

# Plućna hipertenzija u djece s prirođenim srčanim grješkama

---

**Vukšević, Tonka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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:105:523272>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-04**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tonka Vukšević

Plućna hipertenzija u djece s prirođenim srčanim grješkama

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.



Ovaj rad izrađen je na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr.sc. Ivana Malčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## SADRŽAJ

<b>POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA</b>	<b>I</b>
<b>SAŽETAK</b>	<b>IV</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>V</b>
<b>POVIJEST, DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA</b>	<b>1</b>
<b>DIJAGNOSTIKA</b>	<b>3</b>
KATETERIZACIJA	3
SPECIFIČNI TESTOVI	8
<b>PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA UDRUŽENA S KONGENITALNIM SRČANIM GRJEŠKAMA</b>	<b>10</b>
<b>EISENMENGEROV SINDROM</b>	<b>13</b>
EPIDEMIOLOGIJA	13
PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA	13
KLINIČKA SLIKA I SPECIFIČNI MORTALITET	14
KOMORBIDITETI I KOMPLIKACIJE	15
ZAKLJUČAK	17
<b>CIRKULACIJA S FUNKCIONALNO JEDNIM VENTRIKULOM</b>	<b>17</b>
OPERACIJSKO LIJEČENJE	18
PATOLOGIJA	21
<b>Plućna vaskulatura</b>	<b>21</b>
<b>Jetra</b>	<b>22</b>
<b>Kardiovaskularni sustav</b>	<b>22</b>
<b>Pluća</b>	<b>23</b>
<b>Intestinalni sustav</b>	<b>23</b>
<b>Imunološki i limfni sustav</b>	<b>24</b>
URUŠAVAJUĆI FONTAN	25
STAVOVI I PITANJA DANAS	26
<b>10 zapovijedi</b>	<b>26</b>
<b>Lateralni tunel ili ekstrakardijalni konduit</b>	<b>27</b>
<b>Kateterizacija</b>	<b>28</b>
<b>Tjelesna aktivnost</b>	<b>28</b>
<b>Farmakoterapija</b>	<b>28</b>
ZAKLJUČAK	29
<b>PERZISTENTNA PLUĆNA HIPERTENZIJA NOVOROĐENČETA</b>	<b>29</b>
EPIDEMIOLOGIJA	29
FETALNA CIRKULACIJA	29

TRANZICIJA CIRKULACIJE _____	30
ETIOLOGIJA _____	30
PATOLOGIJA _____	31
KLINIČKA SLIKA _____	31
RIZIČNI FAKTORI _____	31
PROGNOZA _____	33
ZAKLJUČAK _____	33
<b>PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED BOLESTI LIJEVOG SRCA _____</b>	<b>34</b>
<b>SEGMENTALNA PLUĆNA HIPERTENZIJA _____</b>	<b>36</b>
PATOLOGIJA _____	36
ETIOLOGIJA _____	36
PULMONALNA ATREZIJA _____	36
<b>Operacijsko liječenje</b> _____	<b>37</b>
<i>Unifokalizacija</i> _____	37
<i>Alternativno operacijsko liječenje</i> _____	38
<i>Reoperacije</i> _____	38
PROGNOZA I PROBLEMI DANAS _____	39
<b>ZAKLJUČAK _____</b>	<b>39</b>
<b>ZAHVALE _____</b>	<b>40</b>
<b>REFERENCE _____</b>	<b>40</b>
<b>ŽIVOTOPIS _____</b>	<b>46</b>



## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ABC	-ATP vežući kazetni transporter
ANP	-natriuretski peptid tipa A
AOP	-aortalni tlak
APVR	-anomalni utok plućnih vena
APW	-aortopulmonalni prozor
ASD	-atrijski septalni defekt
AVSD	-atrioventrikularni septalni defekt
AVT	-test akutne vazoreaktivnosti
ATP	-adenozin trifosfat
BH4	-tetrahidrobiopterin
BNP	-natriuretski peptid tipa B
C	-koncentracija kisika
C <sub>a</sub>	-koncentracija kisika u arterijskoj krvi
C <sub>ao</sub>	-koncentracija kisika u aorti
CCB	-blokator kalcijevih kanala
cGMP	-ciklički gvanozin monofosfat
CHD	-kongenitalna srčana grješka
C <sub>mv</sub>	-koncentracija kisika u miješanoj venskoj krvi
CNP	-natriuretski peptid tipa C
C <sub>pa</sub>	-koncentracija kisika u plućnoj arteriji
CpcPH	-kombinirana prekapilarna i postkapilarna plućna hipertenzija
C <sub>pv</sub>	-koncentracija kisika u plućnoj veni
CRH	-kortikotropin oslobađajući hormon
CTEPH	-kronična tromboembolijska plućna hipertenzija
C <sub>v</sub>	-koncentracija kisika u venskoj krvi
CVP	-centralni venski tlak
DOLV	-lijevi ventrikul s dva izlaza
DORV	-desni ventrikul s dva izlaza
dPAP	-dijastolički tlak plućne arterije
d-TGA	-dekstropozicija velikih arterija
dTPG	-dijastolički transpulmonalni gradijent tlaka
Ea	-elastanca plućne arterije
Ees	-elastanca desnog ventrikula na kraju sistole
eNOS	-endotelna sintetaza dušikova monoksida
ERA	-antagonist endotelinskih receptora



ES	-Eisenmengerov sindrom
FAD	-flavin adenin dinukleotid
FALD	-bolest jetre vezana uz Fontana
FMN	-flavin mononukleotid
Hb	-koncentracija hemoglobina u krvi
hsp90	-protein toplinskog šoka 90
IpcPH	-izolirana postkapilarna plućna hipertenzija
LVEDP	-tlak lijevog ventrikula na kraju dijastole
mAOP	-srednji aortalni tlak
MAPC	-major aortopulmonary collateral artery
mLAP	-srednji tlak lijevog atrija
mPAP	-srednji tlak plućne arterije
mTPG	-srednji transpulmonalni gradijent tlaka
NO	-dušični monoksid
NOS3	-sintetaza dušikova monoksida 3
PAH	-plućna arterijska hipertenzija
PAH-CHD	-plućna arterijska hipertenzija uslijed kongenitalne srčane grješke
$p_{ao}O_2$	-parcijalni tlak kisika u aorti
PAP	-tlak u plućnoj arteriji
PA-VSD	-pulmonalna atrezija s ventrikularnim septalnim defektom
PB	-plastični bronhitis
PCWP	-plućni kapilarni zaglavni tlak
PDA	-perzistentni ductus arteriosus
PDE-5	-fosfodiesteraza 5
PDE5i	-inhibitor fosfodiesteraze 5
PDGF	-iz trombocita izveden faktor rasta
PDGF $\beta$	-iz trombocita izveden faktor rasta $\beta$
PGI <sub>2</sub>	-prostaciklin
PH	-plućna hipertenzija
PLE	-enteropatija gubitka bjelančevina
$p_{mv}O_2$	-parcijalni tlak kisika u miješanoj venskoj krvi
$pO_2$	-parcijalni tlak kisika
$p_{pa}O_2$	-parcijalni tlak kisika u plućnoj arteriji
$p_{pv}O_2$	-parcijalni tlak kisika u plućnoj veni
PVR	-plućni vaskularni otpor
PVRi	-indeksirani plućni vaskularni otpor

Q	-protok
Q <sub>p</sub>	-plućni protok
Q <sub>s</sub>	-sistemni protok
S <sub>ao</sub> O <sub>2</sub>	-saturacija hemoglobina u aorti
sGCs	-stimulator solubilne gvanil ciklaze
S <sub>ivc</sub> O <sub>2</sub>	-saturacija hemoglobina u donjoj šupljoj veni
S <sub>mv</sub> O <sub>2</sub>	-saturacija hemoglobina u miješanoj venskoj krvi
S <sub>pa</sub> O <sub>2</sub>	-saturacija hemoglobina u plućnoj arteriji
sPAP	-sistolčki tlak plućne arterije
SPH	-segmentalna plućna hipertenzija
S <sub>pv</sub> O <sub>2</sub>	-saturacija hemoglobina u plućnoj veni
SSRI	-inhibitor ponovne pohrane serotonina
S <sub>svc</sub> O <sub>2</sub>	-saturacija hemoglobina u gornjoj šupljoj veni
SVR	-sistemni vaskularni otpor
SVR <sub>i</sub>	-indeksirani sistemni vaskularni otpor
SVT	-supraventrikularna tahikardija
SZO	-Svjetska zdravstvena organizacija
TAC	-zajedničko arterijsko deblo
TOF	-tetralogija Fallot
TPG	-transpulmonalni gradijent tlaka
TTN	-tranzitorna tahikardija novorođenčeta
VEGF	-vaskularni endotelni čimbenik rasta
VO <sub>2</sub>	-potrošnja kisika
VSD	-ventrikularni septalni defekt
VT	-ventrikularna tahikardija

## **SAŽETAK**

**Naslov rada:** Plućna hipertenzija u djece s kongenitalnim srčanim grješkama

**Autor:** Tonka Vukšević

Kongenitalna srčana grješka (CHD) je najčešći prirodni defekt, zahvaćajući 1% novorođenčadi. U prošlosti, prognoza je bila loša uslijed ranog mortaliteta. Napreci na kirurškom polju su donijeli povoljniju prognozu za mnoge pacijente, omogućavajući im da dožive odraslu dob. Novi problemi su izašli na vidjelo, izlažući ih raznolikom morbiditetu. Od svih njih, plućna hipertenzija (PH) izaziva najveću zabrinutost. KomPLICIRA kongenitalnu srčanu grješku u 10% slučajeva. Može biti prisutna pri rođenju, razviti se u ranom životu ili čak nakon kirurške intervencije. PH je ozbiljno stanje s brojnim učincima na većinu organa. Zbog njih kvaliteta života i dugoročno preživljenje drastično su smanjeni. Unatoč prenatalnom postavljanju dijagnoze, ranim intervencijama i napretku u terapiji, pojava PH ostaje odlučujući faktor u određivanju smjera života CHD pacijenta. Da bi unaprijedili prevenciju i terapiju, a time preživljenje i kvalitetu života, potrebno je bolje razumijevanje patoloških mehanizama u razvoju PH i njenih komplikacija. Cilj ovog rada je sintetizirati dosad prikupljeno znanje i postaviti prava pitanja kako bi potencirao takav napredak. O terapiji se raspravlja drugdje.

**Ključne riječi:** plućna hipertenzija, plućna arterijska hipertenzija, kongenitalne srčane grješke, plućna vaskularna bolest

## **SUMMARY**

**Title:** Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease

**Author:** Tonka Vukšević

Congenital heart disease (CHD) is most common inborn defect, affecting 1% of the newborns. In past, prognosis was poor due to early mortality. Advances on surgical field had come up with solution for many patients, allowing them to reach adulthood. New issues arose, exposing them to various morbidity. Out of them all, pulmonary hypertension (PH) is a matter of utmost concern. It complicates congenital heart disease in about 10% of cases. It can be present at birth, develop during early life, or even after surgical treatment. PH is severe condition with multiform effects on most of the organs. Due to them quality of life and long term survival are drastically decreased. Despite prenatal diagnosis, early interventions and progress in therapy, occurrence of PH remains major factor in determining course of CHD patient's life. In order to improve prevention and therapy, consequently survival and quality of life, better understanding of pathological mechanisms in development of PH and its complications is needed. Aim of this paper is to synthesize up to now attained knowledge and ask the right questions to potentiate such upturn. Therapy is discussed elsewhere.

**Keywords:** pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, pulmonary vascular disease



## POVIJEST, DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA

Zanimanje za plućnu hipertenziju započinje nakon registriranja anoreksigenih lijekova (aminorex fumarat). Uslijed njihova korištenja šezdesetih godina dvadesetog stoljeća došlo je do epidemije plućne hipertenzije. Ubrzo su povučeni s tržišta te je 1973. godine u Ženevi održan simpozij na temu plućne hipertenzije te je donesena prva priznata definicija i klasifikacija. Od tada je došlo do brojnih promjena uslijed boljeg razumijevanja patofizioloških i molekularnih mehanizama koji dovode do plućne hipertenzije (Evian, Francuska, 1998.; Venecija, Italija, 2003.; Dana Point, Kalifornija, 2008.). Rezultat toga je zadnji (peti) simpozij SZO u Nici (Francuska, 2013.).

**Tablica 1:** Podjela plućne hipertenzije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

1. Plućna arterijska hipertenzija	3. Plućna hipertenzija uslijed plućne bolesti i/ili hipoksije
1.1 Idiopatska	3.1 Kronična opstruktivna plućna bolest
1.2 Nasljedna	3.2 Intersticijska plućna bolest
1.2.1 BMPR2	3.3 Druge plućne bolesti s miješanim restriktivnim i opstruktivnim uzorkom
1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3	3.4 Poremećaji disanja u snu
1.2.3 Nepoznato	3.5 Poremećaji alveolarne hipoventilacije
1.3 Lijekovima i toksinima inducirana	3.6 Kronična izloženost velikoj nadmorskoj visini
1.4 Udružena s:	3.7 Razvojne bolesti pluća
1.4.1 Bolesti vezivnog tkiva	4. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH)
1.4.2 HIV infekcija	5. Plućna hipertenzija s nejasnim multifaktorskim mehanizmima
1.4.3 Portalna hipertenzija	5.1 Hematološki poremećaji: kronična hemolitička anemija, mijeloproliferativni poremećaji, splenektomija
1.4.4 Kongenitalne srčane grješke	5.2 sistemni poremećaji: sarkoidoza, plućna histiocitoza, limfangiolejomiozitoza
1.4.5 Šistosomijaza	5.3 Metabolički poremećaji: bolesti pohrane glikogena, Gaucherova bolest, tiroidni poremećaji
1' Plućna veno-okluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza	5.4 Ostalo: opstrukcije tumorom, fibroza medijastinuma, kronično zatajenje bubrega, segmentalna plućna hipertenzija
1'' Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta	
2. Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca	
2.1 Sistolička disfunkcija lijevog ventrikula	
2.2 Dijastolička disfunkcija lijevog ventrikula	
2.3 Valvularna bolest	
2.4 Kongenitalna/stečena opstrukcija protoka u/iz lijevog srca i kongenitalna kardiomiopatija	

Plućna hipertenzija se i dalje definira kao porast srednjeg tlaka u plućnoj arteriji na 25 ili više mmHg tijekom mirovanja izmjeren tijekom kateterizacije desnog srca. Fiziološki on iznosi  $14 \pm 3$  mmHg, do maksimalno 20 mmHg. Značenje tlaka 21-24 mmHg ostaje nepoznato te se naziva granična plućna hipertenzija (*borderline* PH). Treba napomenuti da prva tri mjeseca života traje prilagodba cirkulacije na izvanmaternične uvjete, stoga granične rezultate u toj dobi treba uzeti s rezervom. Uz to odbačen je predlagani kriterij porast spomenutog tlaka iznad 30 mmHg tijekom tjelesne aktivnosti, jer je

ustanovljeno da i zdravi pojedinci mogu razviti takav tlak u zadanim uvjetima. Usvojena je trenutno važeća podjela (tablica 1).<sup>1,2</sup> Fokus ovog rada je plućna hipertenzija udružena s kongenitalnim srčanim grješcima (1.4.4) te stanje koje ne zadovoljava kriterij da bi se klasificiralo u plućnu hipertenziju, ali u sklopu kojeg porast tlaka u plućnoj arteriji ugrožava život pojedinca – Fontanovoj cirkulaciji. Pored toga, bit će govora o perzistentnoj plućnoj hipertenziji novorođenčeta (1''), plućnoj hipertenziji uslijed kongenitalne opstrukcije protoka u/iz lijevog srca i kongenitalne kardiomiopatije (2.4) i segmentalnoj plućnoj hipertenziji (5.4). Navedenu klasifikaciju koriste i Europsko kardiološko društvo i Europsko respiratorno društvo. Osim nje na snazi je i klasifikacija Pedijatrijske grupe Instituta za plućna vaskularna istraživanja (*Pediatric Taskforce of the Pulmonary Vascular Research Institute*) donesena u Panami 2011. godine (tablica 2).<sup>3</sup>

