

# Iznenadna srčana smrt u dječjoj dobi

---

Herega, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:856895>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Herega**

**Iznenadna srčana smrt  
u dječjoj dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Herega**

**Iznenadna srčana smrt  
u dječjoj dobi**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Daniela Dilbera, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

|        |                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AAOCA  | - anomalno polazište koronarne arterije iz aorte<br>(eng. <i>anomalous aortic origin of the coronary artery</i> , AAOCA)                             |
| ACE-i  | - inhibitor konvertaze angiotenzina<br>(eng. <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i> , ACE-i)                                                 |
| AHA    | - Američko udruženje za bolesti srca<br>(eng. <i>American Heart Association</i> , AHA)                                                               |
| ALCAPA | - anomalno polazište lijeve koronarne arterije iz plućne arterije<br>(eng. <i>anomalous left coronary artery from the pulmonary artery</i> , ALCAPA) |
| ARCAPA | - anomalno polazište desne koronarne arterije iz plućne arterije<br>(eng. <i>anomalous right coronary artery from the pulmonary artery</i> , ARCAPA) |
| ARVC   | - aritmogena kardiomiopatija desne klijetke<br>(eng. <i>arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy</i> )                                          |
| ARVD   | - aritmogena displazija desne klijetke<br>(eng. <i>arrhythmogenic right ventricle dysplasia</i> )                                                    |
| AS     | - aortna stenoza (eng. <i>aortic stenosis</i> , AS)                                                                                                  |
| ATS    | - Andersen-Tawil sindrom                                                                                                                             |
| AVD    | - automatski vanjski defibrilator<br>(eng. <i>automated external defibrillator</i> , AED)                                                            |
| BrS    | - Brugada sindrom (eng. <i>Brugada syndrome</i> , BrS)                                                                                               |
| CALM   | - prirođena atrezija lijeve glavne koronarne arterije<br>(eng. <i>congenital atresia of the left main coronary artery</i> , CALM)                    |
| CAVF   | - koronarne atrioventrikularne fistule<br>(eng. <i>coronary atrioventricular fistulas</i> , CAVF)                                                    |
| CPR    | - kardiopulmonalna resuscitacija<br>(eng. <i>cardiopulmonal resuscitation</i> , CPR)                                                                 |
| CPVT   | - kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija<br>(eng. <i>catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia</i> , CPVT)              |
| DALY   | - broj godina izgubljenog zdravog života<br>(eng. <i>disability adjusted life years</i> , DALY)                                                      |
| DKM    | - dilatacijska kardiomiopatija (eng. <i>dilated cardiomyopathy</i> , DCM)                                                                            |
| d-TGA  | - D-transpozicija aorte i pulmonalne arterije<br>(eng. <i>d-transposition of the great arteries</i> , d-TGA)                                         |
| EKG    | - elektrokardiogram (eng. <i>electrocardiogram</i> , ECG)                                                                                            |
| ESC    | - Europsko kardiološko društvo                                                                                                                       |

|      |                                                                                                        |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | (eng. <i>European Society of Cardiology, ESC</i> )                                                     |
| HKM  | - hipertrofična kardiomiopatija                                                                        |
| ICD  | - ugradbeni kardioverterski defibrilator<br>(eng. <i>implantable cardioverter-defibrillator, ICD</i> ) |
| ISS  | - iznenadna srčana smrt (eng. <i>sudden cardiac death, SCD</i> )                                       |
| ISZ  | - iznenadni srčani zastoj (eng. <i>sudden cardiac arrest, SCA</i> )                                    |
| KB   | - Kawasakijska bolest (eng. <i>Kawasaki disease, KD</i> )                                              |
| KPR  | - kardiopulmonalna resuscitacija<br>(eng. <i>cardiopulmonal resuscitation, CPR</i> )                   |
| LMCA | - lijeva glavna koronarna arterija (eng. <i>left main coronary artery, LMCA</i> )                      |
| LQTS | - sindrom dugog QT intervala (eng. <i>long QT syndrome, LQTS</i> )                                     |
| NYHA | - New York Heart Association                                                                           |
| OHCA | - izvanbolnički srčani zastoj (eng. <i>out-of-hospital cardiac arrest, OHCA</i> )                      |
| QTc  | - vrijednost QT intervala korigirana za srčanu frekvenciju                                             |
| RBBB | - blok desne grane (eng. <i>right bundle branch block, RBBB</i> )                                      |
| RCA  | - desna koronarna arterija (eng. <i>right coronary artery, RCA</i> )                                   |
| RKM  | - restriktivna kardiomiopatija (eng. <i>restricted cardiomyopathy, RCM</i> )                           |
| SAD  | - Sjedinjene Američke Države (eng. <i>United States of America, USA</i> )                              |
| SAM  | - sistolički pomak mitralnog zalistka prema naprijed<br>(eng. <i>systolic anterior motion, SAM</i> )   |
| SIDS | - sindrom iznenadne dojenačke smrti<br>(eng. <i>sudden infant death syndrome, SIDS</i> )               |
| SQTS | - sindrom kratkog QT intervala (eng. <i>short QT syndrome, SQTS</i> )                                  |
| SZO  | - Svjetska zdravstvena organizacija<br>(eng. <i>World Health Organization, WHO</i> )                   |
| TdP  | - <i>torsades de pointes</i>                                                                           |
| ToF  | - tetralogija Fallot (eng. <i>tetralogy of Fallot, ToF</i> )                                           |
| VF   | - ventrikularna fibrilacija (eng. <i>ventricular fibrillation, VF</i> )                                |
| VT   | - ventrikularna tahikardija (eng. <i>ventricular tachycardia, VT</i> )                                 |

# SADRŽAJ:

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| Sažetak.....                                                | VI        |
| Summary.....                                                | VII       |
| <b>1. UVOD – Iznenadna srčana smrt u dječjoj dobi .....</b> | <b>1</b>  |
| 1.1. Definicija .....                                       | 1         |
| 1.2. Epidemiologija .....                                   | 2         |
| 1.3. Etiologija .....                                       | 5         |
| 1.4. Patogeneza .....                                       | 7         |
| <b>2. KARDIOMIOPATIJE.....</b>                              | <b>10</b> |
| <b>2.1. Dilatacijska kardiomiopatija.....</b>               | <b>12</b> |
| 2.1.1. Definicija i epidemiologija .....                    | 12        |
| 2.1.2. Etiopatogeneza.....                                  | 12        |
| 2.1.3. Klinička slika .....                                 | 14        |
| 2.1.4. Dijagnoza .....                                      | 15        |
| 2.1.5. Liječenje .....                                      | 16        |
| <b>2.2. Hipertrofična kardiomiopatija .....</b>             | <b>16</b> |
| 2.2.1. Definicija i epidemiologija .....                    | 16        |
| 2.2.2. Etiopatogeneza.....                                  | 18        |
| 2.2.3. Klinička slika .....                                 | 19        |
| 2.2.4. Dijagnoza .....                                      | 21        |
| 2.2.5. Liječenje .....                                      | 22        |
| 2.2.6. Prognoza.....                                        | 23        |
| <b>2.3. Restriksijska kardiomiopatija .....</b>             | <b>23</b> |
| 2.3.1. Definicija i epidemiologija .....                    | 23        |
| 2.3.2. Etiopatogeneza.....                                  | 24        |
| 2.3.3. Klinička slika .....                                 | 24        |
| 2.3.4. Dijagnoza .....                                      | 25        |
| 2.3.5. Liječenje .....                                      | 26        |
| 2.3.6. Prognoza.....                                        | 26        |
| <b>2.4. Aritmogen kardiomiopatija desne klijetke.....</b>   | <b>27</b> |
| 2.4.1. Definicija i epidemiologija .....                    | 27        |
| 2.4.2. Etiopatogeneza.....                                  | 27        |
| 2.4.3. Klinička slika .....                                 | 28        |
| 2.4.4. Dijagnoza .....                                      | 28        |
| 2.4.5. Liječenje .....                                      | 28        |
| 2.4.6. Prognoza.....                                        | 29        |
| <b>3. PRIROĐENE SRČANE GRJEŠKE .....</b>                    | <b>30</b> |
| 3.1. Aortna stenoza .....                                   | 31        |
| 3.2. Tetralogija Fallot.....                                | 32        |
| 3.3. Transpozicija velikih krvnih žila.....                 | 34        |
| <b>4. PRIMARNE ARITMIJE.....</b>                            | <b>36</b> |
| <b>4.1. Sindrom dugog QT intervala.....</b>                 | <b>36</b> |
| 4.1.1. Definicija i epidemiologija .....                    | 36        |
| 4.1.2. Etiopatogeneza.....                                  | 37        |
| 4.1.3. Klinička slika .....                                 | 37        |
| 4.1.4. Dijagnoza .....                                      | 38        |

|             |                                                                              |           |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.5.      | Liječenje .....                                                              | 39        |
| 4.1.6.      | Prognoza.....                                                                | 39        |
| <b>4.2.</b> | <b>Andersen-Tawil sindrom .....</b>                                          | <b>40</b> |
| <b>4.3.</b> | <b>Sindrom kratkog QT intervala .....</b>                                    | <b>40</b> |
| <b>4.4.</b> | <b>Brugada sindrom.....</b>                                                  | <b>41</b> |
| 4.4.1.      | Definicija i epidemiologija .....                                            | 41        |
| 4.4.2.      | Etiopatogeneza.....                                                          | 42        |
| 4.4.3.      | Klinička slika .....                                                         | 42        |
| 4.4.4.      | Dijagnoza .....                                                              | 43        |
| 4.4.5.      | Liječenje .....                                                              | 44        |
| 4.4.6.      | Prognoza.....                                                                | 44        |
| <b>4.5.</b> | <b>Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija.....</b>          | <b>45</b> |
| <b>4.6.</b> | <b>Wolff-Parkinson-White sindrom.....</b>                                    | <b>46</b> |
| <b>5.</b>   | <b>ANOMALIJE KORONARNIH ARTERIJA .....</b>                                   | <b>49</b> |
| 5.1.        | Anomalno polazište lijeve koronarne arterije iz plućne arterije .....        | 49        |
| 5.2.        | Anomalno polazište desne koronarne arterije iz plućne arterije .....         | 51        |
| 5.3.        | Anomalno polazište koronarne arterije iz aorte s aberantnim tokom .....      | 51        |
| 5.4.        | Jedinstvena koronarna arterija .....                                         | 52        |
| 5.5.        | Prirođena atrezija lijeve glavne koronarne arterije.....                     | 53        |
| 5.6.        | Koronarne atrioventrikularne fistule .....                                   | 53        |
| 5.7.        | Intramiokardni tok koronarnih arterija .....                                 | 54        |
| 5.8.        | Kawasakijeva bolest.....                                                     | 55        |
| <b>6.</b>   | <b>PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI.....</b>                                | <b>57</b> |
| 6.1.        | Primarna prevencija.....                                                     | 58        |
| 6.1.1.      | Preporuke ESC-a za prevenciju ISS-a u populaciji mladih sportaša .....       | 59        |
| 6.1.2.      | Koga sve treba obuhvatiti probirom?.....                                     | 61        |
| 6.1.3.      | Metode probira .....                                                         | 62        |
| 6.2.        | Sekundarna prevencija.....                                                   | 64        |
| 6.2.1.      | Prepoznavanje srčanog zastoja i važnost kardiopulmonalne resuscitacije ..... | 64        |
| 6.2.2.      | Automatski vanjski defibrilatori i prevencija iznenadne srčane smrti.....    | 66        |
| 6.3.        | Ugradbeni kardioverter defibrilator kao metoda prevencije ISS-a .....        | 67        |
| <b>7.</b>   | <b>ZAKLJUČAK .....</b>                                                       | <b>71</b> |
| <b>8.</b>   | <b>ZAHVALE.....</b>                                                          | <b>72</b> |
| <b>9.</b>   | <b>LITERATURA.....</b>                                                       | <b>73</b> |
| <b>10.</b>  | <b>ŽIVOTOPIS.....</b>                                                        | <b>81</b> |

## Sažetak

### IZNENADNA SRČANA SMRT U DJEČJOJ DOBI

Tomislav Herega

Iznenadna srčana smrt (ISS) u dječjoj dobi definira se kao neočekivana smrt uzrokovana naglim prestankom sistemske cirkulacije srčane geneze, koja nastaje unutar jednog sata od početka simptoma. Relativno je rijedak i tragičan događaj, s incidencijom koja iznosi 0,6 – 7,4 / 100 000 osoba-godina, ali čini čak do 10% ukupnog mortaliteta u djece starije od godinu dana. Uzrokovana je redom rijetkim bolestima kardiovaskularnog sustava, poput prirođenih srčanih grešaka, bolesti miokarda, bolesti koronarnih arterija te primarnih srčanih aritmija. S obzirom na tragičnost nastupa iznenadne smrti u mlade, dotad zdrave osobe, danas se stavlja naglasak na razvoj metoda prevencije ISS-a u dječjoj dobi.

Primarna prevencija ISS-a predstavlja otkrivanje rizičnih pojedinaca probirom među asimptomatskom populacijom djece, a zasniva se na detaljnoj osobnoj i obiteljskoj anamnezi te fizikalnom pregledu, s dodatkom 12-kanalnog EKG-a u pojedinim dijelovima svijeta. Probirom se ne mogu detektirati sva djeca s povećanim rizikom jer su simptomi prisutni u približno 50% slučajeva, a tek 16% slučajeva ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. U dijela djece stoga će doći do pojave iznenadnog srčanog zastoja, u kojem trenutku je važno metodama sekundarne prevencije izbjeći ISS. One uključuju primjenu pravodobne i pravilne kardiopulmonalne resuscitacije te upotrebu automatskih kardioverter defibrilatora. Vjerojatnost preživljenja srčanoga zastoja u djece viša je nego u odraslih, ali i dalje iznosi svega 4-21%. Smatra se kako je glavni čimbenik koji utječe na nisku vjerojatnost preživljenja neprepoznavanje srčanog zastoja i kasno započinjanje kardiopulmonalne resuscitacije.

Iznenadna srčana smrt u dječjoj dobi još uvijek ostaje važan zdravstveni problem. Iako je naš uvid u mehanizme i okolnosti ISS-a u stalnom porastu, naše metode za identifikaciju visokorizičnih pojedinaca i predviđanje učinkovitosti mjera za prevenciju još uvijek su neadekvatne. Glavnu prepreku uvođenju rutinskoga probira čini nedostatak znanstvenih dokaza njegove opravdanosti te pitanje financijske isplativosti. Stoga glavnu mjeru za smanjenje visokoga mortaliteta te skupine djece trenutno predstavlja edukacija šire javnosti za pružanje osnovnih mjera održavanja života, kao i proširenje javne mreže automatskih vanjskih defibrilatora.

Ključne riječi: iznenadna srčana smrt, prevencija, probir

## **Summary**

### **SUDDEN CARDIAC DEATH IN CHILDREN**

Tomislav Herega

Sudden cardiac death (SCD) in children is defined as an unexpected death, caused by an abrupt cessation of systematic circulation of cardiac genesis, which occurs within one hour of the symptom onset. It is a rare and tragic event, with an estimated rate of 0,6 – 7,4 / 100 000 person-years, but accounts for up to 10% of all deaths in children after the first year of life. SCD is caused by a variety of rare cardiovascular diseases, like congenital heart defects, diseases of the myocardium, diseases of the coronary arteries and primary cardiac arrhythmias. Given the tragic circumstances of an unexpected death in a young, otherwise healthy person, the main focus is put on developing the methods of SCD prevention in children.

Primary SCD prevention denotes detection of high-risk individuals via screening of asymptomatic children population, and is based on a detailed personal and family history, as well as a physical exam, with an addition of 12-channel ECG in some parts of the world. Screening cannot detect all children at risk, because symptoms are present in only 50% of the cases, and only 16% of them have a positive family history. A part of these children will therefore experience a sudden cardiac arrest, in which point the methods of secondary SCD prevention will be crucial. These methods include a timely and proper cardiopulmonal resuscitation and the use of automated external defibrillator. Survival expectancy after a cardiac arrest is higher in children than in adults, but still amounts to 4 -21%. The main reason for a low survival expectancy is considered to be the failure of recognition of cardiac arrest in children and the late initiation of cardiopulmonal resuscitation.

Sudden cardiac death in children still remains an important health problem. Although our insight into mechanisms and circumstances of SCD is constantly improving, our methods of detecting high-risk individuals and assessing the efficacy of prevention measures are still inadequate. The main obstacles for routine screening are a lack of scientific evidences supporting the efficacy and the question of cost effectiveness. Therefore, a main measure for reducing the high mortality of these children currently presents basic life-support education of the public, as well as extending the public network of automated external defibrillators.

Keywords: sudden cardiac death, prevention, screening



## **1. UVOD – Iznenadna srčana smrt u dječjoj dobi**

Iznenadna srčana smrt (ISS, eng. *sudden cardiac death*, SCD) u dječjoj i adolescentskoj dobi, iako ne čest, nepredviđen je i dramatičan događaj, koji predstavlja veliku tragediju za obitelj i društvo, a često ima brojne medicinske i pravne posljedice. Čak 10% ukupnog mortaliteta u pedijatrijskoj populaciji, starijoj od jedne godine života, pripisuje se iznenadnoj smrti, a na svakih šest iznenadnih smrti dolazi jedna kojoj se ne pronalazi uzrok nakon obdukcije (Wren, 2002). Smatra se da je u tim slučajevima uzrok smrti primarna maligna aritmija ventrikula koju ne prati karakteristični patoanatomski nalaz na srcu. Osim kao posljedica primarne aritmije, iznenadna srčana smrt može biti uzrokovana prirođenom srčanom grješkom, primarnom bolesti srčanog mišića ili bolesti koronarnih arterija. U više od polovice djece i adolescenata koji su podlegli iznenadnoj srčanoj smrti prethodno se javljaju tipični simptomi (Winkel et al. 2014). Vjerojatnost preživljenja do otpusta iz bolnice, s minimalnom rezidualnom onesposobljenosti, iznosi između 2% i 17% u SAD-u, ovisno o početnom srčanom ritmu (Allen et al., 2008). Također, uzevši u obzir kako stopa preživljenja iznenadnog srčanog zastoja u dječjoj dobi iznosi svega 4- 21% (Drezner et al., 2008), postavlja se pitanje mogućnosti ranog otkrivanja te primjene metoda primarne prevencije ISS-a. Rano otkrivanje dodatno je potaknuto kontinuiranim napretkom u elektrofiziološkim i genetičkim ispitivanjima, kao i razvojem modernih antiaritmičkih lijekova te ugradbenih kardioverter defibrilatora (eng. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD). Ipak, zbog relativno niske incidencije ISS-a u pedijatrijskoj populaciji, kriteriji za prospektivnu identifikaciju rizičnih pojedinaca i stratifikaciju rizika još uvijek nisu jednoznačno doneseni. U ovome radu prikazujem pregled najčešćih bolesti koje prati povećani rizik za nastup ISS-a te suvremene mogućnosti primarne i sekundarne prevencije.

### **1.1. Definicija**

Iznenadna srčana smrt jest prirodna smrt uzrokovana neočekivanim prekidom sistemske cirkulacije srčane geneze, koja nastaje unutar jednog sata od početka simptoma. Osnovna srčana bolest može biti otprije poznata, ali su vrijeme i način smrti neočekivani. Za definiciju iznenadne srčane smrti važne su dvije činjenice. Prvo, da je smrt nastupila neočekivano i trenutačno, i drugo, da sam događaj nije nastao kao posljedica ozljede (Petrač, 2008).

Tjednima ili mjesecima prije nastupa iznenadne srčane smrti moguća je pojava prodromalnih simptoma poput boli u prsima, palpitacije, zaduhe ili umora. Svi su ovi simptomi uobičajeni u pedijatrijskoj praksi i izrazito su nespecifični, te se mogu pripisati brojnim srčanim i ne-srčanim

razlozima. Samom nastupu iznenadne srčane smrti može prethoditi nagla promjena u kliničkom statusu, u vidu pojave aritmije, hipotenzije, nagle boli u prsima, dispneje ili vrtoglavice. Naknadnom pojavom srčanog aresta nastaje prekid efektivne cirkulacije te posljedični gubitak svijesti. U konačnici, biološka smrt može nastupiti kao posljedica neuspjele kardiopulmonalne resuscitacije (KPR, eng. *cardiopulmonal resuscitation*, CPR) ili kasnog ireverzibilnog neurološkog oštećenja. Glavnu razliku između iznenadne srčane smrti i srčanog aresta čini ireverzibilnost prekida bioloških funkcija prisutna u nagloj smrti, dok je u srčanom arestu prekid funkcije potencijalno reverzibilan uz dovoljno rano poduzeti postupak kardiopulmonalne resuscitacije.

Iako je ISS definirana nastupom prirodne smrti ili ireverzibilnog neurološkog oštećenja unutar jednog sata od pojave simptoma koji označavaju patofiziološki poremećaj kardiovaskularnog sustava, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, eng. *World Health Organization*, WHO) definira iznenadnu smrt kao prirodnu smrt unutar 24 sata od pojave simptoma, nevezano uz uzrok smrti. Smatra se da je, prema WHO definiciji ISS-a, uzrok smrti u više od 88% slučajeva kardiovaskularne geneze, ukoliko vremenski period između nastupa precipitirajućih simptoma i biološke iznosi manje od 2 sata (Allen et al., 2008).

## **1.2. Epidemiologija**

Izenadna srčana smrt u dječjoj dobi relativno je rijetka pojava. U starijim dobnim skupinama, raste ukupni broj preminulih od iznenadne srčane smrti, ali udio oboljelih od iznenadne srčane smrti u ukupnom dobno-specifičnom mortalitetu pada. Godišnje se 300,000 do 375,000 smrti u SAD-u pripisuje ISS-u te ona predstavlja velik javnozdravstveni problem. U starijim dobnim skupinama, ISS je prvenstveno uzrokovana ishemijskom bolešću srca i posljedičnom ishemijom miokarda, dok je u dječjoj dobi puno rjeđa, a uzrokovana većim spektrom relativno rijetkih bolesti (Myerburg and Castellanos, 2015). Različita epidemiološka istraživanja procjenjuju incidenciju iznenadne srčane smrti u pedijatrijskoj populaciji na 0,6 – 7,4 /100000 osoba-godina. Usporedbe radi, incidencija iznenadne srčane smrti u starijoj populaciji procjenjuje se na 1/1000 osoba-godina u općoj populaciji (Petrač, 2008). Smatra se da uzrokuje 10% mortaliteta dojenčadi u prvoj godini života (Wren, 2002). Osim u broju izgubljenih života, posljedice iznenadne srčane smrti vidljive su i u broju godina izgubljenog života (eng. *Disability adjusted life years*, DALY), jer bi većina žrtava uz optimalnu terapiju imala normalan i produktivan životni vijek s minimalnim simptomima.

Longitudinalno presječno istraživanje u Kantonu Vaudu u Švicarskoj, provedeno na populaciji u dobi između 5 i 39 godina, pokazalo je incidenciju iznenadne srčane smrti od 1.71/100 000 osoba-godina u razdoblju od 2000. do 2007. godine (Hofer et al. 2014). Slično istraživanje bazirano na registru službe hitne medicinske pomoći u pokrajini Donja Saska u Njemačkoj, provedeno između 2002. i 2009. godine, pokazala je godišnju incidenciju od 7.4/100 000 osoba u populaciji mlađoj od 35 godina (Martens et al. 2014).

Sedmogodišnje presječno istraživanje provedeno u Danskoj između 2000. i 2006. godine na populaciji 1.1 milijuna djece i adolescenata u dobi između 1 i 18 godina pokazalo je incidenciju iznenadne srčane smrti od 1.1/100 000 osoba-godina. U istome istraživanju pokazano je kako je 59% oboljelih imalo prethodne simptome, a 61% oboljelih nije imalo dijagnozu srčane bolesti prije nastupa iznenadne srčane smrti (Winkel et al. 2014).

**Tablica 1.** Pregled dobivenih incidencija ISS-a u raznim istraživanjima. Stopa incidencije varira od 0.6 do 7.4 / 100 000 osoba-godina, a ovisi prvenstveno o veličini promatrane populacije i broju obuhvaćenih slučajeva ISS-a.

| Autori           | Godina izdavanja | Država           | Vrsta istraživanja      | Godine promatranja | Veličina promatrane populacije | Dob populacije (godina) | Incidencija  | Broj iznenadnih srčanih smrti |
|------------------|------------------|------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------------|
| Winkel et al.    | 2014             | Danska           | Presječno               | 2000-2006          | 1 100 000                      | 1-18                    | 1.1/100 000  | 62                            |
| Martens et al.   | 2014             | Njemačka         | Presječno               | 2002-2009          | 65 000                         | 1-35                    | 7.4/100 000  | 113                           |
| Hofer et al.     | 2014             | Švicarska        | Presječno               | 2000-2007          | 293 000                        | 5-39                    | 1.71/100 000 | 41                            |
| Pilmer et al.    | 2014             | Kanada           | Presječno               | 2005-2009          | NA                             | 1-19                    | 0.8/100 000  | 116                           |
| Papadakis et al. | 2009             | Velika Britanija | Retrospektivno kohortno | 2002-2005          | 27 828 000                     | 1-34                    | 1.8/100 000  | 1677                          |
| Chugh et al.     | 2009             | SAD              | Presječno               | 2005-2007          | 660 486                        | 5-24                    | 7.0/100 000  | 6                             |
| Maron et al.     | 2009             | SAD              | Presječno               | 1980-2006          | NA                             | 13-25                   | 0.6/100 000  | 690                           |
| Gunnarson et al. | 2006             | Island           | Presječno               | 1974 - 2004        | 37 000                         | 12-35                   | 1.5/100 000  | 45                            |
| Wisten et al.    | 2004             | Švedska          | Presječno               | 1992-1999          | NA                             | 15-35                   | 0.9/100 000  | 181                           |

### 1.3. Etiologija

Mnogi slučajevi iznenadne smrti u dječjoj dobi su srčane etiologije, a uzrokovani su redom relativno rijetkim bolestima srca. Uzroci se mogu ugrubo podijeliti na korigirane ili neoperirane prirođene srčane grješke, bolesti koronarnih arterija, bolesti srčanog mišića, primarne aritmije te ostale bolesti (Tablica 2).

**Tablica 2.** Mogući uzroci iznenadne srčane smrti u dojenčadi, djece i adolescenata;  
Modificirano prema Van Hare (2016) Nelson Textbook of Pediatrics, str. 2262

|                                                            |                                                                                                          |                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Korigirane ili neoperirane prirođene srčane grješke</b> | Aortna stenoza<br>Tetralogija Fallot<br>Transpozicija velikih krvnih žila                                | Hipoplastično lijevo srce<br>Prolaps mitralne valvule<br>Eisenmengerov sindrom         |
| <b>Bolesti koronarnih arterija</b>                         | Anomalno polazište<br>Kawasakijeva bolest<br>Periarteritis                                               | Arterijska disekcija<br>Marfanov sindrom (ruptura aneurizme aorte)                     |
| <b>Bolesti miokarda</b>                                    | Miokarditis<br>Hipertrofična kardiomiopatija<br>Dilatativna kardiomiopatija                              | Aritmogeni displazija desne klijetke<br>Lyme karditis                                  |
| <b>Poremećaji provodnog sustava / aritmije</b>             | Sindrom dugog QT intervala<br>Brugada sindrom<br>Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija | Idiopatska ventrikularna fibrilacija<br>Aritmogeni lijekovi<br>Sindromi preekscitacije |
| <b>Ostali uzroci</b>                                       | Comotio cordis<br>Plućna hipertenzija                                                                    | Anorexia nervosa<br>Poremećaj elektrolita                                              |

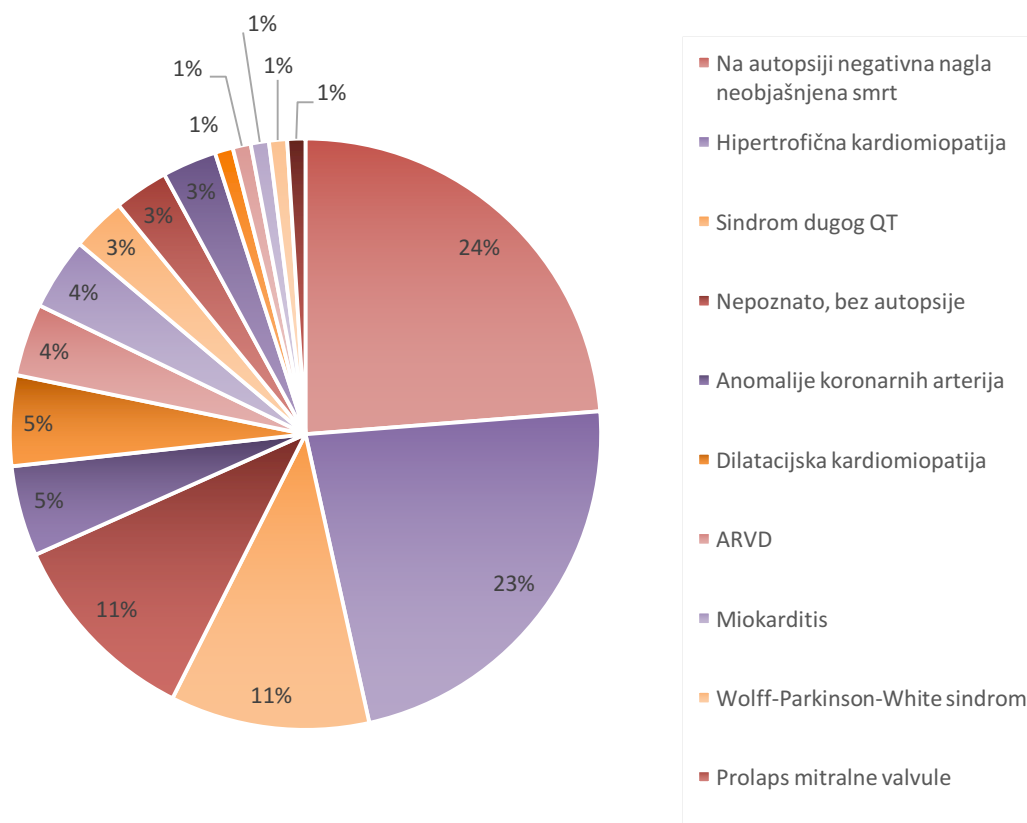
Bolesti koje dovode do razvoja iznenadne srčane smrti mogu se podijeliti i na patologiju srčane morfologije ili funkcije, koja se može identificirati ehokardiografijom ili post mortem autopsijom, primarno aritmogene bolesti, koje se tipično javljaju u osoba sa strukturno i funkcionalno normalnim srcem, te ostale, uključujući upotrebu lijekova i zabranjenih supstanci, poput kokaina, eritromicina ili karbamazepina.

