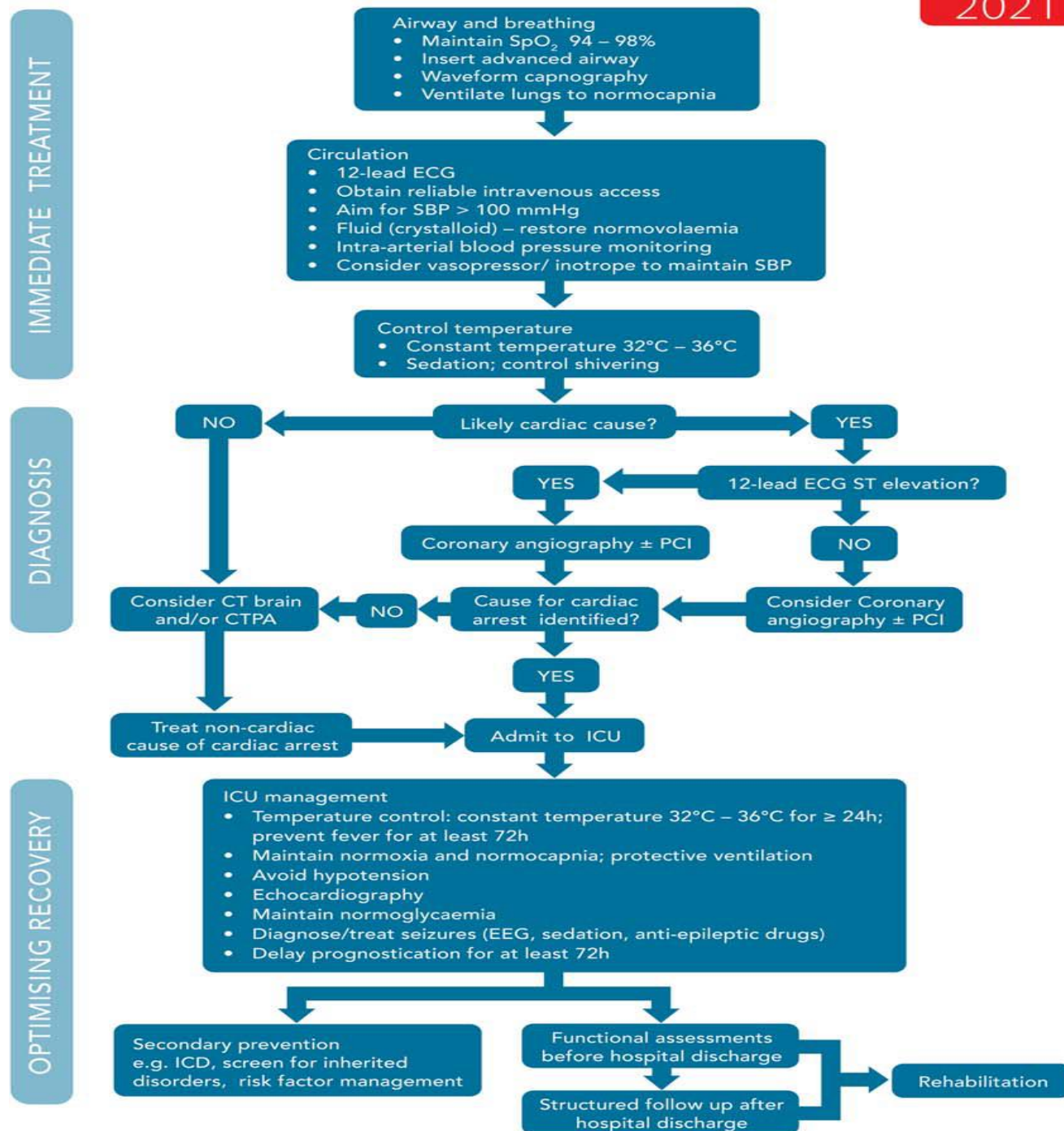
je u istom slučaju osjetljivost takvog testa oko 25%.¹⁴⁶ Kad se govori o kvantitativnoj pupilometriji, često se koristi NPi koji se računa iz nekoliko različitih parametara te njegova vrijednost >3 se nalazi kod normalnog odgovora zjenice. U istom istraživanju kao i za korištenje s-PLR i prognoziranju je nađeno da $NPi < 2.4$ u prva 24 sata te $NPi < 2.0$ između 24-72 sata ima 100% specifičnost za predviđanje nepovoljnog neurološkog ishoda.¹⁴⁶ Također, odsutnost kornealnog refleksa nakon 72 sata od povratka spontane cirkulacije je dobar prediktor lošeg ishoda no utjecaj sedacije i mišičnih relaksansa može imati značajan utjecaj na njegovo izazivanje.¹⁴⁶

Kod neurološke obrade, bitno je svim pacijentima koji su bez svijesti nakon ROSC-a napraviti EEG, te ovisno o nalazima koristiti i ostale metode prognoziranja. Najbitnije komponente u analizi EEG-a su temeljna aktivnost EEG-a, superponirana izbivanja te reaktivnost EEG-a. Kod većine pacijenata se u prvih 24 sata nađe suprimirana aktivnost na EEG-u, no takav nalaz i nakon 24 sata je obično loš prognostički faktor.¹⁴⁷ Kad se govori o reaktivnosti, misli se na promjene u amplitudi i frekvenciji EEG-a nakon vanjskih podražaja pacijenta, te izostanak takve reaktivnosti nakon 24 sata se pokazao da sa visokom osjetljivošću može prognozirati nepovoljan neurološki ishod.¹⁴⁸ Kad se priča o superponiranim izbivanjima, postoji nekoliko različitih formi koje mogu govoriti o prognozi tog pacijenta. Periodička izbivanja na EEG-u su obično povezana s lošijom prognozom no to će bitno ovisiti o temeljnoj aktivnosti EEG-a te njegovoj reaktivnosti.¹⁴⁷ Uz normalne nalaze tih parametara, periodička izbivanja na EEG-u se ne bi trebala smatrat lošim prognostičkim faktorom.¹⁴⁹ Pojava sporadičnih epileptiformnih izbivanja je u nekim istraživanjima povezano s lošijim ishodom no ne bi se trebali koristiti kao pouzdan parametar. No, u slučaju pojave nedvojbene nalaza epileptičkog napadaja na EEG-u ili u gorem slučaju epileptičkog statusa na EEG-u, prognoza takvog pacijenta je lošija.¹⁵⁰ Evocirani potencijali također imaju svoje mjesto u prognoziranju neuroloških ishoda. U tu svrhu se koriste somatosenzorni evocirani potencijali putem stimulacije *n.medianusa* te se bilježe odgovori nad brahijalnim pleksusom, te na cervikalnom, subkortikalnom te nivou senzoričkog korteksa (N20-potencijal). Bilateralna odsutnost N20 potencijala s kratkom latencijom nad senzoričkim korteksom je pouzdan prognostički faktor lošeg neurološkog ishoda.^{151,152} S obzirom da je multimodalni pristup poželjan u davanju prognoza, biomarkeri također imaju svoje mjesto u

protokolu. Prema trenutnim preporukama, upotreba neuron-specifične enolaze se preporuča, ali točne granične vrijednosti još uvijek nisu utvrđene. U istraživanjima su granične vrijednosti varirale od 33-120 µg/L sa specifičnošću od 75-100% za nepovoljan neurološki ishod nakon 6 mjeseci od otpusta iz bolnice. No, bez obzira na te još uvijek neutvrđene vrijednosti, trend porasta vrijednosti NSE između 24 i 72 sata su pouzdan prediktor lošije prognoze.^{153,154} Što se tiče slikovne obrade, ona se preporuča u centrima koji imaju osoblje s dovoljnim iskustvom u tom području te se u tu svrhu koriste nalazi značajno smanjenog omjera siva tvar/ bijela tvar nakon 72 sata od povratka spontane cirkulacije¹⁵⁵ ili ekstenzivna restrikcija difuzije na magnetskoj rezonanci 2-7 dana nakon povratka spontane cirkulacije.¹⁵⁶ Kada se sve sažme, nakon TTM-a i zagrijavanja pacijenta, ako je pacijent još uvijek u komi ili uz motorički odgovor <3 na GCS-u nakon 72 sata, nalaz najmanje 2 od idućih prognostičkih faktora znači vjerojatan nepovoljan neurološki ishod, a to su:

- Izostanak pupilarnog i kornealnog refleksa nakon 72 sata
- Bilateralno odsutan N20 SSEP val
- Maligni ritmovi na EEG-u nakon 24 sata
- Povišene vrijednosti NSE uz trendove porasta između 24-72 sata
- Miokloni status unutar prva 72 sata
- Difuzna anoksična ozljeda mozga na CT/MRI

POST-RESUSCITATION CARE



Slika 4. Algoritam postresuscitacijske skrbi (prema Perkins GD, Gräsner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, Van de Voorde P, Madar J, Zideman D, Mentzelopoulos S,

8. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT

8.1. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U OPĆOJ POPULACIJI

Kada se govori o riziku za srčani zastoj, opća populacija se može podijeliti u tri glavne skupine, a to su kao prvo populacija koja je prividno zdrava i bez ograničenja te bez bolesti srca u anamnezi te predisponirajućih faktora za razvoj srčane bolesti. Zatim imamo populaciju koja ima rizične faktore za razvoj srčanih bolesti ili srčanog zastoja, kao što su na primjer rizični faktori za razvoj ateroskleroze ili obiteljska anamneza srčanog zastoja. Naposljetku, treću skupinu čini populacija s već postojećim srčanim bolestima koje su izravno povezane s povećanim rizikom za srčani zastoj. Iako je intuitivno fokusirati se najviše na ovu posljednju skupinu, čak polovica srčanih zastoja se događa unutar prve dvije skupine pacijenata.