**Tablica 2:** Podjela pedijatrijske plućne vaskularne bolesti

1. Prenatalna ili razvojna plućna hipertenzivna vaskularna bolest
2. Perinatalna plućna vaskularna maladaptacija
3. Pedijatrijska kardiovaskularna bolest
4. Bronhopulmonalna displazija
5. Izolirana pedijatrijska plućna hipertenzivna vaskularna bolest (izolirana pedijatrijska PAH)
6. Multifaktorska plućna hipertenzivna vaskularna bolest u kongenitalnim malformacijskim sindromima
7. Pedijatrijska plućna bolest
8. Pedijatrijska tromboembolijska bolest
9. Pedijatrijska hipobarično-hipoksična izloženost
10. Pedijatrijska plućna vaskularna bolest udružena s drugim sistemnim poremećajima

Nastala je iz potrebe da se donese klasifikacija i definicija prilagođena pedijatrijskoj populaciji. Naime SZO ne naglašava važnost prenatalnih i perinatalnih mehanizama (npr. maladaptacija, hipoplazija) koji dovode do plućne vaskularne bolesti. Isto tako ne razlikuje pacijente s multiplim malformacijama, prematuritetom i drugim pedijatrijskoj populaciji specifičnim komorbiditetima. Ova grupa preferira termin plućna vaskularna bolest (*pediatric pulmonary vascular disease – PPVD*) nad terminom plućna hipertenzija, jer smatraju da pacijenti koji imaju samo povišen tlak, ali ne i otpor u plućnoj cirkulaciji (zbog velikog protoka uslijed lijevo-desnog spoja) ne bi trebala biti uključena. Iz čega slijede njihovi kriteriji za postavljanje dijagnoze, srednji tlak u plućnoj arteriji u mirovanju iznosi 25 ili više mmHg te plućni vaskularni otpor veći od 3 iWU za pacijente s biventrikularnom cirkulacijom. Dok je za pacijente s kavopulmonalnom anastomozom dovoljan PVRi >3 iWU ili srednji transpulmonalni gradijent tlaka (mTPG) >6 mmHg.<sup>3</sup>

Osim etiologije može se razmatrati i hemodinamika plućne hipertenzije. U takvom slučaju razlikujemo prekapilarnu i postkapilarnu plućnu hipertenziju. Kod obje nalazimo mPAP  $\geq$  25 mmHg, ali plućni kapilarni zaglavni tlak manji ili jednak 15 mmHg kod prekapilarne, te veći kod postkapilarne PH. Prekapilarne PH su one iz 1., 3., 4. i 5. grupe. U tim grupama do hipertenzije dolazi zbog povećanja

otpora protoku krvi od desnog srca do plućnog parenhima ili zbog velikog protoka. U postkapilarne PH uključena je samo 2. grupa. Mehanizam zaslužan za PH je retrogradan prijenos tlaka od lijevog srca na plućnu cirkulaciju, što je ujedno i razlog porasta PCWP-a. Ako je to jedini mehanizam tada je transpulmonalni gradijent tlaka manji ili jednak 12 mmHg. Takvo stanje nazivamo pasivna postkapilarne plućna hipertenzija. Ako je TPG > 12 mmHg, to govori u prilog reaktivne (*out of proportion*) postkapilarne plućne hipertenzije, te upućuje na dodatan porast tlaka zbog promjene u vazomotorici arteriola ili strukturne remodelacije arteriola.<sup>1</sup>

## DIJAGNOSTIKA

Klinička slika djece s PH varira od asimptomatologije ili oligosimptomatologije pa do slike zatajenja srca ili šoka. Simptomi i znakovi koji se mogu utvrditi kliničkim pregledom novorođenčeta ili starijeg djeteta su: ispuštanje mekonija tijekom porođaja, nizak Apgar score, dispneja, tahipneja, tahikardija, cijanoza, sistemna hipotenzija, produljeno kapilarno punjenje, hladni ekstremiteti, nestabilan status oksigenacije, hipoksemija (ako postoji plućna bolest tada je hipoksemija neproporcionalno velika), batićasti prsti, naglašena plućna komponenta drugog srčanog tona, treći ton, dijasolički šum pulmonalne insuficijencije, sistolički šum trikuspidalne regurgitacije, lijevo parasternalno odizanje desnog ventrikula, distenzija jugularnih vena, periferni edemi, ascites, palpitacije, sinkopa, omaglica, umor, pritisak ili bol u prsima. Kad se postavi klinička sumnja na PH pristupa se neinvazivnoj dijagnostici, koja se može sastojati od elektrokardiografije, rendgenske slike srca i pluća, testova plućne funkcije, krvne slike, elektrolita, analize plinova iz arterijske krvi, ehokardiografije s Doppler prikazom, ventilacijsko-perfuzijske scintigrafije pluća, kompjuterizirane tomografije toraksa s kontrastom, CT angiografije pluća, magnetske rezonancije, ultrazvučnog pregleda abdomena. Tim testovima mogu se utvrditi uzroci iz druge (bolesti lijevog srca), treće (bolesti pluća), četvrte skupine (kronična tromboembolijska bolest pluća) te plućna veno-okluzivna bolest i plućna kapilarna hemangiomatoza. Ako dobiveni rezultati idu u prilog PH izvodi se invazivna dijagnostika. Kateterizacija obje strane srca nosi vrijedne podatke koji su neophodni za potvrdu dijagnoze. S obzirom na to da je „zlatni standard“ potrebno je poznavati njen protokol, koje varijable su mjerene, koje računate te naravno njena ograničenja.<sup>1,4</sup>

## KATETERIZACIJA

Kateterizacija srca je postupak kojim se kateter sa sensorom za tlak dovodi u srce i velike krvne žile te mjeri tlak na više mjesta te uzima uzorke krvi. Iz navedenog se računa plućni i sistemni protok, otpor i njihovi omjeri. Zatim usporedbom rezultata s referentnim vrijednostima i njihovom interpretacijom u kontekstu dobi, spola i eventualnih komorbiditeta se donosi ili odbacuje dijagnoza PH. Tijekom kateterizacije uobičajeno je učiniti i test akutne vazoreaktivnosti. Tim postupkom primjenjuju se vazodilatacijska sredstva i mjere promjene već navedenih parametara. Pozitivan



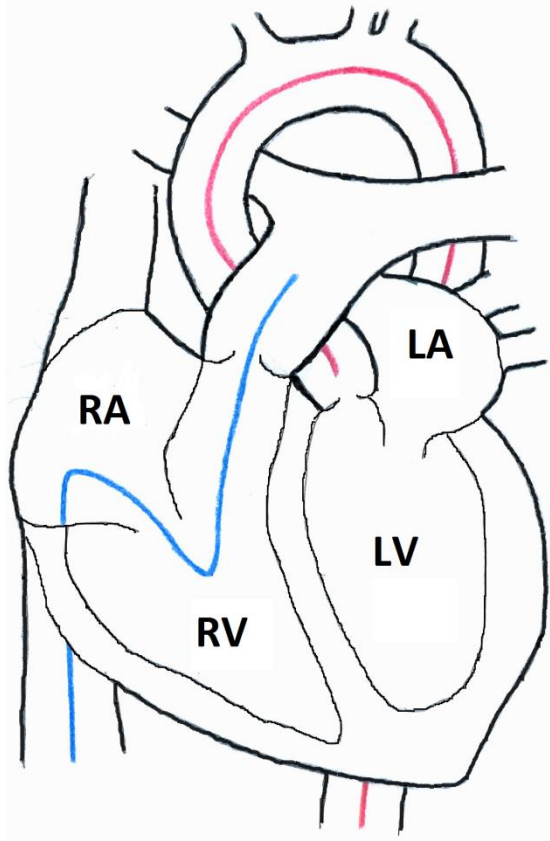
odgovor ovisno o pacijentu znači podobnost za liječenje blokatorima kalcijevih kanala ili za reparaciju anatomskog defekta.

Iako je kateterizacija srca i test akutne vazoreaktivnosti obavezan dio dijagnostike pri potvrdi dijagnoze i pri praćenju pacijenata s PH-om, još uvijek je nestandardiziran diljem svijeta. Poseban problem predstavlja prilagodba pedijatrijskim pacijentima. Neujednačenost među centrima nastaje već u pripremi pacijenta za zahvat. Dok neki koriste opću anesteziju s mehaničkom ventilacijom, drugi sedaciju s lokalnom anestezijom. Zatim, koriste se različita vazodilatacijska sredstva te definicija pozitivnog odgovora na AVT nije usklađena.<sup>5</sup>

Sljedeći opis protokola kateterizacije i AVT-a napisan je prema preporukama Internacionalnog društva za transplantaciju srca i pluća i Njemačkog društva za pedijatrijsku kardiologiju. Poželjno je da pacijent samostalno diše, ako je potrebno može biti blago do umjerno sediran intravenskom infuzijom propofola 1-2 mg/kg/h ili ponavljanim intravenskim dozama diazepama ili midazolama 0.1 mg/kg. Naime mehanička ventilacija koja je neophodna uz opću anesteziju djeluje kao čimbenik zabune intrinzično mijenjajući tlakove i izmjenu plinova. Preferira se pristup kroz femoralnu arteriju i venu te kateterizacija obje strane srca pri postavljanju dijagnoze. Kod ponavljanja postupka zbog kliničke deterioracije, redovne kontrole ili objektiviziranja odgovora na terapiju dovoljna je kateterizacija desnog srca. Pacijenti koji se prezentiraju akutno, kritično bolesni i u potrebi za promptnom terapijom nisu kandidati dok se stanje ne stabilizira. Pacijenti kod kojih je neinvazivnim postupcima utvrđena opstrukcija protoka krvi u ili iz lijevog srca ili kakva druga bolest lijevog srca koja bi mogla biti uzrokom PH kandidati su za kateterizaciju, ali ne i AVT zbog rizika za akutni edem pluća. Važno je omogućiti normalnu izmjenu plinova u mirovanju, jer povišen ugljikov dioksid i snižen pH krvi djeluju vazokonstriksijski na plućnu cirkulaciju.<sup>5</sup>

Kateterom uvedenim u femoralnu venu uzima se uzorak miješane venske krvi iz plućne arterije. U slučaju postojanja spoja između lijeve i desne strane srca uz taj uzima se i uzorak iz komore proksimalnije od mjesta spoja (uz ductus arteriosus persistens iz desnog ventrikula, uz VSD iz desnog atrija, uz ASD iz donje šuplje vene u razini dijafragme i gornje šuplje vene). Istim se kateterom obavezno mjere sistolički (sPAP) i dijastolički (dPAP) tlak plućne arterije te bilateralno plućni kapilarni zaglavni tlak (PCWP). Moguća dodatna mjerenja su tlak desnog atrija i ventrikula u sistoli i dijastoli. Kateterom uvedenim kroz femoralnu arteriju uzimaju se uzorci krvi iz početne aorte, a u slučaju spoja iz najdistalnije komore prije spoja (lijevi ventrikul, atrij ili plućna vena). Mjere se sistolički i dijastolički sistemni tlak te simultano s mjerenjem PCWP-a end-dijastolički tlak lijevog ventrikula. Mjerenje tlaka u lijevom atriju je fakultativno. Na to se nadovezuje AVT. Mjerenja obavljena do tad su početne vrijednosti te se u odnosu na njih procjenjuje odgovor krvnih žila. Počinje inhalacijom dušikova monoksida u koncentraciji 20-80 ppm kroz 10 minuta. Mjere se sistolički i dijastolički sistemni i plućni arterijski tlakovi. To je dovoljno za ispitivanje vazoreaktivnosti u

pacijenta sa srčanom grješkom sa spojem. Za pacijente s idiopatskom plućnom arterijskom hipertenzijom ispitivanje se nastavlja uz kombinaciju parcijalnog tlaka kisika 80% i dušikova monoksida, zatim 10 minutnog udisanja pO<sub>2</sub> 21%, pa uz inhalirani iloprost te ponovo pO<sub>2</sub> 80% i NO. U svakoj fazi se ponove mjerenja.<sup>5</sup>



**Slika 1:** Osnovne pozicije katetera. *Ilustrirala Tonka Vukšević.*

organa.<sup>7</sup> Tvar čiju koncentraciju pratimo u toku kateterizacije je kisik. Potrošnja (VO<sub>2</sub>) kisika nekog organa računa se kao razlika količine kisika u arterijskoj krvi koja ulazi u organ i venske koja izlazi iz organa. Količina tvari je umnožak protoka (Q) i koncentracije (C).<sup>7</sup>

$$VO_2 = (Q \times C_a) - (Q \times C_v)$$

Prema čemu protok iznosi:

$$Q = \frac{VO_2}{C_a - C_v}$$

Iako uređaj automatski izračunava varijable koje nije moguće izmjeriti, dobro je poznavati osnove računa da bi razumjeli njihovu zavisnost o mjerenim parametrima. Prvo nas zanima srednji tlak plućne arterije s obzirom na definiciju SZO (PH: mPAP ≥ 25 mmHg). Srednji tlak je varijabla ovisna o sistoličkom i dijastoličkom tlaku.<sup>6</sup>

$$mPAP = \frac{sPAP + 2 dPAP}{3}$$

Zatim u slučaju spoja dobro je znati plućni i sistemni protok te njihov omjer. Oba računa temelje se na Fickovom principu koji kaže da je moguće izračunati protok krvi kroz neki organ ako je poznata količina tvari koju taj organ apsorbira po jedinici vremena i koncentracija te tvari u arterijskoj i venskoj krvi tog

Promatra li se umjesto organa plućna ili sistemna cirkulacija odgovarajući protoci su:

$$Q_p = \frac{VO_2}{C_{pa} - C_{pv}} \qquad Q_s = \frac{VO_2}{C_{ao} - C_{mv}}$$

Dok je omjer plućnog i sistemnog protoka:

$$\frac{Q_p}{Q_s} = \frac{C_{ao} - C_{mv}}{C_{pa} - C_{pv}}$$

Za izračun koncentracije kisika u krvi potrebno je znati koncentraciju hemoglobina i saturaciju hemoglobina kisikom.<sup>6</sup>

$$C = Hb \times SO_2 \times 1.36$$

Iz čega slijedi da je moguće zamijeniti koncentracije u jednadžbi za omjer protoka saturacijama hemoglobina odgovarajućih uzoraka. Tako  $C_{ao}$  postaje saturacija uzorka iz aorte ili u slučaju postojanja spoja, drugog odgovarajućeg uzorka kako je već objašnjeno.  $C_{mv}$  postaje saturacija miješanje venske krvi ili drugog odgovarajućeg uzorka.  $C_{pa}$  i  $C_{pv}$  su saturacije krvi iz plućne arterije i vene. Time je određena konačna jednadžba:

$$\frac{Q_p}{Q_s} = \frac{S_{ao}O_2 - S_{mv}O_2}{S_{pa}O_2 - S_{pv}O_2}$$

Potrebno je dodati napomenu da ako nije bilo moguće izmjeriti saturaciju miješane venske krvi zbog anatomskih i hemodinamskih okolnosti (npr. postoji atrijski septalni defekt) tada se ona računa iz saturacija šupljih vena:

$$S_{mv}O_2 = \frac{3 \times S_{svc}O_2 + S_{ivc}O_2}{4}$$

Jednadžba za omjer protoka vrijedi ako ispitanik nije udisao zrak s 30 ili više posto kisika. Inače je preporučeno, a pri udisanju 100% kisika obavezno, pri računu količine kisika u jedinici krvi osim kisika vezanog na hemoglobin uzeti u obzir i kisik otopljen u krvi. Za to je potreban dodatan parametar – parcijalni tlak kisika ( $pO_2$ ) u uzorku izražen u mmHg.<sup>6</sup>

$$\frac{Q_p}{Q_s} = \frac{Hb \times 1.36 \times (S_{ao}O_2 - S_{mv}O_2) + 0.03(p_{ao}O_2 - p_{mv}O_2)}{Hb \times 1.36 \times (S_{pa}O_2 - S_{pv}O_2) + 0.03(p_{pa}O_2 - p_{pv}O_2)}$$

Za izračun apsolutnog protoka potrebno je, kao što je već navedeno, poznavati potrošnju kisika. Ona se može mjeriti respiratornom masenom spektrometrijom ili dah po dah metodom, ali za nju je potrebna intubacija pa nije preporučena. Moguće je koristiti i nomograme koje uzimaju u obzir dob, spol i srčanu frekvenciju te iz njih iščitati potrošnju kisika. Tada je preporučeno koristiti dvije vrijednosti u daljnjem računu, najnižu i najvišu koju bi specifični pacijent mogao imati prema nomogramu. Metoda termodilucije je prikladna za pacijente bez spoja. Uputno je koristiti vrijednosti potrošnje kisika indeksirane po površini tijela tako da i izračunati protok bude indeksiran.<sup>5</sup>