Mnogi od navedenih uzroka iznenadne srčane smrti javljaju se u više članova iste obitelji, nasljeđujući se s koljena na koljeno, te prateći Mendelove uzorke nasljeđivanja. Uzevši u obzir ovu činjenicu, potrebno je naglasiti važnost opsežne obiteljske anamneze u obradi pedijatrijskog pacijenta s nespecifičnim srčanim simptomima ili izvanbolničkim srčanim zastojem (eng. *out-of-hospital cardiac arrest*, OHCA). U navedenom slučaju, pozitivna obiteljska anamneza na mogući nasljedni uzrok iznenadne srčane smrti ili prisustvo smrti u mladoj dobi u obitelji, kojoj se uzrok ne nalazi nakon obdukcije, trebali bi indicirati daljnju detaljnu dijagnostičku obradu pacijenta.

Smatra se da se relativni udio pojedinih uzroka iznenadne srčane smrti razlikuje u pojedinim državama ovisno o razlici u incidencijama pojedinih bolesti. U Švedskoj je od 1992. do 1999. godine provedeno istraživanje učestalosti iznenadne srčane smrti u populaciji u dobi od 15 do 35 godina. Proučen je 181 slučaj i izračunata je incidencija od 0.9/100 000 osoba-godina. 73% preminulih bilo je muškoga spola. Najčešći uzroci smrti otkriveni obdukcijom bili su koronarna ateroskleroza (17.7%), dilatativna kardiomiopatija (12.2%), hipertrofična kardiomiopatija (10.5%) te miokarditis (10.5%). U 21% slučajeva na obdukciji nije nađen patoanatomska promjena (Wisten et al. 2004).

Istraživanje uzroka iznenadne smrti u mladim profesionalnih sportaša, provedeno u SAD-u od 1980. do 2006. godine, pokazalo je incidenciju iznenadne srčane smrti od 0.6/100 000 osoba-godina. Od 690 slučajeva iznenadne srčane smrti u promatranom vremenskom periodu, 251 slučaj bio je uzrokovan hipertrofičnom kardiomiopatijom (36%), 119 slučajeva anomalijom koronarnih arterija (17%), 41 slučaj miokarditisom (6%), 30 slučajeva aritmogenom displazijom desne klijetke (4%), a 25 slučajeva primarnom srčanom aritmijom (4%). Samo je 75 žrtava bila je dijagnosticirana srčana bolest prije nastupa iznenadne srčane smrti (Maron et al., 2009).

Drezner et al. su proveli retrospektivno istraživanje upozoravajućih simptoma i važnosti obiteljske anamneze u ISS-u, kojim su obuhvatili 146 slučajeva ISS-a u osoba mlađih od 29 godina. Najvećem broju slučajeva uzrok se nije našao nakon obdukcije (24%), dok je od definiranih uzroka najčešća bila hipertrofična kardiomiopatija (23%). Slijedili su sindrom dugog QT-a (11%), anomalije koronarnih arterija (5%), dilatacijska kardiomiopatija (5%), ARVD (4%), miokarditis (4%), WPW sindrom (3%), prolaps mitralne valvule (3%), nespecificirana kardiomiopatija (3%) te ostale iznimno rijetke bolesti (Grafički prikaz 1) (Drezner et al., 2012).



**Grafički prikaz 1.** Udio pojedinih uzroka ISS-a u dječjoj dobi, dobiven retrospektivnim istraživanjem koje je obuhvatilo 146 slučajeva ISS-a u osoba mlađih od 29 godina. Modificirano prema Drezner et al. (2012) Warning symptoms and Family History in Children and Young Adults with Sudden Cardiac Arrest.

#### 1.4. Patogeneza

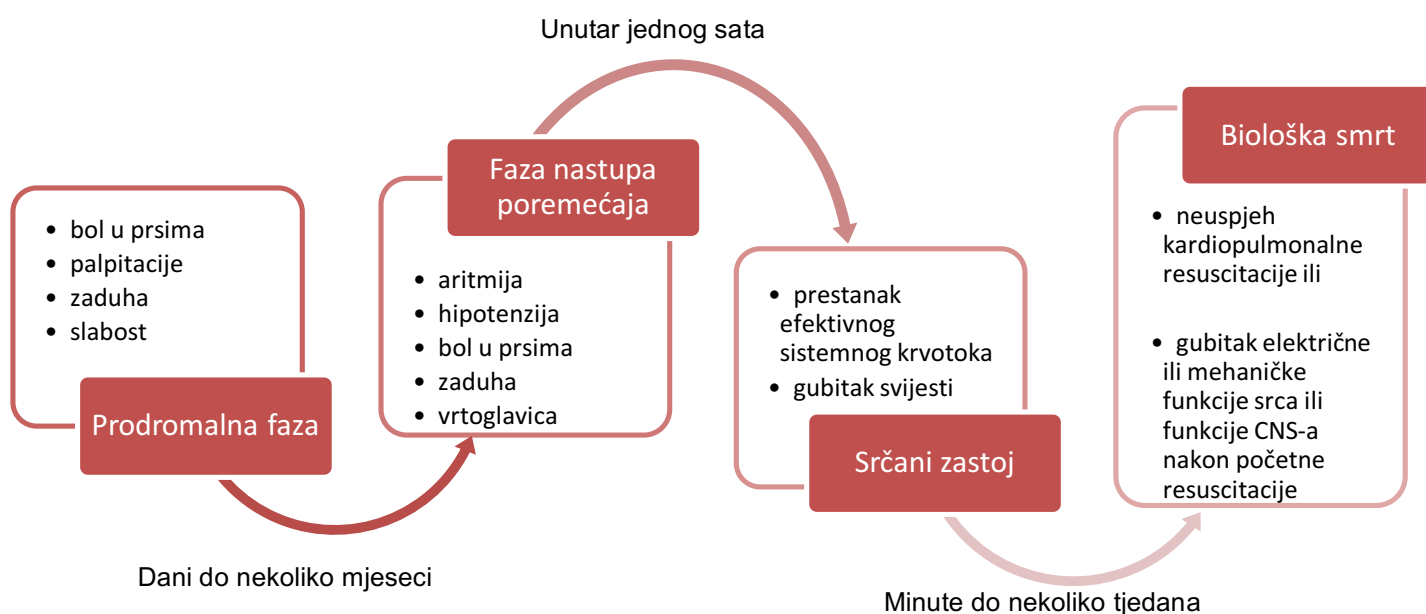
Iznenadna srčana smrt je prirodna smrt koja se očituje naglim gubitkom svijesti unutar jednog sata od nastupa funkcionalnog poremećaja kardiovaskularnoga sustava. Pritom u osobe može biti ranije prepoznata osnovna srčana bolest, ali su način i vrijeme smrti neočekivani i iznenadni. Iako definirana kao iznenadna, sastoji se od nekoliko dobro opisanih i odijeljenih faza.

U prvoj, prodromalnoj fazi, javljaju se nespecifični simptomi poput palpitacija, slabosti, zaduhe ili boli u prsima. Simptomi se mogu javljati danima, tjednima ili čak mjesecima prije nastupa iznenadne srčane smrti. Druga faza označava nastup prolongiranog patofiziološkog poremećaja, poput ishemije ili aritmije, koji rezultira posljedičnim srčanim zastojem. Pri tome se javlja nagla promjena u kliničkom statusu s pojavom aritmije, hipotenzije, boli u prsima ili

dispneje. Srčani zastoј, koji predstavlja treću fazu, obilježen je naglim gubitkom efektivne sistemske cirkulacije krvi koja dovodi do iznenadnog gubitka svijesti.

Interval između nastupa srčanog zastoја i biološke smrti, odnosno četvrtog stadiја, veoma je varijabilan. Na njega prvenstveno utječe izvođenje postupka kardiopulmonalne resuscitacije. Uspješna resuscitacija može dovesti do uspostave spontanog krvotoka, što se naziva prekinutom iznenadnom srčanom smrću ili iznenadnim srčanim zastoј (ISZ, *eng. sudden cardiac arrest, SCA*). U slučaju neuspjeha, dolazi do ireverzibilnog prestanka svih bioloških funkcija organizma, što se naziva biološkom smrću (Silka and Bar-Cohen, 2008).

Mellor et al. su proveli retrospektivno kohortno istraživanje kliničkih karakteristika i okolnosti ISS-a u Velikoj Britaniji, u periodu između 1994. i 2010. godine, u sklopu kojega su proučili 967 slučajeva ISS-a sa strukturno urednim srcem na obdukcijском nalazu. Čak 90% tih slučajeva nije imalo prisutnih simptoma u prodromalnoj fazi niti bilo kakav prepoznati rizični čimbenik za razvoj ISS-a (Mellor et al., 2014).



**Grafički prikaz 2.** Patogeneza iznenadne srčane smrti kroz četiri vremenski odijeljene faze. Modificirano prema Mann et al. (2015) Braunwald's Heart Disease, str. 882.

Tri su osnovna mehanizma iznenadne smrti u dječjoj dobi: aritmogeni, ne-aritmogeni srčani (vaskularne i cirkulacijske etiologije) i ne-srčani. Većina slučajeva je aritmogene geneze, s tipičnom kliničkom slikom naglog gubitka svijesti i pulsa u odsutnosti drugog stanja koje može dovesti do smrti, a kojemu može prethoditi prethodni nastup opetovanih epizoda palpitacija. Podležuća aritmija pritom može biti dokazana ili samo pretpostavljena. Ventrikularna fibrilacija,

iako identificirana kao najčešći uzrok iznenadne smrti u odrasloj dobi, kao inicijalni ritam identificirana je u samo 10-20% slučajeva ISS-a u dječjoj dobi, nasuprot preko 50% slučajeva ISS-a u odrasloj dobi. U djece puno češće bradikardija vodi prema ventrikularnoj fibrilaciji ili asistoli (Van Hare, 2016). Smatra se da je navedena diskrepancija prenaplaštena i dijelom uzrokovana činjenicom da su u istraživanjima uključena dojenčad sa SIDS-om (sindrom iznenadne dojenačke smrti, eng. *sudden infant death syndrome*, SIDS) kod kojih iznenadna smrt nije uzrokovana primarnom bolesti srca. Postmortalni obdukcijski nalaz strukturalno zdravog srca prvenstveno ukazuje na vjerojatnost aritmogene podloge iznenadne srčane smrti.

Cirkulacijska ili ne-aritmogena iznenadna srčana smrt označava nastup zatajenja cirkulacije s prisutnim organiziranim srčanim ritmom. Ona se dalje može podijeliti na onu uzrokovanu primarno srčanom patologijom, poput tamponade srca, ili kongestivnog srčanog zatajenja, te onu uzrokovanu primarno vaskularnim poremećajem, poput sistemne ili plućne tromboembolijske epizode ili rupture aneurizme uzlazne aorte. Ne-srčani uzroci iznenadne smrti veoma su raznoliki i uključuju traumu, respiratornu insuficijenciju ili neurološke poremećaje (Silka and Bar-Cohen, 2008).

## 2. KARDIOMIOPATIJE

Kardiomiopatije su heterogena skupina bolesti miokarda obilježena sistoličkom i/ili dijastoličkom disfunkcijom miokarda, odnosno prisutnošću primarnog električnog poremećaja. Obilježja kardiomiopatija često se preklapaju te ih je stoga teško klasificirati (Planinc, 2008). Strukturne i funkcionalne abnormalnosti ventrikularnog miokarda pritom se ne mogu objasniti bolestima koronarnih krvnih žila ili dugotrajnim hemodinamskim opterećenjima. Napretkom dijagnostike, prvenstveno molekularno-genetičkih metoda, spoznao se uzrok brojnih kardiomiopatija, prethodno definiranih kao idiopatskih.

2006. Godine Američko društvo za bolesti srca (eng. *American Heart Association*, AHA) dijeli kardiomiopatije na primarne i sekundarne. Primarnima naziva one u kojima patološki proces zahvaća isključivo ili predominantno miokard, dok sekundarnima naziva one u kojima je disfunkcija miokarda dio sistemnog poremećaja ili poznatog uzroka poput hipertenzije, bolesti zalistaka ili prirođenih srčanih grješaka. Problem ove klasifikacije je činjenica da mnogi od poremećaja, koji su klasificirani kao primarne kardiomiopatije, mogu imati značajne izvansrčane manifestacije.

Klasifikacija kardiomiopatija Europskog kardiološkog društva (eng. *European Society of Cardiology*, ESC) nastavlja se na ovu podjelu, i kardiomiopatije dijeli po specifičnim morfološkim ili funkcionalnim kriterijima, te ih potom dijeli na obiteljske (nasljedne) ili neobiteljske (nenasljedne) podgrupe, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti izvansrčane bolesti (Elliot et al., 2014).

Obiteljski oblik se odnosi na pojavu kardiomiopatije istoga fenotipa u više od jednog člana iste obitelji. Većina obiteljskih oblika kardiomiopatija monogeniski su nasljedni poremećaji. Monogeniski nasljedna kardiomiopatija može se pojaviti i sporadično, ukoliko se uzročna mutacija u pojedinca javi *de novo*, odnosno javlja se po prvi put u obitelji. Prema klasifikaciji ESC-a, pojedinci s *de novo* mutacijama također se svrstavaju u obiteljski oblik bolesti.

Neobiteljski oblici kardiomiopatija se klinički definiraju kao prisutnost kardiomiopatija u pojedinca bez prisutnosti drugih oboljelih članova obitelji. Ova skupina kardiomiopatija može se nadalje podijeliti u idiopatske, kojima se ne nalazi uzrok, te stečene u kojima je disfunkcija miokarda sekundarna komplikacija nekog drugog poremećaja, a ne intrinzična odlika bolesti (Elliot et al., 2008).

Kardiomiopatije su rijetke bolesti u pedijatrijskoj populaciji. Učestalost dilatacijskih kardiomiopatija u djece je desetak puta veća od one hipertrofičnih (36,5 prema 2,5 na 100.000 djece), dok su aritmogene i restriksijske izvanredno rijetke (Mardešić et al., 2003). Istraživanje epidemiologije kardiomiopatija u djece i adolescenata u Hrvatskoj, provedeno u razdoblju između 1988. i 1998. godine, pokazalo je incidenciju kardiomiopatija od 38.81 oboljelih na 10.000 pacijenata pregledanih u sklopu pedijatrijske poliklinike. Najčešća je bila dilatacijska kardiomiopatija (42.9%), potom hipertrofična (35.5%), restriksijska (4.8%) a nije pronađen niti jedan oboljeli od aritmogene kardiomiopatije (Malčić et al., 2002).

Istraživanje incidencije kardiomiopatija u djece u SAD-u, provedeno između 1996. i 1999. godine, kojim su se identificirali 467 slučajeva dječjih kardiomiopatija, pokazalo je incidenciju kardiomiopatija u dječjoj dobi od 1.13 na 100.000 djece. Incidencija je bila značajno viša u dojenčadi, mlađoj od jedne godine, nego u djece starije od godinu dana života. Također je dokazana statistički značajna razlika u incidenciji ovisno o spolu, rasi i etničkom porijeklu. Incidencija u dojenčadi puno je viša nego u djece starije od godinu dana života (Lipshultz et al., 2003).

Prognoza kardiomiopatija je varijabilna, te prvenstveno povezana s etiologijom. Stoga otkrivanje etiologije kardiomiopatije dobiva na važnosti, zajedno s prethodno spomenutim klasifikacijama. Nažalost, zbog ograničenih mogućnosti molekularno-genetičke dijagnostike, etiološka dijagnoza kardiomiopatija još uvijek često ostaje nepoznata. Stoga se u kliničkoj praksi i dalje upotrebljava tradicionalna klasifikacija kardiomiopatija SZO-a (Svjetska zdravstvena organizacija, eng. *World Health Organization*, WHO) prema kojoj se kardiomiopatije dijele prema makroskopskoj patološkoj slici te prevladavajućem hemodinamskom poremećaju na dilatacijske, hipertrofične, restriksijske te neklasificirane.

## **2.1. Dilatacijska kardiomiopatija**

### **2.1.1. Definicija i epidemiologija**

Dilatacijska kardiomiopatija (DKM, eng. *dilated cardiomyopathy*, DCM), prema definiciji ESC-a, bolest je srčanog mišića karakterizirana prisutnošću dilatacije i sistoličke disfunkcije (smanjenom kontraktilnosti, s ili bez dijastoličke disfunkcije) lijevog ventrikula u odsutnosti abnormalnih opterećenja (hipertenzija, bolest srčanih zalistaka) ili koronarne srčane bolesti koje bi mogle uzrokovati globalan sistolički poremećaj. Dilatacija i disfunkcija desnog ventrikula mogu biti prisutne, ali nisu presudne za dijagnozu (Elliot et al., 2008). Često, ali ne i uvijek, izraženi su simptomi kongestivnog zatajenja srca, pa se DKM još naziva i kongestivna kardiomiopatija.

DKM najčešći je oblik kardiomiopatije u djece i najčešći razlog za transplantaciju srca u dječjoj dobi. Prema jednom istraživanju, provedenom u SAD-u između 1990. i 2003. godine, godišnja incidencija DKM-a u djece mlađe od 18 godina iznosila je 0.57 oboljelih na 100.000 djece. Incidencija je bila viša u dječaka u odnosu na djevojčice (0.66 prema 0.47 na 100.000) (Towbin et al., 2006). Incidencija je niža nego u odraslih (5.5 oboljelih na 100.000 osoba-godina) i u podlozi leži veći spektar uzroka. U istraživanju epidemiologije kardiomiopatija u djece i adolescenata, provedenom u Hrvatskoj između 1988. i 1998. godine, DKM je utvrđena u 52 od ukupno identificiranih 121 djeteta s kardiomiopatijom (42,9%) te je potvrđena kao najčešća kardiomiopatija u djece (Malčić et al., 2002).

Etiološki spektar uzroka DKM-a u djece mnogo je širi nego u odrasle populacije. Za razliku od DKM-a u odraslih, u djece je ishemijska etiologija mnogo rjeđa. Smatra se da je čak do 50% slučajeva DKM-a u pedijatrijskoj populaciji nasljedne etiologije (najčešće autosomno dominantno nasljeđivanje) (Spicer and Ware, 2015).

### **2.1.2. Etiopatogeneza**

Iako etiologija DKM-a u dječjoj dobi najčešće ostaje neprepoznata, te se bolest klasificira kao idiopatska, smatra se kako je u podlozi 20% - 35% slučajeva idiopatskih DKM-a neprepoznat obiteljski oblik DKM-a. U obiteljskom tipu, najčešći način nasljeđivanja je autosomno dominantan (30% - 50%). X-vezano, autosomno recesivno i mitohondrijsko nasljeđivanje puno je rjeđe. Prepoznato je barem 35 gena čija mutacija može dovesti do razvoja DKM-a (Judge, 2009). To su geni čiji su produkti eksprimirani u miocitima, poput

proteina sarkomernog kontraktilnog kompleksa, proteina citoskeleta te proteina koji vežu sarkomerni kompleks za citoskelet. Najčešća od tih je mutacija gena AIC za lamin, povezana s bolešću provodnog sustava. (Planinc, 2008).

Osim nasljednog oblika, DKM u djece može se javiti nakon virusnog miokarditisa. Iako patogeneza razvoja varira od direktnog oštećenja miokarda virusom do oštećenja uzrokovano upalnim procesom uzrokovanim virusnom infekcijom, zajednički rezultat je oštećenje miokarda, povećanje klijetki te poremećaj primarno sistoličke funkcije, poput nasljednih oblika DKM-a (Spicer and Ware, 2015).

U prospektivnom kohortnom istraživanju, provedenom u SAD-u i Kanadi u periodu od 1990. do 2003. godine, proučeno je 1426 slučajeva DKM-a u populaciji djece i adolescenata. 66% slučajeva klasificirano je kao idiopatsko. Od poznatih uzroka, najčešći su bili miokarditis (46%) i neuromuskularni poremećaji (26%). Većina djece s neuromuskularnim poremećajima bolovala je od Duchennove ili Beckerove distrofije, koje su obje uzrokovane mutacijama u genu za distrofin. U obiteljskim slučajevima, najčešći je bio autosomno dominantan način nasljeđivanja (68%), a autosomno recesivno (24%) i X-vezano (2%) nasljeđivanje bili su puno rjeđi. (Towbin et al., 2006).

Karakteristične patološke promjene u DKM-u uključuju dilataciju najčešće svih četiri srčanih šupljina s najjače izraženom dilatacijom lijeve klijetke, povećanje mase lijeve klijetke s određenim stupnjem hipertrofije miokarda, hipertrofičnim izduženim kardiomiocitima s povećanim sadržajem DNK u jezgri i smanjenim brojem miofibrila te intersticijsku fibrozu (Planinc, 2008). Zalisci su strukturno normalni, ali remodelacija klijetki može dovesti do natezanja papilarnih mišića i dilatacije valvularnih prstenova te posljedične regurgitacije različita stupnja (funkcionalna regurgitacija).

Danas postoje tri glavne hipoteze patogeneze DKM-a. Prema prvoj, do razvoja DKM-a dolazi zbog perzistentne infekcije miokarda kardiotropnim virusima, najčešće Cocksackie B3 i adenovirusima. Prema drugoj, razvoj DKM-a je posljedica autoimunosnog oštećenja miokarda, a prema trećoj, genetički čimbenici su izravno odgovorni za bolest. Virusi mogu dovesti do oštećenja miokarda izravnim putem ili izazivanjem upale, a enterovirus-RNK dokazan je u miokardu 20-30% odraslih bolesnika s DKM-om (Planinc, 2008).

Jedan od rijetkih uzroka nasljednih oblika DKM-a u djecu jesu i mišićne distrofije. Duchenneova i Beckerova mišićna distrofija X-vezane su nasljedne bolesti kojima se pripisuje 5-10% nasljednih oblika DKM-a u pedijatrijskoj populaciji. Mehanizam razvoja DKM-a u tih bolesnika

je primarni defekt proteina koji vežu sarkomeru za citoskelet što dovodi do posljedične ozljede kardiomiocita. Osim s mišićnim distrofijama, DKM može biti uzročno povezana i s mitohondrijskim miopatijama te poremećajima metabolizma masnih kiselina (Spicer and Ware, 2015).

### **2.1.3. Klinička slika**

Iako je incidencija najviša u dojenčadi, bolest se može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini (Lipshultz et al., 2003). Najčešći klinički znakovi su oni kongestivnog srčanog zatajenja, iako su moguće palpitacije, sinkopa te pojava iznenadne srčane smrti. Često su prisutni respiratorni simptomi poput tahipneje, wheezinga, kašlja ili zaduhe pri naporu. Auskultacijski nalaz može uključivati tahikardiju, galopni ritam ili pojavu mitralne, ili rjeđe trikuspidne, insuficijencije. Ovisno o prisutnosti pridruženog sindroma u pozadini, mogu biti prisutni i hipoglikemija, acidoza, hipotonija, odnosno neurološki deficit (Spicer and Ware, 2015).

Prema istraživanju epidemiologije kardiomiopatija u djece i adolescenata u Hrvatskoj, provedenom u razdoblju između 1988. i 1998. godine, od ukupno 52 djece oboljele od DKM-a, 44.2% bilo je bez simptoma, 40.4% imalo je zaduhu pri uobičajenom tjelesnom naporu, a 15.4% imalo je teži stupanj zaduhe i svrstani su u NYHA (eng. *New York Heart Association*, NYHA) stupanj III ili IV. U dojenčadi su najčešće prisutni simptomi bili poteškoće pri hranjenju, abnormalno znojenje i slabije dobivanje na tjelesnoj masi. U starije djece, najčešće su bili prisutni šum na srcu te postupni gubitak sposobnosti za obavljanje tjelesnog napora. 36.5% bolesnika imalo je hepatomegaliju, 23.1% šum na srcu, 17.3% abnormalni nalaz EKG-a, a 5.8% splenomegaliju (Malčić et al., 2002).

Tipični simptomi koji se nalaze u odrasle populacije oboljelih od DKM-a, poput paroksizmalne noćne dispneje i ortopneje, rijetki su u djece. U starije djece, abdominalna bol, anoreksija, mučnina i povraćanje često su opaženi simptomi i smatra se da nastaju kao posljedica distenzije jetrene kapsule i/ili intestinalne venske kongestije (Feingold and Webber, 2014).

U fizikalnom statusu, tipičan je nalaz sinus tahikardije. Pojačano znojenje često se javlja u dojenčadi oboljele od DKM-a. Rast jugularnog venskog pulsa može biti prisutan, ali ga je teško odrediti u dojenčadi i male djece. Bljedilo i hladnoća ekstremiteta mogu biti prisutni te u tome slučaju prati ih slab periferni plus te produljeno kapilarno punjenje. Tahipneja u mirovanju i suprasternalne, interkostalne i subkostalne retrakcije često su prisutne, za razliku od kreptacija, koje se nalaze veoma rijetko, čak i uz prisutnost plućnog edema. Auskultatorno,

češći je nalaz wheezinga. Hepatomegalija je čest znak, kao i periorbitalni edem te ascites, koji su u djece puno češće od perifernih edema. (Feingold and Webber, 2014).

Iznenadna srčana smrt iznimno je rijetka u djece oboljele od DKM. Smatra se da ISS čini petinu mortaliteta u ovoj skupini, koji iznosi oko 16% u 10-godišnjem vremenskom razdoblju. Nije nađena povezanost između ISS-a i pojave aritmija u ovoj populaciji oboljelih (Wren, 2002).

#### **2.1.4. Dijagnoza**

Kliničko razlikovanje akutnog miokarditisa i akutne prezentacije kronične dilatacijske kardiomiopatije veoma je teško. Pri prezentaciji, mnoga djeca će u anamnezi imati prisutan podatak o trenutnoj ili prethodnoj virusnoj bolesti. No, virusna oboljenja u dječjoj dobi toliko su česta da je teško ustanoviti etiološku povezanost s nastupom akutnog srčanog zatajenja. Razlikovanje je bitno jer će se ona djeca s akutnim fulminantnim miokarditisom, uz pravilnu potporu, oporaviti gotovo u potpunosti, dok se djeca s dekompenziranim srčanim zatajenjem uzrokovanim DKM-a često neće oporaviti bez transplantacije srca (Feingold and Webber, 2014).

U EKG-u je moguć nalaz atrijske ili ventrikulske hipertrofije, nespecifične promjene T-valova te, povremeno, pojava atrijskih ili ventrikularnih aritmija. RTG srca i pluća može pokazati kardiomegaliju s naglašenim plućnim vaskularnim crtežom ili pleuralni izljev. Najvažnija neinvazivna dijagnostička metoda je ehokardiografija, pri kojoj je karakterističan nalaz povećanja lijeve klijetke sa smanjenim ventrikularnim kontraktilitetom i ponekad globularnom (remodeliranom) konturom lijeve klijetke (Feingold and Webber, 2014). U rijetkim slučajevima je moguća detekcija zahvaćanja desne klijetke patološkim procesom.

Endomiokardijalna biopsija može se sigurno izvesti u djece starije od godinu dana i treba biti uzeta u obzir prilikom diferenciranja akutnog miokarditisa od akutne prezentacije DKM-a (Pophal et al., 1999). Biopsijom uzeti uzorci iz desnog ventrikula mogu se analizirati standardnim bojanjem hemalaun-eozinom na prisutnost limfocitnog infiltrata, koji bi govorio u prilog virusnom miokarditisu, odnosno prisutnosti hipertrofije miocita i intersticijske fibroze, koji se uklapaju u patohistološku sliku DKM-a, te analizirati prema Dallas kriterijima (Malčić, 2002). Biopstat se također može metodom PCR-a analizirati na najčešće virusne uzročnike miokarditisa.

### **2.1.5. Liječenje**

Cilj liječenja je stabilizacija stanja i poboljšanje simptoma. Spontano poboljšanje i stabilizacija stanja mogući su u četvrtine pacijenata (Planinc, 2008). Osnovna metoda liječenja je potpora zastojne insuficijencije srca, poticanjem kontraktilnosti miokarda pozitivnim inotropnim sredstvima, smanjenjem preopterećenja (eng. *preload*) diureticima te smanjenjem zaopterećenja (eng. *afterload*) perifernim vazodilatatorima. Tijekom zbrinjavanja akutnih epizoda srčane dekompenzacije, često je potrebna endotrahealna intubacija s mehaničkom ventilacijom, primjena intravenskih vazoaktivnih lijekova te zbrinjavanje acidobazne ravnoteže i ravnoteže tjelesnih tekućina. Ako je prisutna anemija ili respiratorna infekcija, i njih je potrebno liječiti. Primjena kisika korisna je samo u pacijenata s dokazanom hipoksemijom.