Nažalost, trenutno nema isplativih metoda za screening šire populacije s dovoljno visokom osjetljivošću i specifičnošću te nema jasnih podataka o smanjenju incidencije srčanog zastoja nakon velikih screeninga i određenoj populaciji. No postoji nekoliko markera koji mogu pomoći u predikciji i određivanju pacijenata koji su pod povećanim rizikom. Genetska podloga je bitan faktor u određivanju rizika te osobe koje imaju jednog roditelja koji je doživio iznenadnu srčanu smrt imaju 1.9 puta veći rizik od opće populacije, a osobe koje imaju oba roditelja s takvom anamnezom imaju 9.5 veći rizik za doživjeti iznenadnu srčanu smrt. Nadalje, rizični faktori za aterosklerozu kao što su hipertenzija, diabetes mellitus, pretilost, pušenje također nose povećani rizik za srčani zastoj. Utjecaj fizičke aktivnosti je diskutabilan te se smatra da redovita i umjerena tjelesna aktivnost ima povoljan učinak na smanjenje rizik dok veoma teška fizička aktivnost može povećavati rizik kod osoba koje imaju predispoziciju. EKG u mirovanju može pokazati određene promjene koje ukazuju na povećani rizik no takve su promjene rijetke u općoj populaciji. Tako je rizik iznenadne srčane smrti povećan kod QRS-a duljeg >100 ms, postojanje odgode intraventrikularnog provođenja koje ne ispunjava kriterija za srčani blok, te postojanje rane repolarizacije s amplitudom od najmanje 0.2 mV. Što se tiče biomarkera, BNP i troponin T

su se pokazali kao prediktori iznenadne srčane smrti. Zaključno, stratifikacija rizika za iznenadnu srčanu smrt u općoj populaciji je trenutno komplicirana i nepotpuna te se najviše temelji na osobnoj i obiteljskoj anamnezi pacijenta.^{157,158}

8.2. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZHENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S ISHEMIJSKOM KARDIOMIOPATIJOM

S obzirom da je ishemijska bolest srca najčešće u podlozi iznenadne srčane smrti s ventrikulskom tahikardijom i ventrikulskom fibrilacijom kao najčešćim direktnim uzrokom, bitno je prepoznati pacijente s najvećim rizikom s obzirom na dostupnost implantabilnih kardioverter defibrilatora. U nastavku će biti opisani ključni parametri korišteni u prepoznavanju pacijenata s povišenim rizikom. Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula je svakako najbitniji parametar korišten kod ovih pacijenata u kliničkoj praksi. Brojna istraživanja tijekom godina su utvrdila da niža ejekcijska frakcija nakon infarkta miokarda nosi povećan rizik za iznenadnu srčanu smrt, s tim da su pacijenti s EF <35% u najvećem riziku.^{159,165} No korištenje LVEF za stratifikaciju rizika ipak ima svoja ograničenja. S obzirom na napretke u medicini, većina pacijenata nakon infarkta miokarda ipak ima očuvanu LVEF u usporedbi s onima koji imaju reduciranu LVEF. S obzirom na puno veću apsolutnu brojku pacijenata s očuvanim LVEF, očekivano je da se u registrima srčanih zastoja nađe veći apsolutni broj pacijenata koji su imali srčani zastoj iako su imali očuvani LVEF. Iako je relativni rizik za srčani zastoj veći kod pacijenata s reduciranom LVEF, to nam ipak nije dovoljno za stratifikaciju rizika ako se većina slučajeva iznenadne srčane smrti događa u onoj skupini koja se smatra "nerizičnom". Nadalje, iako je incidencija ventrikularnih tahiaritmija puno veća kod pacijenata s reduciranom LVEF u usporedbi s onima s očuvanom LVEF, ipak jako mali postotak pacijenata s reduciranom LVEF doživljava takve epizode. Da bi se izbjegla ograničenja korištenja samo LVEF u procjeni rizika, nekoliko drugih parametara je predloženo, iako ni jedan od njih dosada nije pokazao konzistentne rezultate. Tako se tijekom jednog od istraživanja¹⁵⁹ predložio bodovni sustav koji bi bodovao NYHA klasu II i više, dob >70 godina, ureju > 9.3 mmol/L, QRS > 0.12 s, te postojanje fibrilacije atrijske. Nakon 8 godina praćenja je uočeno da benefit od ugradnje ICD-a imaju pacijenti s nijednom, jednim te dva od spomenutih rizičnih faktora, dok oni s više od toga ne. Ventrikularna ektopija je bila još jedan od predloženih parametara no u CARISMA istraživanju

se pokazala kao nepouzdan parametar.¹⁶⁵ Kontradiktorni nalazi u istraživanjima su također razlog zašto mikrovoltazni T-alterans nije zaživio u ovoj primjeni. U nekim od recentnijih istraživanja, uporaba markera tonusa autonomnog živčanog sustava su se pokazali kao relativno pouzdani parametri za stratifikaciju rizika, gdje se predominacija simpatikusa pokazala kao nepoželjan faktor.¹⁶⁵ Trenutne smjernice ESC-a iz 2022. preporučuju procjenu LVEF svim pacijentima nakon preboljenog akutnog infarkta miokarda prije otpusta iz bolnice.^{161,162} Također, svim pacijentima koji imaju LVEF <40% prije otpusta se preporuča reevaluacija 6-12 tjedana nakon akutnog infarkta miokarda da bi se razmotrila potreba za implantacijom ICD-a u svrhu primarne prevencije.¹⁶²⁻¹⁶⁴

8.3. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S DILATATIVNOM KARDIOMIOPATIJOM

S obzirom da iznenadna srčana smrt može biti prvi simptom dilatativne kardiomiopatije, te činjenica da je upotreba ICD-a smanjila smrtnost kod pacijenata s DCM za 30% (što ukazuje na VF i VT kao značajne uzroke mortaliteta prije uvođenja ICD-a), stratificiranje ovih pacijenata može donijeti velike benefite. Jednako kao i kod ishemijske kardiomiopatije, LVEF je često korišten prediktor iznenadne srčane smrti. No jednako kao i kod ishemijske kardiomiopatije, većina pacijenata koja umre od iznenadne srčane smrti je imala očuvanu LVEF. S obzirom na kompleksnu prirodu dilatativne kardiomiopatije, koja uključuje različite genetske faktore, strukturne promjene i elektrofiziološke abnormalnosti, pronalaženje adekvatnih parametara za stratifikaciju je otežano. Oni se najčešće dijele na slikovne, elektrofiziološke, kliničke te genetičke parametre. Ultrazvuk je svakako najčešće korištena metoda slikovne obrade te njime dobiveni LVEF. No u DANISH istraživanju je pokazano da je LVEF manje osjetljiv parametar za stratifikaciju kod DCM-a u usporedbi s ishemijskom kardiomiopatijom.¹⁶⁶ No mjerenje longitudinalnog stresa i mehaničke disperzije su dodatni parametri lijeve klijetke koji su se pokazali osjetljivim u predikciji nastanka VT-a kod DCM-a. Upotreba magnetske rezonance s gadolinijevim kontrastom se također pokazalo korisnim te se kod pacijenata s jako sniženim LVEF i DCM često vide kasna pojačanja signala u srednjem sloju miokarda, uz nešto rjeđe iste nalaze subepikardijalno. Također, prisutnost ožiljnog tkiva u >5% mase miokarda te ožiljak koji se proteže transmuralno su još jedan od negativnih prediktivnih faktora za razvoj SCD-a. Što se

tiče elektrofizioloških metoda, pokazano je da progamirana ventrikulska stimulacija, tj. inducibilnost VT-a tokom iste, su povezani s povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti. Od kliničkih karakteristika pacijenata, anamneza sinkope te pristunost fibrilacije atriya su negativni prediktivni faktori. Naposljetku, što se tiče genetički parametara, velik broj gena povezanih s DCM je identificiran no s obzirom na kompleksnost i cijenu takvih testiranja, trenutno je samo screening na LMNA mutaciju za članove obitelji oboljelog od idiopatske DCM predložen s obzirom na visoku penetrantnost i visok rizik za SCD.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

8.4. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S HIPERTROFIČNOM KARDIOMIOPATIJOM

U usporedbi s prije spomenutim populacijama, u slučaju hipertrofične kardiomiopatije je puno više rizičnih faktora za SCD prepoznato te su razvijeni i određeni bodovni sustavi od kojih je napoznatiji HCM risk-SCD model koji uzima u obzir veći broj parametara, a to su dob, debljina stijenke LV, veličina LA, maksimalni LVOT gradijent te ostale parametre kao što su obiteljska anamneza SCD-a, neodržane VT, neobjašnjene sinkope, LVEF <50%, nalaz apikalne aneurizme, te difuzno kasno pojačanje signala kod upotrebe gadolinijevog kontrasta na MR-u.^{170,171} Ovaj bodovni sustav se upotrebljava za starije od 16 godina te se pacijenti klasificiraju u tri kategorije rizika: visoku (5-godišnji rizik za SCD >6%), srednju (5-godišnji rizik za SCD 4-6%) te nisku (5-godišnji rizik za SCD <4%). Procjena rizik putem ovog bodovnog sustava bi se trebala raditi svake 1-3 godine ili kod svake relevantne promjene u kliničkom statusu. Svakako da ovakva stratifikacija nije savršena da se SCD može javiti i u onih s najnižim rizikom te su svaki daljnji pokušaji u stratifikaciji dobrodošli.

8.5. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S ARITMOGENOM KARDIOMIOPATIJOM DESNOG VENTRIKULA

Iako rijetko, iznenadna srčana smrt može biti prvi simptom ARVC-a te obično nema znakova i simptoma koji bi mogli poslužiti kao upozorenje te je stoga SCD teško predvidjeti kod takvih slučajeva. No, kod većine, određeni simptomi ipak postoje te najčešće kreću već od 2. desetljeća života. Upravo od tih pacijenata je najbitnije izdvojiti one u najvećem riziku te im pružiti adekvatnu prevenciju. U toj skupini su najvažniji pacijenti s održanom VT ili VF u

osobnoj anamnezi jer je kod takvih pacijenata godišnji rizik za po život opasne aritmije 10%. U one s visokim rizikom se također ubrajaju i pacijenti s teškom disfunkcijom desne i/ili lijeve klijetke (EF <35%). U pacijente sa srednjim rizikom se ubrajaju oni s neobjašnjenim sinkopama u anamnezi, pojavom neodržanih VT ili povećanjem u broju ventrikulskih ektopija >1000/24h, srednje teškom disfunkcijom lijeve i/ili desne klijetke (RVEF 36-40%, LVEF 36-45%). Još neki od neovisnih rizičnih faktora su inducibilnost VT-a kod ventrikulske stimulacije, mlađi muškarci, inverzije T vala u prekordijalnim i inferiornim odvodima, niska amplituda QRS-a.¹⁷²⁻¹⁷⁵

8.6. STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA IZNENADNU SRČANU SMRT U POPULACIJI S PRIMARNIM ELEKTROFIZIOLOŠKIM POREMEĆAJIMA

Stratifikacija rizika je iznimno važna u ovoj skupini bolesti jer će oni pacijenti s niskim rizikom najvjerojatnije živjeti cijeli život bez ili s jako malo simptoma dok će visokorizični pacijenti često doživjeti SCD ako adekvatna prevencija nije učinjena.