Nakon što su poznati srednji tlak plućne arterije (mPAP), protoci ( $Q_p$ ,  $Q_s$ ) i njihov omjer slijedi izračun vaskularnog otpora. Vaskularni otpor je pad tlaka kroz cirkulaciju po jedinici protoka:

$$PVR = \frac{mPAP - mLAP}{Q_p} \qquad SVR = \frac{mAOP - CVP}{Q_s}$$

Ako nije dostupan srednji tlak lijevog atrija (mLAP) može se koristiti i plućni kapilarni zaglavni tlak (PCWP) ili pretpostavljenih 8 mmHg. Ako korišteni protok nije indeksiran mjerna jedinica otpora je  $mmHg \text{ min}/L$  što je *Wood Unit* ili *WU* ili *u*. Za pretvorbu u SI sustav množi se s 79.92 i mjerna jedinica je  $dyn \text{ s}/cm^5$ . Uz indeksiran protok jedinica je  $mmHg \text{ min } m^2/L$  ili *iWU* ili *u m<sup>2</sup>*, a u literaturi se može naći i  $u/m^2$ , što pogrešno upućuje da se otpor može indeksirati ako se podijeli s površinom tijela, a ustvari bi se trebao množiti. Uputno je izražavati plućni vaskularni otpor kao postotak sistemnog ili koristiti njihov omjer. Uz to korisno je izračunati transpulmonalni gradijent tlaka (TPG).<sup>6</sup> Kod cirkulacije s jednim ventrikulom jedan od kriterija za PPVD je  $TPG > 6$  mmHg, a kod

biventrikularnih cirkulacija s postkapilarnom PH kriterij za raspoznavanje reaktivne od pasivne PH je  $TPG > 12$  mmHg. Transpulmonalni gradijent tlaka može se računati na dva načina:

$$mTPG = mPAP - mLAP$$

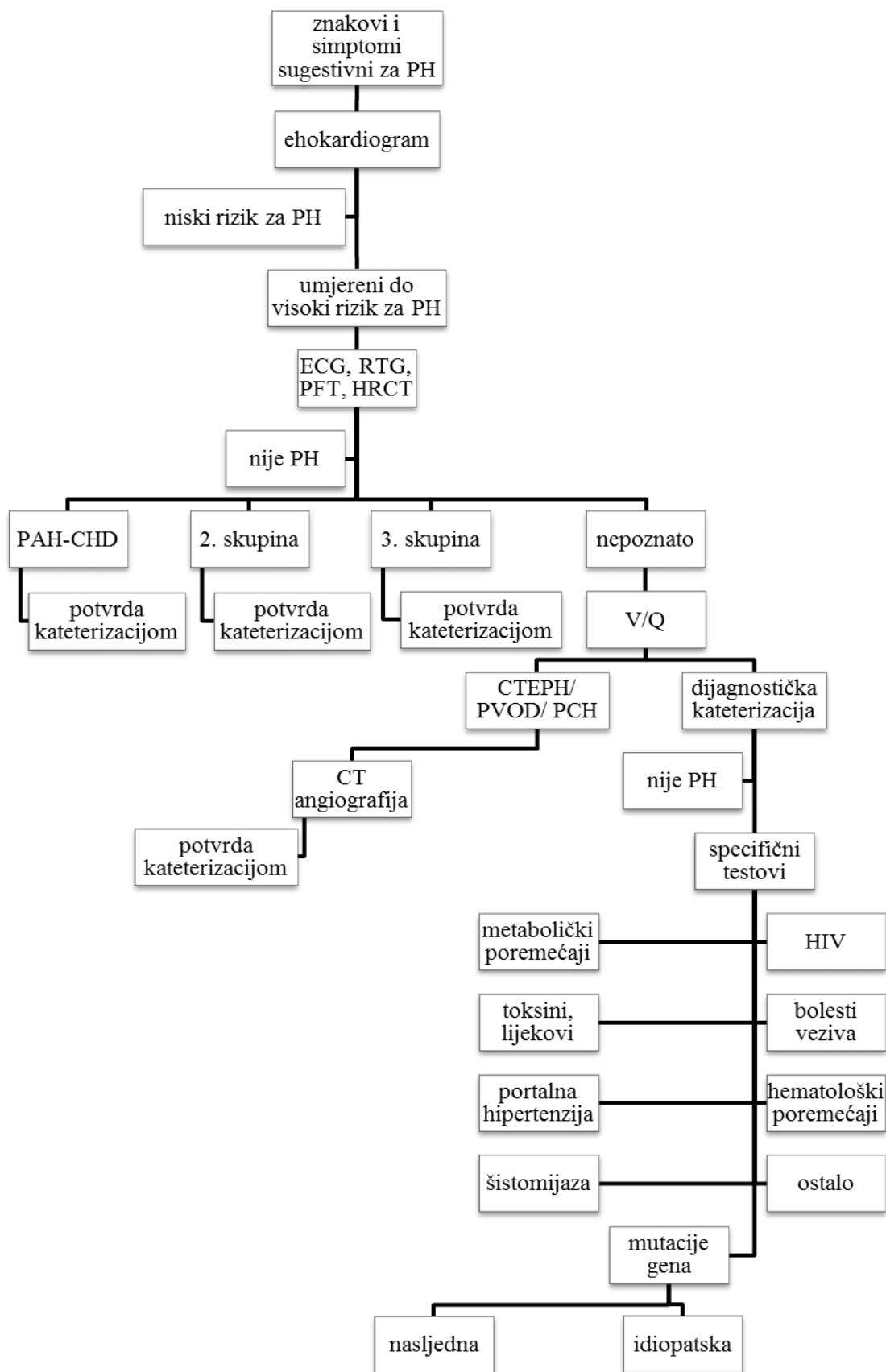
$$dTPG = dPAP - mLAP$$

Ovisnost mPAP o udarnom volumenu desnog ventrikula i o kardijalnom uotputu čini mTPG nesigurnijim pokazateljem promjena krvožilja, dok je dTPG odličan u odsutnosti insuficijencije pulmonalne valvule.<sup>6</sup>

Preostalo je definirati pozitivan odgovor na AVT. Do nedavno u uporabi su bila tri sustava kriterija od kojih su Barstovi kriteriji bili najčešće korišteni u pedijatriji. Barst kriteriji su sniženje srednjeg tlaka plućne arterije 20 ili više posto, snižen ili nepromijenjen omjer PVR/SVR uz nepromijenjen ili povišen kardijalni indeks. Rich kriteriji uključuju sniženje srednjeg tlaka plućne arterije i plućnog vaskularnog otpora 20 i više posto. Apsolutno sniženje srednjeg tlaka plućne arterije 10 mmHg i više s rezultatnim vrijednostima manjim od 40 mmHg uz održan ili povišen kardijalni indeks obilježje je Stibonovih kriterija. Osim navedenih postoji i dvojna definicija pozitivnog odgovora.<sup>5</sup> Prvi dio je za pacijente s idiopatskom ili nasljednom plućnom arterijskom hipertenzijom tj. za one bez spoja ( $Q_p:Q_s=1$ ). Kod njih AVT služi za procjenu prognoze i indikacije za specifičnu terapiju. Odgovor je pozitivan ako su mPAP i PVRi/SVRi pali bar za 20% bez smanjenja srčanog izbačaja. Kad je taj kriterij zadovoljen ispituju se apsolutne vrijednosti PVRi/SVRi te PAP/AOP, ako su manje od 0.4 postoji indikacija za terapiju s blokatorima kalcijevih kanala. Drugi dio dvojne definicije odnosi se na pacijente s plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom s kongenitalnom srčanom grješkom ( $Q_p:Q_s > 1.5:1$ ) i služi za procjenu operabilnosti. Operabilni su oni pacijenti kod kojih PVRi i PVRi/SVRi se smanje za 20% ili više na konačne vrijednosti PVRi  $< 4$  iWU, PVRi/SVRi  $< 0.3$ . „Sivu zonu“ čine pacijenti s PVRi  $= 4-8$  iWU, PVRi/SVRi  $= 0.3-0.5$ . Za njih je razvijen koncept „*treat to close*“.<sup>1,5</sup> Medikamentnom terapijom se postignu ciljne vrijednosti, pa se pristupa operaciji. O tome više kasnije.

## SPECIFIČNI TESTOVI

Nakon potvrde dijagnoze kateterizacijom, ako dotadašnji neinvazivni postupci nisu rezultirali etiološkom dijagnozom, rabe se još neki testovi ne bi li se došlo do uzroka plućne hipertenzije. Time se pacijent pravilno svrstava u određenu grupu i terapijski pristup postaje jasniji. To mogu biti testovi na lijekove, toksine, uzročnike bolesti, autoimune bolesti i slično. U konačnici preostaje još testiranje na poznate mutacije gena koje dovode do plućne hipertenzije. Negativan rezultat svih specifičnih testova vodi k dijagnozi idiopatske plućne arterijske hipertenzije.<sup>1</sup>



**Slika 2:** Dijagnostički algoritam za plućnu hipertenziju. PFT-plućni funkcijski test, HRCT-high resolution CT, CTEPH-kronična tromboembolijska plućna hipertenzija, PVOD-plućna veno-okluzivna bolest, PCH-plućna kapilarna hemangiomasioza, V/Q-ventilacijska i perfuzijska scintigrafija

## PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA UDRUŽENA S KONGENITALNIM SRČANIM GRJEŠKAMA

Kongenitalne srčane grješke nalaze se u 1% novorođenčadi diljem svijeta. Unatoč sve ranijem, često i prenatalnom postavljanu dijagnoze i poboljšanoj skrbi, uz više kirurških i farmakoloških terapijskih mogućnosti, ova djeca sklona su brojnim komplikacijama. Neke od njih su tromboza, aritmija, endokarditis, srčano zatajenje i plućna hipertenzija. Djeca mogu biti rođena s njima, razviti ih u ranom životnom razdoblju, mogu nastati kao posljedica terapijskih intervencija ili neovisno o terapiji kasnije u životu. Prema postojećim podacima 10% od onih koji dožive odraslu dob će razviti plućnu arterijsku hipertenziju. Moguće je da je pojavnost PAH-a podcijenjena s obzirom na to da 25-50% čini najozbiljniji oblik, Eisenmengerov sindrom (ES). Plućna arterijska hipertenzija koja se javlja zbog kongenitalne srčane grješke (PAH-CHD) može se anatomsko-patofiziološki klasificirati prema vrsti grješke. Prema njoj razlikujemo PAH vezan uz pre-trikuspidne, post-trikuspidne i kompleksne grješke. Ova anatomsko-patofiziološka klasifikacija dobro korelira s preživljenjem.<sup>8</sup> Primjer pre-trikuspidnih grješaka su atrijski septalni defekt (ASD) i anomalni plućni venski utok (APVR). Karakterizirane su niskim tlakom i lijevo-desnim spojem (ili bidirekcionalnim) koji dovodi do volumnog opterećenja desnog srca i povećanog protoka kroz plućnu cirkulaciju.<sup>4</sup> Sam povećan plućni protok potencijalan je etiološki čimbenik PAH-a. Naime, uslijed povećanog protoka dolazi do smicajnih sila i cirkumferentnog rastezanja. To vodi endotelnoj disfunkciji, a kasnije i oštećenju. Pretpostavka je da narušenje endotelne barijere dovodi do degradacije izvanstaničnog matriksa, te lučenja faktora rasta koji remodeliraju strukturu krvne žile medijalnom hipertrofijom, intimalnom proliferacijom, fibroznim promjenama adventicije s upalnim infiltratima. Nastaju karakteristične pleksiformne lezije. Tako promijenjeno plućno krvožilje izgubi elastičnost i postaje inkompetentno promijeniti tonus i veličinu lumena. Zato raste plućni vaskularni otpor, a s njim i tlak u plućnoj arteriji.<sup>1</sup> Unatoč povećanom plućnom protoku uz pre-trikuspidne grješke obično se ne nalazi rano povišenje plućnog tlaka. Šanse za razvoj PAH-a rastu s veličinom defekta i popustljivosti (eng. *compliance*) desnog ventrikula. Desni ventrikul koji djeluje restriktivno na protok dovodi do dilatacije desnog atrija, ali štiti plućno krvožilje, dok desni ventrikul koji svu krv koja do njega dođe tjera u plućnu cirkulaciju doprinosi njenom remodeliranju.<sup>4</sup> Post-trikuspidni defekti, kao što su ventrikularni septalni defekt (VSD) i perzistirajući ductus arteriosus (PDA), omogućuju lijevo-desne protoke visokog tlaka. Lijevi ventrikul je pod volumnim opterećenjem, a plućna cirkulacija osim volumnog i pod tlačnim opterećenjem. Očito je da rano dolazi do porasta tlaka u plućnoj arteriji, a uslijed njega se ubrzo (često unutar prve godine života) razvije i plućna vaskularna bolest.<sup>4</sup> U kompleksne defekte ubrajamo atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), kombinirane spojeve (pre i post-trikuspidne), cirkulacije s funkcionalno jednim ventrikulom. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do plućne hipertenzije u ovoj skupini heterogeni su, uključuju kombinaciju već navedenih čimbenika i nekih karakterističnih za pojedino stanje.<sup>8</sup>

Potrebno je napomenuti da se plućna vaskularna bolest može razviti još u fetalno doba. Osim toga može se pojaviti ili perzistirati nakon korekcije srčane grješke. Primijećeno je da se to relativno često događa nakon reparacije konotrunkalnih malformacija (dekstropozicija velikih arterija, d-TGA; truncus arteriosus communis, TAC; aortopulmonalni prozor, APW; tetralogija Fallot, TOF; pulmonalna atrezija uz ventrikularni septalni defekt, PA-VSD; dvostruki izlaz krvnih žila iz desnog ventrikula, DORV; dvostruki izlaz krvnih žila iz lijevog ventrikula, DORV). Moguća patofiziološka zbivanja u podlozi su abnormalna fetalna hemodinamika, genska podložnost (pogotovo uz Downov sindrom), fetalna hiperoksija plućne arterije.<sup>4</sup> Neovisno o načinu na koji je došlo do PPVD-a, ako je do povišenja PVR-a iznad kritičnih vrijednosti, operacija je kontraindicirana. Zatvaranje defekta u takvih pacijenata može lako dovesti do zatajenja desnog ventrikula ili do plućne hipertenzivne krize. Spoj se ponaša kao otpusni ventil ventrikulu koji tjera krv nasuprot visoka otpora. Pri zatvaranju takvog spoja, uvjeti pod kojima mora raditi ventrikul, postaju još ekstremniji. Srce nije sposobno izvršiti toliki rad te plućni protok pada, raste hipoksemija te se eksprimiraju hipertenzivna kriza i kardijalno zatajenje. Djeca kod kojih je povišen tlak u plućnoj arteriji, ali još nije razvijena plućna vaskularna bolest profitirala bi od reparacije srčane grješke. Kod njih se očekuje potpuna normalizacija tlaka unutar godinu dana. Očito je da je važno prepoznati i operirati takvu djecu što ranije, prije nego dođe do ireverzibilnih promjena u plućnoj cirkulaciji. Postoje preporuke o optimalnoj dobi za intervenciju, ovisno o grješci.<sup>8</sup> Za neke je preporuka do šest mjeseci, a za druge do dvije godine života. Nasuprot tome, postoji mišljenje da dob nije dobar prediktor uspješnosti zahvata, te da odluku o intervenciji treba temeljiti na drugim parametrima.<sup>9</sup> Američka udruga za srce (AHA) i Američko torakalno društvo (ATS) savjetuju operaciju u slučaju  $PVR_i < 6$  iWU i  $PVR_i/SVR_i < 0.3$ . Osim njih operabilnima se smatraju pacijenti koji imaju više vrijednosti, ali pri test akutne vazoreaktivnosti oba parametra poprime željenje iznose bez redukcije srčanog izbačaja.<sup>9</sup> Brazilski autori A. A. Lopez i A. M. Thomaz navode niz varijabli dobivenih neinvazivnom i invazivnom dijagnostikom i klinička obilježja kao pomoć u odluci (tablica 3).<sup>10</sup>