Pozitivna inotropna sredstva koja se koriste u terapiji su digoksin, dopamin i dobutamin. Diuretici, ACE-inhibitori (ACE-i) i blokatori beta-adrenergičkih receptora čine klasični farmakološki trijas koji se koristi u liječenju DKM-a u djece. Diuretici dovode do smanjivanja simptoma, dok ACE-i dovode do produljenja preživljavanja ove djece. Blokatori beta-adrenergičkih receptora dovode do smanjenja simptoma, ali i do povećanja sistoličke ejekcijske frakcije lijeve klijetke. Karvedilol je beta-blokator koji, uz osnovno djelovanje, ima i specifično vazodilatacijsko djelovanje. Nekoliko studija je pokazalo da uvođenje karvedilola u terapiju djece s DKM-om dovodi do poboljšanja simptoma, smanjenja varijabilnosti srčane frekvencije, kao i sveukupne redukcije pojave aritmija (Ofiaz et al., 2013). Antikoagulantno liječenje, kombinirano s antiaritmicima, prvenstveno amiodaronom, često se koriste u pacijenata s niskim kontraktilitetom miokarda i učestalim simptomatskim aritmijama. Prisutnost intrakardijalnih ugrušaka dodatna je indikacija za uvođenje antioakulantnog liječenja.

## **2.2. Hipertrofična kardiomiopatija**

### **2.2.1. Definicija i epidemiologija**

Hipertrofična kardiomiopatija (HKM) je najčešći nasljedni poremećaj kardiovaskularnog sustava. Drugi je najčešći oblik kardiomiopatije u djece i adolescenata, nakon dilatativne kardiomiopatije, te je najčešći uzrok iznenadne smrti u mladih sportaša (Lipshultz et al., 2003; Maron et al., 2009).

Nova klasifikacija kardiomiopatija Europskog kardiološkog društva (eng. *European Society of Cardiology*, ESC) dijeli HKM na dva oblika: obiteljski i neobiteljski oblik (Elliot et al., 2008).

Etiologija HCM-a u pedijatrijskoj populaciji izrazito je heterogena, te uključuje prirodene metaboličke grješke, neuromuskularne poremećaje i malformacijske sindrome. No, većina naizgled idiopatskih oblika HCM-a u djetinjstvu uzrokovana je mutacijama u genima sarkomerno-strukturnog kompleksa kardiomiocita. Nasljeđuje se autosomno dominantno, što znači da djeca oboljelih osoba imaju 50% vjerojatnost oboljenja. Pacijenti s metaboličkim ili sindromskim HKM česte se prepoznaju tijekom dojenja ili ranog djetinjstva, dok se pacijenti s neuromuskularnim poremećajima češće dijagnosticirani u adolescenciji.

HKM je obilježena disproporcionalnom, najčešće asimetričnom, hipertrofijom miokarda lijeve klijetke koja nije praćena odgovarajućim povećanjem dimenzija lijeve klijetke, a kojoj se ne nalazi drugi uzrok hipertrofije (npr. arterijska hipertenzija ili aortna stenoza). Pripadnici jedne obitelji, koji imaju isti genotip, mogu imati različiti obrazac hipertrofije. U 2/3 oboljelih hipertrofijom jače je zahvaćen interventrikularni septum nego stražnja strana slobodnog zida lijeve klijetke, odnosno prisutna je asimetrična hipertrofija (raniji naziv bio je idiopatska hipertrofična subaortna stenoza), dok je u 20% oboljelih prisutna koncentrična hipertrofija lijeve klijetke koja je jednako izražena u području interventrikularnog septuma i stražnje stijenke. Hipertrofija desne klijetke prisutna je u oko 30% pacijenata (Šarić, 2008).

Ukoliko je u mirovanju, ili tijekom provokativnih testova, prisutna opstrukcija izgonskog dijela lijeve klijetke, upotrebljava se naziv opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija. Ukoliko se opstrukcija ne nalazi, riječ je o neopstruktivnoj hipertrofičnoj kardiomiopatiji. U sklopu bolesti moguće je i zahvaćanje mitralnog zalistka u vidu sistoličkog pomaka prema izgonskom dijelu (eng. *systolic anterior motion*, SAM) te pojave mitralne insuficijencije.

HKM je najčešći uzrok iznenadne srčane smrti u osoba mlađih od 30 godina u SAD-u. Točna prevalencija u dječjoj populaciji je nepoznata, a prevalencija u mlađoj odrasloj populaciji iznosi 1:500 (Maron et al., 1995). No, prevalencija HKM-a u pedijatrijskoj populaciji ostaje nepoznata. Bolest se može javiti u svakoj životnoj dobi, ali najčešće između trećega i petoga desetljeća života. Ne postoje epidemiološki podatci o učestalosti HKM u općoj populaciji Republike Hrvatske. Epidemiološko istraživanje provedeno na 4111 muškaraca i žena u dobi od 23 do 35 godina u Minneapolisu između 1987 i 1988 pokazala je prevalenciju HKM od 2 oboljela na 1000 mlađih odraslih osoba (Maron et al., 1995). Istraživanje epidemiologije kardiomiopatija u djece i adolescenata u Hrvatskoj, provedeno u razdoblju između 1988. i 1998. godine, kojim je obuhvaćen 121 slučaj kardiomiopatije u dječjoj dobi, otkrio je 52 djece s DKM-om, koja je time potvrđena kao najčešća kardiomiopatija dječje dobi. HKM je dijagnosticirana u 43 slučaja te s udjelom 35.5% čini drugu najčešću kardiomiopatiju dječje dobi (Malčić et al., 2002).

### 2.2.2. Etiopatogeneza

Hipertrofična kardiomiopatija je genetički i klinički izrazito heterogena bolest. U do 60% slučajeva HKM-a u adolescenata i odraslih, uzrokovana je jednom od više od 400 poznatih mutacija dvanaest gena koji kodiraju proteine citoskeleta, sarkomere ili imaju regulacijsku ulogu u kardiomiocitima. Najčešće je prisutna mutacija gena koji kodira teški lanac  $\beta$ -miozina (dugi krak komosoma 14q11) i gena koji kodira protein C koji veže miozin (kromosom 11) (Vrhovac et al., 2008). Pojedine mutacije povezane su s lakšim ili težim oblikom bolesti. Tako neke mutacije troponina T i teškog lanca  $\beta$ -miozina (Arg403Gln, Arg453Cys) uzrokuju ranu pojavu hipertrofije miokarda i češću pojavu iznenadne smrti, dok su neke mutacije teškog lanca  $\beta$ -miozina (Phe513Cys, Leu908Val, Gly256Glu) vrlo benigne u svom kliničkom toku (Šarić, 2008).

Mutacije se nasljeđuju autosomno dominantno s veoma varijabilnom penetracijom, a mnogi slučajevi predstavljaju *de novo* mutacije. Neki oboljeli mogu imati prisutne mutacije u više sarkomernih ili citoplazmatskih gena, te se u njih bolest može javiti ranije, odnosno klinička slika može biti teža s izraženijim simptomima. HKM se također može javiti i u sklopu sindroma, poput Noonanovog sindroma. U tih oboljelih moguća je prisutnost HKM već pri porodu te je bitno rano prepoznavanje izvansrčanih manifestacija sindroma za postavljanje dijagnoze. Hipertrofija lijevoga ventrikula moguća je i u bolestima nakupljanja glikogena, poput Pompeove bolesti. Dojenčad oboljela od te bolesti često ima prisutan šum na srcu, abnormalan nalaz EKG-a s naglašenim P-valovima, kratkim PR-intervalom te masivnim QRS kompleksima. U pojedinim slučajevima moguća je i pojava zatajenja srca (Spicer and Ware, 2015).

Osim u Pompeovoj bolesti, HKM je moguć i u drugim bolestima nakupljanja glikogena, poput one uzrokovane defektom u protein kinazi gamma-2 (PRKAG2), koja dovodi do razvoja kardiomiopatije uzrokovane nakupljanjem glikogena s Wolff-Parkinson-White sindromom, te Danonove bolesti uzrokovane defektom u lizosom-vezanom membranskom proteinu 2 (LAMP2).

Malo je poznato o signalnom putu koji u konačnici aktivira rast miocita. Smatra se da glavnu ulogu u prijenosu signala imaju ioni kalcija, odnosno da neravnoteža iona kalcija, uzrokovana poremećajem u protoku kalcija između kardiomiocita i okoline, aktivira signalne puteve koji u konačnici dovode do hipertrofije miokarda preko interakcije kalcija i proteina koji djeluju kao  $\text{Ca}^{2+}$  termostat, a većinom su prisutni u sarkoplazmatskoj mrežici (Malčić et al., 2001).

Makroskopski, HKM je karakterizirana izrazitim povećanjem srca s odgovarajućim porastom mase, čak do jednog kilograma, a povećanje je najizrazitije u lijevoj klijetki te interventrikularnom septumu, koji je najčešće neproporcionalno zadebljan u odnosu na slobodnu stjenku. S druge strane, mikroskopska slika HKM-a obilježena je poremećenom arhitekturom hipertrofičnih miofibrila s velikim hiperkromatskim jezgrama i povećanim brojem mitohondrija i ribosoma. Arhitekturu miokarda dodatno remeti prisutna intersticijska fibroza. Poremećaj arhitekture povezan je s nastankom električne nestabilnosti u promijenjenom miokardu, odnosno pojavom malignih ventrikularnih aritmija koje mogu dovesti do iznenadne srčane smrti (Malčić et al., 2001). Ne postoji korelacija između apsolutne debljine stjenke i stupnja dezorganizacije kardiomiocita. Morfološka ekspresija hipertrofijske kardiomiopatije ne mora biti potpuno izražena prije puberteta, kada se često opaža značajna progresija hipertrofije. Tijekom puberteta debljina interventrikularnog septuma može se povećati čak do dva i pol puta (Planinc, 2008).

Opstrukciju izgonskog dijela lijeve klijetke u mirovanju ima 25% bolesnika, a provokativnim testovima može se izazvati u dodatnih 20-30% (Šarić, 2008). Najvažniji patofiziološki mehanizam kojim se mogu objasniti simptomi je dijastolička disfunkcija, koja je prisutna u više od 80% bolesnika. Zbog izrazito poremećene relaksacije dolazi do smanjenja mitralnog protoka u fazi brzog punjenja i do kompenzacijskog punjenja u kasnoj dijastoli, omogućenog pojačanom sistolom atrijsa. Drugi dijastolički poremećaj je smanjena rastegljivost klijetke (eng. *compliance*). Zbog toga se u tih bolesnika, tijekom tjelesnog napora, javljaju simptomi plućnog zastoja. S druge strane, sistolički pomak prednjeg mitralnog kuspisa prema naprijed i posljedični kontakt s interventrikularnim septumom (eng. *systolic anterior motion*, SAM) može dovesti do opstrukcijskog gradijenta u izlaznom traktu lijeve klijetke. Pomak kuspisa može u konačnici dovesti do oštećenja mitralne valvule i pojave mitralne regurgitacije (Planinc, 2008).

### **2.2.3. Klinička slika**

Klinička slika oboljelih od hipertrofične kardiomiopatije veoma je varijabilna, od asimptomatskih slučajeva, do prezentacije pojavom iznenadne srčane smrti. Smatra se da je dio varijabilnosti kliničke slike uzrokovan razlikom u uzročnim mutacijama gena sarkomernog kompleksa. Bolest se može očitovati bilo kada, a prvi simptomi se obično pojavljuju u doba puberteta ili adolescencije. Iako je klinički tijek bolesti u djece i adolescenata blag, rizik smrti znatno je veći nego u odraslih i iznosi 4,8% na godinu (Šarić, 2008). S jedne strane, teži oblici HKM-a se mogu prezentirati u obliku zatajenja srca već u novorođenačkoj dobi. S druge strane, postoji dio populacije koja nosi nozogenu mutaciju, ali su asimptomatski s urednim

ehokardiografskim nalazom. Takvi pojedinci se obično identificiraju u sklopu obrade obitelji nakon slučaja manifestne hipertrofijske kardiomiopatije ili iznenadne srčane smrti u mlađoj životnoj dobi.

Većina oboljelih nema simptome, a bolest se otkriva na temelju slučajnog nalaza EKG-a ili prilikom sistematskog pregleda. Prvi znak bolesti u tih osoba može biti pojava iznenadne srčane smrti, bez prethodnih upozoravajućih simptoma. Pojava iznenadne srčane smrti povezana je s umjerenom fizičkom aktivnošću, ali se često javlja i uz intenzivnu tjelesnu aktivnost. U istraživanju uzroka iznenadne smrti u mladih profesionalnih sportaša, provedenom u SAD-u od 1980. do 2006. godine, 251 od ukupno 690 slučajeva iznenadne srčane smrti bio je uzrokovan hipertrofičnom kardiomiopatijom te je dokazano kako je hipertrofična kardiomiopatija najčešći uzrok iznenadne srčane smrti kod mladih atletičara (Maron et al., 2009). Pritom su ventrikularni poremećaji ritma identificirani kao najčešći uzrok smrti mladih sportaša s hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Smatra se da veći rizik iznenadne srčane smrti imaju pacijenti s teškim stupnjem hipertrofije miokarda (debljine miokarda > 30mm), sinkopama, značajnom opstrukcijom izgonskog dijela lijeve klijetke (gradijent tlaka > 30mmHg), ventrikularnim poremećajima ritma, pozitivnom obiteljskom anamnezom na iznenadnu smrt prije 40. godine života te pacijenti s neprimjerenim padom krvnog tlaka u tijeku tjelesnog napora (Šarić, 2008).

U istraživanju dugoročnog ishoda u djece s hipertrofičnom kardiomiopatijom, provedenom na uzorku od 112 slučajeva u vremenskom periodu od prosječno 6.5 godina, bolest je dijagnosticirana u prosjeku s 5 godina starosti. Najčešće prisutni znak bio je šum na srcu (96%), a najčešći prezentirajući simptomi bili su bol u prsima (30%), zaduha u naporu (21%), sinkopa (15%), palpitacije (20%) te srčano zatajenje stupnja NYHA III-IV (18%) (Ziółkowska, 2015). Dijagnoza HCM-a u dojenčadi najčešće se postavlja tijekom obrade srčanoga šuma ili kongestivnog srčanog zatajenja. Stariji bolesnici se češće otkrivaju na temelju prisutnih simptoma, uočenih abnormalnosti na EKG-u, prisutnog srčanog šuma ili obiteljskoga probira nakon manifestnog slučaja HCM-a u obitelji.

Svaku sinkopu nejasnog uzroka u djece treba shvatiti kao aritmogenu dok se ne isključe ventrikularni poremećaji srčanog ritma. Naime, čak 25% djece s hipertrofičnom kardiomiopatijom ima pridruženu disfunkciju autonomnog živčanog sustava te na tjelesni napor reagira neprimjerenom vazodilatacijom. Sinkopa tijekom i neposredno nakon napora u te djece može biti uzrokovana aritmijom, opstrukcijom izlaznog dijela lijeve klijetke ili paradoksalnim padom krvnog tlaka (Šarić, 2008).

Rizik iznenadne srčane smrti puno je veći u djece oboljele od HKM, ali je točna vrijednost relativnog rizika zasad nepoznata. U prospektivnom kohortnom istraživanju, provedenom u Torontu na skupini od 99 djece oboljele od HKM-a, nađen je godišnji rizik za razvoj ISS-a od 2.7% u oboljelih između 8 i 18 godina starosti. Kao rizični čimbenici, identificirane su prethodne epizode srčanoga zastoja i registrirani VT na ambulantnom EKG-u. Također je pronađena povezanost ISS-a s intenzivnom fizičkom aktivnosti, ali nije nađena povezanost s prethodnim epizodama sinkope (Yetman et al., 1998).

#### **2.2.4. Dijagnoza**

U dijagnostičkoj obradi potrebno je isključiti sve poznate uzroke sekundarne hipertrofije miokarda. Dijagnoza se zasniva na detekciji povećane debljine zida lijeve klijetke bilo kojom slikovnom imaging radiološkom metodom te procijeni njenog stupnja i distribucije. Molekularno-genetičke metode kojima se dokazuju nozogene mutacije pružaju konačan odgovor etiologije kardiomiopatija, ali su rutinski dostupne u malom broju laboratorija. Ehokardiografija, pogotovo dvodimenzionalna, predstavlja zlatni standard u dijagnostici te procjeni težine i raspodjele hipertrofične kardiomiopatije u djece. Dijagnostički značajnim smatra se nalaz debljine stijenke lijevog ventrikula veći za dvije standardne devijacije (SD) ili više od prosjeka za površinu tijela i dob (z-score  $>2$ , gdje se z-score definira kao broj standardnih devijacija od prosjeka populacije) (Elliot et al., 2014).

Osim postavljanja dijagnoze, ehokardiografija omogućuje i procjenu prostorne raspodjele hipertrofije, globalne sistoličke funkcije, dijastoličke funkcije, otkrivanje prisutnosti i mehanizma opstrukcije izlaznog trakta lijevog ventrikula te mjerenje dimenzije atrijske i valvularne morfologije i funkcije. Ključni je znak nalaz asimetrične hipertrofije septuma. U većine bolesnika omjer debljine septuma i posterobazalnog zida lijeve klijetke veći je od 1.5, što se smatra strogo specifičnim nalazom (Planinc, 2008). Ostala ehokardiografska obilježja HKM-a jesu normalan ili smanjen promjer lijeve klijetke te najčešće uredna sistolička uz poremećenu dijastoličku funkciju lijeve klijetke.

Elektrokardiogram pokazuje prisutnost abnormalnosti u 95% simptomatskih i oko 75% asimptomatskih bolesnika. Najčešće se nalaze znakovi hipertrofije lijeve klijetke uz depresiju ST-spojnice i promjene T-vala (u oko 50% bolesnika) s dubokim S-zupcima u  $V_1$ - $V_3$ . Te promjene su nespecifične i nemaju veliku dijagnostičku vrijednost. Rentgenogram prsnoga koša također nije od većeg dijagnostičkog značaja, ali u polovice bolesnika može se naći određeni stupanj kardiomegalije zbog proširenja lijevog atrija ili izbočenja lijeve konture srčane sjene zbog jake hipertrofije lijeve klijetke.

U slučaju obiteljskog oblika HKM-a, važno je otkriti potencijalne asimptomatske oboljele među bolesnikovim rođacima, pogotovo u prvom koljenu. Ako ne postoji mogućnost molekularno-genetičke dijagnostike, rođaci u dobi 12 – 18 godina trebaju se podvrgnuti kliničkom pregledu uz EKG i ehokardiografiju jednom godišnje, a oni stariji od 18 godina jednom u pet godina, s obzirom na mogućnost kasnijeg razvoja hipertrofije. U slučajevima kada se radi o težem obliku bolesti, ukoliko dijete sudjeluje u natjecateljskom kompetitivnom sportu ili su prisutni simptomi, u probir screening je potrebno uključiti i rođake mlađe od 12 godina (Planinc, 2008).

### **2.2.5. Liječenje**

Način liječenja prvenstveno ovisi o težini simptoma te prisutnosti, odnosno odsutnosti opstrukcije izlaznog trakta lijeve klijetke. Cilj liječenja je redukcija simptoma, poboljšanje kvalitete života te prevencija razvoja komplikacija. Ne postoji konsenzus ili opće prihvaćene smjernice liječenja HKM-a u pedijatrijskoj populaciji. Asimptomatskog, genotipski pozitivnog pacijenta, ne treba liječiti, već je dovoljno redovito praćenje.

U opstruktivnom obliku HKM-a, cilj liječenja je smanjiti stupanj opstrukcije empirijskom primjenom negativno inotropnih lijekova, prvenstveno blokatora beta-adrenergičkih receptora ili kardioselektivnih kalcijevih blokatora. Blokatori beta-adrenergičkih receptora obično su prvi izbor u liječenju bolesnika s opstrukcijom ili bez nje, koji imaju zaduhu u opterećenju ili nepodnošenje napora (Planinc, 2008). U pojedinaca s prisutnim značajnim tahiaritmijama, indicirana je primjena amiodarona i drugih antiaritmika treće skupine.

Ne postigne li se upjeh primjenom medikamentne terapije, indicirano je kirurško liječenje. Septalna miktomija zlatni je standard liječenja ukoliko je intrakavitarni gradijent tlaka  $\geq 50$  mmHg. Većina pacijenata pokazuje značajno smanjenje simptoma u periodu duljem od pet godina. No, redukcija gradijenta intrakavitarnog gradijenta tlaka ne korelira sa smanjenjem rizika iznenadne srčane smrti i sveukupnog mortaliteta. Rekonstrukcija ili zamjena mitralnog zalistka indicirana je u pacijenata s teškim simptomima i jakom mitralnom regurgitacijom uzrokovanom abnormalnostima mitralnog aparata (Planinc, 2008).

Alternativa kirurškome liječenju je transkateterska alkoholna ablacija septuma. Približno 2mL apsolutnog alkohola uštrca se u prvu septalnu granu lijeve silazne koronarne arterije uzrokujući tako infarkt miokarda s posljedičnim stanjenjem miokarda, smanjenjem SAM-a, opstrukcije izlaznog dijela lijeve klijetke i redukcijom mitralne regurgitacije. Uspjeh alkoholne ablacije usporediv je s kirurškom miktomijom, ali se znatno češće javljaju komplikacije u vidu potrebe

za ugradnjom trajnog pacemakera, pojave ponavljanih epizoda održanih ventrikularnih tahikardija te povišene stope mortaliteta (Sorajja et al., 2008).

Ugradnja ugradbenog kardioverterskog defibrilatora (eng. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) indicirana je u pacijenata visokorizičnih za nastup iznenadne srčane smrti, prvenstveno onih koji su preživjeli srčani arest ili imali dokumentirani napad održane ventrikularne tahikardije (VT), kao metoda sekundarne prevencije. ICD uređaj automatski detektira, prepoznaje i ispravlja bradi- i tahiaritmije (Planinc, 2008).

Kako je učestalost iznenadne srčane smrti u pacijenata s HKM-om veća pri velikom tjelesnom opterećenju, pacijentima je potrebno zabraniti bavljenje profesionalnim kompetitivnim sportom, a tjelesnu aktivnost individualno prilagoditi.

## **2.2.6. Prognoza**

U djece, HKM je heterogeni poremećaj čija prognoza prvenstveno ovisi o uzroku te dobi pacijenta. Pacijenti u kojih se bolest javi u prvoj godini života imaju najširi spektar uzroka i najlošiju prognozu. No, u djece s HKM-om koja prežive prvu godinu života, godišnja stopa mortaliteta iznosi 1% i ne razlikuje se od stope mortaliteta u odraslih s HKM-om (Colan et al., 2007).

U oko 50% bolesnika smrt je iznenadna i neočekivana. Javlja se u svim dobnim skupinama, a češće u adolescenata i mlađih odraslih osoba. Te osobe su često bez simptoma, a iznenadna srčana smrt se javlja najčešće za blažeg napora, mirovanja ili u snu (Planinc, 2008).

## **2.3. Restriksijska kardiomiopatija**

### **2.3.1. Definicija i epidemiologija**

Restriksijska kardiomiopatija (RKM, eng. *restricted cardiomyopathy*, RCM) je bolest srčanog mišića karakterizirana specifičnim obrascem punjenja ventrikula u kojem povišena krutost srčanog mišića uzrokuje preuranjeni porast tlaka u odnosu na porast volumena ventrikula. Karakterizirana je normalnim ili smanjenim volumenima obiju klijetki, uobičajeno povezanih s povećanim atrijima, te normalnom debljinom stijenke lijeve klijetke. Sistolička i dijastolička funkcija miokarda mogu biti očuvane ili smanjenih vrijednosti. Restriktivni poremećaj srčane dinamike može se javiti u kasnom stadiju DKM-a i HKM-a, ali se ti slučajevi

ne ubrajaju u RKM (Elliot et al., 2008). Smatra se najrjeđim oblikom kardiomiopatija u djece, s udjelom oko 5% u kardiomiopatijama dječje dobi (Lipshultz et al., 2003). Istraživanje epidemiologije kardiomiopatija u djece i adolescenata u Hrvatskoj pokazalo udio RKM-a od 4.8% (Malčić et al., 2002).

### **2.3.2. Etiopatogeneza**

Restriksijska kardiomiopatija može po svojoj etiologiji biti idiopatska, obiteljska, ili pak posljedica brojnih sistemnih poremećaja, poput amiloidoze, sarkoidoze, sklerodermije ili antraciklinske toksičnosti. Obiteljski oblici bolesti često se nasljeđuju autosomno dominantno, kada su uzrokovani mutacijom u genu za troponin I. Druge mutacije uključuju mutacije gena za dezmin, kada se javljaju i poremećaji provođenja, te autosomno recesivne oblike, poput hemokromatoze i glikogenoza, odnosno X-vezani oblik povezan s Addison-Fabryjevom bolesti.

Restriktivni poremećaj može biti i uzrokovan primarnom patologijom endokarda koja dovodi do narušavanja dijasolične funkcije. Ove poremećaje možemo podijeliti, ovisno o prisutnosti eozinofilije, na hipereozinofilne sindrome te endomiokardnu fibrozu, koju treba razlikovati od fibroelastoze endokarda, karakteriziranu zadebljanjem muralnog endokarda lijeve klijetke, uzrokovanim proliferacijom fibroznog i elastičnog tkiva (Elliot et al., 2008).

U ranim stadijima histološki nalaz gotovo je normalan, a u uznapredovaloj bolesti vidljiva je intersticijska fibroza te žarišno ili difuzno zadebljanje miokarda. Patohistološki nalaz kod sekundarnih RKM-a ovisi o osnovnoj tvari kojom su prožeti intersticij ili miociti. Zbog jake fibroze endomiokarda klijetke su izrazito rigidne, uslijed čega se udarni volumen može održati samo abnormalnim porastom tlaka punjenja, što dovodi do razvoja simptoma i znakova plućne i sustavne kongestije i malog efektivnog cirkulirajućeg volumena uz normalnu ili gotovo normalnu sistoličku funkciju (Planinc, 2008).

### **2.3.3. Klinička slika**

Bolest se često otkrije u djece u sklopu obrade srčanog šuma ili atipične sjene srca na rentgenogramu srca i pluća. Moguća je i prisutnost angine, palpitacija, sinkope ili simptoma zatajenja srca, poput perifernih edema, hepatomegalije, ascitesa, dispneje ili plućnog edema. U sklopu bolesti moguć je i brz razvoj plućne hipertenzije i plućne vaskularne bolesti, koju tipično prati naglašena plućna komponenta drugog srčanog tona (Kliegman et al., 2015).

Sinkope su najčešće uzrokovane ventrikularnim ili atrijskim aritmijama, koje se javljaju kao posljedica izrazito povećanih atrija, a zbog slabe popustljivosti stijenke klijetki, slabo se toleriraju (Feingold and Webber, 2014). Iznenadna srčana smrt nije rijetka i nerijetko može biti inicijalna prezentacija bolesti.

Mortalitet u ovoj skupini bolesnika izrazito je visok, i iznosi 50% u dvogodišnjem vremenskom razdoblju. Većinu smrtnih ishoda čine iznenadne smrti. Od čimbenika rizika, identificirani su pojava sinkopa, boli u prsima, ishemijskim promjenama registriranim na EKG-u te ženski spol (Wren, 2002).

#### **2.3.4. Dijagnoza**

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze RKM-a i razlikovanje od HKM-a i konstriktivnog perikarditisa je ehokardiografija. Nalaz tipičan za RKM su klijetke normalne veličine s očuvanom sistoličkom funkcijom te abnormalno povećanje atrija. U bolesnika s hipereozinofilnim sindromom moguć je nalaz lokaliziranih zadebljanja posterobazalne stijenke lijeve klijetke sa značajno smanjenom pokretljivošću stražnjeg listića mitralne valvule. Na EKG-u je moguć nalaz prominentnih P-valova, udruženih s normalnim QRS kompleksima te nespecifičnim promjenama ST-segmenta i T-valova. U pacijenata s razvijenom plućnom hipertenzijom moguć je nalaz desnostrane hipertrofije na EKG-u. Na RTG-u srca i pluća vidljivo je proširenje obaju atrija, obično bez dilatacije klijetke, a moguća je pojava plućne vaskularne kongestije te pleuralnog i perikardnog izljeva (Spicer and Ware, 2015). Većini bolesnika sa sumnjom na RKM treba učiniti kateterizaciju desnog i lijevog srca te što točnije izmjeriti tlakove punjenja. Biopsija endomiokarda desne klijetke indicirana je u bolesnika s teškom kliničkom slikom radi razjašnjenja dijagnoze. Uredan nalaz biopsije zahtjeva ponovno razmatranje dijagnoze konstriktivnog perikarditisa (Planinc, 2008).

U dijagnostičkoj obradi ključno je razlikovanje od konstriktivnog perikarditisa jer za potonji postoji mogućnost kirurškog liječenja. Razlikovanje je ponekad moguće pomoću nalaza ehokardiografije, gdje se analizira dijastolički protok kroz mitralno i trikuspidno ušće. Ponekad je u obradi potrebno učiniti i magnetsku rezonancu (MR, eng. *magnetic resonance imaging*, MRI) u kojoj je patognomonični znak konstriktivnog perikarditisa zadebljan i kalcificiran perikard (Planinc, 2008).

### **2.3.5. Liječenje**

Liječenje RKM-a je empirijsko i usmjereno na poboljšanje dijasoličke funkcije. Specifično liječenje moguće je kod nekih sekundarnih oblika bolesti. Upotreba diuretika indicirana je u pacijenata s plućnom venskom kongestijom ili plućnim edemom radi smanjenja povišenih tlakova punjenja, ali prekomjerno korištenje diuretika dovodi do razvoja hipovolemije i smanjenja srčanog minutnog volumena. Uloga blokatora beta-adrenergičkih receptora je dvojben. Smanjenje srčane frekvencije dovodi do produljenja vremena punjenja klijetki, ali zbog relativne ustaljenosti udarnog volumena, povećanje frekvencije je moguć mehanizam povišenja srčanog minutnog volumena (Feingold and Webber, 2014). Pacijenti s dramatičnim povećanjem atrijske sklonosti su pojavi atrijskih tahikardija i tromboembolija. U tih pacijenata indicirano je uvođenje antiaritmika te antikoagulantne i antiagregacijske terapije (Spicer and Ware, 2015). Razmjerno često se nalazi AV blok koji zahtijeva elektrostimulaciju.