8.6.1. Sindrom dugog QT intervala

Dinamika stratifikacije rizika za SCD kod ove bolesti se značajno mijenjala tokom godina, s prekretnicom u trenutku kada se genska analiza počela komplementarno kliničkim podacima. Recentno se za ove pacijente razvio bodovni sustav koji predviđa 5-godišnji rizik za život opasnih aritmija, a temelji se duljini RR intervala, QT intervala, QTc intervala te na prisutnosti jednog od tri genotipa (LQT1, LQT2, LQT3).¹⁷⁶ Visokorizičnim se također smatraju pacijenti s anamnezom sinkope ili srčanog zastoja te s epizodama T-alterans vala.

8.6.2. Sindrom kratkog QT intervala

Ovaj sindrom je iznimno rijedak te s obzirom na mali broj pacijenata, trenutno jedini rizični faktor za SCD je anamneza srčanog zastoja ili spontanih održanih VT-ova. Iako je rizik za srčani zastoj prije 40. godine >40%, adekvatne stratifikacije u svrhu primarne prevencije još uvijek nema.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

8.6.3. Brugada sindrom

Stratifikacija rizika za pacijente s Brugadinim sindromom je relativno jednostavna za jednu skupinu pacijenata, no postoji "siva zona" pacijenata kod kojih se SCD događa s rizikom od 1% godišnje što za mlade pacijente znači relativno visok cjeloživotni rizik. U visokorizične pacijente

svakako spadaju oni sa srčanim zastojem u anamnezi s obzirom da je njihov 10-godišnji rizik za rekurentne VF 48%. U ovu skupinu također spadaju pacijenti s dokumentiranom spontanom održanom VT. Također, rizik za maligne ventrikulske aritmije je 4 puta veći kod pacijenata s neobjašnjenom sinkopom u anamnezi u usporedbi s asimptomatskim pacijentima. Na drugom kraju spektra imam niskorizične pacijente koji su asimptomatske te nemaju spontano prisutan karakterističan nalaz EKG-a s elevacijom J-točke > 2 mV uz konkavnu ST-elevaciju i inverziju T vala u najmanje jednom od desnih prekordijalnih odvoda (V1 ili V2). Kod ovakvih pacijenata se ovakav nalaz vidi tek kod indukcije npr. vrućicom ili nekim lijekovima kao što su blokatori kanala natrija. Upravo pacijenti između ta dva spektra, oni koji imaju spontani nalaz karakterističnog EKG, ali su asimptomatski, predstavljaju najveći problem za stratifikaciju i za tu svrhu još uvijek ne postoje dovoljno dobri parametri na temelju kojih bi se odlučilo kod koga ići na primarnu prevenciju, a kod koga ne. ¹⁸⁰⁻¹⁸³

9. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI

9.1. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U OPĆOJ POPULACIJI

Primarna prevencija iznenadne srčane smrti u općoj populaciji je komplicirana jer kao što je već opisano, ne postoji dovoljno pouzdani, a široko dostupni i jeftini parametri koji bi se koristili za masovni screening. Na temelju toga, trenutno ne postoje preporuke za masovni screening za prevenciju SCD-a te za primarnu prevenciju iako se u jednom od istraživanja na 12 000 osoba u dobi 14-35, na temelju upitnika, 12-kanalnog EKG-a i konzultacijom s kardiologom identificiralo 4 pacijenata s kardiomiopatijom ili kanalopatijom, uz relativno povoljne troškove. To je autore potaknulo da ipak dovedu u pitanje preporuke o neisplativosti screeninga. No kako bilo, trenutno je ipak preporučljivije mjere prevencije usmjeriti na određene podgrupe opće populacije kod kojih bi benefit mogao biti veći. To su u prvom redu osobe koje imaju u prvom koljenu osobu koja je preminula od SCD-a. Nadalje, to su pacijenti visokorizični za postojanje ateroskleroze te naposljetku sportaši kod kojih se ipak u nešto većem postotku vide SCD-ovi u

usporedbi s općom populacijom. Za te grupe izdvojene iz opće populacije bi trebalo uzeti dobru anamnezu, koristiti upitnike ako je moguće, napraviti fizikalni pregled te 12-kanalni EKG u mirovanju. Za bilo kakve patološke nalaze tijekom screeninga, kao što su simptomi kardiovaskularnih bolesti, opterećena obiteljska anamneza, akumulirani rizik za aterosklerozu te visoki rizik prema upitnicima se treba pacijenta uputiti na daljnju obradu. Takva obrada može uključivati transtorakalni ultrazvuk srca, stres testove, osnovnu hematološku i biokemijsku obradu. Patološki nalazi u ovoj fazi zahtijevaju detaljniju obradu na temelju koje se onda donosi individualna odluka o potrebi specifične medikamentozne ili intervencijske terapije.^{157,158,184}

9.2. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U ISHEMIJSKOJ KARDIOMIOPATIJI

9.2.1. Primarna prevencija

S obzirom da je ishemijska kardiomiopatija najčešće u podlozi SCD-a, bitno je prepoznati pacijente kod kojih bi trebalo implementirati mjere primarne prevencije. Kao što je već spomenuto u poglavlju o stratifikaciji rizika, zna se da je reducirani LVEF trenutno najpouzdaniji prediktor SCD kod ovih pacijenata. Poznato je da 40 nakon STEMI-ja, otprilike 5% pacijenata ima LVEF<35% i upravo ti pacijenti su u najvećem riziku za SCD. Tako da je prema trenutnim smjernicama pacijentima s koronarnom bolešću srca i simptomatskim srčanim zatajenjem NYHA klase II-III i LVEF <35% pored optimalne medikamentozne terapije tijekom 3 i više mjeseci indicirano postaviti ICD u klasi I preporuke.^{159,160} Bitno je napomenuti da ICD nije indiciran pacijentima kod kojih se očekuje trajanje života manje od 1 godinu, bez obzira na indikaciju. Implantacija ICD-a bi se također trebala razmotriti kod onih pacijenata koji imaju koronarnu bolest srca, NYHA klasu I, ali uz LVEF <30% pored optimalne medikamentozne terapije 3 mjeseca i dulje.¹⁵⁹ Isto vrijedi i za pacijente s koronarnom bolešću srca koji imaju LVEF< 40% i pored optimalne farmakološke terapije te NSVT, a kod koji se prilikom programirane električke stimulacije mogu inducirati SMVT-ovi.¹⁸⁵ Za pacijente kod kojih se SMVT ne mogu inducirati, ali imaju u anamnezi neobjašnjenu sinkopu, postoji indikacija za postavljanje loop recordera.¹⁸⁶ Kod pacijenata s očuvanom i blago reduciranom LVEF, trenutno nema preporuka za implantaciju ICD-a u primarnoj prevenciji.

9.2.2. Sekundarna prevencija

S obzirom da je ishemijska kardiomiopatija najčešće u podlozi srčanog zastoja, pacijenti koji su već preživjeli srčani zastoj te imaju maligne ventrikulske aritmije imaju veliki rizik od ponovnog srčanog zastoja te iznenadne srčane smrti. Iz tog razloga, mjere sekundarne prevencije su nužne da bi se taj rizik smanjio. Prema sadašnjim preporukama, implantacija ICD-a je indicirana kod pacijenata koji trenutno nemaju znakova ishemijske te je više od 48 sati nakon infarkta miokarda prošlo, a imaju dokumentiranu VF ili hemodinamski nestabilnu VT.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Jednako tako postoji preporuka da se pacijentima s koronarnom bolešću srca i rekurentnim te simptomatskim SMVT-om ili kod pacijenata koji imaju ICD koji isporučuje šokove za SMVT i pored kronične terapije amiodaronom uradi kateterska ablacija radije nego eskalacija farmakološke antiaritmijske terapije.¹⁹⁰ O istom postupku se može razmisliti već i kod pacijenata koji imaju iste simptome pored terapije beta-blokatorima ili sotalolom.¹⁹⁰ Kod pacijenata koji imaju rekurentne i simptomatske SMVT-ove, ili im ICD isporučuje šokove za SMVT-ove dok su na terapiji beta-blokatorima bi se trebalo razmisliti o uvođenju amiodarona ili zamjeni beta-blokatora sotalolom.^{191,192} Nadalje, kod pacijenata s koronarnom bolešću srca i hemodinamski stabilnom SMVT, uz LVEF >40% bi se trebalo razmisliti o kateterskoj ablaciji kao alternativni umjesto implantacije ICD-a.^{193,194} U slučaju da ablacija nije uspješna, nije moguća ili je pacijent odbija, kod takvih pacijenata treba razmisliti o implantaciji ICD-a.