**Tablica 3:** Parametri koje treba uzeti u obzir za donošenje odluke o operaciji

<b>POVOLJNA OBILJEŽJA</b>	<b>PARAMETAR</b>	<b>NEPOVOLJNA OBILJEŽJA</b>
<9 mjeseci	dob	>2 godine
jednostavne pre i post-trikuspidne grješke	kompleksnost srčane grješke	kompleksne grješke, truncus arteriosus, transpozicija velikih arterija, atrioventrikularni septalni defekt u Downovom sindromu
prisutni	kongestivno srčano zatajenje, kongestija pluća, zastoj u rastu	odsutni
>93%, bez gradijenta	sistemna saturacija, gradijent desna ruka-donji ekstremiteti	<90%, postoji gradijent



**Nastavak tablice 3:** Parametri koje treba uzeti u obzir za donošenje odluke o operaciji

<b>ECHOKARDIOGRAFIJA</b>		
>2.5	omjer protoka ( $Q_p/Q_s$ )	<2
>24 cm	brzina protoka krvi integral (TVI) u pulmonalnim venama	<20 cm
lijevo-desno	smjer protoka kroz spoj	obostrano
<b>KATETERIZACIJA</b>		
$\geq 20\%$	smanjenje omjera otpora (PVRi/SVRi) uz NO	<20%
<5 iWU	plućni vaskularni otpor (PVRi) uz NO	>8 iWU
<0.27	najniži omjer otpora (PVRi/SVRi) uz NO	>0.33

Osim pacijenata kod kojih je operacija kontraindicirana i oni kod kojih se očekuje njena dobrobit, postoje i pacijenti koji čine tzv. „sivu zonu“. To su oni kod kojih je kateterizacijom uz AVT utvrđen  $PVR_i = 4-8$  iWU i  $PVR_i/SVR_i = 0.3-0.5$ . Ne postoji općeprihvaćen stav o terapijskom pristupu toj djeci. Moguće je koristiti koncept „*treat to close*“, koji implicira uporabu PAH specifičnih lijekova, kao što su fosfodiesteraza-5-inhibitori (PDE5i), antagonisti endotelinskog receptora (ERA), prostanoide, blokatori kalcijevih kanala (CCB), stimulatori solubilne gvanil ciklaze (sGCs). Nastoji se terapijom sniziti vaskularni otpor tako da pri sljedećoj kateterizaciji i testu akutne vazoreaktivnosti pacijenti postignu poželjne vrijednosti. Smatra se da je takve pacijente uputno operirati te nastaviti farmakološku terapiju.<sup>1</sup> No, nisu sve sumnje otklonjene. Kod te djece već postoji određeni stupanj fiksne promjene u strukturi krvnih žila, te je upitno da li se kirurškom intervencijom zaustavlja progrediranje vaskularne bolesti. Nije poznato ni hoće li lijekovi zadržati svoj učinak. Uz to, pacijente koje smatramo rizičnima, kao što su oni s dijastoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula, moguće je podvrgnuti modificiranom zatvaranju defekta fenestriranom okluzijom. Time se smanjuje opterećenje plućne cirkulacije, a ostavlja odušak opterećenoj strani srca. Trenutno su u razvoju različite varijante otvora, koje bi dopuštale protok samo pri povišenim vrijednostima tlaka. O tome više u poglavlju o cirkulaciji s jednim ventrikulom.

Klinički PAH-CHD možemo podijeliti u četiri skupine. Prva skupina, Eisenmengerov sindrom (ES), specifičan je entitet s poznatim karakteristikama. Uključuje spoj s desno-lijevim pretokom, veliko povišenje PVR-a i mPAP-a, iznad sistemnih vrijednosti i popratnom cijanozom. U ES-u kontraindicirano je zatvaranje defekta zbog neizbježne precipitacije zatajenja srca. Drugu skupinu sačinjavaju pacijenti sa srednjim do velikim spojem, desno-lijevim pretokom i blagim do umjerenim povišenjem PVR-a. Oni spadaju u „sivu zonu“ ili neoperabilnu. Simptomatski su, ali njihov tretman nije jasno definiran. Treća skupina su pacijenti koji imaju mali spoj (VSD <1 cm, ASD <2 cm) i

plućnu arterijsku hipertenziju kojoj spoj nije uzrok. Patogeneza njihove bolesti najvjerojatnije odgovara onoj kod idiopatske plućne arterijske hipertenzije, ali koincidentni defekt djeluje kao otpusni ventil desnom ventrikulu. Posljednja skupina obuhvaća bolesnike kojima PAH perzistira ili se ponovo javlja nakon kirurškog zbrinjavanja. Često imaju goru prognozu od neoperiranih PAH-CHD pacijenata.<sup>8</sup>

Ova klinička klasifikacija prihvaćena je u Nici, 2013. na petom simpoziju SZO na temu plućne hipertenzije.<sup>2</sup> Osim ove četiri kategorije plućne arterijske hipertenzije vezane uz kongenitalne srčane grješke (PAH-CHD), dodatne kategorije plućne hipertenzije (PH) vezane uz kardiovaskularne bolesti su: PH udružene s kongenitalnom ili stečenom opstrukcijom protoka u ili iz lijevog srca i/ili kongenitalnom kardiomiopatijom, segmentalna PAH, PPVD uz Fontanovu cirkulaciju sa smanjenim srčanim izbačajem.<sup>2,3</sup> Unatoč brojnim klasifikacijama i njihovoj neporecivoj koristi u pristupu pacijentu, neki će ipak ostati nesvrstani zbog izuzetne kompleksnosti i heterogenosti koju pronalazimo u kliničkoj praksi.

## **EISENMENGEROV SINDROM**

ES je entitet koji uključuje plućnu hipertenziju na temelju povećanog plućnog vaskularnog otpora uz desno-lijevi ili obosmjerni protok kroz intra ili ekstrakardijalni spoj. Prvi opis potječe iz 1897. godine radom bečkog liječnika Victora Eisenmengera. Za prvu definiciju i početno znanje o patofiziologiji zaslužan je Paul Wood.<sup>11</sup>

## **EPIDEMIOLOGIJA**

Od sve djece s kongenitalnom srčanom grješkom 10% će u odrasloj dobi bolovati od plućne hipertenzije, 30% zbog nesaniranog spoja, oko 50% njih će se prezentirati ES-om.<sup>12,13,14</sup> S obzirom na to da je incidencija kongenitalnih srčanih grješki 1%, a unutar toga incidencija ES-a 1% (prema nekim izvješćima i 8% u zemljama u razvoju) jasno je da je riječ o rijetkoj bolesti.<sup>15</sup>

## **PATOFIZIOLOGIJA I PATOLOGIJA**

U podlozi sindroma nalaze se različite grješke što pridonosi heterogenosti ove skupine i otežava provođenje istraživanja. Ovisno o vrsti grješke različiti mehanizmi su odgovorni za razvoj bolesti. Povećan protok nalazimo u ASD-u, sistemnim arteriovenskim fistulama, totalnom anomalnom venskom utoku. Povećani protok i tlak nalaze se uz nerestriktivni VSD, PDA, truncus arteriosus. Povišen venski plućni tlak posljedica je mitralne stenoze, cor triatriatum i opstrukcije venskog protoka. Moguće je izvršiti podjelu i prema anatomskoj lokalizaciji spoja. Pretrikuspidne rijetko dovode do plućne hipertenzije i još rjeđe do Eisenmengerova sindroma. Dob u kojoj se to događa je veća nego kod postrikuspidnih spojeva (treće-četvrto desetljeće života naspram dječjoj i adolescentnoj dobi).<sup>13</sup>

Opterećenje plućne cirkulacije vodi u porast vaskularnog otpora i plućnog arterijskog tlaka. Rascjepi intime i oštećenje endotela koje nastaje zbog prevelikog protoka, sila naprezanja i visokog tlaka uzrok je povećanoj ekspresiji elastaze i drugih vaskularnih čimbenika rasta. Nastaje intimalna hiperplazija i medijalna hipertrofija perifernih pulmonalnih arterija.<sup>14</sup> Povišen von Willebrandov faktor potvrđuje disfunkciju endotela. Oštećenje endotela odgovorno je i za povišenje razine tromboksana i endotelina. Njihov vazokonstriktivni učinak uz strukturne promjene arteriola i aktivaciju trombocita predisponira smanjenju ukupnog presjeka arterijskog plućnog bazena. Konačno na sve to se nadovezuju i karakteristične aterosklerotične lezije. Nakon što se površina presjeka arterijskog stabla smanji na trećinu, spoj obavezno postaje desno-lijevi.<sup>14</sup> Trenutak u kojem dolazi do obrata protoka može se, osim presjekom arterijskog stabla definirati i tlakom. Protok će biti povećan sve dok tlak u plućnoj cirkulaciji ne dosegne sistemne vrijednosti, tada dolazi do obrata smjera protoka kroz spoj te krv zaobilazi pluća te se eksplicira cijanoza. Karakterističan nalaz obdukcije odražava patološke procese cirkulacije i promjene organa koju su odgovor na nefiziološke uvjete. Pronalaze se hipertrofija i dilatacija desne klijetke, proširenje i aterosklerotske promjene plućne arterije i njenih ogranaka uz brojne lamelarne trombe.<sup>14</sup>

#### KLINIČKA SLIKA I SPECIFIČNI MORTALITET

Klinička slika kojom se prezentiraju pacijenti s ES-om ovisi o njihovoj dobi. Rani simptomi su progresivna cijanoza, netolerancija fizičke aktivnosti, dispneja, simptomi i znakovi vezani uz hiperviskozni sindrom. U adolescenciji se javljaju sinkope, prekordijalne boli tipa angine, tromboembolijski incidenti. Sa starenjem raste incidencija pogubnih stanja, cerebralnih inzulata i apscesa, hemoptiza, endokarditisa i aritmija.<sup>7</sup> Od navedenih simptoma oni koji najviše narušavaju kvalitetu života su dispneja i nizak kapacitet za fizičke aktivnosti.<sup>18</sup> Od svih skupina bolesnika s plućnom hipertenzijom, pacijenti s ES-om imaju najnižu sposobnost obavljanja aktivnosti. Unatoč tome na upitnicima o kvaliteti života postižu zadovoljavajuće rezultate. Moguće je da zbog toga što nakon rođenja nije došlo do klasične prilagodbe na izvanmaternične uvjete, organi ovih pacijenata imaju određenu prednost u prilagodbi na nefiziološke karakteristike krvnožilnog sustava u odnosu na pacijente koji su kasnije u životu razvili plućnu hipertenziju.<sup>17</sup> Zabilježene su prilagodbe kako skeletnih tako i srčanog mišića. Unatoč značajno manjoj vršnoj potrošnji kisika pri naporu, bolesnici imaju slično vrijeme obnavljanja fosfokreatina (mjera oksidativnog kapaciteta), sličan intracelularni pad pH (ne oslanjaju se na anaerobni metabolizam) u usporedbi sa zdravim pojedincima. Vjerojatno je da je došlo do prilagodbe metabolizma skeletnih mišića tako da kao supstrat za oksidaciju koriste glukozu umjesto masnih kiselina. Iako imaju niži srčani omjer fosfokreatinina i adenzintrifosfata (PCr/ATP), sistolička funkcija desnog ventrikula je dobra. Sherpas sugerira da niži omjer PCr/ATP može biti odraz povećane glikolize, a ne samo zatajenja srca sa smanjenom kontraktilnošću. Na animalnim modelima je pokazano da desni ventrikul brzo prelazi na metabolizam glukoze ako se izloži hipobaričnoj hipoksiji, slično se vidi u metabolizmu fetusa. U promjeni metabolizma ključnu

ulogu bi mogao imati HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$* ).<sup>17</sup> To objašnjava činjenicu da je do prije dvadesetak godina zatajenje srca sudjelovalo sa samo 20-ak % u ukupnom mortalitetu. Važni uzroci smrti su bila akutna stanja, kao nagla srčana smrt uslijed aritmije, tromboembolijski događaji, krvarenja i perioperativni mortalitet. Takav odnos specifičnih mortaliteta odraz je tadašnjih terapijskih stavova. Učestale venesekcije su se izvodile da bi se postigao fiziološki hematokrit. Osim što se tako smanjivao krvni kapacitet prijenosa kisika, otežavala se ionako dosta frekventna deficijencija željeza. Zahtjevi za pojačanom proizvodnjom krvnih stanica uz manjak željeza dovodili su do produkcije nekvalitetnih krvnih stanica. To i nekritična uporaba antikoagulansa predisponirali su obilnim krvarenjima. Kardijalne, ali i nekardijalne operacije relativno često su završavale smrću. Prosječan životni vijek pacijenata koji su preživjeli dojenačko razdoblje bio je između 30 i 35 godina. Prema istraživanju objavljenom 2017. godine, koje je uključivalo pacijente iz 13 država prosječan životni vijek narastao je na 52 godine.<sup>18</sup> Sad puno više pacijenata doživi dob u kojoj se javlja srčano zatajenje te sad sudjeluje s 30-ak % u ukupnom mortalitetu. Uz to tromboembolijski i hemoragijski incidenti sad se uspješnije saniraju zahvaljujući razvoju tercijarnih centara. Sve operacije koje nisu vitalno indicirane se ne izvode ili se izvode u elektivnim uvjetima, po mogućnosti uz operatera i anesteziologa iskusnim u vođenju pacijenata s ES-om. Time je snižen perioperativni mortalitet kardijalnih i nekardijalnih operacija. Vidljiv je porast specifičnog mortaliteta vezanog uz infekcije i nagle smrti. Od infekcija prevladavaju pneumonije i sepse, prate ih cerebralni apscesi i endokarditisi. Podložnost infekcijama rezultat je ugroženog rada koštane srži zbog kronične hipoksemije i povećanih zahtjeva za produkcijom. Nagla smrt najčešće je vezana uz aritmije.<sup>18</sup> Aritmije se javljaju u svakog petog bolesnika, prevladavaju supraventrikularne. Paroksizmalna SVT je zastupljena s oko 30%, atrijska fibrilacija, održiva VT, neodrživa VT svaka s 20-ak i atrijska fibrilacija s undulacijom s oko 10%. Aritmije su i neovisan čimbenik rizika smrti svih uzroka, kao i antiaritmjska terapija (omjer šansi =6.24). Aritmije su češće u pacijenata s atrioventrikularnom regurgitacijom i starijih pacijenata, dok je sindrom Down protektivan čimbenik. Moguće je i da protektivno svojstvo Down sindroma prema aritmija posljedica godina. Pacijenti s Down sindromom uključeni u studiju su statistički značajno mlađi.<sup>19</sup>

## KOMORBIDITETI I KOMPLIKACIJE

Navedeni uzroci mortaliteta refleksija su patoloških promjena organa zbog hipoksemije ili pojačanog rada. Potrebno je imati na umu da je ES multisistemska bolest i posvetiti pozornost i drugim simptomima, osim kardiovaskularnih, pri kontaktu s pacijentom. Najosjetljiviji na kroničnu hipoksemiju su kosti, koštana srž i koža. Manje osjetljivi su jetra, bubrezi i mišići. Iako su promjene ovih sustava rijetko smrtonosne (osim koštane srži - tromboze, krvarenja, infekcije) česti su komorbiditeti koji smanjuju kvalitetu života.