Endomiokardna fibroza može se liječiti i kirurški, endokardiektomijom, rekonstrukcijom ili zamjenom mitralne/trikuspidalne valvule, s relativno dobrim rezultatima, ali s perioperativnim mortalitetom od 15-20% (Planinc, 2008). Transplantacija srca je liječenje izbora u mnogim kardiološkim centrima. Rezultati transplantacije izvrsni su u pacijenata bez plućne hipertenzije, plućne vaskularne bolesti ili teškog oblika zatajenja srca (Spicer and Ware, 2015).

### **2.3.6. Prognoza**

Djeca oboljela od RKM-a imaju lošu prognozu bez transplantacije srca. Istraživanje prirodnog tijeka RKM-a u dječjoj dobi pokazalo je vrijednosti jednogodišnjeg preživljenja od 80.5%, petogodišnjeg 39% i desetogodišnjeg 20%. Prosječno vrijeme preživljenja bez transplantacije iznosilo je 2.2 godine. Vrijeme preživljenja bilo je neovisno o inicijalno prisutnim simptomima bolesti (Russo and Webber, 2005). U dugogodišnjem praćenju značajan je rizik pojave iznenadne srčane smrti. Transplantacija srca jedini je način liječenja koji omogućuje poboljšanje dugoročnog ishoda za oboljele.

## **2.4. Aritmogeni kardiomiopatija desne klijetke**

### **2.4.1. Definicija i epidemiologija**

Aritmogeni kardiomiopatija desne klijetke (eng. *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, ARVC), ili aritmogeni displazija desne klijetke (eng. *arrhythmogenic right ventricle dysplasia*, ARVD), bolest je srčanog mišića karakterizirana globalnim ili regionalnim poremećajem funkcije desne klijetke, s ili bez zahvaćanja lijeve klijetke, te patohistološkim dokazom bolesti s ili bez prisutnosti elektrokardiografskih abnormalnosti. Za razliku od ranije navedenih kardiomiopatija, bolest je primarno definirana patohistološkim nalazom progresivne zamjene miokarda desne klijetke masnim i vezivnom tkivu u tzv. «trokutu displazije», kojega sačinjavaju ulazni i izlazni trakt desne klijetke te apeks (Elliot et al., 2008). ARVD je veoma rijetka bolest s procijenjenom prevalencijom od 1:5000 u općoj populaciji. Bolest je iznimno rijetka u Sjevernoj Americi, ali je jedan od najčešćih oblika u pojedinim dijelovima Europe, poput Veneto regije u Italiji (Spicer and Ware, 2015).

### **2.4.2. Etiopatogeneza**

ARVD je nasljedna bolest miokarda, uzrokovana mutacijama u genima za proteine dezmosoma, koji služe za međusobno povezivanje miocita. Najčešće pogođeni geni su gen za plakoglobin (JUP), dezmozoplakin (DSP), plakofilin-2 (PKP2) te dezmozogelin-2 (DSG2) (Mann et al., 2015). Smatra se da je do 90% slučajeva obiteljsko. Najčešći način nasljeđivanja je autosomno dominantan, s varijabilnom penetracijom. Slučajevi u regiji Veneto u Italiji pokazuju viši stupanj penetracije. Osim autosomno dominantnog, opisan je i autosomno recesivni oblik nasljeđivanja. AR oblik bolesti je lokaliziran na grčkom otoku Naxos, te je obilježen karakterističnim fenotipom palmoplantarne keratoze i kovrčave kose (Elliot et al., 2008).

Strukturne abnormalnosti miokarda desne klijetke, prisutne u ARVD-u, dovode do progresivne dilatacije i disfunkcije desne klijetke. Lijeva klijetka je rijetko zahvaćena, a septum je relativno pošteđen. Mehanizam gubitka miocita uključuje apoptozu, upalu, fibrozu i konačno infiltraciju masnog tkiva. Patološki promijenjen miokard dovodi do poremećaja u provođenju električnog impulsa, što rezultira pojavom ventrikularnih ekstrasistola, koje oboljeli osjeća kao palpitacije. Progresijom poremećaja provođenja, moguć je razvoj ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije, koje posljedično dovode do pojave sinkope ili iznenadne srčane smrti. Globalnim zahvaćanjem stijenke desne klijetke, bolest može dovesti do dilatacije desne klijetke i pojave

desnostranog srčanog zatajenja sa simptomima hepatomegalije i pojavom perifernih edema (Gear and Marcus, 2003).

### **2.4.3. Klinička slika**

Pacijenti s ARVD-om imaju varijabilnu prezentaciju bolesti, od asimptomatskih slučajeva, do biventrikulatnog zatajenja srca ili pojave iznenadne srčane smrti. Najčešće prisutan simptom su palpitacije uzrokovane ventrikularnim aritmijama. Ostali simptomi uključuju sinkopu, atipičnu bol u prsima, zaduhu te iznenadnu srčanu smrt. Progresijom bolesti i nastupom desnostranog srčanog zatajenja mogu se javiti dispneja i oticanje donjih ekstremiteta. Tjelovježba može inducirati ventrikularne aritmije i pojavu iznenadne srčane smrti, te je uočeno ranije pojavljivanje bolesti u profesionalnih sportaša (Gear and Marcus, 2003).

### **2.4.4. Dijagnoza**

Dijagnoza se postavlja na temelju prisutnosti ili odsutnosti kvantitativnih kriterija i abnormalnosti, koji su određeni prema Kriterijima radne skupine (eng. *Task Force Criteria*) iz 2010. godine. Dijagnostička obrada uključuje slikovne imaging metode, poput ehokardiografije, magnetske rezonance i kardioangiografije, kojima se utvrđuje postojanje globalne ili regionalne disfunkcije, odnosno postojanje strukturnih promjena miokarda desne klijetke. Invazivne dijagnostičke metode, poput kateterizacije srca, izvode se radi endomiokardijalne biopsije, kojom se otkriva tipična patohistološka slika. Analizom EKG-a, moguće je otkriti postojanje abnormalnosti depolarizacije ili repolarizacije, odnosno postojanje poremećaja provođenja. Holter EKG otkriva moguće aritmije, a obiteljska anamneza može otkriti slučajeve iznenadne srčane smrti u obitelji (Marcus et al., 2010).

Na EKG-u se tipično nalaze ventrikularne ekstrasistole konfiguracije bloka lijeve grane, zajedno s negativnim T-valovima u prekordijalnim odvodima  $V_1 - V_4$ . Ehokardiografski se nalazi dilatacija desne klijetke s abnormalnostima gibanja. Magnetskom rezonancom moguća je neinvazivna karakterizacija tkiva miokarda desne klijetke (Planinc, 2008).

### **2.4.5. Liječenje**

Osnovni cilj liječenja ARVD-a je supresija simptomatskih srčanih aritmija, poboljšanje kvalitete života te prevencija iznenadne srčane smrti. U prevenciji simptomatskih aritmija,

blokatori beta-adrenergičkih receptora smatraju se lijekom prvog izbora. Sotalol je pritom najučinkovitiji lijek u prevenciji ventrikularne tahikardije. Ukoliko se jave simptomi desnostranog srčanog zatajenja, potrebno je uvesti standardnu terapiju za srčano zatajenje. Ako je ventrikularna tahiaritmija refrakтерна na medikamentno liječenje, indicirano je radiofrekventno liječenje ablacijom aritmogenih točaka u miokardu desne klijetke. No, zbog nepravilnog rasporeda patoloških promjena, ograničene je učinkovitosti (Planinc, 2008).

Prevencija iznenadne srčane smrti ostvaruje se primarno implantacijom ugradbenog kardioverter-defibrilatora (ICD). Ugradnja ICD-a je indicirana za sekundarnu prevenciju iznenadne srčane smrti u osoba s prethodno preživjelim iznenadnim srčanim zastojem, te primarnu prevenciju u visokorizičnih pacijenata. ICD se također preferira u odnosu na farmakološku terapiju zbog progresivne prirode bolesti i loše prognoze, pogotovo u pacijenata s loše toleriranim ventrikularnim tahikardijama koje dovode do sinkope ili iznenadne srčane smrti (Olgin and Zipes, 2015).

#### **2.4.6. Prognoza**

O prirodnome tijeku i prognozi ARVD-a ne zna se još mnogo. Dalal et al. su proveli kohortno istraživanje prirodnoga tijeka i ishoda ARVD-a, u koje su uključili 100 pacijenata s potvrđenom dijagnozom. Istraživanje je pokazalo kako je progresija bolesti do desnostranog srčanog zatajenja rijetka pojava, te se javlja u manje od 10 % slučajeva. U svega jednom slučaju bilo je prisutno biventrikularno srčano zatajenje. Istraživanjem je također dokazano kako su dijagnoza i posljedična terapija povezane s izvrsnom stopom dugoročnog preživljavanja. Od 69 slučajeva, u kojih je dijagnoza postavljena zaživotno, bila su prisutna samo dva slučaja ISS-a, a nijedan od njih nije imao ugrađen ICD uređaj. Konačno, istraživanje je pokazalo da očekivan životni vijek u ovih bolesnika iznosi približno 60 godina (Dalal et al., 2005).

Hulot et al. su u svom retrospektivnom istraživanju prirodnog tijeka ARVD-a tijekom 23 godine, u koje je uključeno 130 pacijenata, identificirali srčano zatajenje i ISS kao glavne komponente mortaliteta u ovih bolesnika. Srčano zatajenje se pritom javlja dvaput češće nego ISS. Autori su kao dugoročne rizične čimbenike kardiovaskularne smrti identificirali epizode ventrikularne tahikardije, prisutnost kliničkih znakova desnostranog srčanog zatajenja i disfunkciju lijevog ventrikula. Pritom istovremena prisutnost više čimbenika označava veći rizik nastupa kardiovaskularne smrti (Hulot et al., 2004).

### 3. PRIROĐENE SRČANE GRJEŠKE

Prirođene srčane grješke (PSG, eng. *congenital heart disease*, CHD) su strukturne abnormalnosti građe srca i/ili velikih krvnih žila koje imaju utjecaj na funkciju kardiovaskularnog sustava. Smatraju se najčešćim prirođenim poremećajima i javljaju se u oko 0,8-1% živorođene djece (Planinc, 2008). Unatoč poboljšanju preživljenja oboljelih, PSG se smatraju jednim od najvažnijih uzroka smrti u dječjoj dobi.

Hemodinamski, prirođene srčane grješke mogu se podijeliti na dvije velike skupine: grješke bez komunikacije između sistemnog i plućnog optoka (grješke bez pretoka) i grješke s patološkim spojem između sistemnog i plućnog optoka (grješke s pretokom). Druga skupina se nadalje može podijeliti na grješke s arterio-venskim (lijevo-desnim) pretokom, grješke s vensko-arterijskim (desno-lijevim) pretokom te grješke s dvosmjernim pretokom (Marinović i Malčić, 2003).

Djeca s PSG-om, bilo korigiranom ili nekorigiranom, nalaze se pod povećanim rizikom za razvoj iznenadne srčane smrti. U prospektivnom kohortnom istraživanju, provedenom u SAD-u između 1958. i 1996. godine na 3.589 pacijenata operiranih zbog PSG-a, dobivena incidencija iznenadne srčane smrti iznosila je 0.9/1,000 osoba-godina. Kako incidencija iznenadne srčane smrti u općoj populaciji iznosi oko 1/100,000 osoba-godina, time relativni rizik za iznenadnu srčanu smrt u ovoj populaciji iznosi 25-100 (Silka et al., 1998).

Prema tome istraživanju, najveći rizik razvoja ISS-a imaju djeca oboljela od opstruktivnih grješaka lijevog srca, poput aortne stenoze i koarktacije aorte, te cijanotičnih srčanih grješaka, prvenstveno desnostrane transpozicije velikih krvnih žila te tetralogije Fallot. Relativni rizik u tih pacijenata čak je 50 do 200 puta veći u odnosu na opću populaciju te dobi (Silka et al., 1998). Istraživanje slučajeva i kontrola, u koje je uključen 171 slučaj iznenadne aritmogene smrti osoba s PSG-om, kao rizične čimbenike za razvoj ISS-a u ovoj skupini bolesnika identificira prethodne epizode supraventrikularne tahiaritmije, umjerenu do težu disfunkciju ventrikula, produljen QRS kompleks na EKG-u te disperziju QT intervala (Koyak et al., 2012).

Iznenadna srčana smrt u ovoj populaciji može nastati kao posljedica nekoliko mehanizama, koji uključuju aritmije, tromboembolije ili zatajenje cirkulacije. Rizik iznenadne srčane smrti raste s dobi djeteta te s vremenom proteklom od korekcije PSG (Gajewski and Saul, 2010). Iako se ISS u ovoj skupini oboljelih najčešće klasificira kao aritmogena po mehanizmu nastanka, samo mali udio pacijenata ima u medicinskoj dokumentaciji prethodno zabilježene aritmične epizode (Wren, 2002).

Strah od iznenadne srčane smrti u populacije djece oboljelih od PSG često je dovodio do preporuke ograničenja fizičke aktivnosti i bavljenja kompetitivnim sportom. No, iznenadna srčana smrt u djece oboljele od PSG-a rijetko se javlja uslijed ili nakon fizičke aktivnosti. Štoviše, smatra se kako dobrobit bavljenja sportom nadmašuje nizak rizik iznenadne srčane smrti (Jortveit et al., 2016).

### **3.1. Aortna stenoza**

Povijesno se iznenadna srčana smrt najviše povezivala s aortnom stenozom (AS, eng. *aortic stenosis*, AS). Mortalitet u ovoj populaciji djece iznosio je čak do 5%, ali je danas smrtni ishod puno rjeđi. Aortna stenoza predstavlja 3-6% svih slučajeva PSG-a i uzrok je 1-3% svih slučajeva iznenadnog srčanoga zastoja u dječjoj populaciji (Baker-Smith and Vashist, 2012). AS se dijeli na tri osnovna tipa: supravalvularnu, koja je najrjeđa i često povezana s Williamsovim sindromom, subvalvularnu ili subaortalnu te valvularnu, koja je ujedno i najčešći oblik. Patoanatomski supstrat čini zadebljanje polumjesečastih listića aortnog zalistka sa spajanjem komisura, koje dovodi do opstrukcije protoka krvi i posljedičnog rasta sistoličkog tlaka lijeve klijetke. Kao rezultat, javlja se kompenzatorna hipertrofija miokarda lijeve klijetke, praćena konačnim rastom teledijastoličkog tlaka lijeve klijetke. U kliničkog slici prevladavaju znakovi ljevostranog srčanog zatajenja, praćeni znakovima smanjenog sistemnog protoka krvi. Dijagnoza se najčešće postavlja kliničkim pregledom, u kojem je upadljiv nalaz sistoličkog šuma nad prekordijem, a potvrđuje se nalazom EKG-a, ehokardiografijom i srčanom kateterizacijom (Bernstein, 2015).

Bolest se može javiti tijekom dojenjaštva, a djeca, u koje se bolest prezentira u prvoj godini život, češće imaju teži oblik bolesti koji zahtjeva ranu intervenciju unutar prvog mjeseca života. Ukoliko se bolest javi nakon prvog mjeseca, ona je uobičajeno blažeg toka, a djeca uobičajeno zahtjevaju liječenje tek nakon 10. godine života (Smith and Vashist, 2012).

Balonska valvuloplastika indicirana je za svu djecu s umjerenom do teškom AS s ciljem sprječavanja progresivne disfunkcije lijevog srca i smanjenja rizika sinkope i ISS-a. Graničnom vrijednosti za intervenciju smatra se sistolički gradijent tlaka nad aortnim ušćem iznad 60-80 mmHg pri mirovanju, u slučaju prisutnosti normalnog srčanog minutnog volumena, odnosno pri nižim vrijednostima u slučaju pojave simptoma ili promjena na EKG-u. Tako se pri progresivnim subaortalnim lezijama pristupa liječenju već pri gradijentu tlaka od 40-50 mmHg ili pri prisutnim simptomima insuficijencije aortnog ušća (Bernstein, 2015).

Među djecom s kongenitalnom AS, najveći rizik za razvoj iznenadne srčane smrti imaju djeca sa simptomatskom umjerenom do teškom stenozom. Ti simptomi uključuju epizode sinkope, bol u prsima i zaduhu pri naporu. Smatra se da je osnovni mehanizam nastanka ISS-a u toj skupini pacijenata kompromitiran koronarni krvotok uslijed teške opstrukcije aortnog ušća. Kompromitiran krvotok dovodi do razvoja ishemije miokarda, što je rizični čimbenik za razvoj ventrikularnih aritmija (Smith and Vashist, 2012). U skupini pacijenata s asimptomatskom AS-om, stres testom se može odrediti težina bolesti i procijeniti potreba za intervencijom. Naime, pojedinci u kojih se simptomi javljaju samo pri naporu, također se nalaze pod povećanim rizikom za razvoj ISS-a.

### **3.2. Tetralogija Fallot**

Tetralogija Fallot (eng. *tetralogy of Fallot*, ToF) je najčešća PSG s desno-lijevim pretokom u populaciji djece poslije dojenačke dobi. Čini 10% svih grešaka i spada u skupinu konotrunkalnih lezija. Osnovni poremećaj je prednji pomak infundibularnog septuma, koji dijeli izlazni trakt lijeve i desne klijetke, prema naprijed. Posljedica toga pomaka je razvoj ventrikularnog septalnog defekta (VSD), pulmonalne stenozе, dekstopozicije aorte, koja se nalazi nad interventrikularnim septumom i time prima krv iz obiju klijetki, te kompenzatorne hipertrofije desnog ventrikula. Stenoza izlaza iz desnog ventrikula, koja se smatra i inicijalnim poremećajem, može biti infundibularna, valvularna ili kombinirana. U 20% pacijenata uzlazna aorta zaobilazi traheju s desne strane, prelazi preko desnog bronha, a luk i silazni dio aorte se spuštaju s desne strane kralješnice. Ukoliko je praćena defektom atrijskog septuma, naziva se i pentalogija Fallot (Marinović i Malčić, 2003).

Hemodinamski, ToF determinira gradijent tlaka kroz stenotično pulmonalno ušće, koji dovodi do posljedičnog porasta tlaka u desnoj klijetki i razvoja desno-lijevog pretoka. Zbog desno-lijevog pretoka nastaje znatno smanjenje saturacije sistemne krvi kisikom, koje dovodi do smanjene oksigenacije tkiva. Pulmonalna stenoza, s druge strane, onemogućava porast protoka krvi kroz plućnu cirkulaciju tijekom napora, što se klinički očituje pojavom zaduhe u naporu.

Stupanj opstrukcije izlaznog trakta desne klijetke određuje vrijeme pojave simptoma, težinu cijanoze i stupanj hipertrofije desnog ventrikula. U slučaju blage do umjerene stenozе, s prisutnim uravnoteženim pretokom kroz VSD, pacijent ne mora biti klinički uočljivo cijanotičan, i tada se stanje naziva acijanotičkom ili «ružičastom» tetralogijom Fallot (Bernstein, 2015). Cijanoza se javlja porastom tlaka u desnoj klijetki iznad tlaka u lijevoj klijetki, čime pretok postaje dominantno desno-lijevi.

ToF karakterizira pojava anoksičnih kriza, koje su obilježene hiperpnejom i pojačanjem dispneje i cijanoze, pri čemu dojenče može izgubiti svijest, a katkad se javljaju i cerebralne konvulzije. Smatra se da su uzrokovane jakom kontrakcijom izlaznog dijela desne klijetke, koja dovodi do gotovo potpuno opstrukcije prolaza krvi u pluća, razvoja posljedične sistemne hipoksemije i metaboličke acidoze. Kriza traje od nekoliko minuta do nekoliko sati, a praćena je karakterističnim smanjenjem intenziteta sistoličkog šuma (Marinović i Malčić, 2003).

Tetralogija se klasično korigira zatvaranjem VSD-a i korekcijom opstrukcije izlaznog trakta desne klijetke valvulotomijom pulmonalnog ušća ili pak drugom kiruškom metodom operacije izlaznog trakta desne klijetke (transanularna zakrpa, plastika trunkusa plućne arterije, umetanje provodnika). Često se u ranoj životnoj dobi izvodi palijativni zahvat, koji uključuje formiranje Blalock-Taussig shunta između supklavijalne i pulmonalne arterije s ciljem povećanja protoka krvi kroz plućni krvotok i smanjenja cijanoze. Funkcionalnu anastomozu prati pojava kontinuiranog šuma nad plućnim poljima. Rastom djeteta raste i potreban plućni protok krvi te shunt postaje insuficijentan. Palijativna operacija danas je indicirana samo u pacijenata s prisutnim komorbiditetima, poput velikih kongenitalnih anomalija ili pak u prematurusa, u kojih je rizik klasične operacije velik (Bernstein, 2015).

Nakon uspješne operacije, pacijenti načešće nemaju rezidualnih simptoma i mogu voditi normalan život. Eventualna ijatrogena insuficijencija pulmonalnog ušća, kao dugoročna komplikacija valvulotomije pulmonalnog ušća, dobro se tolerira u periodu adolescencije, ali se kasnije može razviti dilatacija desnog ventrikula. Takve pacijente se prati cijeloga života s redovnim ehokardiografskim ili MR pregledima (Bernstein, 2015). Kao posljedica dilatacije desne klijetke, moguć je razvitak ventrikularne tahikardije, a kao rizični faktor identificiran je produljen QRS kompleks iznad 180ms. U slučaju pojave monomorfne VT, indicirano je elektrofiziološko ispitivanje praćeno kiruškom ablacijom aritmogenih fokusa (McRae, 2015).

Iznenadna srčana smrt smatra se najtežom kasnom komplikacijom operacije korekcije tetralogije Fallot i najčešćim uzrokom smrti u ovoj skupini bolesnika. Ujedno je i najteža za predvidjeti, te se najčešće javlja više godina nakon operacije. Prospektivno kohortno istraživanje, provedeno na 658 pacijenata s korigiranom tetralogijom Fallot u Njemačkoj, u vremenskom periodu od 25 godina, pokazalo je povećan rizik ISS-a nakon više od 10 godina od operacije. Godišnji rizik iznosio je 0.20% te je rastao s vremenskim odmakom. Kao faktori rizika identificirani su preoperativno viši NYHA razred te izostanak prethodne palijativne operacije (Nollert et al., 2003).

Smatra se da je ISS u ove skupine bolesnika uzrokovana postoperativnom hipertrofijom ili dilatacijom desnog ventrikula, koja je uzrokovana stenozom ili insuficijencijom pulmonalnog ušća. Kirurško očuvanje ili restauracija pulmonalnog ušća predloženi su kao metoda smanjenja rizika ISS-a, ali učinkovitost navedenih postupaka još uvijek nije dokazana (Wren, 2002).

### **3.3. Transpozicija velikih krvnih žila**

Transpozicija velikih krvnih žila najčešća je cijanotična PSG u novorođenačkoj populaciji (8-10%), a primjer je greške s dvosmjernim pretokom. Čini oko 5% svih PSG i češće se javlja u dječaka, kao i u djece majki dijabetičarki, a prati je iznimno visoka smrtnost u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi. Nastaje zbog poremećaja konotrunkalnog razvoja između petog i sedmog tjedna embrionalnog razvoja, a hemodinamski je obilježena ventrikularno-arterijskom diskordancijom, gdje velike arterije izlaze iz neodgovaraćeg ventrikula, a sistemni i plućni krvotok funkcioniraju kao dva paralelna krvotoka. Bez dodatnih spojeva između dvaju krvotoka, život poslije rođenja ne bi bio moguć (Marinović i Malčić, 2003). U normalnim odnosima, aorta se nalazi straga i desno u odnosu na pulmonalnu arteriju. U D-transpoziciji velikih krvnih žila (eng. *d-transposition of the great arteries*, d-TGA), aorta se nalazi ispred i desno u odnosu na pulmonalnu arteriju.

U ranom novorođenačkom razdoblju, komunikaciju omogućuju otvoreni foramen ovale i ductus arteriosus. U približno 50% slučajeva, nalazi se i pridružen VSD. Ukoliko je interventrikularni septum intaktan, što se naziva i jednostavnim ili izoliranim TGA-om, prvih dana života se javlja teška hipoksemija praćena cijanozom i tahipnejom. To je hitno stanje i zahtjeva brz terapijski odgovor (Bernstein, 2015).

Današnji zlatni standard terapije d-TGA je arterijska «switch» operacija transpozicije velikih arterija po Jatenu, gdje se već u prvom ili drugom tjednu života uspjeva postići anatomska korekcija greške. Operacija se sastoji od transekcije i križnog unakrsnog spajanja aorte i pulmonalne arterije s premještanjem koronarnih arterija. Ranije se transpozicija rješavala nekim oblikom atrijske «switch» operacije po Mustardu ili Senningu. One su pružale izvrsno neposredno preživljavanje (oko 90%), ali su dugoročno bile praćene značajnim morbiditetom (Bernstein, 2015). Takve operacije predstavljaju tzv. fiziološku korekciju transpozicije velikih krvnih žila.

U tih pacijenata, česta je bila pojava aritmija, kako bradi-, tako i tahiaritmija. Tahiaritmije su povezane s pojavom iznenadne srčane smrti u tih bolesnika, koja prema Silka et al. se javlja u čak 4.9 na 1000 oboljelih u godinu dana (Silka et al., 1998). Kao rizični čimbenici za nastup

ISS-a u ovih bolesnika, identificirani su pojava atrijske fibrilacije, zatajenja desne klijetke, prisutnost simptoma srčanog zatajenja ili aritmija, poput palpitacije ili sinkope. ISS u ovih bolesnika po mehanizmu je aritmogena, te polimorfna VT/VF čini posljednji ritam u većini slučajeva. Smatra se kako bi dokaz inducibilne polimorfne VT u elektrofiziološkim ispitivanjima mogao poslužiti za stratifikaciju rizika ISS-a u ovih bolesnika (Kammeraad et al., 2004).

## 4. PRIMARNE ARITMIJE

Širok raspon relativno rijetkih poremećaja, koji su obuhvaćeni nazivom primarne aritmije, mogu uzrokovati ISS u dječjoj dobi (Tablica 3). Iako postoje slučajevi gdje je iznenadna srčana smrt prvi simptom navedenih poremećaja, često rekurentne epizode sinkope prethode malignijih simptomima. Većina ovih poremećaja daju abnormalan nalaz EKG-a, pa je minimalna obrada, s analizom EKG-a i detaljnom osobnom anamnezom, dovoljna za postavljanje dijagnoze i prevenciju iznenadne srčane smrti (Gajewski and Saul, 2010).

**Tablica 3.** Primarne aritmije povezane s iznenadnom srčanom smrću.  
Modificirano prema Gajewski and Saul (2010) Sudden cardiac death in the young.

| Primarne aritmije i iznenadna srčana smrt               |                               |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Sindrom dugog QT-intervalu                              | Andersen-Tawil sindrom        |
|                                                         |                               |
| Sindrom kratkog QT-intervalu                            | Brugada sindrom               |
|                                                         |                               |
| Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija | Wolff-Parkinson-White sindrom |
|                                                         |                               |
| Prirođeni potpuni srčani blok                           |                               |

### 4.1. Sindrom dugog QT intervalu

#### 4.1.1. Definicija i epidemiologija

Sindrom dugog QT intervalu (eng. *long QT syndrome*, LQTS) je genetska srčana kanalopatija, koja uzrokuje poremećaj ventrikularne repolarizacije. Sindrom je obilježen produljenim QT intervalom u EKG-u, abnormalnostima T-vala, ventrikularnim tahikardijama tipa *torsades de pointes* (TdP), sinkopama i povećanim rizikom od iznenadne smrti. Bolest ima varijabilnu kliničku prezentaciju i nepotpunu penetraciju, a prva manifestacija bolesti mogu biti epizode sinkope koje rezultiraju srčanim zastojem i iznenadnom srčanom smrću (Dembić et al., 2012).

#### **4.1.2. Etiopatogeneza**

LQTS se danas dijeli na prirođeni i stečeni oblik. Prethodna podjela dijelila je prirođeni LQTS na ukupno četiri tipa, od kojih je najučestaliji bio Romano-Ward sindrom, uz prevalenciju od 1:1250 u općoj populaciji i autosomno dominantan način nasljeđivanja. Drugi najučestaliji oblik prirođenog LQTS-a bio je Jervell-Lange Nielsen sindrom, s autosomno-recesivnim nasljeđivanjem i prirođenom senzineuronalnom gluhoćom. Navedena podjela danas više nije u upotrebi. Kod stečenih oblika, produljeni QT interval pojavljuje se u određenim okolnostima, kao što su korištenje specifičnih lijekova, hipokalemija, hipomagnezija i strukturne bolesti srca (Van Hare, 2015).

U preko 75% slučajeva, bolest je uzrokovana mutacijom jednog od tri glavna gena odgovorna za nastanak LQTS-a. To su gen KCNQ1 (LQT1) za kalijski kanal, gen KCNH2 (LQT2), koji također kodira kalijski kanal, i gen SCN5A (LQT3) za natrijski kanal. Utvrđena je povezanost između genotipa i kliničkog fenotipa. Tako se primjerice, u LQT1 tipu, uzrokovanom mutacijom na kromosomu 11p15.5, simptomi javljaju uslijed fizičke aktivnosti. S druge strane, u LQT3 tipu, uzrokovanom mutacijom na kromosomu 3p24-21, simptomi javljaju tijekom sna (Van Hare, 2015).

Mutacije mogu uzrokovati gubitak funkcije ili povećanu funkciju proteinskih produkata navedenih gena. U 5-10% oboljelih mogu se naći više mutacija gena odgovornih za LQTS. Bolest se u tih pacijenata karakteristično javlja u mlađoj životnoj dobi s težom kliničkom slikom (Tester and Ackerman, 2015).