9.3. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U DILATATIVNOJ KARDIOMIOPATIJI

Kod pacijenata s dilatativnom kardiomiopatijom, čak do 12% će umrijeti iznenadnom srčanom smrću, te je SCD odgovoran za 25-35% svih smrti kod pacijenata s DCM-om.¹⁹⁵

9.3.1. Primarna prevencija

Iako prema trenutnim preporukama o primarnoj prevenciji nema nijedne u najvišoj klasi dokaza, ipak postoji par preporuka o kojima bi trebalo razmisliti, ovisno o karakteristikama pacijenta. Temeljeno na nekoliko istraživanja, trebalo bi se razmisliti o implantaciji ICD-a kod pacijenata s DCM koji imaju zatajenje srca NYHA klase II-III te LVEF < 35% nakon 3 mjeseca optimalne farmakološke terapije.^{166,196-198} Jednako tako bi se o ICD-u trebalo razmisliti kod onih

pacijenata koji imaju patogene mutacije u LMNA genu, s procijenjenim 5-godišnjim rizikom za maligne ventrikulske aritmije >10 % (prema izračunu LMNA-risk VTA kalkulatora) te uz prisutnost NSVT-a ili LVEF <50% ili atrioventrikulskih smetnji provođenja.^{169,199,200} Na temelju nešto slabijih dokaza od prethodnih preporuka, također bi trebalo razmisliti o ICD-u kod DCM pacijenata koji imaju LVEF <50% te 2 ili više rizična faktora u koje se ubraja sinkopa, kasno pojačanje signala na MR-u s gadolinijevim kontrastom, inducibilne SMVT kod programirane električke stimulacije, patogene mutacije LMNA, PLN, FLNC te RBM20 gena.

9.3.2. Sekundarna prevencija

Kao što je već rečeno, incidencija srčanog zastoja kod DCM je relativno visoka te je kod pacijenata koji prežive takav događaj bitno napraviti što je moguće da u slučaju ponovljenog takvog događaja ne dođe do iznenadne srčane smrt ili u idealnoj situaciji da do takve situacije uopće ne dođe ponovno. Prema trenutnim smjernicama, najjaču preporuku za implantaciju ICD-a imaju oni pacijenti koji su preživjeli srčani zastoj zbog VT ili VF ili imaju hemodinamski nestabilne SMVT-ove.^{187,189,201} Nešto slabiju preporuku ima implantacija ICD kod onih pacijenata koji imaju hemodinamski stabilne SMVT-ove, ali bi i u takvim slučajevima trebalo razmisliti o toj opciji. Kad se govori o kateterskoj ablaciji, o njoj bi se kod pacijenata s DCM trebalo razmisliti u sekundarnoj prevenciji ako pacijenti imaju rekurentne i simptomatske SMVT-ove ili kod onih koji već imaju ICD dolazi do isporuke šokova zbog SMVT-ova, a u slučaju da eskalacija farmakološke antiaritmičke terapije nije učinkovita ili je kontraindicirana ili se ne podnosi dobro.²⁰²⁻²⁰⁵ Naposljetku, kod pacijenata s optimalno programiranim ICD-em te beta blokatorima u terapiji koji svejedno doživljavaju rekurentne i simptomatske ventrikulske aritmije bi se trebalo razmisliti o uvođenju amiodarona u terapiju.¹⁹¹

9.4. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U HIPERTROFIČNOJ KARDIOMIOPATIJI

Iako je godišnja stopa iznenadne srčane smrti u ovoj populaciji 0.8%, to je značajan broj pogotovo ako uzmemo u obzir da se takvi ishodi događaju pretežito u onih pacijenata mlađih od 60 godina.²⁰⁶

9.4.1. Primarna prevencija

Odluke o intervenciji u primarnoj prevenciji su najviše temeljene na bodovnom sustavu opisanom u poglavlju o stratifikaciji rizika za iznenadnu srčanu smrt kod pacijenata s hipertrofičnom kardiomiopatijom te na temelju parametara poput LGE-a, LVEF-a, itd. Tako bi se u primarnoj prevenciji trebalo razmisliti o implantaciji ICD kod pacijenata starijih od 16 godina koji imaju procijenjeni 5-godišnji rizik za SCD >6%.^{52,207} Jednako tako bi se trebalo razmisliti ako pacijenti spadaju u skupinu intermedijarnog rizika ali imaju jedan od dodatnih rizičnih faktora kao što su značajan LGE (>15 % mase miokarda), LVEF <50%, patološki odgovor krvnog tlaka tijekom testa opterećenja, prisutnost apikalne aneurizme lijevog ventrikula te prisutnost patogenih mutacija u sarkomerama.²⁰⁸⁻²¹² Konačno, kod pacijenata mlađih od 16 godina bi se trebao koristiti modificirani bodovni sustav te kod onih s procijenjenim rizikom za iznenadnu smrt >6% bi se trebalo razmisliti o implantaciji ICD-a.^{213,214}

9.4.2. Sekundarna prevencija

Što se tiče sekundarne prevencije, trenutno postoji nekoliko preporuka, od kojih samo jedna s čvrstom indikacijom, a to je implantacija ICD-a kod onih pacijenata hemodinamski nestabilnom VT ili VF.²¹⁵⁻²¹⁷ Ostale preporuke su u nižim kategorijama, te bi se prema njima o ICD-u trebalo razmisliti kod pacijenata s hemodinamski stabilnom SMVT. Jednako tako, kod pacijenata s rekurentnim i simptomatskim ventrikulskim aritmijama, ili rekurentnom isporukom šokova kod pacijenata s ICD-em, bi se trebalo razmisliti o uvođenju farmakološke antiaritmijske terapije.

9.5. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI U ARITMOGENOJ KARDIOMIOPATIJI DESNOG VENTRIKULA

9.5.1. Primarna prevencija

ARVC ima incidenciju između 1:1000 i 1:5000 u općoj populaciji te je češće kod muškaraca. Oni pacijenti koji kao prvi simptom imaju SCD ili VF su obično mlađi od onih koji se prezentiraju drugim simptomima.^{218,219} Također, 4-6 % svih pacijenata s ARVC koji nemaju ICD doživi srčani zastoj.²²⁰ Dodatno, u jednom od istraživanja je pokazano da oni pacijenti u visokorizičnoj skupini će u čak 48% slučajeva doživjeti pravodobnu intervenciju ICD-a u 5-godišnjem periodu.²²¹ S obzirom na relativno dobre parametre u stratifikaciji rizika, nekoliko

preporuka je doneseno u primarnoj prevenciji SCD-a kod pacijenti koji imaju ARVC. Tako bi se o implantaciji ICD-a trebalo razmisliti kod onih koji imaju sinkope uzrokovane aritmijama ili tešku RV/LV disfunkciju ili kod simptomatičnih pacijenata s umjerenom RV/LV disfunkcijom te istodobnom prisutnošću NSVT-a ili inducibilnom SMVT na programiranoj električkoj stimulaciji.^{222,223}

9.5.2. Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija SCD-a kod pacijenata s ARVC-om je jasno indicirana kod pacijenata koji imaju hemodinamski nestabilnu VT ili VF, te bi njima trebalo ugraditi ICD.²²⁴ Jednako tako, kod pacijenata koji imaju održane ili neodržane ventrikulske aritmije, preporuka je uvesti beta-blokator u terapiju. Ostale preporuke su u kategoriji IIa te bi se prema njima o ICD-u trebalo razmisliti u pacijenata s hemodinamski stabilnim SMVT-om.²²⁰ Kod pacijenata s SMVT-ovima visokih frekvencija, trebalo bi se dodatno razmisliti o ICD uređajima s mogućnošću antitahikardnog patinga.²²⁵ Katetersku ablaciju bi bilo dobro razmotriti kod pacijenata koji imaju rekurentne i simptomatske SMVT-ove ili im ICD isporučuje šokove za SMVT-ove unatoč terapiji beta blokatorima.²²⁶ U konačnici, trebalo bi razmotriti uvođenje farmakološke antiaritmijske terapije kod onih koji imaju rekurentne i simptomatske VT i pored beta-blokatora u terapiji.²²⁶

9.6. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI KOD SINDROMA DUGOG QT INTERVALA

Postoji nekoliko općih preporuka za sniženje rizika SCD-a. Tako bi prema preporukama u ovih pacijenata trebalo izbjegavati upotrebu lijekova koji produljuju QT interval, izbjegavati poremećaje elektrolita i korigirati ih što prije kada do njih dođe te izbjegavati specifične okidače ovisno o genotipu pacijenta.²²⁷ Kod pacijenata sa zabilježenim produljenjem QT intervala je poželjno davati neselektivne beta blokatore poput nadolola u svrhu smanjenja rizika od aritmija.²²⁸ Kod onih pacijenata koji su već doživjeli srčani zastoje, implantacija ICD-a je indicirana uz terapiju beta blokatorima.²²⁹ Također, kod pacijenata s LQT3 varijantom bolesti, meksiletin treba biti pridodan u terapiji.²³⁰ Kod onih pacijenata koji imaju sinkope zbog aritmija ili hemodinamski nestabilnu ventrikulsku aritmiju i pored upotrebe beta blokatora te genotip-

specifične terapije, jasna indikacija za ugradnju ICD-a postoji. Nadalje, ako je ICD terapija kontraindicirana ili je pacijent odbija ili u slučaju da je pacijent na beta blokatorima i genotip specifičnoj terapiji te unatoč tome doživljava česte isporuke šoka od strane ICD-a ili sinkope, postoji indikacija za lijevostranu denervaciju srčanog simpatikusa.^{231,232} Te završno, kod pacijenata koji ne podnose indiciranu farmakološku terapiju bi trebalo razmisliti ili o ICD-u ili o denervaciji.

9.7. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI KOD BRUGADA SINDROMA

Jednako kao i kod sindroma dugog QT intervala, kod Brugadinog sindroma također postoje opće preporuke postupanja s pacijentom u svrhu smanjenja rizik SCD-a. To uključuje izbjegavanje svih lijekova koji induciraju ST-elevaciju u desnim prekordijalnim odvodima, izbjegavanje kokaina, kanabisa i pretjerane konzumacije alkohola te liječenje svake vrućice antipireticima. Od specifičnijih mjera, jasna indikacija za ugradnju ICD-a postoji kod pacijenata koji su preživjeli srčani zastoj ili imaju dokumentiranu spontanu i održanu VT.^{181,233} Kod onih pacijenata koji imaju karakteristični nalaz EKG-a uz sinkopu kao posljedicu aritmije bi se također trebalo razmisliti o ugradnji ICD-a.¹⁸¹ Neobjašnjive sinkope također mogu zahtijevati ugradnju loop recordera.²³⁴ Kada je ICD kontraindiciran kod pacijenata koji inače zadovoljavaju kriterije za njegovo postavljanje, uvođenje kinidina bi se trebalo razmotriti.²³⁵

9.8. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI KOD SINDROMA KRATKOG QT INTERVALA

S obzirom na mali broj pacijenata s ovim stanjem te nezadovoljavajuću kvalitetu stratifikacije pacijenata u rizične skupine, za ove pacijente je jasna indikacija ugradnje ICD-a samo u slučaju da već imali srčani zastoj ili dokumentiranu spontanu i održanu VT.¹⁷⁷ Čak i ova preporuka iz kategorije I se temelji na relativno slabim dokazima s obzirom na mali broj istraživanja s relativno malim brojem ispitanika.