Na koštanom sustavu javlja se hipertrofična osteoartropatija uzrokujući bol i osjetljivost, najčešće koljena i gležnjeva. Nije poznato točno kako dolazi do nje, ali je primijećeno da se učestalo javlja uz desno-lijevi spoj. Karakterizirana je lokalnom proliferacijom, nastajanjem osteofita i periostitisom. Najviše su zahvaćeni metakarpalne, metatarzalne i duge kosti podlaktice i nogu. Pretpostavka je da medijatori iz venske sistemne cirkulacije, koji se inače deaktiviraju i uklanjaju u plućima, prolaskom kroz spoj ostaju dulje aktivni te tako uzrokuju osteoartropatiju. Isto tako megakariociti koji se obično fragmentiraju u plućnoj kapilarnoj mreži mogu doći cijeli do kosti i aktivirati endotel otpuštanjem čimbenika rasta podrijetlom trombocita (PDGF), započinjući razvoj batićastih prstiju.<sup>20</sup>

Bubrezi su često zahvaćeni. Čak dvije trećine odraslih pacijenata ima neki stupanj bubrežne disfunkcije. Nije utvrđen mehanizam kojim dolazi do pada bubrežne funkcije, ali postoje pretpostavke. Hiperviskoznost krvi vodi tromom protoku krvi kroz bubrege. Povišen hematokrit povišuje ton eferentne arteriole. Uz to i sama hipoksemija dovodi do vazokonstrukcije glomerularnih arteriola. Tako se unatoč smanjenom protoku održava glomerularni tlak, pa i filtracija. Vrlo rano promijenjena je funkcija proksimalnog tubula. Naime visok hematokrit mijenja lokalne intrarenalne hidrostatske sile i raste filtrirana frakcija, zato je onkotski tlak u postglomerularnim kapilarama povišen. To dovodi do porasta reapsorpcije u proksimalnom tubulu i daljnjeg povećanja ekstracelularne tekućine (reapsorpcija natrija i posljedično vode). Uz promijenjeno upravljanje vodom, nalazi se i snižen bubrežni prag za bikarbonate. Moguće je da je to posljedica niskih sistemnih bikarbonata. Nastaje blaga do umjerena metabolička acidoza s normalnim ionskim procijepom i blagim kompenzatornim povišenjem klorida.<sup>21</sup> Ovakav kompenzirani rad bubrega je u krhkoj ravnoteži i svaka redukcija volumena predstavlja mogućnost za trajno oštećenje.

Visoka filtrirana frakcija i povišena reapsorpcija predisponiraju sekundarnoj hiperuricemiji. Uz to i velika proizvodnja uremične kiseline bar djelomično je posljedica velikog obrtaja krvnih stanica. Unatoč tome što je prevalencija hiperuricemije u ovih bolesnika visoka, giht i bubrežni nefroliti su relativno rijetki.<sup>20</sup> Umjerena acidoza usporava rast, kao i hipoksemija. Uslijed velikog obrtaja eritrocita dolazi do porasta nekonjugiranog bilirubina. Višak se izlučuje u žuč i raste vjerojatnost za razvoj kamenaca građenih od kalcijeva bilirubinata. Akutni kolecistitis u pacijenata s ES-om je po život opasan i uz to se relativno lako komplicira gram negativnom sepsom i endokarditisom.<sup>20</sup> Infektivni endokarditis je i nevezano uz kolecistitis morbiditet koji se veže uz ES. Osim njega i moždani apsces je infektivni entitet koji treba imati na umu prilikom pregleda pacijenta i aktivno tražiti znakove.<sup>7,18,20</sup> Centralni živčani sustav je uz to podložan raznim oštećenjima koji su posljedica poremećaja cirkulacije i krvi.<sup>20</sup>

Krvne abnormalnosti očituju se najčešće kao hemostatski poremećaji. Obuhvaćaju promjene krvnih žila, stanica i koagulacije. Endotelna disfunkcija, plućna i sistemna, rezultat je povišenog tlaka, protoka ili hiperviskoznosti. Evidentna je kod svih cijanotičnih srčanih grješaka. Potvrđuje je

povišenje von Willebrandova faktora i oštećenje endotel ovisne vazodilatacije inducirane acetilkolinom.<sup>16,20</sup> Oštećena kontrola vazodilatacije ima ulogu i u slabijem autoreguliranju moždanog protoka.<sup>22,23</sup> Protok je narušen i općom stazom krvi s obzirom na hiperviskoznost i eritrocitozu. Hiperviskoznost dovodi i do skraćenog vijeka eritrocita što osim bilirubinemije uzrokuje i deficijenciju željeza. Simptomi nedostatka željeza su glavobolja, smanjena tolerancija fizičkog napora, sindrom nemirnih nogu. Razina željeza je proporcionalna saturaciji hemoglobina kisikom, a obrnuto proporcionalna dispneji.<sup>20</sup> Disfunkcionalni endotel dovodi do kronične aktivacije trombocita (rizik za tromboemboliju), zbog čega su oni skraćena vijeka. Stoga je velika produkcija i obrtaj trombocita. Hipoksična koštana srž teško zadovoljava takve potrebe te je trombocitopoeza neefektivna. Sve ovo rezultira trombocitopenijom s povećanim prosječnim volumenom i smanjenom sposobnošću agregacije trombocita (rizik za krvarenje).<sup>16</sup> Koagulacijski faktori ovisni o vitaminu K (FII, FVII, FIX, FX) i faktor V snižene su koncentracije u odnosu na zdrave kontrole. Fibrinoliza je aktivnija, prisutna je deplecija velikih von Willebrandovih multimera. Paradoksalno tome, vrijeme krvarenje je skraćeno, potencijalno zbog usporenog protoka krvi.<sup>16,20</sup> Usporen protok krvi je suspektan uzrok povećane vaskularnosti tkiva. Iako je dokazana povećana vaskularnost, protok krvi na periferiji je ipak manji u odnosu na zdrave pojedince.<sup>24</sup> Kao što je već navedeno brojni su čimbenici koji utječu na koagulabilnost krvi, a skupa u pacijenata s ES-om čine rizik i za krvarenje i za trombozu. Njihov efekt se manifestira infarktima i hemoragijama pluća, prolaznom cerebralnom ishemijom, cerebralnim infarktom, intracerebralnim krvarenjem, gubitkom vida, pektoralnom boli, sinkopom...<sup>20</sup> Nedavno je potvrđena veza ES-a i feokromocitom-paraganglioma preko pretpostavljenog puta hipoksije.<sup>25</sup>

## ZAKLJUČAK

ES je već dugo poznat entitet. Stoga su postignuti brojni napreci u shvaćanju patofiziologije, neka saznanja na terapijskom planu, uočeni brojni komorbiditeti i donesene smjernice o njihovu zbrinjavanju. Ipak ostala su brojna pitanja, pogotovo vezana uz terapiju: antikoagulantna terapija, podvezivanje pulmonalne arterije, kad uključiti PAH terapiju, monoterapija ili politerapija i slično. Potrebna su još brojna istraživanja da bi došli do odgovora, što predstavlja zaseban problem obzirom koliko je teško okupiti dovoljan broj pacijenata. Tome pridonosi i velika heterogenost podležećih srčanih grješaka, raznolikost težine bolesti, komorbiditeta i komplikacija koje prate ES.

## CIRKULACIJA S FUNKCIONALNO JEDNIM VENTRIKULOM

Razne anatomske malformacije kardiovaskularnog sustava rezultiraju jednim funkcionalnim ventrikulom. Skupno čine 3% kongenitalnih srčanih malformacija.<sup>26</sup> S obzirom na brojnost entiteta i izuzetno bogatu raznolikost koja se krije pod nazivom cirkulacija s funkcionalno jednim ventrikulom potreba za klasifikacijom se javila rano. Prva klasifikacija se pojavila 1968. godine. Temeljila se na nalazima obdukcija 17 pacijenata. Od tada je doneseno više klasifikacija, od kojih su se neke temeljile na morfološkim i anatomskim, a neke na funkcionalnim parametrima. 2000. godine publicirane su

dvije klasifikacije. Jedna od Društva torakalnih kirurga i Europske udruge za kardio-torakalnu kirurgiju, a druga od Udruge za europsku pedijatrijsku kardiologiju. Internacionalno društvo za nomenklaturu pedijatrijskih i kongenitalnih srčanih bolesti objedinilo je te dvije klasifikacije pod nazivom *International Pediatric and Congenital Cardiac Code*.<sup>27</sup> Riječ je o širokoj i preciznoj klasifikaciji koja prelazi okvire ovog rada. Dovoljno je još jednom naglasiti da velika varijabilnost poremećaja procesa oblikovanja kardiovaskularnog sustava u fetalno doba rezultira različitim entitetima skupno nazvanim cirkulacija s funkcionalno jednim ventrikulom.

Patofiziologija, pa i klinička slika počiva na činjenici da jedan ventrikul pumpa krv u plućnu i sistemnu cirkulaciju. Ta dva optoka spojena su paralelno, umjesto serijski, kako to inače biva u cirkulaciji s dva ventrikula. Time neizostavno dolazi do miješanja neoksigenirane i oksigenirane krvi u postojećem ventrikulu. Povijesno gledano, djeca rođena s navedenom fiziologijom su cijanotična i rano umiru. Danas se ovaj problem adresira serijom kirurških zahvata. Potrebno je odmah na početku naglasiti da iako 60 do 80% pacijenata koji prežive sve zahvate i perioperativni period doživi treće desetljeće života riječ je o palijativnim postupcima, ne kurativnim.<sup>26</sup>

## OPERACIJSKO LIJEČENJE

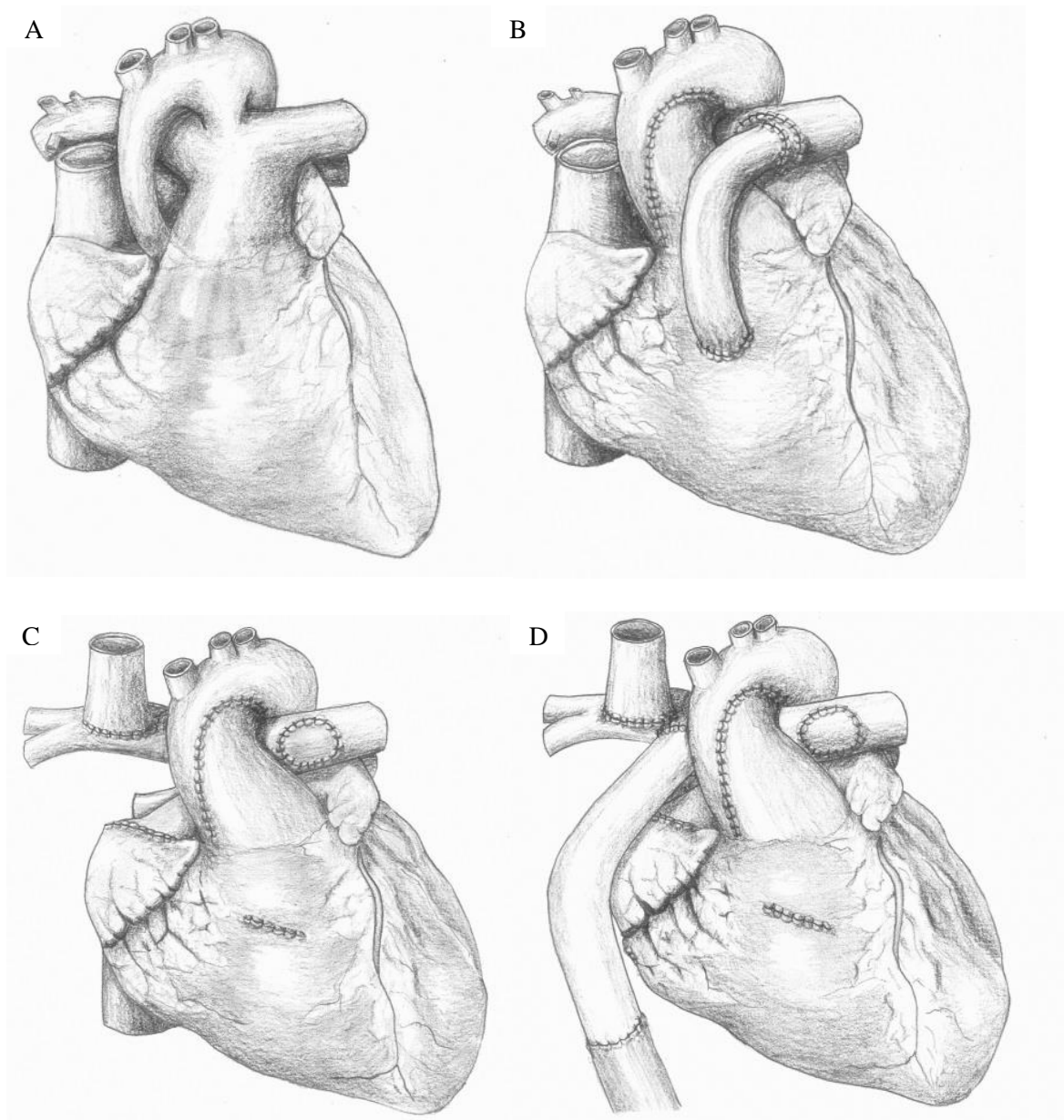
Uobičajeno liječenje se sastoji od tri faze. Prva se odvija u neonatalnom periodu i omogućava pacijentu da preživi dovoljno dugo (bar tri mjeseca), dok plućni vaskularni otpor dosegne što niže vrijednosti i šuplje vene i plućna arterija narastu dovoljno. Samo da podsjetim, fetus ima viši plućni vaskularni otpor nego sistemni, iako po porodu on brzo pada, da bi se vaskulatura potpuno prilagodila izvanmaterničnim uvjetima potrebno je do tri mjeseca. Kao što je već navedeno u prvom poglavlju, ovi bolesnici ne dosežu vrijednosti tlaka u plućnoj arteriji dovoljne za dijagnozu plućne hipertenzije (ni prije, ni poslije zbrinjavanja). Ipak mogu biti ugroženi već blago povišenim vaskularnim otporom ili tlakom.<sup>28</sup> Za njih kriteriji su  $PVR_i > 3$  iWU ili  $TPG > 6$  mmHg.<sup>3</sup> Relativno nedavno se ovoj fazi pridodala ključna uloga u sveukupnom zbrinjavanju. Naime, postoje strogi kriteriji koje bolesnik mora zadovoljiti da bi bio kandidat za zbrinjavanje tipa modificiranog postupka po Fontanu (druga i treća faza). Potrebno je ostvariti sve anatomske i funkcionalne uvjete kako bi se eventualni porast tlaka u plućnom bazenu sveo na minimum. Upravo tu se iskazuje važnost prvog postupka koji ima najveći potencijal za poticanje razvoja i rasta srca i žila. Uvjeti su neopstruiran protok u i iz ventrikula, dovoljna ventrikularna funkcija, dobra veličina plućne arterije bez distorzije, dobro razvijen plućni vaskularni bazen, normalan plućni vaskularni otpor, neopstruiran protok krvi u i iz pluća. Da bi se to postiglo potrebno je u prvoj fazi osigurati neopstruiran utok krvi u srce iz sistemne i plućne cirkulacije, te protok krvi iz srca u sistemnu cirkulaciju. Protok krvi kroz pluća mora biti balansiran i dobro kontroliran. Navedeno se postiže raznim postupcima ovisno o anatomskej podlozi. Primjeri zahvata koji se provode u ovoj fazi su postupak po Norwoodu (klasični sa Blalock-Taussig spojem, Norwood sa konduitom između ventrikula i pulmonalne arterije, hibridni s bilateralnim *bandingom*

plućne arterije i duktalnim stentom), reparacije koarktacije, sistemno-pulmonalni arterijski spojevi, balonska atrijska septostomija, Damus-Kaye-Stansel postupak...<sup>26</sup> Prilikom odabira zahvata za prvu fazu osim vrste grješke potrebno je razmotriti i njihov učinak na plućnu vaskulaturu i ventrikul. Za potrebe razumijevanja značenja i utjecaja ovog koraka na buduću hemodinamiku dobro je poznavati prošle postupke i teorije te njihove rezultate. Nekoć je vladalo mišljenje da je cijanozu potrebno suzbiti rano i agresivno. U tu svrhu prvi korak liječenja je često uključivao velike spojeve sistemne i plućne cirkulacije (obično dva velika spoja između aorte i plućne arterije). Karakteristično za bolesnike s funkcionalno jednim ventrikulom je da je taj ventrikul već pri rođenju značajno hipertrofirani i dilatirani. Nakon sistemno-pulmonalnog spoja velikog protoka dolazi do visokog predopterećenja ventrikula te njegovog daljnjeg rasta. Takav ventrikul nakon provedene druge i treće faze gubi predopterećenje, te s obzirom na veličinu ne prima dovoljno krvi. To je bio razlog da je neuspjeh češće bio posljedica loše funkcije srca i zatajenja srca (prvenstveno dijasbolička disfunkcija). Zbog uočene veze predopterećenja, velikog ventrikula i mortaliteta uslijedilo je dijametralno mišljenje. Smatralo se da je potrebno rano rasteretiti ventrikul kako bi se održala njegova funkcija. Došlo je do duljeg zadržavanja dobre funkcije.<sup>29</sup> Ono što se tad uočilo je nova problematika, nedovoljno punjenje ventrikula zbog porasta plućne vaskularne rezistencije. Naime hipoplazija plućne arterije je relativno česta uz ove grješke, te ako se njen rast ne stimulira prije druge faze, ona kasnije ne zadovoljava potrebne uvjete za opstanak hemodinamike (srčani izbačaj u cirkulaciji nakon postupka po Fontanu je dominantno određen veličinom predopterećenja). Iz navedenog je danas poznato da je neophodno balansirati između te dvije krajnosti tako da se omogući dovoljno velik protok za rast plućne arterije, ali uz ograničenje zbog potencijalnog narušavanja funkcije ventrikula.<sup>29</sup>