#### **4.1.3. Klinička slika**

Klinička manifestacija LQTS-a u djece najčešće je obilježena pojavom epizoda sinkope uzrokovanih fizičkom aktivnošću, strahom ili naglim uzbuđenjem. Ponekad se epizode mogu javljati i u snu (LQT3). Ostali slučajevi mogu se prezentirati konvulzijom, presinkopom ili palpitacijama. Približno 10% slučajeva prezentira se srčanim arestom (Van Hare, 2015). Ostali simptomi uključuju neobjašnjivu bradikardiju, pogotovo u dojenčeta, te pojavu depresivnih simptoma.

#### 4.1.4. Dijagnoza

Schwartz et al. su preložili sjedinjavanje kliničkih i EKG nalaza u jedinstvene dijagnostičke kriterije za LQTS (Tablica 4) temeljene na vjerojatnosti. Maksimalna vrijednost je 9, a vrijednost iznad 3 označava visoku vjerojatnost LQTS-a (Schwartz et al., 1993). U dijagnostičkoj obradi bitan je nalaz 12-kanalnog površinskog EKG-a. QTc, odnosno QT interval korigiran prema srčanoj frekvenciji, neprocjenjiv je u dijagnostici i prognozi obiteljskog LQTS-a. Uobičajeno se računa prema Bazettovoj formuli:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Vrijednost QTc-a iznad 0.47ms visoko je indikativna, a vrijednost iznad 0.44ms sugestivna za LQTS (Van Hare, 2015).

Noradrenalinski QT stres test je učinkovito dijagnostičko sredstvo za otkrivanje prikrivenog LQTS-a. Postoji više protokola, a najkorisniji su u otkrivanju LQT1 podtipa. U LQT2 i LQT3 podtipu bolesti postoji specifičan odgovor, što čini ovo ispitivanje standardnim u dijagnostici LQTS-a. Genotipiziranjem moguće je ustvrditi genski poremećaj u više od 80% slučajeva, ali ono nije korisno u isključivanju bolesti u asimptomatskih pojedinaca (Van Hare, 2015).

**Tablica 4.** Dijagnostički kriteriji za sindrom dugog QT intervala. Modificirano prema Schwartz et al. (1993) Diagnostic criteria for the Long QT Syndrome: An Update.

|                     |                                                                                        | Bodovi |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| EKG nalaz           | QTc (prema Bazettovoj formuli)                                                         |        |
|                     | ≥ 480ms                                                                                | 3      |
|                     | 460 - 480ms                                                                            | 2      |
|                     | 450ms                                                                                  | 1      |
|                     | <i>Torsade de pointes</i>                                                              | 2      |
|                     | T-val alternans                                                                        | 1      |
|                     | Zasječen T-val u tri odvoda                                                            | 1      |
|                     | Bradikardija za dob                                                                    | 0.5    |
| Osobna anamneza     | Sinkopa                                                                                |        |
|                     | Sa stresom                                                                             | 2      |
|                     | Bez stresa                                                                             | 1      |
| Obiteljska anamneza | Prirođena gluhoća                                                                      | 0.5    |
|                     | Članovi obitelji s dokazanim LQTS-om                                                   | 1      |
|                     | Neobjašnjena iznenadna srčana smrt u dobi manjoj od 30 godina u bliskog člana obitelji | 0.5    |

#### **4.1.5. Liječenje**

Liječenje LQTS-a temelji se na upotrebi blokatora beta-adrenergičkih receptora u dozama koje ublažuju odgovor srčane frekvencije na fizičku aktivnost. Uobičajeno se upotrebljavaju visoke doze, korigirane u odnosu na toleranciju bolesnika. Propranolol i nadolol se smatraju učinkovitijima za tu svrhu od kardioselektivnih lijekova, poput atenolola i metoprolola. U jednom dijelu bolesnika bit će potrebno ugraditi pacemaker zbog inducirane bradikardije (Van Hare, 2015).

U pacijenata u kojih su prisutne epizode sinkope refrakterne na medikamentoznu terapiju, kao i u pacijenata s preživjelim srčanim arestom, indicirana je implantacija ugradbenog kardioverter-defibrilatora (ICD). Genetičke studije pokazale su da liječenje blokatorima beta-adrenergičkih receptora nije učinkovito u pacijenata s LQT3, te je u tih pacijenata indicirana ugradnja ICD-a (Van Hare, 2015).

U liječenju koristi se još i lijeva srčana simpatička denervacija, kao alternativa ugradnji ICD-a u bolesnika s refrakternim oblikom bolesti. Izbjegavanje lijekova koji produljuju QT interval iznimno je važno u ovih bolesnika, kao i izbjegavanje intenzivne fizičke aktivnosti i vodenih sportova. Asimptomatski nositelji mutacija gena trebali bi izbjegavati kompetitivne sportove. Također se preporuča liječenje tih pojedinaca blokatorom beta-adrenergičkih receptora jer je dokazano da se time prevenira iznenadna srčana smrt, iako ti lijekovi ne pružaju potpunu zaštitu (Sarquella-Brugada et al., 2014).

#### **4.1.6. Prognoza**

Različiti podtipovi LQTS-a imaju različitu prognozu. Najveći broj oboljelih s životno ugrožavajućim aritmijama u dojenačkom periodu su bili pacijenti s LQT2 i LQT3 podtipom. Produljeni QTc važan je rizičan faktor u oboljelih od LQTS-a, ali njegov značaj u predviđanju rizika razvoja ISS-a varira između različitih podtipova bolesti (Sarquella-Brugada et al., 2014).

Procjena rizika smrti je teška, s obzirom da se bolest može očitovati smrtnim ishodom kao prvim simptomom. Pedijatrijsko elektrofiziološko društvo (eng. *Pediatric Electrophysiologic Society*) je provelo istraživanje kratkoročnog i dugoročnog rizika u skupini od 287 pacijenata iz ukupno sedam zemalja. U petogodišnjem vremenskom periodu, rizik ISS-a iznosio je 8%. Kao rizični čimbenici, identificirani su izrazito produljen QTc interval (>600ms) i slaba suradljivost u uzimanju antiaritmijske farmakoterapije (Garson et al., 1993).

## 4.2. Andersen-Tawil sindrom

Andersen-Tawil sindrom (ATS) se ranije smatrao podtipom LQTS-a (LQT7). Obilježen je pojavom epizoda periodične paralize, potencijalno fatalnim ventrikularnim ektopijama te tipičnim vanjskim fenotipom. Fenotip ovih bolesnika obilježen je abnormalnostima u razvoju kostiju, klinodaktilijom, nisko položenim uškama te mikrognacijom. Kao uzrok, identificirana je mutacija gena *KCNJ2* na kromosomu 17q23, koji kodira kalijski protein Kir2.1 (Sarnat, 2015).

Danas se zna za više od 40 mutacija navedenog gena. Mutacije se nalazi u više od 75% pacijenata s tipičnom kliničkom slikom. Većina mutacija uzrokuje gubitak funkcije proteinskih produkata. Način nasljeđivanja je najčešće autosomno dominantan, s varijabilnom penetracijom. Srednja dob pojavljivanja simptoma paralize je 5 godina, a srčanih simptoma 13 godina. Većina bolesnika ostaje asimptomatska i rizik iznenadne srčane smrti je općenito nizak (Groh and Zipes, 2008).

Tipične EKG abnormalnosti uključuju produljenje QTU intervala s pojavom prominentnih U-valova te ventrikularne ektopije, u vidu polimorfne ventrikularne tahikardije, bigeminije i dvosmjerne VT. Produljenje QT intervala viđa se samo u nekih bolesnika. Ti bolesnici su često krivo dijagnosticirani zbog neprepoznatog U-vala, te se pogrešno svrstavaju u boljele od LQTS-a (Groh and Zipes, 2008).

Abnormalnosti pronađene na EKG-u pokazuju slabu korelaciju s težinom simptoma prisutnih u pacijenta. Kompleksne i učestale ventrikularne ektopične aktivnosti rijetko progrediraju u životno-ugrožavajuće ventrikularne tahiaritmije te je iznenadna srčana smrt puno rjeđa no u LQTS-u. Liječenje je slično onome kod LQTS-a. Temelji se na srcaćenju QTc intervala s ciljem prevencije razvoja *torsades de pointes*. Standardno dugoročno liječenje uključuje upotrebu blokatora beta-adrenergičkih receptora, najčešće propranolola u dozi koja smanjuje maksimalnu srčanu frekvenciju u naporu na ispod 130/min. U pacijenata refrakternih na standardni farmakoterapijski pristup u liječenju, moguća je implantacija pacemakera ili ICD-a, odnosno lijeva srčana simpatička simpatektomija (Sansone and Tawil, 2007).

## 4.3. Sindrom kratkog QT intervala

Sindrom kratkog QT intervala (SQTS, eng. *short QT interval syndrome*, SQTS), prvi put opisan 2000. godine, visoko je maligni poremećaj karakteriziran kratkim (<330ms) QT intervalom, visokim i oštrim T-valovima te kratkim intervalom od vrha do kraja T-vala

(Sarquella-Brugada et al., 2014). Ostala obilježja bolesti uključuju paroksizmalnu atrijsku fibrilaciju, epizode sinkope te povećani rizik razvoja iznenadne srčane smrti (Tester and Ackerman, 2015).

SQTS je nasljedna srčana kanalopatija. Najčešći oblik nasljeđivanja je autosomno dominantan, uzrokovan mutacijom gena za ionske kanale. Identificirano je šest najčešćih mutacija. To su mutacije gena *KCNH2* (SQT1), *KCNQ1* (SQT2) i *KCNJ2* (SQT3), koji kodiraju kalijске kanale. Njihove mutacije dovode do pojačane funkcije navedenih kanala, odnosno skraćene repolarizacije klijetki. Ostale identificirane mutacije uključuju mutacije gena *CACNA1C* (SQT4), *CACNB2b* (SQT5), i *CACNA2D1* (SQT6), koji kodiraju alfa, beta i gama podjedinicu L-tipa kalcijških kanala. Njihove mutacije dovode do gubitka funkcije kanala. Unatoč dostignućima modernih molekularno-genetičkih dijagnostičkih metoda, nozogeni mutacija se ne otkriva u preko 75% oboljelih (Tester and Ackerman, 2015).

Klinička prezentacija bolesti veoma je varijabilna, od asimptomatske, do rekurentnih epizoda sinkope i povećanog rizika iznenadne srčane smrti. Smatra se najtežim oblikom nasljednih kanalopatija jer ga prati najveći rizik iznenadne srčane smrti, koja se može dogoditi tijekom odmora, sna ili fizičkog napora.

Kako je SQTS veoma rijedak poremećaj, ne postoje opće prihvaćene smjernice za liječenje. Uobičajeno se koristi terapija kinidinom kao pokušaj produljenja QT intervala. U slučajeva s pridruženom atrijskom fibrilacijom, indicirana je upotreba antikoagulantne terapije (Sarquella-Brugada et al., 2014). Ugradnja ICD-a jedini je zasad dokazani oblik liječenja oboljelih od SQTS-a, s obzirom na mogućnost indukcije malignih ventrikularnih aritmija u ovome poremećaju. No, ugradnja ICD-a i dalje ostaje kontroverzna u oboljele djece u prvim godinama života (Sarquella-Brugada et al., 2014).

#### **4.4. Brugada sindrom**

##### **4.4.1. Definicija i epidemiologija**

Brugada sindrom (BrS, eng. *Brugada syndrome*, BrS), nasljedna je kanalopatija obilježena karakterističnim nalazom EKG-a, koji uključuje konveksnu elevaciju ST-segmenta ( $\geq 2\text{mm}$ ) praćenu negativnim T-valom u prekordijalnim odvodima  $V_1$  do  $V_3$  (uobičajeno se naziva tipom 1 Brugada EKG nalaza) i atipičan blok desne grane (eng. *right bundle branch block*, RBBB), u odsutnosti strukturne bolesti srca, poremećaja elektrolita ili ishemije miokarda.

Bolest se povezuje s povećanim rizikom iznenadne srčane smrti uzrokovane polimorfnim ventrikularnim aritmijama (Mann et al., 2015). Također se smatra uzrokom 4% svih iznenadnih smrti te 20% iznenadnih smrti u osoba bez prisutne strukturne bolesti srca (Vohra and Rajagopalan, 2015).

Prevalencija BrS-a u općoj populaciji iznosi 1:2000 osoba. Sindrom je posebno čest u populaciji Jugoistočne Azije te u Japanu, gdje se smatra da prevalencija iznosi 0.5-1:1000. U odraslih, 80% oboljelih čine muškarci, dok je u dječjoj populaciji bolest jednako zastupljena među dječacima i djevojčicama (Vohra and Rajagopalan, 2015). BrS je jedan od najčešćih uzroka iznenadne srčane smrti u Jugoistočnoj Aziji, a karakteristika bolesti je javljanje iznenadne srčane smrti tijekom sna (Sarquella-Brugada et al., 2014).

#### **4.4.2. Etiopatogeneza**

BrS se smatra nasljednom bolesti i tipično se nasljeđuje autosomno dominantno, ali više od 50% slučajeva čine sporadične pojave. 20-30% slučajeva uzrokovano je mutacijom koja uzrokuje gubitak funkcije SCN5A-kodiranog natrijskog kanala. Ti slučajevi nazivaju se tipom 1 Brugada sindroma (BrS1) (Tester and Ackerman, 2015). Osim SCN5A, nađeno je još 13 gena čije mutacije mogu uzrokovati BrS. Mehanizam djelovanja tih mutacija je promjena funkcije proteinskih produkata, ionskih kanala, kojom se smanjuje ulaz natrija i kalcija, ili se povećava  $K_{4.3}$  kalijska izlazna struja. Nozogena mutacija nalazi se u manje od trećine klinički dijagnosticiranih slučajeva, što sugerira visok stupanj genske heterogenosti ovoga poremećaja. Postoji mali broj istraživanja korelacije genotipa i fenotipa u BrS-u, ali BrS1 povezan je s češćom povezanosti poremećaja provođenja, kao i skraćenim PQ-intervalom (Tester and Ackerman, 2015).

#### **4.4.3. Klinička slika**

Bolest se najčešće javlja u mlađih osoba muškoga spola koje su inače zdrave s urednim statusom kardiovaskularnog sustava. Tipična prezentacija BrS-a uključuje epizode sinkope ili obustavljenog srčanog zastoja uzrokovanog polimorfnom ventrikularnom tahikardijom ili ventrikularnom fibrilacijom. Simptomi se karakteristično javljaju noću tijekom sna, ili danju tijekom odmora. Prema jednom epidemiološkom istraživanju kliničkih karakteristika i okolnosti smrti, u sklopu kojeg je obuhvaćeno 967 slučajeva ISS-a u Velikoj Britaniji između 1994. i 2010. godine, ISS u osoba sa strukturno normalnim srcem se najčešće javlja tijekom odmora ili u snu (67% obuhvaćenih slučajeva) (Mellor et al., 2014). Bolest se

može u dojenčadi i mlađe djece očitovati i pojavom monomorfne VT, koja je često izazvana pojavom vrućice u djeteta. Vrućica dovodi do disfunkcije  $I_{Na}$  natrijskih kanala i pojave karakterističnih EKG abnormalnosti. Dio oboljelih ostaje asimptomatski te se pronalaze obiteljskim screeningom u sklopu obrade pacijenta oboljelog od BrS-a (Vohra and Rajagopalan, 2015).

#### **4.4.4. Dijagnoza**

Dijagnoza se uobičajeno postavlja na temelju EKG kriterija, koji razlikuju tri tipična EKG nalaza:

- 1) Elevacija ST-segmenta konveksnog tipa u desnim prekordijalnim odvodima s J-valom ili ST elevacija  $\geq 2\text{mm}$  praćena negativnim T-valom s minimalno prisutnim ili odsutnim izoelektričnim intervalom u više od jednog desnog prekordijalnog odvoda ( $V_1 - V_3$ )
- 2) Visoka početna elevacija ST-segmenta s amplitudom J-točke  $\geq 2\text{mm}$ , praćena blago silaznim ST-segmentom  $\geq 1\text{mm}$  iznad izoelektrične linije, kojeg prati pozitivan ili bifazični T-val
- 3) Desna prekordijalna ST elevacija  $< 1\text{mm}$  konveksnog ili konkavnog tipa

Dijagnozu potvrđuje prisutnost barem jednog od šest dodatnih kliničkih kriterija, koji uključuju zabilježenu polimorfnu ventrikularnu tahikardiju ili ventrikularnu fibrilaciju, pozitivnu obiteljsku anamnezu iznenadne srčane smrti u dobi  $< 45$  godina, prisutnost konveksne ST-elevacije u EKG-u članova obitelji, inducibilnost VT-a programiranom stimulacijom, epizode sinkope ili prisutnost nokturalnog agonalnog disanja (koje se pripisuje samoograničenim epizodama polimorfne VT ili VF). Navedeni dodatni kriteriji značajno povećavaju dijagnostičku osjetljivost, ali snižavaju specifičnost dijagnostičkog postupka (Vohra and Rajagopalan, 2015).

Čak i u genetički potvrđenih slučajeva, morfologija ST elevacija značajno varira iz dana u dan, stoga se preporuča ponovljeno snimanje EKG-a koje povećava vjerojatnost pronalaska karakterističnih BrS abnormalnosti. Atrijska fibrilacija nalazi se čak u 10-20% oboljelih, te predstavlja značajan čimbenik rizika za pojavu sinkope i iznenadne srčane smrti (Vohra and Rajagopalan, 2015).

#### **4.4.5. Liječenje**

ICD je trenutno jedini dostupni modalitet liječenja BrS-a učinkovit u liječenju VT-a i VF-a, kao i u prevenciji iznenadne srčane smrti. Nijedan oblik farmakološkog liječenja nije se pokazao učinkovit u prevenciji ventrikularnih tahiaritmija i iznenadne srčane smrti. Ugradnja ICD-a indicirana je u pacijenata koji su preživjeli srčani arest ili imaju anamnezu dokumentirane ventrikularne tahiaritmije ili sinkope. Kinidin se pokazao učinkovit u normaliziranju EKG nalaza, kao i u liječenju oluje ventrikularne tahikardije. U akutnoj fazi oluje VT-a, također se koristi intravenska infuzija izoprenalina koji povećava struju kalcija (Vohra and Rajagopalan, 2015).

Ugradnja ICD-a nije preporučena u asimptomatskih pojedinaca zbog visoke učestalosti komplikacija. U toj populaciji preporuča se agresivna antipiretska terapija, jer su abnormalnosti EKG-a češće prisutne u febrilnim stanjima. Također se propučije izbjegavanje lijekova koji mogu uzrokovati promjene EKG-a slične onima u BrS-u, poput antiaritmika klase 1, tricikličkih antidepresiva, SSRI-a, alkohola i kokaina (Vohra and Rajagopalan, 2015).

#### **4.4.6. Prognoza**

Brugada sindrom uzrok je polimorfne ventrikularne tahikardije, koja može progredirati u ventrikularnu fibrilaciju i posljedični srčani zastoj. Produljena ishemija, uzrokovana srčanim zastojem, može dovesti do ireverzibilnih neuroloških posljedica.

Prospektivno kohortno istraživanje rizika iznenadne srčane smrti u oboljelih od BrS-a, provedeno na 547 ispitanika tijekom 24 mjeseca, pokazalo je rizik od 8% za razvoj iznenadne srčane smrti ili dokumentirane ventrikularne fibrilacije u ovih pacijenata. Time je pokazano da populacija oboljela od BrS-a, neovisno o prethodno dokumentiranom srčanom zastoj, ima visok rizik iznenadne srčane smrti. Kao loši prognostički faktori u ove skupine bolesnika, identificirani su inducibilnost ventrikularnih aritmija te prethodne epizode sinkope (Brugada et al., 2003).

#### 4.5. Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (eng. *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*, CPVT), nasljedni je aritmijski poremećaj koji se klasično prezentira kao naporom izazvana sinkopa ili iznenadna srčana smrt. Bolest se predominantno javlja u mlađoj populaciji i po kliničkoj slici nalikuje LQTS1, ali uz puno veći mortalitet. Kao i u LQT1, plivanje je identificirano kao potencijalno letalan okidač aritmija, koje mogu uzrokovati neobjašnjeno utapanje u mladim zdravim plivača (Tester and Ackerman, 2015).

Simptomi se javljaju gotovo isključivo u prisutnosti adrenergičkog stimulusa, poput intenzivne tjelovježbe ili straha, a bolest prati mortalitet koji iznosi 30% do dobi od 30 godina. Prognoza je lošija u pacijenata u kojih se simptomi ranije javljaju, te je identificirana korelacija između dobi pojave prve sinkope i težine kliničke slike bolesti (Da Cruz et al., 2014). Za razliku od LQT1, CPVT se odlikuje gotovo normalnim nalazom EKG-a u mirovanju. Ponekad se može uočiti bradikardija ili pojava blago izraženih U-valova. Pri pojavi neobjašnjive sinkope u djeteta s vrijednosti QTc intervala manjom od 460ms, trebalo bi prije svega isključiti CPVT (Tester and Ackerman, 2015).

Identificirane su tri genetske varijante CPVT-a. CPVT1 prenosi se autosomno dominantno i uzrokovana je mutacijom gena za rajanodinski receptor *ryr2*. CPVT2 se pak prenosi autosomno recesivno, a uzrokovana je mutacijom u kalsekvestrin izoformnom genu (*casq2*). Obje mutacije dovode do gubitka funkcije kodirajućih proteina i posljedičnih promjena homeostaze kalcija. Višak intracelularnog kalcija u miocitima dovodi do poremećaja potencijala na membrani sarkoleme, pojave kasnih depolarizacija i konačne predispozicije za razvoj aritmija. Pacijenti dijagnosticirani s CPVT3 imaju naporom izazvane dvosmjerne VT uzrokovane mutacijom gena *kcnj2*. Ta mutacija se povezuje s ATS-om, te su ti bolesnici ponekad pogrešno dijagnosticirani. U tome slučaju genetička analiza omogućuje razjašnjenje dijagnoze (Sarquella-Brugada et al., 2014).

Liječenje se temelji na upotrebi blokatora beta-adrenergičkih receptora u visokim dozama, koja značajno smanjuje učestalost sinkopa i rizik iznenadne srčane smrti u ovih bolesnika. Ako aritmije i dalje perzistiraju, u liječenje je moguće dodati verapamil. Također je potrebno izbjegavanje intenzivne tjelovježbe u ovih bolesnika. Ugradnja ICD-a indicirana je u pacijenata s preživljenim srčanim arestom te aritmijama koje se ne mogu kontrolirati farmakoterapijom. S obzirom da se bolest može prezentirati nastupom iznenadne srčane smrti, farmakoterapija je također indicirana u svih identificiranih asimptomatskih nositelja nozogenih mutacija (Sarquella-Brugada et al., 2014).

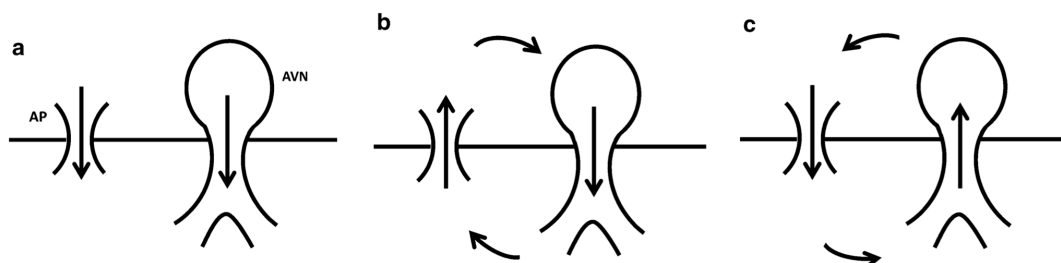
#### 4.6. Wolff-Parkinson-White sindrom

Wolff-Parkinson-White sindrom (eng. *Wolff-Parkinson-White syndrome*, WPW), kongenitalni je poremećaj karakteriziran postojanjem abnormalnog akcesornog puta, odnosno provodnog tkiva, između atriya i ventrikula koje omogućuje retrogradno širenje impulsa u kružnoj tahikardiji. Akcesorni put nastaje kao defekt u urastanju vezivnog tkiva *annulusa fibrosus* u prvotno jedinstvenu masu miokarda. Relativno je čest poremećaj, s procijenjenom prevalencijom između 1 i 4 na 1000 stanovnika opće populacije. Karakteriziran je prisutnošću EKG uzorka preekscitacije i paroksizmalnih epizoda tahikardije. Anterogradno provođenje impulsa akcesornim putem tijekom normalnog sinusnog ritma dovodi do depolarizacije dijela miokarda ventrikula («preekscitacija») prije normalne depolarizacije putem AV čvora, Hisova snopića i Purinjeovih vlakana, što se na EKG-u očituje kao skraćeni PR interval i preuranjen otklon QRS-kompleksa. Taj otklon se zove delta-val, a dovodi do proširenja QRS kompleksa. Većina slučajeva su sporadični, iako su zabilježeni i obiteljski slučajevi (Escudero et al., 2014).

Stupanj preekscitacije prvenstveno ovisi o lokalizaciji akcesornog puta, koji se još naziva i «Kentovim snopićem», te relativnim odnosom brzine provođenja u odnosu na brzinu provođenja kroz AV čvor. U slučaju blage preekscitacije, vagalni manevri koji usporavaju provođenje kroz AV čvor mogu dovesti do uočljivijih promjena na EKG-u (Al-Khatib and Pritchett, 1999). Preekscitacija može biti povremeno prisutna, što se naziva i *intermitentnom preekscitacijom*, ali se mehanizam još uvijek ne poznaje. Ukoliko su u pojedinca prisutni više akcesornih puteva, morfologija preekscitacije na EKG-u bit će odgovarajuće promijenjena. Putevi mogu biti prisutni bilo gdje duž AV brazde, ali su najčešći lijevi lateralni putevi, koji se javljaju u približno 40% slučajeva (Al-Khatib and Pritchett, 1999). Na temelju izgleda delta-vala, moguće je uz pomoć posebnih algoritama pretpostaviti lokalizaciju akcesornog puta.

Pojava simptoma ovisi prvenstveno o dobi djeteta, lokalizaciji i provodnim karakteristikama akcesornog puta. Dijagnoza može biti postavljena u dojenčadi nakon pojave epizode supraventrikularne tahikardije. Učestalost epizoda tahikardija pada tijekom prve godine života, a u 40% slučajeva javlja se i gubitak anterogradnog provođenja. U 30% pacijenata tahikardija se javlja najčešće između sedme i osme godine života. Ukoliko je simptomatski WPW prisutan nakon pete godine života, većina pacijenata će imati i u budućnosti ponovljene epizode, iako je spontana rezolucija moguća, jer akcesorni putovi vremenom gube svoju funkcionalnost (Escudero et al., 2014). Najčešća vrsta tahikardija je *ortodromna recipročna tahikardija*. Naziv «ortodromna» označava anterogradno provođenje kroz AV čvor i retrogradno provođenje akcesornim putem. Naime, u većini slučajeva riječ je o tahikardiji uskih QRS kompleksa, bez prisutnog fenomena preekscitacije jer akcesorni put više nema funkciju anterogradnog

provođenja signala. «Antidromno» provođenje prisutno je puno rjeđe, i označava anterogradno provođenje akcesornim putem s retrogradnim provođenjem AV čvorom, ili nekim drugim akcesornim putem. U tom slučaju, prisutni su i široki QRS kompleksi, pa je razlikovanje od epizode ventrikularne tahikardije puno teže.



**Slika 1.** Provođenje u Wolff-Parkinson-White sindromu. **(a)** Pri normalnom sinusnom ritmu, provođenje je anterogradno kroz akcesorni put (AP), kao i kroz AV čvor (AVN), što dovodi do slike preekscitacije na EKG-u. **(b)** Tijekom ortodromne tahikardije, prisutno je anterogradno provođenje kroz AV čvor uz retrogradno provođenje kroz akcesorni put. To se na EKG-u očituje slikom tahikardije uskih QRS kompleksa. **(c)** Tijekom antidromne tahikardije, anterogradno provođenje kroz akcesorni put, uz retrogradno provođenje kroz AV čvor, dovodi do maksimalne preekscitacije uz sliku tahikardije širokih QRS kompleksa u EKG-u. Modificirano prema Escudero et al., (2014) Supraventricular Tachycardias, str. 2943.

WPW sindrom se razlikuje od ostalih supraventrikularnih tahikardija dječje dobi prvenstveno po potencijalu za razvoj ISS-a u dijela pacijenata. U normalnome srcu, provođenje atrijske aritmije do ventrikula je određeno refrakternim periodom AV čvora i His-Purkinjeova sustava. Ukoliko frekvencija atrijske aritmije nadilazi provodna svojstva AV čvora, pojedini impulsi neće biti provođeni do ventrikula. No, ukoliko u srcu postoji akcesorni put s velikom brzinom provođenja i kratkim refrakternim periodom, svaki impuls će se provesti do ventrikula. U tome slučaju se iz atrijske fibrilacije može razviti ventrikularna fibrilacija, s posljedičnom hemodinamskom dekompenzacijom i smrću. Veoma rijetko, VF ili srčani zastoj mogu biti prva prezentacija bolesti, pogotovo u starije djece (Escudero et al., 2014).

Brzina anterogradnog provođenja u akcesornom putu mjeri se najkraćim R-R intervalom u preekscitaciji. Pritom interval kraći od 220-250 ms nosi povećani rizik zavoja ISS-a. Djeca s WPW sindromom također se nalaze pod povećanim rizikom razvoja atrijske fibrilacije, koji iznosi do 12%. Ostali identificirani čimbenici rizika za razvoj ISS-a uključuju dob mlađu od 30 godina, muški spol, anamnezu atrijske fibrilacije, sinkope, kongenitalnu ili drugu srčanu bolest i obiteljski oblik bolesti (Cohen et al., 2012).