LITERATURA:

1. Kuller LH. Sudden death—definition and epidemiologic considerations. *Progress in cardiovascular diseases*. 1980 Jul 1;23(1):1-2.
2. Wong MK, Morrison LJ, Qiu F, Austin PC, Cheskes S, Dorian P, Scales DC, Tu JV, Verbeek PR, Wijeyesundera HC, Ko DT. Trends in short-and long-term survival among out-of-hospital cardiac arrest patients alive at hospital arrival. *Circulation*. 2014 Nov 18;130(21):1883-90.
3. Park DS, Fishman GI. The cardiac conduction system. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):904-15.
4. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical physiology E-book*. Elsevier Health Sciences; 2016 Mar 29.
5. Maier LS, Sossalla S. The late Na current as a therapeutic target: where are we?. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2013 Aug 1;61:44-50.
6. Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB. Calcium sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science*. 1993 Oct 29;262(5134):740-4.
7. Sanguinetti MC, Keating MT. Role of delayed rectifier potassium channels in cardiac repolarization and arrhythmias. *Physiology*. 1997 Aug 1;12(4):152-7.
8. Hiraoka M, Furukawa T. Functional modulation of cardiac ATP-sensitive K⁺ channels. *Physiology*. 1998 Jun;13(3):131-7.
9. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Journal of arrhythmia*. 2016 Apr 1;32(2):75-81.
10. Boyden PA, Dun W, Robinson RB. Cardiac Purkinje fibers and arrhythmias; the GK moe award lecture 2015. *Heart rhythm*. 2016 May 1;13(5):1172-81.
11. Anumonwo JM, Pandit SV. Ionic mechanisms of arrhythmogenesis. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015 Aug 1;25(6):487-96.
12. Song Z, Ko CY, Nivala M, Weiss JN, Qu Z. Calcium-voltage coupling in the genesis of early and delayed afterdepolarizations in cardiac myocytes. *Biophysical journal*. 2015 Apr 21;108(8):1908-21.
13. Spector P. Principles of cardiac electric propagation and their implications for re-entrant arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013 Jun;6(3):655-61.

14. Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, Koster RW, Masterson S, Rossell-Ortiz F, Maurer H, Böttiger BW. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe-Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation*. 2020 Mar 1;148:218-26.
15. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-hospital cardiac arrest: a review. *Jama*. 2019 Mar 26;321(12):1200-10.
16. Kiguchi T, Okubo M, Nishiyama C, Maconochie I, Ong ME, Kern KB, Wyckoff MH, McNally B, Christensen EF, Tjelmeland I, Herlitz J. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation*. 2020 Jul 1;152:39-49.
17. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, Wnent J, Tjelmeland IB, Ortiz FR, Maurer H, Baubin M. EuReCa ONE \boxtimes 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016 Aug 1;105:188-95.
18. Ageron FX, Debaty G, Gayet-Ageron A, Belle L, Gaillard A, Monnet MF, Bare S, Richard JC, Danel V, Perfus JP, Savary D. Impact of an emergency medical dispatch system on survival from out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016 Dec;24:1-9.
19. Olasveengen TM, Mancini ME, Perkins GD, Avis S, Brooks S, Castrén M, Chung SP, Considine J, Couper K, Escalante R, Hatanaka T. Adult basic life support: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_1):S41-91.
20. Blom MT, Beesems SG, Homma PC, Zijlstra JA, Hulleman M, Van Hoeijen DA, Bardai A, Tijssen JG, Tan HL, Koster RW. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014 Nov 18;130(21):1868-75.
21. Zijlstra JA, Stieglis R, Riedijk F, Smeekes M, Van der Worp WE, Koster RW. Local lay rescuers with AEDs, alerted by text messages, contribute to early defibrillation in a Dutch out-of-hospital cardiac arrest dispatch system. *Resuscitation*. 2014 Nov 1;85(11):1444-9.
22. Claesson A, Herlitz J, Svensson L, Ottosson L, Bergfeldt L, Engdahl J, Ericson C, Sandén P, Axelsson C, Bremer A. Defibrillation before EMS arrival in western Sweden. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Aug 1;35(8):1043-8.

29. Dumas F, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: role of aetiology and presenting arrest rhythm. *Resuscitation*. 2012 Aug 1;83(8):1001-5.
30. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Smith K. The influence of comorbidity on survival and long-term outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017 Jan 1;110:42-7.
31. Herlitz J, Eek M, Holmberg M, Engdahl J, Holmberg S. Characteristics and outcome among patients having out of hospital cardiac arrest at home compared with elsewhere. *Heart*. 2002 Dec 1;88(6):579-82.
32. Khera R, CarlLee S, Blevins A, Schweizer M, Girotra S. Early coronary angiography and survival after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2018 Oct 1;5(2):e000809.
33. Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF, Stengaard C, Hjort J, Lassen JF, Petersen F, Jensen JS, Bäck C, Jensen LO, Ravkilde J. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *European heart journal*. 2017 Jun 1;38(21):1645-52.
34. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(2).
35. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, Coupez E, Dequin PF, Cariou A, Boulain T, Brule N. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 12;381(24):2327-37.
36. Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G, Harper L, Wang X, Shishehbor MH, Menon V, Duggal A. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review/meta-analysis exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature. *Resuscitation*. 2016 Nov 1;108:102-10.
37. Aune S, Herlitz J, Bång A. Characteristics of patients who die in hospital with no attempt at resuscitation. *Resuscitation*. 2005 Jun 1;65(3):291-9.
38. Adamski J, Nowakowski P, Goryński P, Onichimowski D, Weigl W. Incidence of in-hospital cardiac arrest in Poland. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2016 Jan 1;48(5).
39. Hessulf F, Karlsson T, Lundgren P, Aune S, Strömsöe A, Källestedt ML, Djärv T, Herlitz J, Engdahl J. Factors of importance to 30-day survival after in-hospital cardiac arrest in

- Sweden—A population-based register study of more than 18,000 cases. *International journal of cardiology*. 2018 Mar 15;255:237-42.
40. Radeschi G, Mina A, Berta G, Fassiola A, Roasio A, Urso F, Penso R, Zummo U, Berchiolla P, Ristagno G, Sandroni C. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in Italy: a multicentre observational study in the Piedmont Region. *Resuscitation*. 2017 Oct 1;119:48-55.
 41. Nolan JP, Soar J, Smith GB, Gwinnutt C, Parrott F, Power S, Harrison DA, Nixon E, Rowan K. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation*. 2014 Aug 1;85(8):987-92.
 42. Bergum D, Nordseth T, Mjølstad OC, Skogvoll E, Haugen BO. Causes of in-hospital cardiac arrest—incidences and rate of recognition. *Resuscitation*. 2015 Feb 1;87:63-8.
 43. Adielsson A, Karlsson T, Aune S, Lundin S, Hirlekar G, Herlitz J, Ravn-Fischer A. A 20-year perspective of in hospital cardiac arrest: experiences from a university hospital with focus on wards with and without monitoring facilities. *International journal of cardiology*. 2016 Aug 1;216:194-9.
 44. Herlitz J, Aune S, Bång A, Fredriksson M, Thorén AB, Ekström L, Holmberg S. Very high survival among patients defibrillated at an early stage after in-hospital ventricular fibrillation on wards with and without monitoring facilities. *Resuscitation*. 2005 Aug 1;66(2):159-66.
 45. Widestedt H, Giesecke J, Karlsson P, Jakobsson JG. In-hospital cardiac arrest resuscitation performed by the hospital emergency team: A 6-year retrospective register analysis at Danderyd University Hospital, Sweden. *F1000Research*. 2018;7.
 46. Liang JJ, Prasad A, Cha YM. Temporal evolution and implications of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction. *Cardiology in review*. 2013 Nov 1;21(6):289-94.
 47. Gorenek B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck KH, Kudaiberdieva G, Lin T, Raviele A. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *EP Europace*. 2014 Nov 1;16(11):1655-73.
 48. Haqqani HM, Callans DJ. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2014 Sep 1;6(3):525-34.

49. Shenthar J, Deora S, Rai M, Manjunath CN. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study. *Heart rhythm*. 2015 Mar 1;12(3):484-9.
50. Myerburg RJ. Cardiac arrest and sudden cardiac death. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 1997:742-56.
51. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buross JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Apr 8;51(14):1369-74.
52. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *European heart journal*. 2014 Aug 7;35(30):2010-20.
53. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho S, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jun 16;43(12):2260-4.
54. Petkow-Dimitrow P, Klimeczek P, Vliegenthart R, Pasowicz M, Miszalski-Jamka T, Oudkerk M, Podolec P, Dubiel JS, Tracz W. Original article Late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy complicated by life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2009;67(8):964-9.
55. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jul 14;54(3):242-9.
56. Suk T, Edwards C, Hart H, Christiansen JP. Myocardial scar detected by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Heart, Lung and Circulation*. 2008 Oct 1;17(5):370-4.

57. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):484-95.
58. Liuba I, Marchlinski FE. The substrate and ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2013;77(8):1957-66..
59. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, Meininger GR, Roguin A, Calkins H, Tomaselli GF, Weiss RG. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005 Nov 1;112(18):2821-5.
60. Liuba I, Frankel DS, Riley MP, Hutchinson MD, Lin D, Garcia FC, Callans DJ, Supple GE, Dixit S, Bala R, Squara F. Scar progression in patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014 May 1;11(5):755-62.
61. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosgeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982 Feb;65(2):384-98.
62. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, Te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, Murray B, Wiesfeld AC, Sawant AC, Kassamali B, Atsma DE. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2015 Jun;8(3):437-46.
63. Gupta R, Tichnell C, Murray B, Rizzo S, Te Riele A, Tandri H, Judge DP, Thiene G, Basso C, Calkins H, James CA. Comparison of features of fatal versus nonfatal cardiac arrest in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2017 Jul 1;120(1):111-7.
64. Shaw RM. Reduced sodium channels in human ARVC. *Heart Rhythm*. 2013 Mar 1;10(3):420-1.
65. Noorman M, Hakim S, Kessler E, Groeneweg JA, Cox MG, Asimaki A, Van Rijen HV, Van Stuijvenberg L, Chkourko H, Van Der Heyden MA, Vos MA. Remodeling of the cardiac sodium channel, connexin43, and plakoglobin at the intercalated disk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart rhythm*. 2013 Mar 1;10(3):412-9.

66. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013 Oct;6(5):1032-40.
67. Shimizu W. Clinical and genetic diagnosis for inherited cardiac arrhythmias. *Journal of Nippon Medical School*. 2014;81(4):203-10.
68. Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, Karagueuzian HS, Shryock JC. Cardiac late Na⁺ current: proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Heart Rhythm*. 2015 Feb 1;12(2):440-8.
69. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Calcium revisited: new insights into the molecular basis of long-QT syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016 Jul;9(7):e002480.
70. Khera S, Jacobson JT. Short QT syndrome in current clinical practice. *Cardiology in review*. 2016 Jul 1;24(4):190-3.
71. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulkner B. Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Mar 19;61(11):1183-91.
72. Curcio A, Santarpia G, Indolfi C. The Brugada syndrome—From gene to therapy—. *Circulation Journal*. 2017 Feb 24;81(3):290-7.
73. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular, and ionic aspects. *Current problems in cardiology*. 2016 Jan 1;41(1):7-57.
74. Koster RW, Sayre MR, Botha M, Cave DM, Cudnik MT, Handley AJ, Hatanaka T, Hazinski MF, Jacobs I, Monsieurs K, Morley PT. Part 5: Adult basic life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010 Oct 1;81(1):e48-70.
75. American Heart Association. Part 3: Adult basic life support. *Circulation*. 2000;102(I22-I59).
76. Clark JJ, Larsen MP, Culley LL, Graves JR, Eisenberg MS. Incidence of agonal respirations in sudden cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 1992 Dec 1;21(12):1464-7.
77. Debaty G, Labarere J, Frascone RJ, Wayne MA, Swor RA, Mahoney BD, Domeier RM, Olinger ML, O'Neil BJ, Yannopoulos D, Aufderheide TP. Long-term prognostic value of gasping during out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Sep 19;70(12):1467-76.

78. Berdowski J, Beekhuis F, Zwinderman AH, Tijssen JG, Koster RW. Importance of the first link: description and recognition of an out-of-hospital cardiac arrest in an emergency call. *Circulation*. 2009 Apr 21;119(15):2096-102.
79. Viereck S, Møller TP, Ersbøll AK, Bækgaard JS, Claesson A, Hollenberg J, Folke F, Lippert FK. Recognising out-of-hospital cardiac arrest during emergency calls increases bystander cardiopulmonary resuscitation and survival. *Resuscitation*. 2017 Jun 1;115:141-7.
80. Olasveengen TM, Mancini ME, Perkins GD, Avis S, Brooks S, Castrén M, Chung SP, Considine J, Couper K, Escalante R, Hatanaka T. Adult basic life support: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_1):S41-91.
81. Orłowski JP. Optimum position for external cardiac compression in infants and young children. *Annals of emergency medicine*. 1986 Jun 1;15(6):667-73.
82. Cha KC, Kim HJ, Shin HJ, Kim H, Lee KH, Hwang SO. Hemodynamic effect of external chest compressions at the lower end of the sternum in cardiac arrest patients. *The Journal of emergency medicine*. 2013 Mar 1;44(3):691-7.
83. Qvigstad E, Kramer-Johansen J, Tømte Ø, Skålhegg T, Sørensen Ø, Sunde K, Olasveengen TM. Clinical pilot study of different hand positions during manual chest compressions monitored with capnography. *Resuscitation*. 2013 Sep 1;84(9):1203-7.
84. Considine J, Gazmuri RJ, Perkins GD, Kudenchuk PJ, Olasveengen TM, Vaillancourt C, Nishiyama C, Hatanaka T, Mancini ME, Chung SP, Escalante-Kanashiro R. Chest compression components (rate, depth, chest wall recoil and leaning): a scoping review. *Resuscitation*. 2020 Jan 1;146:188-202.
85. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, Monsieurs KG, Raffay V, Gräsner JT, Wenzel V, Ristagno G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015 Oct 1;95:81-99.
86. Holt J, Ward A, Mohamed TY, Chukowry P, Grolmusova N, Couper K, Morley P, Perkins GD. The optimal surface for delivery of CPR: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2020 Oct 1;155:159-64.

87. Beesems SG, Koster RW. Accurate feedback of chest compression depth on a manikin on a soft surface with correction for total body displacement. *Resuscitation*. 2014 Nov 1;85(11):1439-43.
88. Olasveengen TM, de Caen AR, Mancini ME, Maconochie IK, Aickin R, Atkins DL, Berg RA, Bingham RM, Brooks SC, Castrén M, Chung SP. 2017 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations summary. *Circulation*. 2017 Dec 5;136(23):e424-40.
89. Ashoor HM, Lillie E, Zarin W, Khan PA, Nincic V, Yazdi F, Ghassemi M, Ivory J, Cardoso R, Perkins GD, de Caen AR. Effectiveness of different compression-to-ventilation methods for cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Resuscitation*. 2017 Sep 1;118:112-25.
90. Garza AG, Gratton MC, Salomone JA, Lindholm D, McElroy J, Archer R. Improved patient survival using a modified resuscitation protocol for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2597-605.
91. Bohm K, Stålhandske B, Rosenqvist M, Ulfvarson J, Hollenberg J, Svensson L. Tuition of emergency medical dispatchers in the recognition of agonal respiration increases the use of telephone assisted CPR. *Resuscitation*. 2009 Sep 1;80(9):1025-8.
92. Dami F, Fuchs V, Praz L, Vader JP. Introducing systematic dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation (telephone-CPR) in a non-Advanced Medical Priority Dispatch System (AMPDS): implementation process and costs. *Resuscitation*. 2010 Jul 1;81(7):848-52.
93. Gold LS, Fahrenbruch CE, Rea TD, Eisenberg MS. The relationship between time to arrival of emergency medical services (EMS) and survival from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010 May 1;81(5):622-5.
94. Sunde K, Jacobs I, Deakin CD, Hazinski MF, Kerber RE, Koster RW, Morrison LJ, Nolan JP, Sayre MR. Part 6: Defibrillation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010 Oct 1;81(1):e71-85.
95. Cheskes S, Schmicker RH, Christenson J, Salcido DD, Rea T, Powell J, Edelson DP, Sell R, May S, Menegazzi JJ, Van Ottingham L. Perishock pause: an independent predictor of survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest. *Circulation*. 2011 Jul 5;124(1):58-66.

96. Cheskes S, Schmicker RH, Verbeek PR, Salcido DD, Brown SP, Brooks S, Menegazzi JJ, Vaillancourt C, Powell J, May S, Berg RA. The impact of peri-shock pause on survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest during the Resuscitation Outcomes Consortium PRIMED trial. *Resuscitation*. 2014 Mar 1;85(3):336-42.
97. Jost D, Degrange H, Verret C, Hersan O, Banville IL, Chapman FW, Lank P, Petit JL, Fuilla C, Migliani R, Carpentier JP. DEFI 2005: a randomized controlled trial of the effect of automated external defibrillator cardiopulmonary resuscitation protocol on outcome from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1614-22.
98. Sunde K, Eftestøl T, Askenberg C, Steen PA. Quality assessment of defibrillation and advanced life support using data from the medical control module of the defibrillator. *Resuscitation*. 1999 Aug 1;41(3):237-47.
99. Pierce AE, Roppolo LP, Owens PC, Pepe PE, Idris AH. The need to resume chest compressions immediately after defibrillation attempts: an analysis of post-shock rhythms and duration of pulselessness following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015 Apr 1;89:162-8.
100. Joglar JA, Kessler DJ, Welch PJ, Keffer JH, Jessen ME, Hamdan MH, Page RL. Effects of repeated electrical defibrillations on cardiac troponin I levels. *The American journal of cardiology*. 1999 Jan 1;83(2):270-.
101. Koster RW, Walker RG, Chapman FW. Recurrent ventricular fibrillation during advanced life support care of patients with prehospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008 Sep 1;78(3):252-7.
102. Nichol G, Leroux B, Wang H, Callaway CW, Sopko G, Weisfeldt M, Stiell I, Morrison LJ, Aufderheide TP, Cheskes S, Christenson J. Trial of continuous or interrupted chest compressions during CPR. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 3;373(23):2203-14.
103. Vissers G, Soar J, Monsieurs KG. Ventilation rate in adults with a tracheal tube during cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Resuscitation*. 2017 Oct 1;119:5-12.
104. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, Cook TM, Society DA. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *British journal of anaesthesia*. 2018 Feb 1;120(2):323-52.
105. Feinstein BA, Stubbs BA, Rea T, Kudenchuk PJ. Intraosseous compared to intravenous drug resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017 Aug 1;117:91-6.