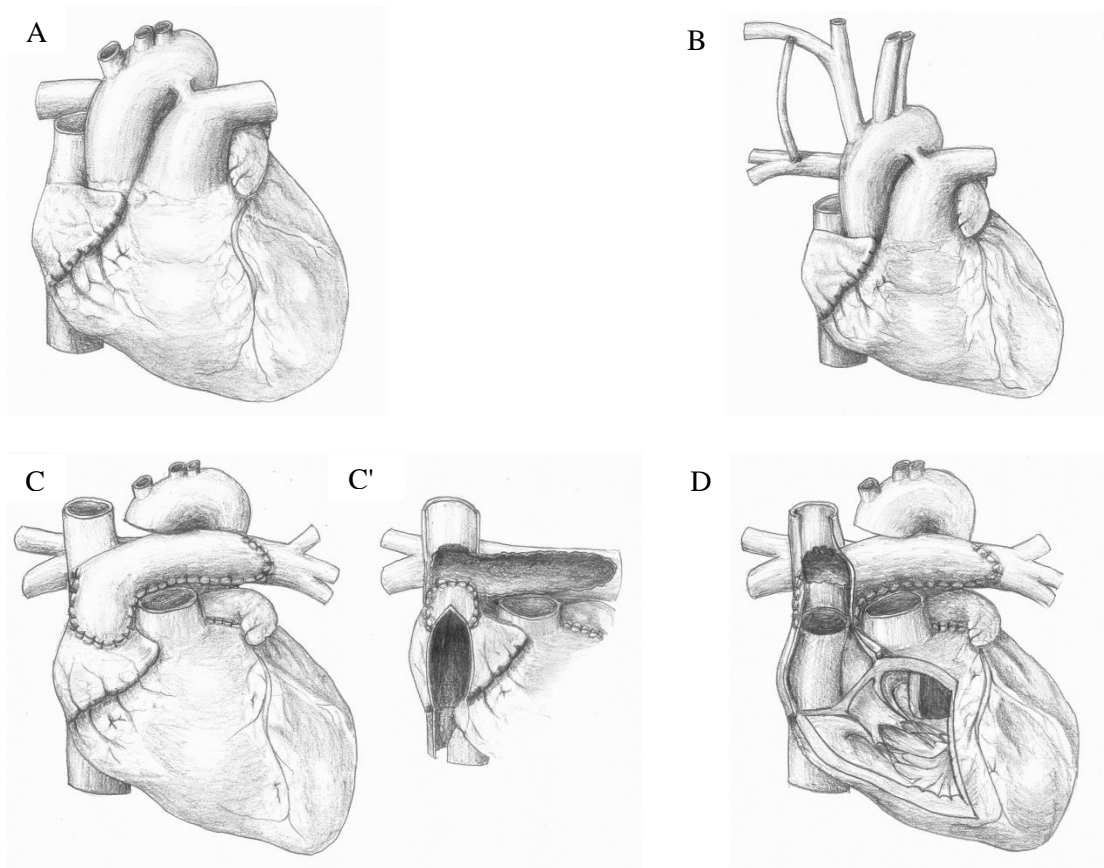
Slijedi druga faza s 3 do 12 mjeseci života kojom se dio sistemne venske krvi preusmjerava izravno u pluća zaobilazeći srce. Navedeno se postiže anastomozom gornje šuplje vene i plućne arterije uz eliminaciju dodatnog protoka kroz pluća; Glennovim postupkom (bidirekionalna kavopulmonalna anastomoza) ili hemi-Fontanom. To smanjuje predopterećenje ventrikulu. U ovoj fazi dolazi do redukcije mase i volumena ventrikula, a omjer masa/volumen ostaje isti.<sup>30</sup> Smanjuje se protok kroz plućnu cirkulaciju i postaje nedovoljan za stimulaciju razvoja plućne vaskulature.<sup>26</sup>

Treća faza se provodi s 1 do 5 godina. Riječ je o modificiranom Fontanovom postupku. Postoji u dva osnovna oblika, kao lateralni tunel i ekstrakardijalni konduit. Ovim postupkom se još i venska krv iz donjeg dijela tijela (donja šuplja vena) pripaja direktno na plućnu arteriju. Tim postupkom su konačno sistemna i plućna cirkulacija povezane serijski te više nema miješanja krvi (iznimka je protok kroz stvorene fenestracije). Ventrikul izbacuje krv u aortu, ona se sistemnim arterijama raspodjeljuje po tijelu, zatim šupljim venama prelazi u plućnu arterijsku cirkulaciju, plućni parenhim, vene te konačno u srce.<sup>26</sup>





**Slika 3:** Operacijsko liječenje po fazama, prvi primjer. A-sindrom hipoplastičnog lijevog srca, B-Norwood-Sanov postupak, C-Glennov zahvat, D-ekstrakardijalni konduit. *Ilustrirala Tonka Vukšević.*



**Slika 4:** Operacijsko liječenje po fazama, drugi primjer. A-trikuspidna atrezija s ventrikularnim septalnim defektom, B-konduit po Blalock-Taussigu, C, C'-hemi-Fontan, D-lateralni tunel. *Ilustrirala Tonka Vukšević.*

## PATOLOGIJA

Nedostatak subpulmonalnog ventrikula i pasivan tok krvi prema i kroz pluća stvara nefiziološke uvjete u cijelom organizmu. S vremenom razvijaju se promjene na brojnim organima. Najviše pozornosti je posvećeno srcu i plućima, ali i jetri, bubrezima i crijevima.<sup>35</sup> Primijećene su posljedice i na neurološkom razvoju.<sup>57</sup>

### Plućna vaskulatura

Razvoj plućne vaskulature ugrožavaju desaturirano stanje, smanjen protok, kolateralni protoci, manjak pulsatilnosti, moguća intrinzična endotelna disfunkcija, nedostatak perioda visokog protoka (nema regrutacije malih žila zbog manjka tjelesne aktivnosti). U nedovoljno razvijenoj plućnoj vaskulaturi ukupni presjek je reduciran, pa je otpor povećan. Povećan otpor pogoduje nekim od navedenih uzroka te se stvara začarani krug. Molekularni putevi koji objašnjavaju remodeliranje i vazokonstrikciju su povećana ekspresija NO-sintetaze, endotelina-1, endotelinskih receptora i smanjena ekspresija BMP receptora tipa 2.<sup>26</sup> Patološko-histološkim pregledom uočava se tanak sloj glatkih mišićnih stanica, apoptoza glatkih mišićnih stanica i ekscentrična intimalna fibroza.<sup>31</sup> Vjerojatno je povišen plućni vaskularni otpor, odnosno plućna vaskularna bolest osnovna abnormalnost koja vodi degradaciji

cirkulacije, pa i cijelog organizma tijekom života ovih pacijenata. Zbog toga što je srčani minutni volumen određen predopterećenjem, a ne parametrima srca (inotropnost, kronotropnost.), sve što mijenja predopterećenje mijenja srčani minutni volumen. Protok kroz pluća, to jest predopterećenje srca najviše ovisi o plućnom vaskularnom otporu. Tako pacijenti s višim plućnim otporom imaju niži kardijalni indeks i skloniji su svim komplikacijama koje proizlaze iz njega.<sup>32</sup>

## **Jetra**

Povećan plućni vaskularni otpor dovodi do porasta centralnog venskog tlaka. On se retrogradno prenosi na jetru i portalni sustav. U jetri se s vremenom razvija FALD (*Fontan associated liver disease*). Promjene počinju s povećanim tlakom u sinusoidama. Zbog toga se usporava protok u portalnoj veni. Jetra autoregulacijskim mehanizmom povećava dotok krvi iz arterijskog sustava. Arterijalizacija jetre se očituje arterijaliziranim nodulima, vidljivim na slikovnim prikazima jetre s kontrastom u arterijskoj fazi. Pojavljuje se ekstravazacija eritrocita. Odgovara slici hemoragične nekroze bez upalne infiltracije. Iz čega slijedi pericentralna i perisinusoidna fibroza. Napredovanjem bolesti nastaju i premošćujuće (*bridging*) nekroze. Tako raste mogućnost za razvoj ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Vezano uz portalnu hipertenziju mogu se naći ascites, splenomegalija, trombocitopenija, poremećaji intestinalne limfne drenaže. Kasnije se javljaju i koagulopatija, hipoalbuminemija, hepatorenalni sindrom, variksi portosistemnih kolaterala.<sup>33</sup>

## **Kardiovaskularni sustav**

Aritmije se javljaju i u ranom postoperativnom periodu i kasnije u životu. Rizični faktori su dob, dilatiran desni atrij, preoperativno povišen tlak plućne arterije, povećan tlak u atriju, slaba ventrikularna funkcija i tip zahvata. Nekoć izvođena atriopulmonalna anastomoza ima višu incidenciju aritmija u odnosu na ekstrakardijalni konduit i lateralni tunel. Uz to tijekom zahvata može biti narušena arhitektura sinus atrijskog čvora i njegova opskrba krvlju. Aritmije nose sve opasnosti kao i u pacijenata s biventrikularnom cirkulacijom, naglu srčanu smrt, tromboembolijske komplikacije, zatajenje srca.<sup>34</sup>

Visok plućni vaskularni otpor smanjuje protok krvi kroz pluća i predopterećenje ventrikula. Slabijem punjenju ventrikula može doprinijeti i nesinkroniziranost rada atrija i ventrikula. Uz navedeno i narušena ventrikularna funkcija pogoduje niskom srčanom izbačaju<sup>35</sup>. Smanjen srčani izbačaj vodi hipoperfuziji organa, vazokonstrukciji zbog centralizacije krvi, ali i zbog održavanja krvnog tlaka. Povećan je sistemni vaskularni otpor.<sup>26</sup>

Staza krvi uslijed hipoperfuzije i visokog venskog tlaka pridonosi tromboembolijskim događajima. Kao i već spomenute aritmije. Riziku tromboembolije doprinose i anatomske odlike kardiovaskularnog sustava pojedinog pacijenta. Neke od njih su dilatiran atrij, distorzija plućne arterije, postojanje stranog materijala, stenoze krvnih žila, turbulentni tok krvi.<sup>35</sup>

Patološki tok krvi vezan je i uz postojanje kolaterala. One mogu biti veno-venske, aorto-pulmonalne i plućne arterio-venske fistule. Venno-venske se razvijaju zbog visokog sistemnog venskog tlaka. Ostvaruje se komunikacija prema plućnom venskom sustavu. Krv tako zaobilazi pluća, pada saturacija kisikom i eksprimira se cijanoza. Obično nastaju nakon druge faze kirurških zahvata. Prototip takve komunikacije su fistule lijeve gornje šuplje vene i intrapulmonalnih vena ili plućnih vena ili atriya. Aorto-pulmonalne kolateralne žile su rezultat kronične hipoksije. Mogu se razviti bilo kad. Povećavaju protok kroz pluća i opterećenje ventrikula. O njima se dosta raspravlja. Postavljena su pitanja o potrebi eliminacija takvog protoka, kad to učiniti i je li ih potrebno aktivno tražiti. Plućne arterio-venske fistule nastaju između druge i treće faze, to jest, u periodu kad venska krv gornjeg dijela tijela izravno utječe u plućnu cirkulaciju, ali ne i krv iz donjeg dijela tijela. Postoji teorija da neki faktor iz jetre sprječava njihov nastanak, s obzirom na to da u toj fazi krv iz jetre ne prolazi kroz pluća.<sup>26</sup>

## **Pluća**

Poremećena ravnoteža tekućine u plućima može rezultirati plastičnim bronhitisom. Riječ je o stvaranju proteinskih naslaga u bronhalnom stablu koji potpuno opstruiraju lumen. Simptomatski može izgledati kao infekcija dišnog sustava, uz koju može biti vezan. Moguća je i slika akutne respiratorne insuficijencije. Može biti vezan uz razne bolesti donjeg dišnog sustava, ali i uz kardiovaskularnu patologiju. Nakon Fontanove procedure javlja se u 1-4% pacijenata<sup>36</sup> (prema nekim autorima i do 14%).<sup>35</sup> Prema sastavu nataloženog materijala razlikujemo dva tipa. Prvi tip je upalni s celularnom infiltracijom i gustim fibrinom. Drugi je acelularni s mucinom i malo mononuklearnih stanica. Neposredni uzroci mogu biti prekid integriteta mukoze i alveokapilarne barijere, bijeg limfe u endobronhalni prostor i upala dišnih puteva s eksudacijom. Rizični faktori za PB nakon Fontana su produljeno vrijeme s torakalnim drenom, postoperacijski hiltoraks ili ascites, potreba za eliminacijom aorto-pulmonalnih kolaterala, rekonstrukcija aortalnog luka, infekcije i alergije. Pojava PB sugerira suboptimalnu adaptaciju na kavopulmonalnu anastomozu. Često je zlokoban znak. Ako je vezan uz infekciju prognoza nije tako loša. Rekurentni PB je indikacija za detaljniju obradu - pitanje opstrukcije (plućne arterije, vene, aorte, limfnih puteva).<sup>37</sup>

## **Intestinalni sustav**

Još jedna komplikacija koja se javlja u Fontan pacijenata vezana uz neravnotežu tekućine je enteropatija gubitka bjelančevina (*protein losing enteropathy*, PLE). Javlja se u 3-15% bolesnika, obično u starijih pacijenata u usporedbi s PB-om. Karakterizira je gubitak bjelančevina probavnim traktom.<sup>38</sup> Simptomi su distenzija abdomena, periferni edemi, kronični proljev, zastoj u rastu. Prezentacija je najčešće kronična. Može biti samostalna bolest ili se javljati uz bolesti probavnog trakta, neoplazme (pogotovo imunološkog sustava), bolesti jetre, infekcije, srčane bolesti. Nije poznato što dovodi do razvoja PLE vezanom za cirkulaciju s jednim ventrikulom.<sup>39</sup> Primijećeno je da infekcije mogu biti okidač. Povišen kalprotektin govori o upalnoj etiologiji.<sup>40</sup> Nađena je i veza

povišenog centralnog venskog tlaka u vrijeme razvoja bolesti, ali ne i u kroničnoj fazi. Jetrena insuficijencija s hipoalbuminemijom i portalnom hipertenzijom još je jedan mogući rizični faktor. Postoji i teorija o pretpostavljenom putu zbog niskog srčanog izbačaja. Naime nizak srčani izbačaj je karakteristika Fontanovog krvotoka. Kompenzatorno raste elastanca arterija. Što zbog centralizacije krvotoka, što zbog općenito povećanog sistemnog vaskularnog otpora. Dolazi do neusklađenosti kontraktilnosti i postopterećenja (*contractility-afterload mismatch*). Neusklađenost postupno raste nakon zahvata sve do razvoja PLE. U slučaju intervencije koja suzbija PLE omjer se vraća prema normalnim vrijednostima.<sup>38</sup> Neki drugi rizični faktori su i morfološki desni ventrikul, hlozni i prolongirani torakalni izljev, druge veće kardijalne operacije.<sup>39</sup> Patološki nalaz najčešće uključuje proširene limfne prostore crijeva i oštećenje epitela uz upalnu infiltraciju, iako su opisani i značajno drugačiji nalazi.<sup>31</sup> Ova komplikacija ozbiljno narušava kvalitetu života, ali i vijek.