Akutni prekid tahikardije moguć je kroz blokiranje «reentry» kruga, putem intervencija koje usporavaju ili blokiraju provođenje kroz AV čvor ili akcesorni put, poput vagalnih manevara i antiaritmika. U slučaju pojave hemodinamske nestabilnosti, indicirana je hitna kardioverzija. Kronična farmakoterapija može biti potrebna u slučaju učestalih epizoda tahikardije koje ne prestaju na druge oblike liječenja. U slučaju pojave atrijske fibrilacije s preeksitacijom, kontraindicirana je primjena lijekova koji skraćuju refrakterni period AV čvora, poput adenozina, digoksina, blokatora beta-adrenergičkih receptora i kalcijских antagonista. U slučaju njihove primjene, moguća je pojava ventrikulske fibrilacije. Definitivni oblik liječenja predstavlja kateterska ablacija akcesornog puta. Uspjeh ovog oblika liječenja iznosi između 92 i 100%, a povratak bolesti nastupa u 0-13% slučajeva (Cohen et al., 2012).

## 5. ANOMALIJE KORONARNIH ARTERIJA

Anomalije koronarnih arterija mogu biti prirođene ili stečene, a tradicionalno se povezuju s izrazito visokim morbiditetom i mortalitetom. Obilježene su odstupanjem od uobičajene anatomije koronarnih arterija (KA), prvih ogranaka uzlazne aorte, koje potječu od odgovarajućih Valsalvinih sinusa te se centrifugalno granaju prema periferiji, čime omogućuju perfuziju svih struktura srca. Incidencija ovih anomalija u općoj populaciji iznosi između 0.2 i 1.2% (Dodge-Khatami et al., 2014). Anomalije se mogu javiti u osoba s konkordantnim atrioventrikularnim i ventrikuloarterijskim spojevima, ali i u osoba s kompleksnim prirođenim srčanim grješkama. U sljedećoj tablici prikazan je presjek anomalija koronarnih arterija (Tablica 5).

Tablica 5. Presjek najčešćih anomalija koronarnih arterija.

| Anomalije koronarnih arterija                            |                                                        |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| prirođene                                                | stečene                                                |
| anomalno polazište koronarne arterije iz plućne arterije | aneurizme koronarnih arterija                          |
| anomalno polazište koronarne arterije iz aorte           | postoperativne opstrukcije nakon kirurške manipulacije |
| jedinstvena koronarna arterija                           |                                                        |
| prirođena atrezija lijeve koronarne arterije             | ijatrogene ozljede prilikom kateterizacije             |
| fistule koronarnih arterija                              |                                                        |
| intramiokardni tok koronarnih arterija («bridging»)      |                                                        |

### 5.1. Anomalno polazište lijeve koronarne arterije iz plućne arterije

Anomalno polazište lijeve koronarne arterije iz plućne arterije (eng. *anomalous left coronary artery from the pulmonary artery*, ALCAPA) je najčešći oblik anomalija koronarnih arterija i najčešći uzrok ishemije miokarda i posljedičnog infarkta u dojenčadi i djece. Mortalitet djece oboljele od ovog poremećaja iznimno je visok, te iznosi čak 90% u prvoj godini života (Dodge-Khatami et al., 2014).

Osnovni poremećaj je oslabljena perfuzija miokarda lijeve klijetke koja nastupa s postnatalnim smanjenjem tlaka u plućnoj arteriji. Kao rezultat oslabljene perfuzije, nastaje ishemija miokarda, infarkt i fibroza. U nekim slučajevima, moguć je razvoj anastomoza između lijeve i desne koronarne arterije. Tada je protok krvi u lijevoj koronarnoj arteriji retrogradan, što se u anglosaksonskoj literaturi naziva «*myocardial steal*» sindromom (Bernstein, 2015).

Klinički simptomi su veoma varijabilni, od nespecifičnih simptoma globalnog srčanog zatajenja, poput znojenja, tahipneje i slabog hranjenja, do pojave angine pectoris, ventrikularne aritmije ili epizoda kardiogenog šoka. Bolest se najčešće očituje u prvih par mjeseci života. Epizode angine pectoris u dojenčadi su obilježene nastupom neugode, nemira, iritabilnosti, znojenja, zaduhe i bljedoće. S vremenom nastaje dilatacija lijeve klijetke s pojavom mitralne insuficijencije, kao posljedice dilatacije mitralnoga prstena ili infarkta papilarnog mišića, koja se klinički prezentira tipičnim holosistoličkim šumom.

U pojedinaca s razvijenom mrežom intramiokardnih kolateralnih krvnih žila i restriktivnim retrogradnim protokom krvi u plućnu arteriju, poremećaj se klinički ne očituje, te su takve osobe asimptomatske. No, iako najčešće preživljavaju do odrasle dobi, te se osobe nalaze pod izrazito visokim rizikom iznenadne smrti, koji iznosi čak 80-90% (Dodge-Khatami et al., 2014). U slučaju slabijega razvoja kolateralne mreže krvnih žila, smrt zbog srčanog zatajenja nastupa u prvim mjesecima života bez terapije.

Dijagnoza se uobičajeno postavlja na temelju nalaza kateterizacije srca, gdje se aortografijom prikazuje trenutna opacifikacija samo desne koronarne arterije, koja je izrazito dilatirana i tortuozna. Prolaskom kontrastnog sredstva kroz anastomoze nastupa odgođena opacifikacija lijeve koronarne arterije, a dio kontrasta retrogradnim protokom može dospjeti do plućne arterije. Na RTG-u srca i pluća vidljiva je kardiomegalija, a EKG ponekad pokazuje abnormalnosti koje mogu odgovarati uzorku infarkta lateralne slobodne stijenke lijeve klijetke (Bernstein, 2015).

Medikamentna terapija uključuje standardne modalitete liječenja srčanog zatajenja (diuretici, ACE-i) i kontrole ishemije miokarda (nitrati, blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora). U dugoročnoj prognozi medikamentno liječenje nema utjecaja na preživljenje, te je u svakoga bolesnika indiciran kirurški zahvat kojim se nastoji postići uredna anatomija i fiziologija koronarnih arterija. Zahvat se sastoji od odvajanja anomalne koronarne arterije u njenom polazištu od plućne arterije, nakon kojeg se koronarna arterija reanastomozira s aortom. U pacijenata s prisutnim terminalnim zatajenjem lijeve klijetke kao posljedicom globalne nekroze miokarda, transplantacija srca predstavlja optimalni način liječenja. U tih bolesnika se ne može očekivati poboljšanje kliničkoga statusa nakon standardne revaskularizacije (Dodge-Khatami et al., 2014).

Kasni smrtni ishod je rijedak u slučajevima s uspješnom kirurškom korekcijom i prohodnim koronarnim arterijama. U tim slučajevima je također gotovo eliminiran rizik iznenadne srčane smrti. U dugoročnom praćenju preostale disfunkcije lijeve klijetke ili rekurentne stenoze

koronarne arterije preporučuju se provođenje stres testiranja ili stres MRI-a zbog veće dijagnostičke osjetljivosti pretrage (Dodge-Khatami et al., 2014).

## **5.2. Anomalno polazište desne koronarne arterije iz plućne arterije**

Anomalno polazište desne koronarne arterije iz plućne arterije (eng. *anomalous right coronary artery from the pulmonary artery*, ARCAPA) je veoma rijedak poremećaj, koji zahvaća svega 0.002% opće populacije (Dodge-Khatami et al., 2014). Najčešće se prezentira u kasnijoj dječjoj dobi, a izrazito rijetko u dojenčadi ili male djece. Većina pacijenata je bez simptoma ili imaju benigni šum na srcu. U simptomatskih pojedinaca moguća je pojava angine pectoris, kongestivnog srčanog zatajenja, cijanoze, palpitacija ili infarkta miokarda s pojavom iznenadne srčane smrti.

Rijetko se javlja zajedno s drugim prirođenim srčanim grješkama, te se smatra relativno benignim oblikom anomalije koronarnih arterija zbog velikog broja asimptomatskih slučajeva. No, te su osobe također pod rizikom iznenadne srčane smrti, te je po postavljanju dijagnoze ARCAPA indicirana kirurška reimplantacija desne koronarne arterije u aortu.

## **5.3. Anomalno polazište koronarne arterije iz aorte s aberantnim tokom**

Ektopično polazište koronarne arterije iz aorte (eng. *anomalous aortic origin of the coronary artery*, AAOCA) predstavlja trećinu svih anomalija koronarnih arterija. Ova anomalija obuhvaća prisutnost ektopije bilo koje od tri glavne koronarne arterije, a većina oblika anomalije se smatra benignima. Dvije kombinacije koje jedine dovode do razvoja simptoma i povećanog rizika ISS-a su polazište lijeve glavne koronarne arterije (eng. *left main coronary artery*, LMCA) iz desnog Valsalvinog sinusa i polazište desne koronarne arterije (eng. *right coronary artery*, RCA) iz lijevog Valsalvinog sinusa. Simptomi su uzrokovani abnormalnim položajem koronarnih arterija u odnosu na velike krvne žile na bazi srca, što dovodi do kompresije i ishemije miokarda s mogućim razvojem malignih aritmija, pojavom angine, sinkope ili iznenadne srčane smrti (Dodge-Khatami et al., 2014). Osim anomalije položaja proksimalnog segmenta KA u odnosu na velike krvne žile, moguća je prisutnost anatomske promjene orificija KA, koji može biti hipoplastičan i pukotinast ili normalnog kalibra.

Anomalno polazište LMCA iz desnog Valsalvinog sinusa je povezano s najvećom incidencijom simptoma i najvećim rizikom ISS-a. Vjerojatnost iznenadne srčane smrti u neliječenih bolesnika iznosi čak 57%, a dvije trećine slučajeva događaju se pri fizičkom naporu. Mehanizam odgovoran za nastanak ishemije i ISS-a uključuje izvijanje pukotinastog otvora

arterije, koje je uzrokovano distenzijom korijena aorte u diastoli, te kompresiju proksimalnog segmenta LMCA u naporu, uzrokovano dilatacijom korijena aorte i pulmonalnog trunkusa. U većine bolesnika je prisutna dominantno desna koronarna cirkulacija, a u onih s dominantno lijevom, opaža se viši rizik ISS-a. Rizik je također viši u osoba s prisutnim simptomima. Simptomi su nespecifični, te uključuju epizode sinkope, angine pectoris, kongestivno srčano zatajenje te infarkt miokarda (Dodge-Khatami et al., 2014).

Anomalno polazište RCA iz lijevog Valsalvinog sinusa puno je češće od prethodno navedene anomalije, te se prema određenim studijama nalazi u čak 0.26 – 0.6% nalaza obdukcije. Iako nekoć smatrana benignom, danas se ova anomalija povezuje s povećanim rizikom razvoja ISS-a. Klinička slika je nespecifična, te uključuje anginu pectoris, infarkt mikarda, sinkopu te AV blok visokog stupnja, najčešće induciran fizičkim naporom ili epizodom povišenog krvnog tlaka.

Dijagnostički modaliteti uključuju EKG, stres test, dvodimenzionalnu ehokardiografiju, CT ili MR, te kateterizaciju srca sa selektivnom koronarnom angiografijom. U svim slučajevima anomalnog polazišta KA iz aorte, kirurško liječenje je indicirano u slučaju prisutnosti simptoma. Profilaktičko kirurško liječenje indicirano je u slučajevima anomalnog polazišta LMCA iz desnog Valsalvinog sinusa zbog izrazito visokog rizika ISS-a. Ono uključuje aortoplastiku s reanastomozom aberantne KA ili, povremeno, upotrebu aortokoronarnih prenosnica (Bernstein, 2015).

#### **5.4. Jedinstvena koronarna arterija**

Prisustvo jedinstvene koronarne arterije rijedak je oblik anomalija koronarnih arterija, koji je većinom povezan s kompleksnim prirođenim srčanim grješkama. Najčešće se javlja uz transpoziciju velikih krvnih žila, tetralogiju Fallot ili konotrunkalne anomalijame. Incidencija u općoj populaciji iznosi između 2.4 i 6.6 na 100 000 osoba (Dodge-Khatami et al., 2014).

Dio oboljelih ne razvija nikakve simptome, ali približno 23% oboljelih se prezentira iznenadnom srčanom smrću. Prognoza bolesti najviše ovisi o pridruženoj PSG, ali je sveukupno preživljenje usporedivo s onim opće populacije. U asimptomatskih bolesnika pristup je ekspektativan, dok je u slučaju pojave simptoma i znakova ishemije indicirana perkutana koronarna angioplastika ili aortokoronarno premoštenje.

## **5.5. Prirođena atrezija lijeve glavne koronarne arterije**

Prirođena atrezija lijeve glavne koronarne arterije (eng. *congenital atresia of the left main coronary artery*, CALM) je iznimno rijedak oblik anomalije koronarnih arterija s manje od ukupno 70 dosad opisanih slučajeva u svijetu. Pronađena je povezanost ove anomalije s prolapsom mitralne valvule, supravavularne stenoze aortnog ušća u Williams-Beurenovom sindromu te ventrikularnim septalnim defektom. Poremećaj je prvenstveno obilježen anterogradnom perfuzijom miokarda kroz prohodnu desnu KA, uz retrogradni protok kroz ogranke lijeve KA, koji ovisi o razvijenosti kolaterala. Za razliku od jedinstvene koronarne arterije, u ovoj anomaliji se ogranci lijeve KA nalaze na svom anatomske urednom položaju.

Prognoza u oboljelih je iznimno loša, a prvenstveno ovisi o razvijenosti kolaterala. Velik dio oboljelih se prezentira iznenadnom srčanom smrću. U ostalih se simptomi javljaju u prvim mjesecima života, a uključuju epizode sinkope, tahiaritmije, zaduhu i zastoj u rastu djeteta. Hipertrofija miokarda lijeve klijetke, povećana potražnja kisika i razvoj ateroskleroze najprije dovode do pojave ishemije u naporu, a u kasnijoj fazi se javlja i konačna ishemija u mirovanju.

Bolest se dijagnosticira kateterizacijom srca s koronarnom angiografijom. Nalaz je sličan nalazu u ALCAPA, s prikazom jedinstvene desne KA koja potječe iz aorte, ali u ovoj anomaliji izostaje retrogradni tok kontrasta u plućnu arteriju kroz anatomske uredno pozicionirane ogranke lijeve KA. U svih bolesnika indicirano je kirurško liječenje. Ono uključuje klasično aortokoronarno premoštenje koristeći venu saphenu ili a. mammariu internu. Dugoročna prognoza u operiranih bolesnika ovisi prvenstveno o preoperativnoj funkciji lijeve klijetke i opsegu ishemijom-uzrokovano oštećenja (Dodge-Khatami et al., 2014).

## **5.6. Koronarne atrioventrikularne fistule**

Koronarne atrioventrikularne fistule (eng. *coronary atrioventricular fistulas*, CAVF) predstavljaju najčešći oblik hemodinamski značajnih anomalija koronarnih arterija. Smatra se da su prisutne u čak oko 0.2-2% populacije, a incidencija u ženskog spola je dvaput viša (Dodge-Khatami et al., 2014). Mogu se javljati kao izolirani poremećaj ili udružene s prirođenim srčanim grješkama, pri čemu se češće otkrivaju uz tetralogiju Fallot, atrijske i ventrikularne septalne defekte i otvoreni ductus arteriosus.

Približno dvije trećine slučajeva su prirođeni, no udio stečenih lezija u zadnje vrijeme raste. Najčešće se prepoznaju nakon traume, kardiokirurških procedura, nakon angioplastike ili u osoba s Takayasu arteritisom. U najvećem broju slučajeva riječ je o jednoj, izoliranoj fistuli.

Ona najčešće potječe od LAD (eng. *left anterior descending*, LAD) ogranka lijeve koronarne arterije te utječe u pulmonalnu arteriju ili desni ventrikul.

Pojava simptoma ovisi prvenstveno o veličini shunta. U mlađih pacijenata s većom fistulom, simptomi se javljaju češće i nespecifični su, te uključuju anginu pektoris, zaduhu, kongestivno srčano zatajenje, aritmije i palpitacije. Pri manjim shuntovima osobe mogu biti u potpunosti bez simptoma. Auskultatorno je moguć nalaz kontinuiranog šuma u drugom i trećem interkostalnom prostoru lijevo parasternalno, što može navesti na krivu dijagnozu otvorenog ductusa arteriosusa ili VSD-a.

Dijagnoza se postavlja kateterizacijom srca s koronarnom angiografijom, koja ujedno omogućuje i terapijsko zatvaranje izoliranih distalnih fistula. U slučaju višestrukih fistula, moguća je ocjena hemodinamike i stupnja lijevo-desnog pretoka u sklopu pripreme za kirurško zatvaranje. Zatvaranje fistula je indicirano u svim simptomatskim slučajevima (Dodge-Khatami et al., 2014).

### **5.7. Intramiokardni tok koronarnih arterija**

Intramiokardni tok koronarnih arterija, često zvan i «bridging» sindromom, anomalija je koronarnih arterija koja je najčešće prisutna na srednjem segmentu LAD ogranka lijeve koronarne arterije. Točna prevalencija anomalije je nepoznata, a može se javljati izolirano ili uz HKM, ishemijsku kardiomiopatiju ili mišićnu subaortnu stenozu. Osnovni poremećaj je ishemija miokarda čiji mehanizam nije u potpunosti razjašnjen. Naime, sistoličko suženje ili fiksirana bolest koronarnih arterija nisu prisutni u svih bolesnika. U većine bolesnika se ipak Doppler UZV-om može otkriti sistoličko suženje intramiokardnog segmenta, uz turbulentni tok krvi, moguću traumu intime i posljedičnu agregaciju trombocita.

Dijagnoza se postavlja angiografijom ili intravaskularnim ultrazvukom. U simptomatskim slučajevima, početna terapija je medikamentna i uključuje blokatore beta-adrenergičkih receptora, koji produžuju dijasolu zbog negativnog kronotropnog djelovanja, te blokatore kalcijevih kanala. U slučaju pojave poremećaja provođenja ili sinkope uzrokovane aritmijom, indicirana je ugradnja pacemakera. U slučajevima refrakternim na medikamentno liječenje, indicirana je ugradnja prenosnice distalno od intramiokardnog segmenta KA (Dodge-Khatami et al., 2014).

## 5.8. Kawasakijska bolest

Kawasakijska bolest (KB, eng. *Kawasaki disease*, KD) je akutna febrilna bolest dječje dobi obilježena vaskulitisom srednje velikih arterija, s velikom predilekcijom za razvoj patoloških promjena na koronarnim arterijama. Bolest se smatra vodećim uzrokom stečene srčane bolesti u djece u razvijenim zemljama svijeta. Najčešće se javlja u ranom djetinjstvu, a češće oboljevaju dječaci. Etiologija bolesti je nepoznata, ali epidemiološke i kliničke značajke govore u prilog infektivnoj genezi. Kao rizični faktor identificirani su i određeni genski polimorfizmi, prvenstveno gena regulatora T-stanica *ITPKC* i gena za receptor IgG-a visokog afiniteta *FCGR2A* (Son and Newburger, 2015).

Klinički je bolest u akutnoj fazi obilježena pojavom visoke tjelesne temperature ( $\geq 38.3$  °C) tipa kontinue, koja ne reagira na antibiotsku terapiju i traje 7 do 14 dana. Uz vrućicu, javljaju se i simptomi koji predstavljaju pet glavnih kliničkih kriterija: bilateralna neeksudativna konjunktivalna injekcija s poštedom perilimbalnog područja, eritem sluznice usne šupljine i ždrijela s crvenim ispucalim usnama, edem i eritem šaka i stopala, makulopapularni ili skarlatiniformni osip te unilateralna nesupurativna cervikalna limfadenopatija s veličinom limfnih čvorova  $\geq 1.5$  cm. Za postavljanje dijagnoze klasične KB, potrebno je trajanje vrućice namjanje 4 dana uz prisustvo najmanje 4 dijagnostička kriterija. U atipičnoj, ili nepotpunoj KB, vrućica može biti perzistentna, ali je prisutno manje od 4 dijagnostička kriterija. Atipični slučajevi najčešće se viđaju u dojenčadi, te nose najveći rizik razvoja abnormalnosti koronarnih arterija (Son and Newburger, 2015).

Čak trećina pacijenata uz klasične simptome imaju istovremeno prisutnu infekciju, a u više od 60% pacijenata prisutni su gastrointestinalni simptomi. U subakutnoj fazi javlja se periungualna deskvamacija kože prstiju šaka i stopala, trombocitopenija te razvoj abnormalnosti koronarnih arterija. Najčešće dolazi do razvoja aneurizmi koronarnih mortaliteta, koje se smatraju i glavnim uzrokom morbiditeta u KB. Abnormalnosti se razvijaju u približno 20-25% neliječenih slučajeva (Takatsuki et al., 2014).

Randomizirane kontrolirane studije su pokazale da uvođenje liječenja iv. imunoglobulinima i aspirinom u prvih 10 dana bolesti dovodi do smanjenja rizika nastanka abnormalnosti na svega 3-5%. Poznati rizični za pojavu abnormalnosti uključuju muški spol, dob manja od jedne godine, visok CRP, veoma ubrzanu sedimentaciju eritrocita, visoku leukocitozu, nisku vrijednost serumskog albumina, trombocitopeniju i nisku vrijednost hemoglobina (Takatsuki et al., 2014).

U rekonvalescentnoj fazi KB je prisutan izrazito velik rizik pojave iznenadne srčane smrti. Dvodimenzionalna ehokardiografija je najkorisnija dijagnostička metoda u otkrivanju razvoja abnormalnosti KA te bi pretragu trebao obaviti pedijatar kardiolog odmah po postavljanju dijagnoze KB i potom nakon 2-3 tjedna. U slučaju uredna nalaza, potreban je ponovan pregled nakon 6-8 tjedana te nakon jedne godine uz lipidogram (Son and Newburger, 2015). Japansko ministarstvo zdravlja objavilo je ehokardiografske kriterije za dijagnosticiranje aneurizme KA. Prema tim kriterijima, kao aneurizma se definira proširenje intraluminalnog promjera KA iznad 3mm u djece mlađe od 5 godina, odnosno iznad 4mm u djece starije od 5 godina. Kako veličina KA linearno korelira s površinom tijela, potrebno je učiniti korekciju vrijednosti. Aneurizme se uobičajeno klasificiraju kao male ukoliko je unutarnji promjer do 5mm, srednje s promjerom između 5 i 8mm, te gigantske s promjerom iznad 8mm. Gigantske se aneurizme nalaze u oko 1% pacijenata i izvor su značajnog morbiditeta i mortaliteta. U akutnoj fazi se u njima događa tromboza, a u kasnijoj fazi dolazi do razvoja stenoze i posljedične ishemije miokarda.

Djeca u koje se razviju koronarne aneurizme ostaju pod dugoročno povećanim rizikom za razvoj infarkta miokarda ili iznenadne srčane smrti. Infarkt miokarda je glavni uzrok smrti u djece s KB. Stenotička okluzija ili tromboembolijska okluzija aneurizme dovodi do infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti u dječjoj ili mlađoj odrasloj dobi. Čak 2-4% djece s gigantskim aneurizmama razviju infarkt miokarda unutar godinu dana od pojave bolesti. Opstrukcija u dvije ili tri glave KA nosi veliki rizik za iznenadnu smrt. Radi smanjenja rizika ISS-a i prevencije tromboembolijskih epizoda, u pacijenata s gigantskim aneurizmama se uvodi antikoagulantno i/ili trombolitičko liječenje (Takatsuki et al., 2014).

## 6. PREVENCIJA IZNENADNE SRČANE SMRTI

Prevencijom bolesti (lat. *praevenio* – prethoditi, doći ispred) označavamo sve postupke kojima se bolest sprječava, odnosno onemogućava. Tim pojmom obuhvaćeno je pravodobno prepoznavanje te liječenje, kojim se sprječavaju smrt, invaliditet, oštećenja i smanjenje kvalitete života. Tijekom provođenja prevencije, vrši se intervencija (lat. *intervenio* – doći između, posredovati), koja predstavlja pravodobno uplitanje u tijek bolesti. Intervencija označava skup mjera koje se poduzimaju kako bi se uklonio ili smanjio rizik razvoja određene bolesti, odnosno skup mjera koje se poduzimaju kako bi se izlječila, zaustavila ili usporila bolest te na taj način spriječilo njeno razvijanje, posljedični invaliditet ili smrt.

Prevenција se može podijeliti na primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju. Primarna prevencija je usmjerena na zdrave osobe, a podrazumijeva uklanjanje rizika ili uzroka bolesti i unaprjeđenje općeg zdravstvenog stanja kako bi se spriječio razvoj bolesti. Sekundarna prevencija odnosi se na prepoznavanje rizične populacije, odnosno oboljelih u ranoj fazi bolesti, kako bi se pravodobnom intervencijom spriječio razvoj manifestne bolesti te tako zaustavilo njeno napredovanje i sačuvao životni vijek, kao i kvaliteta života. Tercijarna prevencija je prepoznavanje i zbrinjavanje onih stanja koja se ne mogu liječiti ili kod kojih, unatoč liječenju, nastaju posljedice. Cilj tercijarne prevencije je očuvanje kvalitete života bolesnika kad liječenjem nije moguće suzbiti bolest.

Primjenjeno na problematiku iznenadne srčane smrti, primarnom prevencijom možemo označiti probir asimptomatske populacije. Probirom na kardiovaskularne bolesti, koje nose povećani rizik razvoja ISS-a, moguće je na vrijeme otkriti poremećaj i pravovremenim liječenjem, ili praćenjem bolesnika, prevenirati razvoj ISS-a. Sekundarnom prevencijom ISS-a označavamo prije svega postupak kardiopulmonalne resuscitacije, kojim se na umjetni način ostvaruje ventilacija pluća i cirkulacija krvi, s ciljem omogućavanja preživljavanja i oporavka funkcije stanica mozga i drugih vitalnih organa.

## **6.1. Primarna prevencija**

Drezner et al. su proveli retrospektivno istraživanje upozoravajućih simptoma i važnosti obiteljske anamneze u djece preminule od iznenadne srčane smrti. Istraživanje, provedeno na 146 slučajeva, pokazalo je kako su u čak 72% slučajeva bili prisutni upozoravajući simptomi, poput umora i sinkope, a u 41% slučajeva pacijenti su se zbog tih simptoma javili izabranome liječniku obiteljske medicine ili pedijatru (Drezner et al., 2012). Uzevši u obzir kako stopa preživljenja iznenadnog srčanog zastoja u dječjoj dobi iznosi svega 4-21% (Drezner et al., 2008), postavlja se pitanje za potrebu reevaluacije postojeće prakse probira i prevencije.

Danas se još uvijek ne zna mnogo o mogućnosti identifikacije djece s povećanim rizikom za razvoj ISS-a putem detaljne osobne i obiteljske anamneze. U okviru rutinskoga pregleda zdravog djeteta, često se malo pažnje posvećuje fokusiranoj procjeni kardiovaskularnoga rizika. U teoriji, temeljiti sistematski i kontrolni pregledi predstavljaju osnovu primarne prevencije iznenadne srčane smrti. U Republici Hrvatskoj, sistematski pregledi cjelokupne populacije provode se već od rođenja pa sve kroz dječju, školsku i odraslu dob, s ciljem što ranijeg otkrivanja brojnih prirođenih i stečenih bolesti. Ranim otkrivanjem bolesti omogućuje se početak pravilnoga liječenja, a time i sprječavanje daljnjeg nepoželjnog razvoja bolesti. Sistematski pregledi ponavljaju se u određenim intervalima u toku procesa rasta i razvoja djeteta kako bi se uočile novonastale ili pratila progresija ranije uočenih bolesti. Pregledi se odvijaju kod izabranog liječnika obiteljske prakse, dječjih i školskih dispanzera, kao i kod službe medicine rada i sportske medicine, koji surađuju sa specijalistima raznih grana medicine.

Unatoč postojanju kvalitetne zdravstvene skrbi djece, koja obuhvaća prije navedene preventivne sistematske preglede, slučajevi iznenadne srčane smrti su još uvijek prisutni. Sasvim logično, postavlja se pitanje kako je to moguće? Jesu li svi zdravstveni djelatnici upoznati s ovim problemom, i znaju li prepoznati simptome potencijalno životno ugrožavajućih kardiovaskularnih bolesti dječje populacije? Obavljaju li se sistematski pregledi dovoljno detaljno? Obuhvaćaju li prave dijagnostičke pretrage? Na navedena pitanja pokušat ću odgovoriti u daljnjem tekstu.

U svom klasičnom tekstu, Wilson i Jungner su definirali ključne principe potrebne za uspješni program probira. Prije nego što se određeni program probira prihvati, potrebno je zadovoljiti sljedeće kriterije (Wilson and Jungner, 1968):

1. Ciljano stanje ili bolest treba biti važan javnozdravstveni problem, s dovoljno dugim latentnim ili ranim simptomatskim stadijem.
2. Test probira treba omogućiti detekciju bolesti u ranoj fazi.
3. Test probira treba biti prihvatljiv, siguran i jeftin.
4. Liječenje prepoznate bolesti treba biti dostupno, ekonomski prihvatljivo i učinkovito.

Primjena ovih principa u prevenciji ISS-a otežana je zbog toga što ISS nije jedinstvena definirana bolest ili stanje, već potencijalni ishod brojnih izrazito raznolikih srčanih bolesti. Stoga je, u svrhu prevencije ISS-a, potrebno prepoznati podležeću srčanu bolest, čime se omogućava primjena metode prevencije, koja je specifično prilagođena pojedinoj bolesti, uz trajni nadzor izabranog liječnika.