106. Kawano T, Grunau B, Scheuermeyer FX, Gibo K, Fordyce CB, Lin S, Stenstrom R, Schlamp R, Jenneson S, Christenson J. Intraosseous vascular access is associated with lower survival and neurologic recovery among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 2018 May 1;71(5):588-96.
107. Mody P, Brown SP, Kudenchuk PJ, Chan PS, Khera R, Ayers C, Pandey A, Kern KB, de Lemos JA, Link MS, Idris AH. Intraosseous versus intravenous access in patients with out-of-hospital cardiac arrest: insights from the resuscitation outcomes consortium continuous chest compression trial. *Resuscitation*. 2019 Jan 1;134:69-75.
108. Finn J, Williams TA, Gates S, Perkins GD. Adrenaline and vasopressin for cardiac arrest. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(1).
109. Holmberg MJ, Issa MS, Moskowitz A, Morley P, Welsford M, Neumar RW, Paiva EF, Coker A, Hansen CK, Andersen LW, Donnino MW. Vasopressors during adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019 Jun 1;139:106-21.
110. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct 1;95:100-47.
111. Perkins GD, Kenna C, Ji C, Deakin CD, Nolan JP, Quinn T, Fothergill R, Gunson I, Pocock H, Rees N, Charlton K. The effects of adrenaline in out of hospital cardiac arrest with shockable and non-shockable rhythms: Findings from the PACA and PARAMEDIC-2 randomised controlled trials. *Resuscitation*. 2019 Jul 1;140:55-63.
112. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Raina P, Atkins DL, Soar J, Nolan J, Ristagno G, Sherifali D. Effectiveness of antiarrhythmic drugs for shockable cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*. 2018 Nov 1;132:63-72.
113. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ, Leroux B, Vaillancourt C, Wittwer L, Callaway CW, Christenson J. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *New England Journal of Medicine*. 2016 May 5;374(18):1711-22.
114. Soar J, Foster J, Breitzkreutz R. Fluid infusion during CPR and after ROSC—is it safe?. *Resuscitation*. 2009 Nov 1;80(11):1221-2.

115. Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *Jama*. 1987 Jan 23;257(4):512-5.
116. Berg KM, Grossestreuer AV, Uber A, Patel PV, Donnino MW. Intubation is not a marker for coma after in-hospital cardiac arrest: a retrospective study. *Resuscitation*. 2017 Oct 1;119:18-20.
117. Holmberg MJ, Nicholson T, Nolan JP, Schexnayder S, Reynolds J, Nation K, Welsford M, Morley P, Soar J, Berg KM. Oxygenation and ventilation targets after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2020 Jul 1;152:107-15.
118. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, Peck L, Young H, Tanaka A, Mårtensson J, Warrillow S, McGuinness S, Parke R, Gilder E. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: a phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation*. 2016 Jul 1;104:83-90.
119. Kilgannon JH, Hunter BR, Puskarich MA, Shea L, Fuller BM, Jones C, Donnino M, Kline JA, Jones AE, Shapiro NI, Abella BS. Partial pressure of arterial carbon dioxide after resuscitation from cardiac arrest and neurological outcome: a prospective multi-center protocol-directed cohort study. *Resuscitation*. 2019 Feb 1;135:212-20.
120. Wang HE, Prince DK, Drennan IR, Grunau B, Carlbom DJ, Johnson N, Hansen M, Elmer J, Christenson J, Kudenchuk P, Aufderheide T. Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017 Nov 1;120:113-8.
121. Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, Mueller A, Hsu L, Anderson RJ, Joshua J, Tyagi S, Malhotra A, Sell RE, Talmor D. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 May 1;195(9):1198-206.
122. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F, Bossaert L, Ghaemmaghami C, Nonogi H, O'Connor RE, Pichel DR, Scott T, Walters DL, Woolfrey KG. Part 5: acute coronary syndromes: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2015 Oct 1;95:e121-46.
123. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio AL, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G. 2017 ESC Guidelines for the

- management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018 Jan 7;39(2):119-77.
124. Elfwén L, Lagedal R, James S, Jonsson M, Jensen U, Ringh M, Claesson A, Oldgren J, Herlitz J, Rubertsson S, Nordberg P. Coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest without ST elevation on ECG—short-and long-term survival. *American heart journal*. 2018 Jun 1;200:90-5.
 125. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Rosencher J, Pène F, Chiche JD, Varenne O, Carli P, Jouven X, Mira JP. Emergency percutaneous coronary intervention in post-cardiac arrest patients without ST-segment elevation pattern: insights from the PROCAT II registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016 May 23;9(10):1011-8.
 126. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2021 Apr 7;42(14):1289-367.
 127. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois BÉ, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Dec 18;40(12):2110-6.
 128. Uray T, Lamade A, Elmer J, Drabek T, Stezoski JP, Missé A, Janesko-Feldman K, Garman RH, Chen N, Kochanek PM, Dezfulian C. Phenotyping cardiac arrest: bench and bedside characterization of brain and heart injury based on etiology. *Critical care medicine*. 2018 Jun 1;46(6):e508-15.
 129. Jentzer JC, Anavekar NS, Mankad SV, White RD, Kashani KB, Barsness GW, Rabinstein AA, Pislaru SV. Changes in left ventricular systolic and diastolic function on serial echocardiography after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018 May 1;126:1-6.
 130. Stær-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM, Jacobsen D, Drægner T, Nakstad ER, Eritsland J, Andersen GØ. Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good

- neurologic outcome in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2014 Nov 1;42(11):2401-8.
131. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, Søholm H, Nielsen N, Wanscher M, Køber L, Pehrson S, Kjaergaard J. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest—a new early marker of favorable outcome?. *Resuscitation*. 2015 Apr 1;89:36-42.
 132. Oksanen T, Tiainen M, Vaahersalo J, Bendel S, Varpula T, Skrifvars M, Pettilä V, Wilkman E, FINNRESUSCI Study Group. Lower heart rate is associated with good one-year outcome in post-resuscitation patients. *Resuscitation*. 2018 Jul 1;128:112-8.
 133. Adler C, Reuter H, Seck C, Hellmich M, Zobel C. Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Feb 1;84(2):194-9.
 134. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(2).
 135. Soar J, Berg KM, Andersen LW, Böttiger BW, Cacciola S, Callaway CW, Couper K, Cronberg T, D'Arrigo S, Deakin CD, Donnino MW. Adult advanced life support: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2020 Nov 1;156:A80-119.
 136. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, Mooney M, Ståmmet P, Riker RR, Kern KB, Unger B, Cronberg T, Dziodzio J, Nielsen N. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2015 May 1;43(5):965-72.
 137. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Shinnar S, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain N. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 28;381(22):2103-13.
 138. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Bělohávek J, Callaway C, Cariou A, Eastwood G, Erlinge D, Hovdenes J, Joannidis M. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial—Rationale and design. *American heart journal*. 2019 Nov 1;217:23-31.
 139. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Archives of internal medicine*. 2001 Sep 10;161(16):2007-12.

140. Makker P, Kanei Y, Misra D. Clinical effect of rebound hyperthermia after cooling postcardiac arrest: a meta-analysis. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2017 Dec 1;7(4):206-9.
141. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine*. 2002 Feb 21;346(8):549-56.
142. Cefalu WT, Berg EG, Saraco M, Petersen MP, Uelmen S, Robinson S. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan 1;42:S173-81.
143. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettilä V, Nurmi J, Castrén M. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive care medicine*. 2007 Dec;33:2093-100.
144. Couper K, Laloo R, Field R, Perkins GD, Thomas M, Yeung J. Prophylactic antibiotic use following cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019 Aug 1;141:166-73.
145. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, Achana F, Beesems S, Böttiger BW, Brooks A, Castrén M, Ong ME, Hazinski MF, Koster RW. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in adults: an advisory statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2018 May 29;137(22):e783-801.
146. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CW, Kamps MJ, Oddo M, Taccone FS, Di Rocco A, Meijer FJ, Westhall E, Antonelli M. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive care medicine*. 2020 Oct;46:1803-51.
147. Backman S, Cronberg T, Friberg H, Ullén S, Horn J, Kjaergaard J, Hassager C, Wanscher M, Nielsen N, Westhall E. Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation*. 2018 Oct 1;131:24-8.
148. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ, Westover MB, Baldwin ME, Callaway CW, Popescu A. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation*. 2016 Dec 1;109:121-6.

149. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, Molyneaux BJ, Popescu A, Callaway CW, Baldwin M, Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service. Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Annals of neurology*. 2016 Aug;80(2):175-84.
150. Lamartine Monteiro M, Taccone FS, Depondt C, Lamanna I, Gaspard N, Ligot N, Mavroudakakis N, Naeije G, Vincent JL, Legros B. The prognostic value of 48-h continuous EEG during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocritical care*. 2016 Apr;24:153-62.
151. Kim SW, Oh JS, Park J, Jeong HH, Kim JH, Wee JH, Oh SH, Choi SP, Park KN. Short-latency positive peak following N20 somatosensory evoked potential is superior to N20 in predicting neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care Medicine*. 2018 Jun 1;46(6):e545-51.
152. Maciel CB, Morawo AO, Tsao CY, Youn TS, Labar DR, Rubens EO, Greer DM. SSEP in therapeutic hypothermia era. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2017 Sep 1;34(5):469-75.
153. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, Tonner PH, Hasslacher J, Joannidis M, Pellis T, Di Luca E, Födisch M, Krannich A, Ploner CJ. Neuron-specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: a multicenter study on 1,053 patients. *Critical care medicine*. 2017 Jul 1;45(7):1145-51.
154. Stammet P, Collignon O, Hassager C, Wise MP, Hovdenes J, Åneman A, Horn J, Devaux Y, Erlinge D, Kjaergaard J, Gasche Y. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 C and 36 C. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 May 19;65(19):2104-14.
155. Wang GN, Chen XF, Lv JR, Sun NN, Xu XQ, Zhang JS. The prognostic value of gray–white matter ratio on brain computed tomography in adult comatose cardiac arrest survivors. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018 Jul 1;81(7):599-604.
156. Jeon CH, Park JS, Lee JH, Kim H, Kim SC, Park KH, Yi KS, Kim SM, Youn CS, Kim YM, Lee BK. Comparison of brain computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict early neurologic outcome before target temperature management comatose cardiac arrest survivors. *Resuscitation*. 2017 Sep 1;118:21-6.

157. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2016;74(9):821-936.
158. Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circulation research*. 2015 Jun 5;116(12):1907-18.
159. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2002 Mar 21;346(12):877-83.
160. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jan 20;352(3):225-37.
161. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):68-75.
162. Søholm H, Lønborg J, Andersen MJ, Vejstrup N, Engstrøm T, Møller JE, Hassager C. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention—is it necessary?. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015 Dec 1;4(6):528-36.
163. Daubert MA, White JA, Al-Khalidi HR, Velazquez EJ, Rao SV, Crowley AL, Zeymer U, Kasprzak JD, Guetta V, Krucoff MW, Douglas PS. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era. *American heart journal*. 2020 May 1;223:87-97.
164. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, Sinnecker D, Raatikainen P, Exner DV. Change in left ventricular ejection fraction following first myocardial infarction and outcome. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018 May;4(5):672-82.

165. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MP, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation*. 2010 Sep 28;122(13):1258-64.
166. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2016 Sep 29;375(13):1221-30.
167. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 May 13;63(18):1879-89.
168. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, Frese KS, Keller A, Jensen K, Katus HA, Meder B. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clinical Research in Cardiology*. 2017 Feb;106:127-39.
169. Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, Waintraub X, Hidden-Lucet F, Isnard R, Ader F, Rouanet S, Richard P, Charron P. External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. *European Journal of Heart Failure*. 2019 Jan 9;21(2):253-4.
170. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *European heart journal*. 2014 Aug 7;35(30):2010-20.
171. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, Cecchi F, Olivetto I, Kitaoka H, Gotsman I, Carr-White G. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. 2018 Mar 6;137(10):1015-23.

172. Saguner AM, Brunckhorst C, Duru F. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: a paradigm shift from right to biventricular disease. *World journal of cardiology*. 2014 Apr 4;6(4):154.
173. Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, Kraus A, Medeiros-Domingo A, Nordbeck S, Saguner AR, Mueller-Burri AS, Haegeli LM, Wolber T, Steffel J. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *The American journal of cardiology*. 2014 May 15;113(10):1728-34.
174. Chivulescu M, Lie ØH, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, Haugaa KH. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2020 Apr 7;41(14):1401-10.
175. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rüeger S, Medeiros-Domingo A, Mueller-Burri AS, Haegeli LM, Biaggi P, Manka R, Lüscher TF, Fontaine G. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014 Mar;7(2):230-9.
176. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, Pagan E, Wang M, Mohsin M, Peterson D, Bagnardi V, Zareba W, Priori SG. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *EP Europace*. 2022 Apr 1;24(4):614-9.
177. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, Miceli C, O'Rourke S, Borio G, Zienciuk-Krajka A, Curcio A. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Apr 8;63(13):1300-8.
178. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmaso P, Borggrefe M. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Aug 2;58(6):587-95.
179. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Tülümen E, Rudic B, Lang S, Wolpert C, Zhou X, Akin I, Borggrefe M. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome: clinical profile and outcome. *Journal of the American Heart Association*. 2018 Dec 4;7(23):e010073.
180. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M. Long-term prognosis of patients diagnosed with

- Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010 Feb 9;121(5):635-43.
181. SG P. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:37-45.
 182. Sakhi R, Assaf A, Theuns DA, Verhagen J, Szili-Torok T, Roos-Hesselink JW, Yap SC. Outcome of insertable cardiac monitors in symptomatic patients with Brugada syndrome at low risk of sudden cardiac death. *Cardiology*. 2020 Jul 7;145(7):413-20.
 183. Probst V, Goronflot T, Anys S, Tixier R, Briand J, Berthome P, Geoffroy O, Clementy N, Mansourati J, Jesel L, Dupuis JM. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *European Heart Journal*. 2021 May 1;42(17):1687-95.
 184. Narain R, Mayers J, Dhutia H, Malhotra A, Merghani A, Millar L, Sheikh N, Papadakis M, Sharma S. Preventing sudden cardiac death in the young: Results from a population-based screening program in the UK. *Indian Heart Journal*. 2014(66):S69.
 185. AE B. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*. 1999;341:1882-90.
 186. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2018;76(8):1119-98.
 187. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1297-302.
 188. Defibrillators AV. Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576-83.
 189. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748-54.

190. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 14;375(2):111-21.
191. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC. Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC study: a randomized trial. *Jama*. 2006 Jan 11;295(2):165-71.
192. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jun 17;340(24):1855-62.
193. Maury P, Baratto F, Zeppenfeld K, Klein G, Delacretaz E, Sacher F, Pruvot E, Brigadeau F, Rollin A, Andronache M, Maccabelli G. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30%. *European heart journal*. 2014 Jun 7;35(22):1479-85.
194. Clemens M, Peichl P, Wichterle D, Pavlů L, Čihák R, Aldhoon B, Kautzner J. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia as the First-Line Therapy in Patients With Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Systolic Function: Long-Term Results. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015 Oct;26(10):1105-10.
195. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):400-14.thu
196. Zabel M, Willems R, Lubinski A, Bauer A, Brugada J, Conen D, Flevari P, Hasenfuß G, Svetlosak M, Huikuri HV, Malik M. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *European heart journal*. 2020 Sep 21;41(36):3437-47.
197. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2004 May 20;350(21):2151-8.

198. Beggs SA, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJ, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Jan 1;104(2):144-50.
199. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jan 31;59(5):493-500.
200. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation*. 2019 Jul 23;140(4):293-302.
201. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *European heart journal*. 2000 Dec 1;21(24):2071-8.
202. Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, Vergara P, Di Biase L, Nagashima K, Yu R, Vangala S, Tseng CH, Choi EK, Khurshid S. Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: an International VT Ablation Center Collaborative Group study. *Heart rhythm*. 2015 Sep 1;12(9):1997-2007.
203. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorowski C, Hindricks G, Arya A. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):728-36.
204. Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androulakis AF, Ghashan CA, Schalij MJ, Peter van Tintelen J, Jongbloed JD, Zeppenfeld K. Prevalence and prognostic impact of pathogenic variants in patients with dilated cardiomyopathy referred for ventricular tachycardia ablation. *Clinical Electrophysiology*. 2020 Sep 1;6(9):1103-14.
205. Muser D, Santangeli P, Castro SA, Pathak RK, Liang JJ, Hayashi T, Magnani S, Garcia FC, Hutchinson MD, Supple GG, Frankel DS. Long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016 Oct;9(10):e004328.

206. Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, Guttman OP, Gimeno JR, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Garcia-Pavia P, Limongelli G. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA cardiology*. 2020 Jan 1;5(1):73-80.
207. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, Willems R, Michels M. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015 Aug;8(4):829-35.
208. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):2987-91.
209. He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart & Lung*. 2018 Mar 1;47(2):122-6.
210. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Cirino AL, Fox JC, Lakdawala NK, Ware JS, Caleshu CA. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018 Oct 2;138(14):1387-98.
211. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, Maron MS. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jun 23;75(24):3033-43.
212. ROWIN, Ethan J., et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *Journal of the American College of Cardiology* , 2017, 69.7: 761-773.
213. Norrish G, Ding T, Field E, Ziólkowska L, Olivotto I, Limongelli G, Anastasakis A, Weintraub R, Biagini E, Ragni L, Prendiville T. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA cardiology*. 2019 Sep 1;4(9):918-27.
214. NORRISH, Gabrielle, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *European journal of preventive cardiology* , 2022, 29.4: 678-686.

215. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999 May;33(6):1596-601.
216. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989 May 1;13(6):1283-8.
217. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Jama*. 2007 Jul 25;298(4):405-12.
218. Quarta G, Muir A, Pantazis A, Syrris P, Gehmlich K, Garcia-Pavia P, Ward D, Sen-Chowdhry S, Elliott PM, McKenna WJ. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2701-9.
219. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, Murray B, Te Riele AS, Van Den Berg MP, Bikker H, Atsma DE. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *European heart journal*. 2015 Apr 7;36(14):847-55.
220. Wang W, Cadrin-Tourigny J, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Monfredi O, Chrispin J, Crosson J, Tandri H, James CA, Calkins H. Arrhythmic outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients without implantable defibrillators. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018 Oct;29(10):1396-402.
221. Platonov PG, Haugaa KH, Bundgaard H, Svensson A, Gilljam T, Hansen J, Madsen T, Holst AG, Carlson J, Lie ØH, Jensen MK. Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2019 Apr 1;123(7):1156-62.
222. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12):1144-52.

223. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1879-84.
224. Corrado D, Leoni L, Link MS, Bella PD, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3084-91.
225. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, Marcus F, Estes NM. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul 15;64(2):119-25.
226. Mahida S, Venlet J, Saguner AM, Kumar S, Baldinger SH, AbdelWahab A, Tedrow UB, Castelletti S, Pantazis A, John RM, McKenna WJ. Ablation compared with drug therapy for recurrent ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2019 Apr 1;16(4):536-43.
227. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001 Jan 2;103(1):89-95.
228. Ahn J, Kim HJ, Choi JI, Lee KN, Shim J, Ahn HS, Kim YH. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: a meta-analysis. *PloS one*. 2017 Oct 23;12(10):e0185680.
229. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, Gasparini M, Wilde AA, Knops RE, Denjoy I, Toivonen L. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them? Data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation*. 2010 Sep 28;122(13):1272-82.
230. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, Novelli V, Baiardi P, Bagnardi V, Etheridge SP, Napolitano C. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Mar 8;67(9):1053-8.

231. Jang SY, Cho Y, Kim NK, KIM CY, Sohn J, ROH JH, Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Chae SC. Video-Assisted Thoracoscopic Left Cardiac Sympathetic Denervation in Patients with Hereditary Ventricular Arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017 Mar;40(3):232-41.
232. Anderson HN, Bos JM, Rohatgi RK, Ackerman MJ. The effect of left cardiac sympathetic denervation on exercise in patients with long QT syndrome. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2019 Sep;5(9):1084-90.
233. McNamara DA, Goldberger JJ, Berendsen MA, Huffman MD. Implantable defibrillators versus medical therapy for cardiac channelopathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(10).
234. Scrocco C, Ben-Haim Y, Devine B, Tome-Esteban M, Papadakis M, Sharma S, Macfarlane PW, Behr ER. Role of subcutaneous implantable loop recorder for the diagnosis of arrhythmias in Brugada syndrome: a United Kingdom single-center experience. *Heart Rhythm*. 2022 Jan 1;19(1):70-8.
235. Andorin A, Gourraud JB, Mansourati J, Fouchard S, Le Marec H, Maury P, Mabo P, Hermida JS, Deharo JC, Delasalle B, Esnault S. The QUIDAM study: hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm*. 2017 Aug 1;14(8):1147-54.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 25.11.1999. u Dubrovniku, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. 2018. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu tijekom kojeg ostvarujem pretežno vrlo dobar uspjeh te se također bavim brojnim izvannastavnim aktivnostima i zapošljavam u Quizletu kao content contributor u području medicine u kojem radim posljednje 2 godine.