### **Imunološki i limfni sustav**

Osim ovih široko poznatih promjena u posljednje vrijeme objavljuju se i radovi na temu imunološkog i limfnog sustava. Čini se da možda baš oni čine podlogu brojnim promjenama koje se mogu naći. Funkcija imunološkog sustava je često ugrožena u Fontan pacijenata iz više razloga. Dio njih ima prirodene defekte imuniteta u sklopu osnovne bolesti koja je dovela i do srčane malformacije (DiGeorgeov sindrom, Downov sindrom...) Prilikom kardijalnih operacija uobičajeno je izvršiti i timektomiju. Zatim može se naići na heterotaksiju koja može uključivati polispleniju ili aspleniju. Prijašnje infekcije, malnutricija i hlozni izljevi, kao i PLE mogu biti izvor imunološkog poremećaja.<sup>41</sup> Kovacicova i ostali u prospektivnoj kliničkoj studiji pronašli su abnormalnosti već prije Glennova zahvata. Ispitanici su bili podijeljeni u 5 grupa ovisno u kojoj su se fazi našli u trenutku uzorkovanja. Svi su imali snižen ukupan broj leukocita osim ispitanika nakon Fontana. Prva grupa koja još nije podvrgnuta nijednom zahvatu je jedina imala povišen broj T limfocita i to CD4+, uz povećan omjer CD4+/CD8+ i snižen broj B limfocita. Ostale grupe su imale snižen broj T limfocita, uz povišene B limfocite i NK stanice. Značaj ovog rada je u pronađenoj vezi sniženog broja leukocita preoperativno i duljini boravka u jedinici intenzivnog liječenja. Veza je uočena za operacije po Glennu i Fontanu. Prije Fontanove operacije snižen broj leukocita korelira i s incidencijom pleuralnog izljeva i hilotoraksa.<sup>42</sup>

Otkad se utvrdila korelacija pojave hilotoraksa i torakalne drenaže s lošijim ishodom i funkcioniranjem Fontanova krvotoka počelo je zanimanje za ulogu limfnog sustava u takvoj fiziologiji. Postavljena je sumnja da je suboptimalna hemodinamika Fontanove cirkulacije odraz nedovoljnog kapaciteta limfnog sustava i njegove slabe adaptacije na promijenjene uvjete. Malo je znanja do sad prikupljeno o parametrima o kojima ovisi funkcija limfnog sustava. Ono što je poznato i vezano uz ovu temu je da je važan odnos predopterećenja i postopterećenja (*preload, afterload*). S obzirom na povišen centralni venski tlak možemo reći da je postopterećenje povećano. Znamo i da

limfni sustav može generirati velike tlakove uslijed svoje jedinične strukture (limfangiomi - jedinice odvojene zaliscima okružene glatkim mišićnim stanicama), ali ne znamo može li to raditi na dugi period. Moguće je da su PB i PLE odraz nedovoljnog kapaciteta limfnog sustava. Ova tema trenutno predstavlja niz neodgovorenih pitanja i potrebne su daljnje studije.<sup>43,44</sup>

## URUŠAVAJUĆI FONTAN

Kao što je vidljivo iz opisanog, pacijenti s Fontanovom fiziologijom podložni su velikom morbiditetu. Ipak, jedan je pojam kojeg se boji svaki kliničar koji radi s tim pacijentima, a to je *Failing Fontan* („urušavajući Fontan“). Zapravo je riječ o slabo definiranom pojmu koji govori o kliničkom sindromu cirkulatorne disfunkcije koji može uključivati brojne organske sustave. Prema raznim definicijama to su smrt, potreba za transplantacijom, transplantacija, „konverzija Fontana“ (*Fontan conversion*), „skidanje Fontana“ (*Fontan takedown*), znakovi i simptomi niskog srčanog izbačaja s očuvanom ventrikularnom funkcijom, komplikacije limfnog sustava (PB, PLE), palijativna njega. Pristup pacijentu s „urušavajućim Fontanom“ te njegovo zbrinjavanje nisu jasno definirani i ne postoje općeprihvaćene smjernice. Uobičajeno je provesti detaljnu obradu, uključujući invazivne postupke, ne bi li se utvrdio uzrok. Moguće je pronaći abnormalnosti arhitekture žila, regurgitaciju na atrioventrikularnom zalistku, povišen plućni vaskularni otpor ili neku drugu leziju koja ugrožava hemodinamiku. Ako se pronađe uzrok terapija je usmjerena njegovu suzbijanju. Inače je većina slučajeva indikacija za transplantaciju srca (s ili bez jetre), „konverziju Fontana“ (atriopulmonalnu anastomozu u lateralni tunel ili ekstrakardijalni konduit), „skidanje Fontana“ (u slučaju ranog postoperativnog urušavanja) ili postavljanje fenestracije ako ona ne postoji.<sup>35</sup> Prva tri rješenja imaju visok perioperativni mortalitet, što ne začuđuje s obzirom na to da otvorene operacije srca kod ovih pacijenata nose i inače povišen rizik smrti. Za razliku od njih, fenestriranje se može ostvariti tijekom kateterizacije te posljedično tome ima prihvatljiv mortalitet.<sup>45</sup> Fenestriranje se inače provodi tijekom Fontanova zahvata za rizične pacijente (PVRi = 2.5-4 iWU, povišen sistemni venski tlak) da bi se osigurao srčani minutni volumen.<sup>44</sup> Fenestracija je veličine 4-5 mm i omogućuje desno-lijevi pretok. Nalazi se u zidu atrijskog lateralnog tunela ili je ostvarena stvaranjem anastomoze ekstrakardijalnog konduita i atrijskog. Zbog desno-lijevog pretoka saturacija je snižena u odnosu na niskorizične pacijente bez fenestracije. Smanjena je i sposobnost za tjelesnu aktivnost. Ipak u odnosu na visokorizične pacijente bez fenestracije smanjen je postoperativni morbiditet i mortalitet, povećan srčani minutni volumen, smanjena incidencija enteropatije gubitka bjelančevina, vrijeme s pleuralnim izljevom i vrijeme u bolnici. Po potrebi defekt se može zatvoriti tijekom kateterizacije. Ono što je problem je nepotreban desno-lijevi protok pri uvjetima s kojima se cirkulacija može nositi i bez tog oduška. Da bi se tome stalo na kraj osmišljeni su novi oblici fenestracija, koje se različito ponašaju pri različitim tlakovima. One nisu okrugli, već plus (+) oblika. Takve fenestracije pri nižim venskim tlakovima onemogućuju ili limitiraju protok. Uz povišenje tlaka na tim nižim vrijednostima linearno raste protok. Prilikom dosezanja kritične vrijednosti tlaka zalistci se u potpunosti otvore i omogućuju potreban

protok. Maksimalna veličina protoka se može prilagoditi individualnom pacijentu mijenjajući debljinu, promjer i materijal fenestre. Još nisu u upotrebi, ali prema dosadašnjim simulacijama čini se da su efektivni i očekuju se daljnje studije.<sup>46</sup> Stvaranje fenestracija prilikom Fontanove operacije ima svoje dobro utvrđene i potvrđene dobrobiti kako je već opisano, no u „urušavajućem Fontanu“ nerijetko nisu konačno rješenje.

*Fontan takedown* je postupak kojim se zbrinjava rani „urušavajući Fontan“. Može se koristiti za pacijente koji već tijekom zahvata iskažu značajke „urušavajućeg Fontana“, pa sve do nekih godinu dana nakon završetka operativnih postupaka. Radi se o kirurškom zahvatu kojim se anatomija kardiovaskularnog sustava mijenja tako da nalikuje onoj nakon druge faze. To dovodi do stabilizacije stanja. Daljnji postupak uključuje ponovnu široku obradu ne bi li se pronašao uzrok neuspjehu. Ako se on pronađe, te je moguće adresirati to stanje, uputno je ukloniti uzrok, pa i pokušati ponovo postaviti Fontanovu cirkulaciju.<sup>47</sup> Ako se takav uzrok ne nađe indicirana je transplantacija.

*Fontan conversion* je terapija za kasni „urušavajući Fontan“. Već spomenuta atriopulmonalna anastomoza (ili klasična Fontanova operacija) kroz godine dovodi do remodelacije srca, od kojih je atrijska dilatacija vezana uz najviše komplikacija. Jedna od njih ili bolje rečeno konačna je „urušavajući Fontan“. Kod pacijenata kod kojih se to dogodi moguće je napraviti „konverziju Fontana“, to jest iz klasičnog prevesti ga u neki od modificiranih oblika (lateralni tunel ili ekstrakardijalni konduit).<sup>45</sup> Svi ovi postupci su privremeno rješenje – palijativna terapija. Jedini uistinu kurativni postupak bi bio transplantacija. Transplantacija srca ne samo da rješava problem slabe kardijalne funkcije, nego je potencijalno i terapija za neke ekstrakardijalne komplikacije kao što su plastični bronhitis, enteropatija gubitka bjelančevina; zaustavlja progrediranje renalne i hepatalne disfunkcije... S druge strane nosi viši operativni rizik nego uobičajeno. Pogotovo je visok rani perioperativni mortalitet. Uočena je i viša smrtnost od infekcija u tom periodu.<sup>48</sup> Moguća rješenja su manja imunosupresija u početnom periodu i transplantacija srca i jetre odjednom. Takve kombinirane transplantacije se već izvode, ali rijetko i tek od nedavno. Prednjače Sjedinjene Američke Države, a u Europi je prvi izvještaj o takvoj transplantaciji objavljen tek 2017. godine.<sup>49</sup> Glavni problem vezan uz transplantaciju srca (s ili bez jetre) je nerazrađen sustav kriterija (indikacija). Trenutno je mišljenje da bi se mortalitet mogao smanjiti ranijim uvrštavanjem pacijenata na listu za transplantaciju.<sup>49</sup>

## STAVOVI I PITANJA DANAS

### 10 zapovijedi

Fontanova procedura prvi put je opisana 1971., a 1977. Alain Choussat je postavio „10 zapovijedi“ za odabir pogodnih pacijenata. Od tada se naše razumijevanje i znanje proširilo i produbilo. To je neizbježno dovelo do promjena koje su zahvatile i „10 zapovijedi“. Nekadašnje pravilo je zahtijevalo da je pacijent stariji od 4 godine, danas se ta granica nalazi niže. Optimalnim se smatra provesti

postupak u dobi 2.5-3 godine. Postojanje sinus ritma bilo je nezaobilazan kamen spoticanja koji danas vješto zaobilazimo postavljanjem pacemakera. Neopstruiran normalan povratak sistemske venske krvi u srce sad nadomještamo kirurškim zahvatima kao što je postupak po Kawashimi. Morfološki uredan desni atrij potreban za klasičnu Fontanovu operaciju (atriopulmonalnu anastomozu) danas ne igra ulogu zbog uvođenja modificiranih oblika Fontane operacije. Granica odabira pogodnih pacijenata <15 mmHg za srednji plućni arterijski tlak, danas je <17 mmHg. Nasuprot tome granica za plućni vaskularni otpor pomaknuta je s <4 iWU na <2.5 iWU. Navedeno je odraz boljeg razumijevanja plućne cirkulacije i međuzavisnosti parametara. Već je naglašena važnost dobro razvijene plućne arterije. Ta važnost bila je poznata i Choussatu, ali ju je on izražavao kao omjer promjera plućne arterije i aorte >0.75. Sada znamo da je to nedovoljno pouzdano, ponajprije zbog promjena na aorti, ali i nesklada s veličinom tijela. Zato se koriste brojni novi pokazatelji.<sup>7,50</sup> Jedan od najšire upotrebljivanih je indeks Nakata. Donja granica nije još jasno utvrđena. Neki centri operiraju pacijente s indeksom Nakata > 350 mm/m<sup>2</sup>, a neki >250 mm/m<sup>2</sup>. Objavljeni su i radovi koji tvrde da je moguće uspješno operirati i pacijente s još nižim vrijednostima.<sup>51</sup> Granica za e젝cijsku frakciju ventrikula pomaknuta je sa 60 na 55%. Nekoć neophodan kompletan i kompetentan atrioventrikularni zalistak sad se može nadomjestiti autolognom homograftom i reparacijskim tehnikama. Pitanje distorzije plućne arterije još nije razriješeno. Jasno je da je pogodnije da je nema, kako bi se izbjegao turbulentan protok krvi i sve komplikacije koje ga prate, a pogotovo neravnomjerna raspodjela krvi u plućima.<sup>50,51</sup> Ipak, postoje razni simulacijski programi koji predviđaju hemodinamiku s takvom arterijom i hemodinamiku nakon eventualne intervencije, te je možda bolje donositi odluku za svakog pojedinačnog pacijenta individualno.<sup>52</sup>

### **Lateralni tunel ili ekstrakardijalni konduit**

Unutar ovih pravila krije se još pitanja, od kojih su neka nedavno riješena, a neka još nemaju pogodan odgovor pa bi ovo bilo pravo mjesto za osvrnuti se i na njih. Kad je bilo govora o morfološki urednom desnom atriju potrebnom za atrio-pulmonalnu anastomozu rečeno je da se danas taj problem zaobilazi modificiranom Fontanovom operacijom. Ona uključuje lateralni tunel i ekstrakardijalni konduit. Pitanje koje iz toga izranja je: „Koji je bolji?“ Metaanaliza objavljena 2017. navodi da nema razlike u ranom i kasnom mortalitetu, kasnim aritmijama, „skidanju Fontana“, asistiranoj ventilaciji, boravku u jedinici intenzivnog liječenja, trombozi, pleuralnom izljevu, perikardijalnom izljevu. Ekstrakardijalni konduit ima nižu incidenciju supraventrikularnih aritmija (prvih 30 postoperativnih dana) i enteropatije gubitka bjelančevina. Daljnja prednost konduita je manja tehnička zahtjevnost, manje šavova na samom srcu i oko sinusatrijskog čvora, kraće vrijeme ekstrakorporalne cirkulacije. Nedostaci su teže fenestriranje, slabije podudaranje promjera s promjerom žila kako dijete raste. Za lateralni tunel vrijedi suprotno. Iz navedenog se da zaključiti da ekstrakardijalni konduit ima više prednosti pogotovo za pacijente starije od tri godine kad se rast žila usporava.<sup>53</sup>



## **Kateterizacija**

Drugi problem se javlja vezano uz mjerenje srednjeg arterijskog plućnog tlaka i plućnog vaskularnog otpora. Zbog promijenjenih anatomskih odnosa i hemodinamskih karakteristika, kao što su nedostatak subpulmonalnog ventrikula i nepulsatilni protok krvi kroz pluća, upitna je točnost podataka iz kateterskog mjerenja. Naime, pokazano je da je dobar dio plućne vaskularne bolesti koja dovodi do urušavanja Fontanove cirkulacije neotkriven ili podcijenjen. Nakon provedene transplantacije srca i ponovnog mjerenja tlakova i otpora relativno često se dokaže nenormalnost nekog hemodinamskog parametra koja prije nije bila mjerljiva. Zasad se smatra da je netočnost podataka vezana samo uz „urušavajućeg Fontana“, ali još nije razjašnjeno koji trenutak bi bio zaslužan. Možda je ipak ta nepreciznost intrinzično svojstvo mjernog uređaja u takvoj hemodinamici i nije vezana uz kliničku deterioraciju. Ipak, još uvijek je najbolje sredstvo koje posjedujemo u procjeni hemodinamike.<sup>5</sup>

## **Tjelesna aktivnost**

Sljedeća nepoznanica vezana je uz kvalitetu života. Kao i svi srčani bolesnici i ovi pacijenti imaju smanjenu sposobnost za tjelesnu aktivnost. Uz to oni s fenestracijom ili kolateralama zbog miješanja venske i arterijske krvi dodatno su onesposobljeni. Praksa do nedavno je bila savjetovati pacijente da se ne izlažu velikim tjelesnim naporima. Tijekom aktivnosti dolazi do porasta centralnog venskog tlaka koji je rizičan za oštećenje jetre i tromboze, a pada sistemnog tlaka u organizmu ionako sklonom hipoperfuziji i tkivnoj hipoksiji. Ipak nedavno su se pojavili radovi o pozitivnom učinku programiranog treninga na fizički kapacitet i kvalitetu života. Jedna studija pokazuje da treninzi izdržljivosti povećavaju submaksimalni kapacitet za aktivnost i kvalitetu života, ali ne i maksimalni kapacitet, dok je kod zdravih kontrola bilo obrnuto.<sup>54</sup> Gewillig navodi da uz porast centralnog venskog tlaka dolazi do pada plućnog vaskularnog otpora zbog regrutacija krvnih žila što bi skupa moglo voditi povećanom srčanom izbačaju.<sup>29</sup> Festa navodi da redovna tjelesna aktivnost ovih bolesnika vodi većoj kvaliteti života, socijalizaciji i kognitivnim sposobnostima.<sup>55</sup>