Radna skupina Američkog Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (eng. *National Heart, Lung, and Blood Institute*) identificirala je u svom izvještaju, objavljenom 2011. godine, glavne nepoznanice, koje je potrebno razjasniti prije uvođenja probira cjelokupne populacije djece na ISS. One su uključivale određivanje prave incidencije ISS-a u djece, za što je potrebno organizirati nacionalne registre, odrediti vrijeme i frekvenciju probira, potrebu obuhvata cjelokupne ili ciljane populacije, ishode djece isključene iz sportskih aktivnosti u odnosu na one kojima je dopušten nastavak bavljenja sportskim aktivnostima, te proučiti prirodan tijek bolesti otkrivenih probirom u asimptomatskoj populaciji (Kaltmann et al., 2011).

#### **6.1.1. Preporuke ESC-a za prevenciju ISS-a u populaciji mladih sportaša**

1996. godine, Američko udruženje za bolesti srca (eng. *American Heart Association*, AHA) je preporučilo uvođenje probira za srednjoškolske sportaše, koji se osnivao na osobnoj i obiteljskoj anamnezi i fizikalnom pregledu (Maron et al., 1996). Nadopuna, izdana 2007. godine, nije donijela značajne promjene. Postavljeno je pitanje potrebe uvođenja EKG-a u proces probira, ali s zaključkom kako se EKG ipak ne bi trebao koristiti kao univerzalno sredstvo probira (Maron et al., 2007).

S druge strane, Europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*, ESC) 2005. godine predlaže zajednički europski protokol probira mladih sportaša, koji se sastoji od uzimanja osobne i obiteljske anamneze, fizikalnog pregleda i 12-kanalnog EKG-a. Preporuke

su se bazirale na 25-godišnjem iskustvu nacionalnog preparticipacijskog probira mladih sportaša u Italiji, u dobi između 12 i 35 godina, kojim je dokazana učinkovitost dodatka EKG-a u otkrivanju hipertrofijske kardiomiopatije, uz potencijalnu mogućnost detekcije ostalih letalnih kardiovaskularnih bolesti koje se očituju promjenama u EKG-u. Kao rezultat uvođenja obaveznog godišnjeg preventivnog pregleda, incidencija iznenadne srčane smrti u sportaša smanjila se za 89% (Corrado et al., 2005). Prema preporuci ESC-a, probir bi trebao obuhvatiti djecu na početku bavljenja kompetitivnim sportom, što je u većini slučajeva između 12 i 14 godina, a trebao bi ga pratiti ponovni pregled barem svake dvije godine, čime bi se omogućilo pravodobno prepoznavanje napredovanja pojedinih bolesti.

Sam probir se sastoji od tri dijela: obiteljske i osobne anamneze, fizikalnog pregleda, uz obavezno mjerenje krvnog tlaka, te 12-kanalnog EKG-a. Poznato je kako većina stanja, koja su povezana uz ISS, genetski nasljedne bolesti, s najčešće autosomno dominantnim oblikom nasljeđivanja. Stoga obiteljska anamneza predstavlja bitan segment probira. Pozitivnom obiteljskom anamnezom smatramo prisustvo preuranjenog srčanog zastoja ili smrti (<55g u muškaraca i <65g u žena), kardiomiopatija, Marfanova sindroma, sindroma dugog QT-a, Brugada sindroma, težih aritmija, bolesti koronarnih arterija ili drugih težih kardiovaskularnih bolesti u bližih rođaka. Pozitivnu osobnu anamnezu obilježava pojava boli ili nelagode u prsima pri naporu, sinkope ili presinkope, palpitacija ili pak neodgovarajući stupanj nedostatka zraka ili umora u odnosu na stupanj fizičke aktivnosti.

Fizikalnim pregledom traže se karakteristične muskuloskeletne i očne fenotipske promjene u Marfanovom sindromu, oslabljeni pulsevi femoralnih arterija, mezo- ili telesistolički klikovi, pocijepan drugi srčani ton, značajan srčani šum (bilo koji sistolički ili dijastolički šum stupnja  $\geq 2/6$ ), nepravilan srčani ritam i krvni tlak  $> 140/90$  mmHg (prilikom više od jednog mjerenja). Treći dio probira čini 12-kanalni EKG. EKG nalaz se smatra pozitivnim ukoliko su prisutni jedan ili više kriterija, navedenih u sljedećoj tablici (Tablica 6).

**Tablica 6.** Kriteriji za patološki nalaz EKG-a prema preporukama Europskog kardiološkog društva. Modificirano prema Corrado et al. (2005) Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol.

**- P-val -**

- **uvećanje lijevog atrija:** negativan P val u odvodu V1  $\geq 0.1\text{mV}$  i trajanja  $\geq 0.04\text{s}$ ;
- **uvećanje desnog atrija:** šiljati P val u odvodima II, III ili V1 amplitude  $\geq 0.25\text{mV}$ .

**- QRS kompleks -**

- **devijacija srčane osi:** desnostrana ( $\geq +120^\circ$ ) ili lijevostrana ( $-30^\circ$  do  $-90^\circ$ );
- **povećanje napona:** amplituda R ili S zupca u standardnom odvodu  $\geq 2\text{mV}$ , S zubac u odvodima V1 ili V2  $\geq 3\text{mV}$ , ili R zubac u odvodima V5 ili V6  $\geq 3\text{mV}$ ;
- **abnormalni Q zubac:** trajanja  $\geq 0.04\text{s}$  ili  $\geq 25\%$  visine pratećeg R zupca ili QS uzorak u dva ili više odvoda;
- blok lijeve ili desne grane s trajanjem QRS kompleksa  $\geq 0.12\text{s}$ ;
- amplituda R ili R' zupca u odvodu V1  $\geq 0.5\text{mV}$  i R/S omjer  $\geq 1$ .

**- ST segment, T valovi i QT interval -**

- denivelacija ST segmenta, izravnavanje ili inverzija T vala u dva ili više odvoda;
- produljenje QTc intervala  $> 0.44\text{s}$  u muškaraca i  $> 0.46\text{s}$  u žena.

**- poremećaji ritma i provođenja -**

- preuranjene ventrikularne kontrakcije ili teži oblici ventrikularnih aritmija;
- supraventrikularne tahikardije, undulacija ili fibrilacija atrija;
- kratak PR interval ( $< 0.12\text{s}$ ), s ili bez 'delta' vala;
- sinus bradikardija s frekvencijom u mirovanju  $\leq 40$  otkucaja/min i s povišenjem  $\leq 100$  otkucaja/min tijekom testa opterećenja;
- AV blok prvog (PR  $\geq 0.21\text{s}$ ), drugog ili trećeg stupnja.

Prema preporuci ESC-a, sportaši koji su imali pozitivan nalaz tijekom inicijalnog pregleda trebali bi se uputiti na dodatnu neinvazivnu dijagnostičku obradu, koja uključuje 24-satni Holter monitoring, ehokardiografiju i ergometriju. U pojedinim slučajevima, može biti potrebna i dodatna invazivna dijagnostička obrada za potvrdu ili isključenje dijagnoze, poput koronarne angiografije, kontrastne ventrikulografije, biopsije endomiokarda ili elektrofiziološkog ispitivanja. Ukoliko se potvrdi dijagnoza bolesti povezane s rizikom ISS-a, sportaš bi trebao biti isključen iz daljnjih kompetitivnih sportskih aktivnosti.

### 6.1.2. Koga sve treba obuhvatiti probirom?

Budući da je poznato kako tjelesna aktivnost povećava rizik javljanja iznenadne srčane smrti, fokus probira oduvijek je direktno bio usmjeren populaciji dječjih sportaša. Tako, primjerice, u SAD-u je 92% svih profesionalnih sportaša obuhvaćeno EKG probirom, a mnogi bivaju podvrgnuti daljnjoj obradi, poput ehokardiografskog i ergometrijskog testiranja (Vetter, 2015). Uključivanjem u probir isključivo populacije dječjih sportaša, njime ne biva obuhvaćen velik broj djece koja su fizički aktivna, a nisu uključena u organizirani oblik sporta. Nadalje, poznato je kako se iznenadna srčana smrt može javiti čak i u odsustvu fizičke aktivnosti,

primjerice kod sindroma dugog QT segmenta. Stoga se, logično, postavlja pitanje potrebe za proširivanjem obuhvata postojećeg probira.

Jedno od rješenja je uključivanje u probir samo one djece, koja imaju prisutne simptome. No, navedeni pristup je problematičan jer istraživanja ISS-a u djece navode kako su u svega približno 50% slučajeva bili ranije prisutni simptomi, a tek oko 16% je imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu. Varijacije su se odnosile na osnovnu bolest, te je tako svega 10-30% onih sa sindromom dugog QT-a, ali čak do 80% onih s negativnom autopsijom bilo bez ikakvih prethodno prisutnih simptoma. Ukoliko su simptomi u djeteta prisutni, često se zbog svoje niske specifičnosti predvide od strane izabranog liječnika. Prema jednom istraživanju, provedenom na 158 slučajeva ISS-a u mladih sportaša u SAD-u, u svega 3% slučajeva posumnjalo se na prisustvo kardiovaskularne bolesti u djeteta pri klasičnom probiru, koji se sastojao od anamneze i fizikalnog pregleda, a u svega jednom slučaju je konačna dijagnoza postavljena (Maron et al., 1996).

Drugo predloženo rješenje bilo je uključenje svih onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Poznato je kako je većina bolesti povezanih s ISS-om u djece nasljedna. U Nizozemskoj je provedeno istraživanje nasljednosti i dijagnostičke koristi kardiološkog i genetičkog ispitivanja u preživjelih rođaka osoba preminulih od iznenadne srčane smrti, kojim je u 40% slučajeva otkrivena nasljedna bolest i vjerojatan uzrok smrti. Istraživanjem je u prosjeku otkriveno čak 8.9 asimptomatskih nositelja bolesti u obitelji po preminulom članu. Također je utvrđeno kako je relativno jednostavnim metodama pretraga, poput fizikalnog pregleda i 12-kanalnog EKG-a u mirovanju moguće postaviti dijagnozu, a vjerojatnost postavljanja dijagnoze raste ukoliko u obitelji postoji 2 ili više slučajeva osoba preminulih od ISS-a u dobi mlađoj od 40 godina (Tan et al., 2005).

### **6.1.3. Metode probira**

Pojedine metode probira su učinkovitije u otkrivanju pojedinih bolesti, stoga je nemoguće pronaći jedinstvenu idealnu dijagnostičku metodu, kojom bi se podjednako uspješno mogle otkriti sve bolesti povezane s ISS-om. Probir, koji uključuje osobnu i obiteljsku anamnezu te fizikalni pregled, otkriva samo dio populacije pod rizikom razvoja ISS-a. Kroz povijest se postavljalo pitanje potrebe dodatka 12-kanalnog EKG-a standardnoj praksi probira. Brojne studije su pokazale da dodatak EKG-a omogućava otkrivanje čak dvije trećine bolesti povezanih s ISS-om, pri čemu glavne iznimke čine anomalije koronarnih arterija i dilatacija uzlazne aorte u Marfanovu sindromu (Vetter and Dugan, 2013). U svojoj analizi isplativosti preparticipacijskog probira na ISS u mladih sportaša u SAD-u, Wheeler et al. zaključuju kako

dodatak EKG-a spašava dodatna 2.06 života na 1000 obuhvaćenih sportaša. Dodatan trošak pritom iznosi 89\$ po ispitivanom pojedincu, dok omjer isplativosti iznosi 42,900\$ po spašenoj godini života (Wheeler et al., 2010). No, trenutno još uvijek ne postoji direktan dokaz da bi EKG probir, ili bilo koji drugi modalitet kardiovaskularnog probira, imao direktan utjecaj na smanjenje incidencije ISS-a u populaciji pod rizikom. Naime, nikad nije provedeno istraživanje u kojem bi se ishod populacije pod rizikom podvrgnute kardiovaskularnom probiru usporedio s ishodom usporedive populacije koja nije podvrgnuta probiru, već je primila samo standardnu skrb.

Opservacijski podatci iz Veneto regije u Italiji pokazuju da EKG probir može uspješno identificirati pojedince pod rizikom razvoja ISS-a i time dramatično smanjiti incidenciju ISS-a u kompetitivnih sportaša. Naime, 1982. godine u Italiji je uveden obavezan preparticipacijski probir, koji je uključivao 12-kanalni EKG. Studija je pokazala pad godišnje incidencije ISS-a među kompetitivnim sportašima od čak 89%, dok se incidencija nije značajno promijenila u ostatku populacije, koji nije bio obuhvaćen probirom. Istraživači su pripisali pad u mortalitetu prvenstveno nižoj incidenciji iznenadne smrti uzrokovane kardiomiopatijama, koje su uspješno identificirane ovom metodom probira (Corrado et al., 2006). Nalaz EKG-a je abnormalan u više od 90% slučajeva hipertrofijske kardiomiopatije i aritmogene displazije desnog ventrikula. U pacijenata s polimorfnom ventrikularnom tahikardijom, EKG u mirovanju je uredan, a za potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti EKG u opterećenju. Problem primjene 12-kanalnog EKG-a kao metode probira je njegova niska specifičnost. Naime, mnogobrojne promjene na EKG-u mogu biti posljedica fiziološke adaptacije srca na tjelesni napor. Prema jednom opservacijskom istraživanju, u koje je uključeno 42386 mladih sportaša obuhvaćenih nacionalnim probirom na iznenadnu srčanu smrt u Italiji, postotak lažno pozitivnih EKG nalaza iznosio je čak 9% (Corrado et al., 2006). Bitno je naglasiti kako je EKG rani korak u procesu uspostavljanja konačne dijagnoze. EKG nije definitivno dijagnostičko oruđe, a kao svaka metoda probira, zahtjeva potvrdne testove i daljnju dijagnostičku obradu.

Dvodimenzionalna ehokardiografija ima veliku ulogu u dijagnostici određenih kardiovaskularnih poremećaja povezanih s ISS-om, primjerice hipertrofijske kardiomiopatije, gdje se opaža asimetrično zadebljanje zida lijevog ventrikula, kojem se ne nalazi drugi uzrok. Ehokardiografijom se potencijalno mogu otkriti i drugi uzroci ISS-a u djece, poput aortne stenoze, prolapsa mitralne valvule, dilatacije korijena aorte povezane s Marfanovim sindromom, dilatacijske kardiomiopatije i drugih oblika disfunkcije lijevog ventrikula, te potencijalno aritmogena displazija desnog ventrikula. S druge strane, pojedini uzroci ISS-a ne mogu se detektirati ovom dijagnostičkom metodom. To su prije svega kongenitalne anomalije koronarnih arterija, čija potvrda dijagnoze iziskuje provedbu kompleksnih dijagnostičkih

metoda, poput koronarne angiografije, transezofagealne ehokardiografije, CT angiografije ili MR srca.

## **6.2. Sekundarna prevencija**

Neovisno o primijenjenoj metodi primarne prevencije, dijagnozu neće biti moguće postaviti u svih zahvaćenih pojedinaca, te će shodno tome dio populacije koja se nalazi pod rizikom razvoja ISS-a ostati nedetektiran. S druge strane, pojedini uzroci ISS-a, poput određenih droga i *commotio cordis*, ne detektiraju se standardnim metodama probira i ne mogu se prevenirati na taj način. Time na važnosti dobiva sekundarna prevencija ISS-a, koja je ključna za preživljavanje mladih koji se prezentiraju iznenadnim srčanim zastojem (ISZ). Sekundarna prevencija uključuje rani odgovor i tretman pojedinca s ISZ-om provedbom postupaka kardiopulmonale resuscitacije (KPR, eng. *cardiopulmonal resuscitation*, CPR) i primjenom automatskog vanjskog defibrilatora (AVD, eng. *automated external defibrillator*, AED).

### **6.2.1. Prepoznavanje srčanog zastoja i važnost kardiopulmonalne resuscitacije**

S obzirom da je iznenadni srčani zastoj neočekivani događaj, najvažniji i najteži aspekt sekundarne prevencije predstavlja upravo prepoznavanje srčanoga zastoja u mlade osobe koja je ostala bez svijesti. U čak 30-40% slučajeva, javlja se aktivnost nalik konvulzijama te agonalno disanje, što dovodi do neprepoznavanja ISZ-a, a samim time i do kašnjenja u pružanju postupaka KPR-a i traženja AVD-a. Za svaku sinkopu u djeteta, čak i kad uslijedi nakon traume, pogotovo prsa s mogućim *commotio cordis*, treba postaviti sumnju na ISZ (Vetter and Haley, 2014).

Srčani zastoj predstavlja nagli prestanak funkcionalne mehaničke aktivnosti srca, koju prati gubitak znakova cirkulacije, nedostatak odgovora na stimulaciju te izostanak disanja i detektabilnog pulsa. Srčani zastoj nije rijetka pojava u dječjoj dobi, te mu se pripisuje do 25% ukupnog mortaliteta u toj dobnoj skupini. Najčešće je precipitiran naglom aritmijom, ventrikularnom fibrilacijom, koja uzrokuje treperenje ventrikula i gubitak učinkovite kontrakcije, odnosno nemogućnost stvaranja toka krvi kroz sistemnu cirkulaciju. Dojenčad predstavlja skupinu s najvišim rizikom razvoja srčanog zastoja, kako unutarbolničkog, tako i izvanbolničkog (Rossano et al., 2014). Ishod srčanog zastoja u dječjoj dobi još uvijek je suboptimalan, a ovisi prvenstveno o kvaliteti pružanja metoda osnovnog održavanja života od strane očevidaca, kao i metoda naprednog održavanja života od strane ekipe hitne medicinske

pomoći i daljnjeg zbrinjavanja u sustavu zdravstvene zaštite. Pritom najveći utjecaj imaju brzina započinjanja i kvaliteta provedbe kardiopulmonalne resuscitacije. Kardiopulmonalna resuscitacija predstavlja postupke kojima se na umjetni način ostvaruje ventilacija pluća i cirkulacija krvi, kako bi se omogućilo preživljavanje i očuvanje funkcije stanica mozga i drugih vitalnih organa, sve dok se ne uspije ukloniti uzrok srčanoga zastoja i ponovno uspostaviti adekvatna spontana cirkulacija i disanje. Dovoljno rano započeta resuscitacija omogućit će produljenje vremenskog perioda u kojem će defibrilacija biti uspješna, te će dovesti do statistički značajnog poboljšanja vjerojatnosti preživljenja (Gallagher et al., 1995). Svako odlaganje postupaka KPR umanjuje šansu preživljavanja jer moždane stanice, koje su najosjetljivije na hipoksiju, umiru već par minuta nakon nastupa srčanoga zastoja. Poznat je podatak kako vjerojatnost preživljenja pada za 7-10% svaku minutu u kojoj osobi nije pružena kardiopulmonalna resuscitacija (Abella et al., 2008).

Američko udruženje za bolesti srca je kao ključne u preživljavanju osoba s iznenadnim srčanim zastojem, identificiralo četiri sljedeća koraka:

1. Rano prepoznavanje nastanka iznenadnog srčanog zastoja i pozivanje hitne medicinske službe
2. Rano oživljavanje – vanjska masaža srca i umjetno disanje
3. Rana defibrilacija – postupak kojim se iz AVD-a oslobađa kontrolirana električna energija i isporučuje srcu preko stijenke prsnog koša s namjerom obnove srčane funkcije
4. Brzi dolazak hitne medicinske službe koja će započeti s provođenjem naprednih postupaka održavanja života.

Velik problem u sekundarnoj prevenciji ISS-a predstavlja niska stopa pružene kardiopulmonalne resuscitacije od strane slučajnih očevidaca. Slučajni očevidac je osoba koja se nalazi blizu žrtve u trenutku nastupa srčanog zastoja i nije dio organizirane službe hitne pomoći. U većini slučajeva, očevidci nemaju profesionalnu medicinsku edukaciju. Američko udruženje za bolesti srca navodi kako udio slučajeva s započetim postupkom kardiopulmonalne resuscitacije, prije dolaska ekipe hitne medicinske pomoći, iznosi svega 15-30%. Navedeni podatak predstavlja veliki problem ako se uzme u obzir činjenica kako vrijeme potrebno za dolazak ekipe hitne medicinske pomoći iznosi 7 – 8 minuta, a često i više, te kako vjerojatnost preživljenja opada 7-10% svake minute bez pružene KPR (Abella et al., 2008). Stoga je potrebno podići svijest o problemu ISS-a u dječjoj dobi, te vršiti edukaciju javnosti o važnosti pravovremene i pravilne primjene postupaka kardiopulmonalne resuscitacije i upotrebe automatskog vanjskog defibrilatora.

Prospektivno kohortno istraživanje ishoda izvanbolničkog srčanog zastoja u dječjoj dobi, provedeno u SAD-u i Kanadi između 2005. i 2007. godine na ukupno 624 slučaja u osoba mlađih od 20 godina, pokazalo je vjerojatnost ukupnog preživljenja do otpusta netraumatskog izvanbolničkog srčanog zastoja od 6.4%. Najniže preživljenje bilo je u populaciji dojenčadi, te je iznosilo 3.3%. Među starijom djecom iznosilo je 9.1%, a među adolescentima 8.9% (Atkins et al., 2009). Ovi brojevi znatno su viši nego među odraslima, gdje preživljenje do otpusta iznosi svega 4.5%.

Kao znatan prediktor preživljenja, identificiran je prvi prezentirani ritam pri zastoju. Djeca u koje je nađena asistolija ili električna aktivnost bez pulsa imaju veoma nisku vjerojatnost preživljenja, koja se tumači kao posljedica prolongirane hipoksemija, koja dovodi do bradikardije i eventualnog gubitka pulsa. Djeca koja dožive asistolu, također imaju veću vjerojatnost za nastup srčanoga zastoja bez svjedoka, a samim time im se smanjuje vjerojatnost dobivanja kvalitetne kardiopulmonalne resuscitacije, što također objašnjava lošiju prognozu. S druge strane, djeca koja se prezentiraju ventrikularnom fibrilacijom ili ventrikularnom tahikardijom bez pulsa imaju značajno bolju prognozu (Rossano et al., 2014). Dob je drugi bitan čimbenik prognoze. Kao što je već navedeno, dojenčad predstavlja dobnu skupinu djece s najvišom incidencijom vanbolničkog srčanog zastoja, a također imaju i najlošiji sveukupni ishod. Prema istraživanju ishoda izvanbolničkog srčanog zastoja u djece, 44% slučajeva zastoja srca u dječjoj dobi događa se u dojenčadi, a prvi identificirani ritam je u 84% slučajeva asistola ili električka aktivnost bez pulsa (Atkins et al., 2009).

### **6.2.2. Automatski vanjski defibrilatori i prevencija iznenadne srčane smrti**

Automatski vanjski defibrilator (AVD, eng. *automated external defibrillator*, AED), električni je uređaj, koji preko samoljepljivih elektroda zalijepljenih na prsni koš prepoznaje srčani ritam koji zahtjeva defibrilaciju. Upotreba AVD-a je jednostavna jer uređaj daje glasovne i tekstualne upute o postupcima koje treba provesti, te je prvenstveno namijenjen laicima bez posebne medicinske edukacije.

2004. godine, Hallstrom et al. su na temelju provedenog prospektivnog multicentričnog istraživanja dokazali statistički značajan utjecaj dostupnosti automatskog vanjskog defibrilatora (AVD) na stopu preživljenja vanbolničkog srčanog zastoja. Tom prilikom je predloženo ekonomski isplativo smještanje AVD-a na mjestima koja zadovoljavaju barem jedan od sljedećih uvjeta: jedan srčani zastoj svakih par godina, barem 250 osoba starijih od 50 godina prolazi tim mjestom dnevno, lokacija s prisutnim osobama visokog rizika ili lokacija s visokom učestalosti iznenadnih srčanih zastoja (Hallstrom et al., 2004).

2000. godine, Američko udruženje za bolesti srca (eng. *American Heart Association*, AHA), izdaje preporuku i smjernice za mjesta koja bi profitirala postavljanjem AVD uređaja, a time ujedno preporučuje pokrivanje sustava srednjih škola u SAD-u mrežom AVD uređaja. Mjesta za koja je predloženo postavljanje uređaja moraju zadovoljavati barem jedan od sljedećih kriterija:

1. učestalost iznenadnog srčanog zastoja predstavlja opravdanu vjerojatnost upotrebe AVD uređaja u prvih pet godina nakon postavljanja
2. djeca ili odrasli koji pohađaju školu su pod visokim rizikom ISZ-a, poput pojedinaca s kongenitalnim srčanim bolestima, kanalopatijama, kardomiopatijama ili drugim poznatim kardiovaskularnim bolestima
3. defibrilacija od strane ekipe hitne medicinske pomoći nije moguća unutar 5 minuta od nastupa ISZ-a, ali je vrijeme defibrilacije AVD-om unutar 5 minuta moguće pravilnom izobrazbom spasitelja laika.

U nadopuni 2003. Godine, AHA odobrava upotrebu AVD uređaja u djece mlađe od 8 godina, ali starije od godinu dana. Upotreba AVD-a u djece mlađe od godinu dana nije do današnjeg dana preporučena.

2013. godine, u Republici Hrvatskoj započet je program edukacije u pružanju prve pomoći i javno dostupne rane defibrilacije pod nazivom «Pokreni srce – spasi život», kojim je predviđeno postavljanje 150 automatskih vanjskih defibrilatora na mjestima dostupnima javnosti, poput kolodvora, stadiona, zračnih luka i trgovačkih centara, zajedno s edukacijom laika za njihovo korištenje. Prema trenutno dostupnim podacima Hrvatskog zavoda za hitnu medicinu, u Republici Hrvatskoj je u primjeni 407 AED uređaja u sklopu javne mreže AVD-a.

### **6.3. Ugradbeni kardioverter defibrilator kao metoda prevencije ISS-a**

Ugradbeni kardioverter defibrilatori (eng. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) su uređaji koji se ugrađuju bolesnicima s rizikom pojave za život opasnih, rekurentnih ventrikularnih tahikardija i fibrilacije ventrikula. ICD uređaji izgledom podsjećaju na obične elektrostimulatore srca te također zadržavaju neke osnovne funkcije elektrostimulatora, poput *pacinga*, koji može biti potreban u slučaju bradikardije koja uslijedi nakon ispostave šoka ICD-a. Terapija ICD-om sve se učestalije rabi u pedijatriji, kako za primarnu, tako i za sekundarnu prevenciju iznenadnog srčanog zastoja (ISZ). U SAD-u, preko 80% ICD-a u dječjoj populaciji ugrađeno je s ciljem primarne prevencije. Zbog niske prevalencije bolesti koje čine glavne

indikacije za ugradnju ICD-a u dječjoj populaciji, manje od 1% svih ugrađenih ICD uređaja je ugrađeno pacijentima u dječjoj dobi (DeWitt et al., 2014).

Glavna funkcija ICD-a je automatska detekcija, prepoznavanje te prekidanje tah- i bradiaritmija – bilo elektrostimulacijom pretjecanjem («antitahikardni program»), bilo udarom struje (kardioverzija i defibrilacija). Uključenje antitahikardnog programa bolesnik gotovo i ne osjeti, dok s druge strane električni udar izaziva znatnu subjektivnu neugodu. Unatoč tome, električni udar se smatra najsigurnijim načinom konverzije maligne aritmije. ICD može ispustiti električnu struju širokoga raspona napona, od napona manjeg od 1V za funkciju *pacinga*, do čak 750V za defibrilaciju. Osim osnovne funkcije, ICD uređaji nude i brojne dodatne mogućnosti, poput pohrane detektiranih epizoda aritmija ili mogućnosti 'neinvazivnog' elektrofiziološkog testiranja.

Dvije najčešće indikacije za ugradnju ICD-a u djece su HKM i sindrom dugog QT-a. Druge indikacije uključuju idiopatsku DKM, Brugada sindrom i ARVD. Pojedine prirođene srčane grješke s ventrikulskom tahikardijom, poput tetralogije Fallot i transpozicije velikih krvnih žila, rijetke su indikacije za ugradnju ICD uređaja. Pozitivna obiteljska anamneza na ISS također može utjecati na odluku o ugradnji ICD-a u pedijatrijskog pacijenta.

Odluka o ugradnji ICD uređaja kompleksna je, pogotovo u dječjoj populaciji. Ona se zasniva na ravnoteži između dobrobiti i rizika, s primarnim ciljem maksimiziranja sigurnosti pacijenta i smanjenja simptoma, a temelji se na dokazima-zasnovanim preporukama. Popis indikacija Američkog udruženja za bolesti srca i Udruženja za srčani ritam (eng. *Heart Rhythm Society*) nalazi se sljedećoj tablici (Tablica 7). Klasa 1 uključuje stanja u kojima postoji dokaz ili opći konsenzus da je ICD terapija učinkovita i korisna. Klasa 2 uključuje stanja u kojim postoji konflikt dokaza i općeg konsenzusa, a dalje se dijeli na klasu 2a, u kojoj se smatra da postoji određena učinkovitost i korist terapije, i klasu 2b, za koju ne postoji jasan stav. Klasa 3 uključuje stanja u kojima postoje dokazi ili opće slaganje da ICD terapija nije niti korisna ni učinkovita, a može biti i opasna (Stephenson and Berul, 2014).

**Tablica 7.** Preporuke za ugradnju ICD uređaja u pedijatrijskih pacijenata i pacijenata s prirođenim srčanim grješkama;  
Modificirano prema Park (2014) Pediatric Cardiology for Practitioners, str. 446.

| Preporuke za ugradnju ICD uređaja u pedijatrijskih pacijenata i pacijenata s prirođenim srčanim grješkama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>- Klasa 1 (ugradnja je apsolutno indicirana) -</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacijenti koji su preživjeli srčani zastoj, nakon evaluacije s ciljem definiranja uzroka i isključenja bilo kojeg reverzibilnog uzroka.</li> <li>• Pacijenti s epizodama simptomatskih kontinuiranih VT-a povezanih s prirođenim srčanim grješkama koji su prethodno podvrgnuti hemodinamskom i elektrofiziološkom ispitivanju.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>- Klasa 2a (ugradnja je opravdana) -</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacijenti s prirođenim srčanim grješkama i rekurentnim epizodama sinkope nedefiniranog porijekla u prisutnosti ventrikularne disfunkcije ili inducibilne ventrikularne aritmije.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>- Klasa 2b (ugradnja može biti opravdana) -</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacijenti s rekurentnim sinkopama povezanim s kompleksnim PSG i uznapređovalom sistemskom ventrikularnom funkcijom, u kojih detaljna dijagnostika ne nalazi uzrok.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>- Klasa 3 (ugradnja nije indicirana) -</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Za pacijente koji nemaju očekivano trajanje života veće od jedne godine.</li> <li>• Za pacijente s kontinuiranim VT ili VF.</li> <li>• Pacijenti sa značajnim psihijatrijskim bolestima koje može pogoršati ugradnja ICD uređaja ili koje onemogućuju praćenje bolesnika</li> <li>• Pacijenti NYHA IV stupnja sa zatajenjem srca refraktornim na medikamentozno liječenje koji nisu kandidati za transplantaciju srca.</li> <li>• Sinkope nepoznata uzroka u pacijenata bez inducibilnih VT ili strukturne bolesti srca.</li> <li>• VF ili VT koje se mogu riješiti kirurški ili kateterskom ablacijom.</li> <li>• Pacijenti s ventrikularnim tahiaritmijama uzrokovanim reverzibilnim poremećajem u odsutnosti strukturne bolesti srca.</li> </ul> |

Ugradnja ICD uređaja u starije djece sa strukturno normalnim srcem ne razlikuje se od postupka ugradnje u ostalih. Uređaj se ugrađuje supkutano iznad lijevog *m. pectoralis majora* (u dešnjaka) te se potom spaja na elektrode. Međutim, ugradnja u mlađe djece i bolesnika s prirođenim srčanim grješkama zahtjeva individualnu pripremu i prilagođenu tehniku, koja uzima u obzir veličinu, pretpostavljeni daljnji rast i stupanj fizičke aktivnosti.

Iako su se u prošlosti ugrađivali većinom epikardni sistemi, danas se uglavnom ugrađuju transvenski ICD sistemi. Transvenski postavljene elektrode nose rizik komplikacija poput venske okluzije, tromboembolijskih događaja u prisutnosti intrakardijalnog pretoka, endokarditisa te srčanog zatajenja. S druge strane, epikardijalno postavljanje elektroda znatno je invazivniji postupak, koji češće dovodi do greške elektroda. Dugotrajnost ICD uređaja najviše ovisi o učestalosti ispostavljenih šokova i stupnju ovisnosti o pacemakeru, a uobičajeno iznosi između 5 i 10 godina.

Svega 25% uređaja, koji su ugrađeni pedijatrijskim pacijentima, pruža optimalnu terapiju, s većim uspjehom pri ugradnji s ciljem sekundarne prevencije. Udio neprimjerenih šokova i nepovoljnih događaja povezanih s uređajem visok je. Kao rizični čimbenici nepovoljnih događaja identificirani su nepodudaranje u veličini uređaja i pacijenta, somatski rast djeteta,

učestale sinus tahikardije i supraventrikularne tahikardije te potreba za upotrebom nestandardnih hibridnih i epikardijalnih pristupa za postavljanje uređaja. U tih je pacijenata također opažena snižena psihosocijalna i fizička kvaliteta života, kao i izbjegavanje fizičke aktivnosti zbog straha od šoka. Ovi problemi predstavljaju značajan teret u primjeni ove vrste prevencije, pogotovo u primarnoj prevenciji, gdje pacijenti nisu imali ranije manifestacije bolesti (DeWitt et al., 2014).

DeWitt et al. su proveli retrospektivnu studiju utjecaja vremenskog odmaka na rizike i dobrobiti pedijatrijske primarne prevencije ICD-om. U studiju je uključeno 140 pacijenata mlađih od 21 godine, bez prethodno zabilježenih epizoda prekinutog IZS-a. Kroz četiri godine praćenja, primjereni šok dogodio se u 19% pacijenata, dok su neželjeni događaji zabilježeni u 36% slučajeva. Studija je pokazala kako vjerojatnost primjerene terapije značajno pada ukoliko pacijent u prvih godinu dana nakon ugradnje nije primio primjerenu terapiju, te da vjerojatnost neželjenih događaja pada s vremenom praćenja. Autori stoga predlažu reevaluaciju indikacije za ugradnju ICD-a prilikom svakog invazivnog zahvata održavanja sistema (DeWitt et al., 2014).

Pacijenti s ugrađenim ICD uređajem moraju se pratiti prema planiranome rasporedu. On se u velikoj mjeri poklapa sa standardnim načinom kontrole pacijenata s ugrađenim klasičnim elektrostimulatorom, te u praksi varira od institucije do institucije. Uobičajeno se sastoji od pregleda dva tjedna nakon ugradnje, kojim se pregledava cijeljenje rane i položaj elektroda, te kontrolnog pregleda nakon 6 tjedana i potom nakon 3, 6 i 12 mjeseci. Pregledi se dalje nastavljaju svakih 6-12 mjeseci, a mogu biti klasični klinički ili trans-telefonski. Pregled obuhvaća i primjenu 12-kanalnog EKG-a, sa i bez postavljenog magneta iznad generatora. Postavljanjem magneta onemogućuje se detekcija pacijentova ritma te ICD uređaj započinje asinkroni *pacing* svojom vlastitom frekvencijom (Park, 2014).

## 7. ZAKLJUČAK

Iznenadna srčana smrt u dječjoj dobi krajnji je ishod redom iznimno rijetkih bolesti kardiovaskularnog sustava, no čini čak do 10% udjela u ukupnom mortalitetu djece starije od jedne godine. Pritom na svakih šest iznenadnih smrti u dječjoj dobi dolazi jedna kojoj se ne nalazi odgovarajući patoanatomski supstrat na nalazu obdukcije. Iznenadna srčana smrt djece može biti uzrokovana širokim spektrom bolesti, koje uključuju prirođene srčane greške, bolesti miokarda, bolesti koronarnih arterija, primarne aritmije i ostale rijetke bolesti.

S obzirom na tragičnost nastupa iznenadne smrti u mlade osobe, danas se stavlja naglasak na razvoj strategija kojima bi se prevenirao nastup iznenadnog srčanog zastoja, prvenstveno optimizacijom postupka probira i detekcije populacije djece pod rizikom. Probirom se ne mogu detektirati sva djeca s povećanim rizikom jer velik dio njih nema prisutne upozoravajuće simptome niti pozitivnu obiteljsku anamnezu. Ukoliko su simptomi i prisutni, vrlo često budu zbog svoje nespecifičnosti zanemareni. Probir 12-kanalnim EKG-om predstavlja moguću strategiju probira, ali su njegova izvedivost i korist još uvijek upitni. Neslaganje oko najboljeg pristupa prevenciji iznenadne srčane smrti u djece posljedica je trenutnog nedostatka znanstveno dokazanih činjenica, na što ukazuje i nedavna preporuka radne skupine Američkog Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv. Stoga je potrebno nastaviti proučavati metode kardiovaskularnog probira u dječjoj dobi s ciljem identifikacije najboljih metoda probira, kao i potrebnog obuhvata populacije.

Ukoliko u djeteta dođe do nastupa srčanoga zastoja, važno je prevenirati iznenadnu srčanu smrt. Ključno u toj, sekundarnoj prevenciji rano je prepoznavanje srčanoga zastoja i započinjanje intervencije. Primjerice, pojava konvulzija ili agonalnog disanja mogu biti jedini vidljivi znak srčanoga zastoja u djeteta. Pritom lanac preživljavanja, koji uključuje poziv službi hitne medicinske pomoći, započinjanje kardiopulmonalne resuscitacije i upotrebu automatskog vanjskog defibrilatora, može dovesti do uspjeha, pogotovo ukoliko je započet dovoljno rano. Sekundarna prevencija, ukoliko je odgovarajuće provedena, uspješnija je u dječjoj populaciji nego u odraslih. Stoga je potrebno podići svijest o iznenadnom srčanom zastoju u djece i educirati širu javnost o važnosti pravodobne i učinkovite kardiopulmonalne resuscitacije i upotrebe automatskog vanjskog defibrilatora.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru, doc.dr.sc. Danielu Dilberu, na svim savjetima, smjernicama i stručnom vodstvu, te strpljivosti i vremenu koje mi je posvetio tijekom pripreme i pisanja ovog diplomskog rada.

Također želim zahvaliti svojoj obitelji na pruženoj bezuvjetnoj podršci i razumijevanju kojim su me pratili tijekom cijelog studija.

Na kraju bih volio zahvaliti svojim prijateljima i kolegama, s kojima sam proveo proteklih šest godina i bez kojih bi iskustvo studiranja bilo nepotpuno.

## 9. LITERATURA

1. Abella, B. S., Aufderheide, T. P., Eigel, B., Hickey, R. W., Longstreth, W., Nadkarni, V., Nichol, G., Sayre, M. R., Som margren, C. E., & Hazinski, M. F. (2008). Reducing Barriers for Implementation of Bystander-Initiated Cardiopulmonary Resuscitation: A Scientific Statement From the American Heart Association for Healthcare Providers, Policymakers, and Community Leaders Regarding the Effectiveness of Cardiopulmonary Resuscitation. *Circulation*, 117(5), 704-709.
2. Al-Khatib, S. M., & Pritchett, E. L. (1999). Clinical features of Wolff-Parkinson-White syndrome. *American Heart Journal*, 138(3), 403-413.
3. Atkins, D. L., Everson-Stewart, S., Sears, G. K., Daya, M., Osmond, M. H., Warden, C. R., & Berg, R. A. (2009). Epidemiology and Outcomes From Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children: The Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Circulation*, 119(11), 1484-1491.
4. Bernstein D. (2015) Acyanotic Congenital Heart Disease: Obstructive Lesions. In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 2199 – 2208). Philadelphia, PA: Elsevier.
5. Bernstein D. (2015) Cyanotic Congenital Heart Lesions: Lesions Associated with Decreased Pulmonary Blood Flow. In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 2211 – 2222). Philadelphia, PA: Elsevier.
6. Bernstein D. (2015) Other Congenital Heart and Vascular Malformations. In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 2235 – 2239). Philadelphia, PA: Elsevier.
7. Brugada, J., Brugada, R., & Brugada, P. (2003). Determinants of Sudden Cardiac Death in Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Brugada Syndrome and No Previous Cardiac Arrest. *Circulation*, 108(25), 3092-3096.
8. Chugh, S. S., Reinier, K., Teodorescu, C., Evanado, A., Kehr, E., Samara, M. A., Mariani, R., Gunson, K., & Jui, J. (2008). Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 51(3), 213-228.
9. Cohen, M. I., Triedman, J. K., Cannon, B. C., Davis, A. M., Drago, F., Janousek, J., Klein, G. J., Law, I. H., Morady, F. J., Paul, T., Perry, J. C., Sanatani, S. & Tanel, R. E. (2012). PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Management of the Asymptomatic Young Patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, Ventricular Preexcitation) Electrocardiographic Pattern. *Heart Rhythm*, 9(6), 1006-1024.

10. Colan, S. D., Lipshultz, S. E., Lowe, A. M., Sleeper, L. A., Messere, J., Cox, G. F., Lurie, P. R., Orav, E. J., & Towbin, J. A. (2007). Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Findings From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*, 115(6), 773-781.
11. Corrado, D., Basso, C., Pavei, A., Michieli, P., Schiavon, M., & Thiene, G. (2006). Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program. *Jama*, 296(13), 1593.
12. Corrado, D., Pelliccia, A., Bjørnstad, H. H., Vanhees, L., Biffi, A., Borjesson, M. et al. (2005). Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: Proposal for a common European protocol. *European Heart Journal*, 26(17), 516-524.
13. Cruz, E. M., Ivy, D., & Jagers, J. (2014). *Pediatric and congenital cardiology, cardiac surgery and intensive care*. London: Springer-Verlag.
14. Dalal, D., Nasir, K., Bomma, C., Prakasa, K., Tandri, H, Piccini, J., Rougin, A., Tichnell, C., James, C., Russel, S. D., Judge, D. P., Abraham, T., Spevak, P. J., Bluemke, D. A., & Calkins, H. (2005). Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A United States Experience. *Circulation*, 112(25), 3823-3832.
15. Dembić, M., Brusich, S., Hedley, P. L., de Villiers, C. P., Čubranić, Z., Kanters, J. K., Zaputović, L., & Christiansen, M. (2012). *Sindrom dugog QT intervala – uzrok iznenadne smrti*. *Cardiologica Croatica*, 7(11-12), 263-275.
16. Dewitt, E. S., Triedman, J. K., Cecchin, F., Mah, D. Y., Abrams, D. J., Walsh, E. P., Gauvreau, K., & Alexander, M. E. (2014). Time Dependence of Risks and Benefits in Pediatric Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(6), 1057-1063.
17. Dodge-Khatami, A., Mavroudis, C., & Backer, C. L. (2014) Congenial and Acquired Coronary Artery Anomalies in Newborns, Infants, Children, and Young Adults. In Da Cruz et Al., *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care* (1st ed., pp. 2019-2042). London: Springer-Verlag London.
18. Drezner, J. A., Chun, J. S., Harmon, K. G., & Derminer, L. (2008). Survival trends in the United States following exercise-related sudden cardiac arrest in the youth: 2000–2006. *Heart Rhythm*, 5(6), 794-799.
19. Drezner, J. A., Fudge, J., Harmon, K. G., Berger, S., Campbell, R. M., & Vetter, V. L. (2012). Warning Symptoms and Family History in Children and Young Adults with Sudden Cardiac Arrest. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 25(4), 408-415.
20. Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggreffe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., Mckenna J., Morgensen J.,

- Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper G., Pieske B., Rapezzi C., Ruthen H., Tilmanns C., & Watkins, H. (2014). 2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J European Heart Journal*, 35(39), 2733-2779.
21. Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., McKenna, W. J., Monserrat, L., Pankuweit, S., Rapezzi, C., Seferovic, P., Tavazzi, L., & Keren, A. (2008). Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*, 29(2), 270-276.
  22. Escudero, C., Blom, N. A., & Sanatani, S. (2014) Supraventricular Tachycardias. In Da Cruz et al., *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care* (1st ed., pp. 2937-2969). London: Springer-Verlag London.
  23. Feingold, B., & Webber, S. A. (2014) Cardiomyopathies and Acute Myocarditis. In Da Cruz et Al., *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care* (1st ed., pp. 2063-2078). London: Springer-Verlag London.
  24. Gallagher, E. J., Lombardi, G., & Gennis, P. (1995). Effectiveness of bystander cardiopulmonary resuscitation and survival following out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 274(24), 1922-1925.
  25. Garson, A., Dick, M., Fournier, A., Gillette, P. C., Hamilton, R., Kugler, J. D., Van Haare, G. F., Vetter, V., & Vick, G. W. (1993). The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation*, 87(6), 1866-1872.
  26. Gajewski, K. K., & Saul, J. P. (2010). Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). *Annals of Pediatric Cardiology Ann Pediatr Card*, 3(2), 107-112.
  27. Gear, K., & Marcus, F. (2003). Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circulation*, 107(4), 31-33.
  28. Groh, W. J., & Zipes, D. P. (2008) Neurologic Disorders and Cardiovascular Disease. In Mann et al., *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (10th ed., pp. 1890 - 1908). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
  29. Hallstrom, A. P., Ornato, J. P., Weisfeldt, M., Travers, A., Christenson, J., McBurnie, M. A., Zalenski, R., Becker, L. B., Schron, E. B., & Proschan, M. (2004) Public-Access Defibrillation and Survival after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine N Engl J Med*, 351(7), 637-646.
  30. Hofer, F., Fellmann, F., Schläpfer, J., & Michaud, K. (2014). Sudden cardiac death in the young (5-39 years) in the canton of Vaud, Switzerland. *BMC Cardiovasc Disord BMC Cardiovascular Disorders*, 14(1), 140-146.

31. Hulot, J., Jouven, X., Empana, J., Frank, R., & Fontaine, G. (2005). Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*, 110(14), 1879-1884.
32. Jortveit, J., Eskedal, L., Hirth, A., Fomina, T., Døhlen, G., Hagemo, P., Tell, G. S., Birkeland, S., Øyen, N., & Holmstrøm, H. (2016). Sudden unexpected death in children with congenital heart defects. *Eur Heart J European Heart Journal*, 37(7), 621-626.
33. Judge, D. P. (2009). Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. *Jama*, 302(22), 2471-2476.
34. Kaltman, J. R., Thompson, P. D., Lantos, J., Berul, C. I., Botkin, J., Cohen, J. T., Cook, N. R., Corrado, D., Drezner, J., Frick, K. D., Goldman, S., Hlatky, M., Kannankeril, P. J., Leslie, L., Priori, S., Saul, J. P., Shapiro-Mendoza, C. K., Siscovick, D., Vetter, V. L., Boineau, R., Burns, K. M., & Friedman, R. A. (2011). Screening for Sudden Cardiac Death in the Young: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Circulation*, 123(17), 1911-1918.
35. Kammeraad, J. A., Deurzen, C. H., Sreeram, N., Bink-Boelkens, M. T., Ottenkamp, J., Helbing, W. A., LAm, J., Sobotka-Plojhar, M. A., Daniels, O., & Balaji, S. (2004). Predictors of sudden cardiac death after mustard or senning repair for transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(5), 1095-1102.
36. Kliegman, R., Stanton, B., Geme, J. S., & Schor, N. F. (2016). *Nelson textbook of pediatrics* (20th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier - Health Science.
37. Koyak, Z., Harris, L., Groot, J. R., Silversides, C. K., Oechslin, E. N., Bouma, B. J., Budts, W., Zwinderman, A. H., Van Gelder, I. C., & Mulder, B. J. (2012). Sudden Cardiac Death in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation*, 126(16), 1944-1954.
38. Lipshultz, S. E., Sleeper, L. A., Towbin, J. A., Lowe, A. M., Orav, E. J., Cox, G. F., Lurie, P. R., McCoy, K. L., McDonald, M. A., Messere, J. E., & Colan, S. D. (2003). The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *New England Journal of Medicine N Engl J Med*, 348(17), 1647-1655.
39. Malčić, I., Jelušić, M., Gall-Trošelj, K., & Pavelić, K. (2001). Molekularno-genetička osnova hipertrofičnih kardiomiopatija: etiopatogeneza, dijagnoza i smjernice za liječenje. U Malčić, I. et al., *Pedijatrijska kardiologija: odabrana poglavlja, 1.dio* (1. izdanje, str. 174 – 181). Zagreb: Medicinska naklada.
40. Malčić, I., Jelušić, M., Kniewald, H., Barišić, N., Jelašić, D., & Božikov, J. (2002). Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: A retrospective study over the last 10 years. *CTY Cardiology in the Young*, 12(03), 253.
41. Marcus, F. I., Mckenna, W. J., Sherrill, D., Basso, C., Bauce, B., Bluemke, D. A., Calkins, H., Corrado, D., Cox, M. G., Daubert, J. P., Fontaine, G., Gear, K., Hauer, R., Nava, A., Picard, M. H., Protonotarios, N., Caffitz, J. E., Sanborn, D. M., Steinberg, J.

- S., Tandri, H., Thiene, G., Towbin, J. A., Tsatsopoulou, A., Wichter, T., & Zareba, W. (2010). Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *European Heart Journal*, 31(7), 806-814.
42. Marinović, B., & Malčić, I. (2003). Bolesti srca i krvnih žila. U: Mardešić, D. et al., *Pedijatrija* (7. Izdanje, str. 685 - 762). Zagreb: Školska knjiga.
43. Maron, B. J., Doerer, J. J., Haas, T. S., Tierney, D. M., & Mueller, F. O. (2009). Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 119(8), 1085-1092.
44. Maron, B. J., Gardin, J. M., Flack, J. M., Gidding, S. S., Kurosaki, T. T., & Bild, D. E. (1995). Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults : Echocardiographic Analysis of 4111 Subjects in the CARDIA Study. *Circulation*, 92(4), 785-789.
45. Maron, B. J., Thompson, P. D., Ackerman, M. J., Balady, G., Berger, S., Cohen, D., Dimeff, R., Douglas, P. S., Glover, D. W., Hutter Jr, A. M., Krauss, M. D., Maron, M. S., Mitten, M. J., Roberts, W. O., & Puffer, J. C. (2007). Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 115(12), 1643-1455.
46. Maron, B. J., Thompson, P. D., Puffer, J. C., McGrew, C. A., Strong, W. B., Douglas, P. S., Clark, L. T., Mitten, M. J., Crawford, M. H., Atkins, D. L., Driscoll, D. J., & Epstein, A. E. (1996). Cardiovascular Preparticipation Screening of Competitive Athletes: A Statement for Health Professionals From the Sudden Death Committee (Clinical Cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (Cardiovascular Disease in the Young), American Heart Association. *Circulation*, 94(4), 850-856.
47. Maron, B. J., Shirani, J., Poliac, L. C., Mathenge, R., Roberts, W. C., & Mueller, F. O. (1996). Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276(3), 199-204.
48. Martens, E., Sinner, M. F., Siebermair, J., Raufhake, C., Beckmann, B. M., Veith, S., Düvel D., Steinbeck G., & Kaab, S. (2014). Incidence of sudden cardiac death in Germany: Results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace*, 16(12), 1752-1758.
49. McRae, M. E. (2015). Long-Term Outcomes After Repair of Congenital Heart Defects: Part 2. *AJN, American Journal of Nursing*, 115(2), 34-45.

50. Mellor, G., Raju, H., Noronha, S. V., Papadakis, M., Sharma, S., Behr, E. R., & Sheppard, M. N. (2014). Clinical Characteristics and Circumstances of Death in the Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(6), 1078-1083.
51. Myerburg, R. J., & Castellanos, A. (2008). Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In Mann et al., *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (10th ed., pp. 821 - 860). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
52. Nollert, G. D., Däbritz, S. H., Schmoeckel, M., Vicol, C., & Reichart, B. (2003). Risk factors for sudden death after repair of tetralogy of Fallot. *The Annals of Thoracic Surgery*, 76(6), 1901-1905.
53. Oflaz, M. B., Balli, S., Kibar, A. E., Ece, I., Akdeniz, C., & Tuczu, V. (2013). Effects of carvedilol therapy on cardiac autonomic control, QT dispersion, and ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit Medical Science Monitor*, 19, 366-372.
54. Olgin, J. E., & Zipes, D. P. (2008) Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In Mann et al., *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (10th ed., pp. 748 - 797). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
55. Park, M. K. (2014). Cardiac Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators. In Park, M. K., *Pediatric Cardiology for Practitioners* (6th ed., pp. 440 – 450). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
56. Papadakis, M., Sharma, S., Cox, S., Sheppard, M. N., Panoulas, V. F., & Behr, E. R. (2009). The magnitude of sudden cardiac death in the young: A death certificate-based review in England and Wales. *Europace*, 11(10), 1353-1358.
57. Petrač, D. (2008). Iznenadna srčana smrt. U Vrhovac et al., *Interna medicina* (4. izdanje, str. 482-485). Zagreb: Naklada Ljevak.
58. Planinc, D. (2008). Bolesti miokarda. U: Vrhovac, B. et al., *Interna medicina* (4. izdanje, str. 525 - 544). Zagreb: Naklada Ljevak.
59. Pophal, S. G., Sigfusson, G., Booth, K. L., Bacanu, S., Webber, S. A., Etedgui, J. A., Neches, W. H., & Park, S. C. (1999). Complications of endomyocardial biopsy in children. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(7), 2105-2110.
60. Rossano, J. W., Naim, M. Y., Nadkarni, V.M., & Berg, R. A. (2014) Epidemiology of Pediatric Cardiac Arrest. In Da Cruz et al., *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care* (1st ed., pp. 1275-1287). London: Springer-Verlag London.
61. Russo, L. M., & Webber, S. A. (2005). Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart*, 91(9), 1199-1202.

62. Sansone, V., & Tawil, R. (2007). Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome (ATS). *Neurotherapeutics*, 4(2), 233-237.
63. Sarnat, H. B. (2015) Metabolic Myopathies. . In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 2987 – 2990). Philadelphia, PA: Elsevier.
64. Sarquella-Brugada, G., Campuzano, O., Beruezzo, A., & Brugada, J. (2014) Ventricular Tachycardiac and Sudden Arrhythmic Death. In Da Cruz et al., *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care* (1st ed., pp. 2971-2998). London: Springer-Verlag London.
65. Schwartz, P. J., Moss, A. J., Vincent, G. M., & Crampton, R. S. (1993). Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*, 88(2), 782-784.
66. Silka, M. J., & Bar-Cohen, Y. (2008). Sudden Cardiac Death. In Allen et al., *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents* (7<sup>th</sup> ed., pp. 342 -350). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
67. Silka, M. J., Hardy, B. G., Menashe, V. D., & Morris, C. D. (1998). A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(1), 245-251.
68. Son, M. B., & Newburger, J. W. (2015) Kawasaki Disease. In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 1209 – 1214). Philadelphia, PA: Elsevier.
69. Sorajja, P., Valeti, U., Nishimura, R. A., Ommen, S. R., Rihal, C. S., Gersh, B. J., Hodge, D. O., Schaff, H. V., & Holmes D. R. (2008). Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 118(2), 131-139.
70. Spicer, R. L., & Ware, S. M. (2015) Diseases of the myocardium. In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 2271 – 2278). Philadelphia, PA: Elsevier.
71. Šarić, D. (2008) Hipertrofična kardiomiopatija ili športsko srce. U Malčić, I. et al., *Pedijatrijska kardiologija: odabrana poglavlja*, 3.dio (1. izdanje, str. 75 – 87). Zagreb: Medicinska naklada.
72. Takatsuki, S., Anderson, M. S., & Saji, T. (2014) Kawasaki's Disease. In Da Cruz et Al., *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care* (1st ed., pp. 2351 - 2367). London: Springer-Verlag London.
73. Tan, H. L., Hofman, N., Van Langen, I. M., Van der Wal, A. C., & Wilde, A. A. M. (2005). Sudden Unexplained Death. Heritability and Diagnostic Yield of Cardiological and Genetic Examination in Surviving Relatives. *Circulation*, 112(2), 207-213.
74. Tester, D. J., & Ackerman, M. J. (2008) Genetics of Cardiac Arrhythmias. In Mann et al., *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (10th ed., pp. 617 - 628). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.

75. Towbin, J. A., Lowe, A. M., Colan, S. D., Sleeper, L. A., Orav, E. J., Clunie, S., Messere, J., Cox, G. F., Lurie, P. R., Hsu, D., Canter, C., Wilkinson, J. D., & Lipshultz, S. E. (2006). Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *Jama*, 296(15), 1867-1876.
76. Van Hare, G. F. (2015) Disturbances of Rate and Rhythm of the Heart. In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 2250 – 2260). Philadelphia, PA: Elsevier.
77. Van Hare, G. F. (2015) Sudden Death. In Kliegman et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed., pp. 2261 – 2262). Philadelphia, PA: Elsevier.
78. Vohra, J., & Rajagopalan, S. (2015). Update on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Heart, Lung and Circulation*, 24(12), 1141-1148.
79. Wheeler, M. T., Heidenreich, P. A., Froelicher, V. F., Hlatky, M. A., & Ashley, E. A. (2010). Cost-Effectiveness of Preparticipation Screening for Prevention of Sudden Cardiac Death in Young Athletes. *Annals of Internal Medicine Ann Intern Med*, 152(5), 276-286.
80. Wilson, J. M. G., & Jungner, G. (1968). Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization. Public Health Paper*, 163.
81. Winkel, B. G., Risgaard, B., Sadjadieh, G., Bundgaard, H., Haunso, S., & Tfelt-Hansen, J. (2014). Sudden cardiac death in children (1-18 years): Symptoms and causes of death in a nationwide setting. *European Heart Journal*, 35(13), 868-875.
82. Wisten, A., Andersson, S., Forsberg, H., Krantz, P., & Messner, T. (2004). Sudden cardiac death in the young in Sweden: Electrocardiogram in relation to forensic diagnosis. *J Intern Med Journal of Internal Medicine*, 255(2), 213-220.
83. Wren, C. (2002). Sudden death in children and adolescents. *Heart*, 88(4), 426-431.
84. Yetman, A. T., Hamilton, R. M., Benson, L. N., & Mccrindle, B. W. (1998). Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(7), 1943-1950.
85. Ziółkowska, L., Turska-Kmieć, A., Petryka, J., & Kawalec, W. (2015). Predictors of Long-Term Outcome in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol Pediatric Cardiology*.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 03. listopada 1991. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole, upisao sam prirodoslovno-matematičku XV gimnaziju. Tijekom srednje škole, sudjelovao sam na državnim natjecanjima iz fizike, logike i astronomije, gdje sam i osvojio drugo mjesto. Maturirao sam 2010. godine te sam iste godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Akadske godine 2011./12. dobio sam Dekanovu nagradu za najboljeg studenta druge godine studija. Tijekom studija, aktivno sam obnašao dužnost demonstratora na više Katedri. Akadske godine 2011./12. bio sam demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju, akadske godine 2014./15. i 2015./16. bio sam demonstrator na predmetu Klinička propedeutika na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Sestre Milosrdnice, a iste akadske godine 2015./16., obnašao sam i dužnost demonstratora u sklopu predmeta Pedijatrija na Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb. Član sam studentske organizacije CroMSIC i Studenske pedijatrijske sekcije. Kao aktivni sudionik, prisustvovao sam međunarodnom kongresu ZIMS 15 s prikazom slučaja «Familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A case report» i na 6. međunarodnom kongresu neuroznanosti, NeuRi 2016, s prikazom slučaja «Erythromelalgia as a manifestation of autonomic nervous system involvement in multiple sclerosis».

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. Od 2013. godine, stipendist sam Grada Zagreba u kategoriji izvrsnosti. Uže polje interesa su mi kardiologija i neurologija.