## **Farmakoterapija**

Za kraj, potrebno je adresirati nedoumice u farmakoterapiji. Još uvijek su neujednačeni stavovi o primjeni antikoagulantne terapije. Jasno je da se tromboza i tromboembolički incidenti događaju češće nego u općoj populaciji. Izvještaji navode širok raspon incidencija od 3 do 20%, s dosta visokom smrtnošću, čak do 38%. Nasuprot tome Ohuchi i suradnici u velikoj retrospektivnoj studiji pronalaze višu incidenciju hemoragičkih incidenata vezan uz varfarin, nego tromboemboličkih. Unatoč iznesenim preporukama o primjeni antikoagulantne terapije (varfarin prvu godinu nakon operacije i dalje za visokorizične, za ostale aspirin), čini se da je bolje kreirati terapiju individualno važući rizik za tromboemboliju prema riziku za krvarenje.<sup>28</sup>

Što se tiče lijekova specifičnih za plućnu hipertenziju, stanje je slično. Unatoč širokoj primjeni, nije primijećena značajna dobrobit od njihove uporabe. Ipak više manjih studija potvrđuje njihovu korist u ranom postoperativnom razdoblju u visokorizičnih pacijenata i onih koji brzo nakon operacije razvijaju visok plućni arterijski tlak. Potvrđeni su pozitivni učinci nakon kratkoročne uporabe u mlađih pacijenata. Nema još studija o srednje i dugoročnim učincima. Nedostaju istraživanja koja bi utvrdila i pravi trenutak započinjanja terapije, duljinu primjene, odabir lijeka.<sup>26</sup>

S obzirom na sve šire znanje o patofiziološkim mehanizmima uključenima u razvoj bolesti vezanih uz Fontanovu fiziologiju za očekivati je primjenu drugih skupina lijekova u ovih pacijenata. Stoga, čisto iz potrebe za primjerom bit će prikazana potencijalna uloga venodilatatora. U jednom japanskom istraživanju dinamike venskog tlaka, uočeno je da opterećenje volumenom puno više podiže centralni venski tlak nego u kontrolnoj skupini. Takav visok tlak dobro korelira s kongestijom jetre ( $\gamma$ -glutamil transpeptidaza). Vidljivo je da je smanjen venski kapacitet razlog porastu tlaka i zatim retrogradnom oštećenju jetre. Primjenom venodilatatora centralni venski tlak nije dosežao takve vrijednosti.<sup>56</sup> Naravno da je riječ još uvijek o hipotezi: „Uloga venodilatatora u prevenciji bolesti jetre u Fontan pacijenata.“ Ipak brojni morbiditeti koji prate ove pacijente zahtijevaju pažnju i aktivno traganje za rješenjima.

## ZAKLJUČAK

Fontanova procedura je neporecivo velik uspjeh koji je spasio brojne živote. No život nakon Fontana još nosi brojne prepreke te je stoga potrebno orijentirati se na podizanje kvalitete života, prvenstveno sprječavanjem ili bar odgađanjem raznih oštećenja koja te pacijente očekuju.

## PERZISTENTNA PLUĆNA HIPERTENZIJA NOVOROĐENČETA

### EPIDEMIOLOGIJA

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN) je ozbiljan poremećaj u kojem je izostala prilagodba plućne vaskulature na izvanmaternične uvjete. Javlja se s učestalošću 1 na 500 novorođenih.<sup>58</sup> To jest 1.9‰ (ovisno o izvoru 0.4-6.8‰) živorođenih.<sup>59,60</sup>

### FETALNA CIRKULACIJA

Tijekom fetalnog života fiziološki je visok PVR, zbog ispunjenosti alveola tekućinom, nerazvijenosti plućnog parenhima i plućne vaskulature, kubičnih endotelnih stanica, hipoksične plućne vazokonstrikcije, cirkulirajućih vazokonstriktora (endotelin 1, leukotrieni, tromboksan). SVR je nizak prvenstveno zbog sudjelovanja posteljice u sistemnoj cirkulaciji (30-45% srčanog minutnog volumena). Nizak vaskularni otpor posteljice održava se vlastitom proizvodnjom visokih razina estrogena, prostaglandina i dušikova monoksida. Uslijed takvog odnosa otpora u plućnoj i sistemnoj

cirkulaciji, protok kroz foramen ovale i ductus arteriosus je desno-lijevi. Zato samo 13-21% srčanog minutnog volumena prolazi kroz pluća.<sup>58,59,60,61</sup>

## TRANZICIJA CIRKULACIJE

Prilikom poroda SVR značajno raste zbog isključenja posteljice iz sistemnog optoka.<sup>58,59</sup> Brojne strukturne i funkcionalne promjene tijekom fetalnog razdoblja pripremaju pluća na disanje. Plućno žilje stječe veću vazoreaktivnost s napredovanjem gestacije. Prvim udahom i ulaskom zraka u alveole drastična redukcija PVR-a sekundarna je povećanom tlaku kisika. Nagli porast tlaka kisika povećava mitohondrijsku oksidativnu fosforilaciju i koncentraciju adenozin trifosfata (ATP). Veliki skok razine ATP-a tijekom postnatalne tranzicije može stimulirati funkciju endotelne NO sintetaze (eNOS), time i vazodilataciju. Naime neaktivirana eNOS (ili NOS3 – NO sintetaza-3) vezana je za kaveolin-1. Kada je aktivira rastezanje stanice ili ATP, napušta kaveolin-1 i u fosforiliranom obliku gradi dimer. Dimer se udružuje s hsp90 (*heat shock protein 90*) u prisustvu tetrahydrobiopterina (BH4), kalcija, flavin adenin dinuklotida (FAD), flavin mononukleotida (FMN), željeza i L-arginina. Tako razgrađuje L-arginin na L-citrulin i NO. Korisno je poznavati ovaj put, jer manjak koenzima ili supstrata može biti reverzibilni uzrok PPHN-a. Tako nizak kalcij, BH4, glukoza (FAD i FMN) mogu onemogućiti nastajanje dimera eNOS. Povišena aktivnost arginaze-2 prevodi L-arginin u asimetrični dimetilarginin koji inhibira eNOS. Uz to i prostaciklin (PGI2) preko cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) vrši vazodilataciju. Atrijski natriuretski peptid (ANP), B-tip natriuretski peptida (BNP) i C-tip natriuretskog peptida (CNP) također imaju ulogu u povišenju cGMP-a i posljedičnoj dilataciji. Daljnji pad PVR-a praćen je brzim remodeliranjem strukture plućnog vaskularnog stabla.<sup>61</sup> Zahvaljujući tim mehanizmima plućni protok se poveća 8-10 puta.<sup>60</sup> Tlak u plućnoj arteriji se prepolovi u prva 24 sata.<sup>62</sup> Zbog promjene odnosa tlakova između plućne i sistemske cirkulacije protok kroz ductus arteriosus se okreće na lijevo-desni. Oksigenirana krv koja prolazi kroz njega, okidač je za proces zatvaranja. Protok kroz foramen ovale prestaje odmah jer se zatvori vlastitim zalistkom.<sup>59</sup>

## ETIOLOGIJA

Ako navedeni mehanizmi zakažu perzistira plućna hipertenzija. Tome može biti više uzroka. Bolesti parenhima pluća uz urednu vaskulaturu (ali u vazokonstrikciji) su najčešći uzrok PPHN-a. Primjeri su mekonijski aspiracijski sindrom, respiratorni distress sindrom i pneumonija. Neposredan uzrok je smanjena ventilacija alveola. Drugu skupinu čine stanja kod kojih je smanjen ukupni vaskularni presjek plućnog stabla uz promjene parenhima. Primjeri su hipoplazija pluća i kongenitalna dijafragmalna hernija. Sljedeću skupinu čine bolesti s remodeliranom plućnom vaskulaturom uz normalan parenhim. Tu ubrajamo idiopatsku PPHN, kongenitalne srčane grješke i kroničnu intrauterinu hipoksiju.<sup>58,59,60</sup> Određene kongenitalne srčane grješke mogu biti uzrokom PPHN bez promjena na žilama. To su bolesti lijevog srca koje uzrokuju vensku plućnu hipertenziju. Ako se ne zbrinu, kasnije dovode do promjena na žilju, kako je to već opisano (*reaktivna ili out of proportion*

PH). U kroničnoj intrauterinoj hipoksiji hipoksično-ishemična encefalopatija može remodelirati krvne žile preko razlaganja dimera eNOS-a ili preko povećane produkcije endotelina-1. Idući mehanizam nastanka PPHN je intravaskularna opstrukcija u hiperviskoznom sindromu ili policitemiji. Slikom PPHN mogu se prezentirati i metabolički i genetički poremećaji.<sup>61</sup>

## PATOLOGIJA

Smanjena prokrvljenost pluća i hipertrofija glatkog mišićnog sloja plućnih arteriola su najčešći nalazi. Moguće je pronaći i muskularizaciju inače nemuskularnih dijelova vaskularnog stabla (< 30µm vanjskog promjera). Mišićni slojevi inače muskularnih intra-acinarnih arterija duplo su deblji uz normalan vanjski promjer žile. Smanjen broj alveola ide uz hipoplaziju pluća i kongenitalnu dijafragmalnu herniju.<sup>61</sup>

## KLINIČKA SLIKA

S obzirom na to da češće obolijevaju djeca rođena van termina, moguće je naći znakove nedonošenosti ili prenošenosti. Uslijed hipoksemije (foramen ovale) razvija se tahipneja. Može se naći generalizirana cijanoza centralnog tipa ili diferencijalna cijanoza (ductus arteriosus). Diferencijalna cijanoza posljedica je gradijenta saturacije hemoglobina preduktalno i postduktalno. Zato je cijanoza jače izražena u donjem dijelu tijela. Ako postoji transpozicija velikih arterija diferencijalna cijanoza može biti inverzna (cijanotičniji gornji dio tijela).<sup>61</sup> Vlada slika hipoksičnog zatajenja disanja.<sup>58</sup> Relativno zadovoljavajuća preduktalna saturacija znači mali protok kroz foramen ovale. Iako su takva djeca cijanotična, uslijed protoka kroz ductus, ona nisu životno ugrožena i nemaju simptome šoka. Velik tlak u desnom atriju ili nizak tlak u lijevom atriju (oboje je uzrokovano zastojem krvi pred plućima) povećavaju protok kroz foramen ovale i ti pacijenti su ugroženi hipoksijom i tkivnom ishemijom. Nastaju siva obojenost kože, tahikardija, oligurija, kapilarno punjenje dulje od 3 sekunde, hipotenzija i laktatna acidoza.<sup>58</sup>

## RIZIČNI FAKTORI

Većina rizičnih faktora utvrđena je retrospektivnom analizom i njihovi patofiziološki putevi ostaju nerazjašnjeni. Manji dio od onih čiji je mehanizam poznat već su spomenuti, tako da će sad biti riječi samo o nekolicini. Popis rizičnih čimbenika nalazi se u tablici 4.<sup>62</sup>

**Tablica 4:** Rizični faktori za razvoj perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta

<b>STRUKTURNE BOLESTI SRCA I PLUĆA</b>	<b>PERINATALNI ČIMBENICI</b>
kongenitalna dijafragmalna hernija	blizanačka transfuzija
kongenitalna cistična adenomatozna malformacija	abrupcija placente
	intrauterini zastoje u rastu
alveolarna kapilarna displazija	asfiksija
plućna hipoplazija	prenošenost
kongenitalne srčane grješke	svi stavovi osim glavicom
<i>in utero</i> zatvaranje <i>ductusa arteriosusa</i>	fetalna patnja
<b>MATERNALNI ČIMBENICI</b>	porod carskim rezom
pretilost	<b>POSTNATALNI ČIMBENICI</b>
astma	sepsa
<i>diabetes mellitus</i>	upala
infekcije urinarnog trakta	oksidativni stres
preeklampsija	<b>PRENATALNA IZLOŽENOST</b>
<b>RASA I SPOL</b>	ASA/NSAR
crnac ili azijat	SSRI
muški spol	cigaretni dim

Intrauterini zastoje u rastu kao posljedica placentarne insuficijencije može na dva načina biti uzrokom PPHN. Prvi put zasniva se na oligohidramnionu (na isti način i poremećaj rada bubrega može uzrokovati PPHN) i posljedičnoj plućnoj hipoplaziji. Drugi put je put hipoksije. Ona inducira produkciju endotelnih vazokonstriktora i glatkomišićnih mitogena kao što su endotelin-1, iz trombocita izvedeni faktor rasta- $\beta$  (PDGF $\beta$ ) i vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF). Uz to inhibira eNOS.<sup>61</sup> Selektivni inhibitori pohrane serotonina (SSRI) primijenjeni nakon dvadesetog tjedna trudnoće predisponiraju razvoju PPHN-a.<sup>63</sup> Serotonin je potentni vazokonstriktor i stimulira rast i proliferaciju glatkih mišićnih stanica. Poznato je da se SSRI u krvi pupčane vrpce nalazi u koncentraciji 30-70% koncentracije u majčinoj krvi. U raznim animalnim modelima je potvrđena veza serotonina ili SSRI-a s plućnom hipertenzijom.<sup>62</sup> Iako još nije usuglašeno stajalište o primjeni SSRI-a u trudnoći ili ranom postnatalnom periodu, trenutni dokazi upućuju na štetnost.<sup>61</sup> Sljedeća skupina lijekova koja izaziva zabrinutost su nesteroidni antireumatici i aspirin. Moguće je da inhibicijom produkcije prostaglandina neophodnih za prohodnost ductusa arteriosusa, povećavaju plućni protok. Tako podižu tlak i vode strukturnim promjenama vaskulature.<sup>62</sup> Neke ranije studije krajem dvadesetog i početkom dvadesetprvog stoljeća pronašle su pozitivnu korelaciju između ovih lijekova u mekoniju i djece s PPHN.<sup>64</sup> Ipak prema zadnjim velikim retrospektivnim studijama ta veza nije potvrđena.<sup>65</sup> Od genetičkih faktora, muški spol i crna i žuta rasa navode se kao rizični.<sup>62</sup> Uz to heterozigotni T1405N genotip za karbamoil fosfat sintetazu je još jedan poznati genetski rizični čimbenik. Radi se o enzimu koji upravlja krvnim koncentracijama arginina i citrulina. Vezan je uz PPHN, zbog nedostatka supstrata za eNOS.<sup>61</sup> Od genetskih faktora znani su još trisomija 21, mutacije vezane uz surfaktant i uz ABC transporter-3 gen (ATP binding cassette transporter 3), mutacije EDN1 gena. Već je dobro istražena uloga stresnih hormona u sazrijevanju i vazoreaktivnosti pluća, pa ne čudi da su genotipskom

analizom utvrđene rizične genetske varijante za receptor-1 kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) i CRH vežućeg proteina.<sup>59</sup> Još je jedan rizični čimbenik ili bolje rečeno fakultativni početni stadij PPHN-a na koji je potrebno misliti. Maligna tranzitorna tahipneja novorođenčeta se javlja češće u djece rođene carskim rezom ili brzim vaginalnim porodom. Teorija kaže da dio tekućine koji se istisne iz pluća djeteta tijekom urednog vaginalnog poroda zaostaje u plućima te se usporeno apsorbira. Takvo dijete je tahipnoično i dispnoično (tranzitorna tahipneja novorođenčeta-TTN). Zbog hipoksemije može se pristupiti terapiji kisikom visoke koncentracije. Ako se to radi bez pozitivnog tlaka, apsorpcijom kisika iz alveola zaostaju atelektaze te se stanje pogoršava. Pojam maligna TTN označava visok morbiditet i posljedični mortalitet novorođenčadi rođene carskim rezom koja razviju PPHN.<sup>60</sup>

Ulogu u razvoju PPHN imaju i tromboksan, voltažni kalijevi kanali i radikali kisika.<sup>61</sup> Ne treba zanemariti ni utjecaj fosfodiesteraze tip-5 (PDE-5), obilno eksprimirane u plućnom tkivu još u vrijeme fetalnog života, na koncentraciju cGMP-a.<sup>66</sup>

## PROGNOZA

Prosječan mortalitet je 11% (4-33%).<sup>67</sup> Dugoročni morbiditet većinom se odnosi na neurološke poremećaje. Do sad su opisani zaostatak u kognitivnom razvoju, gubitak sluha, gubitak vida, poteškoće u hranjenju, bihevioralne poteškoće, perzistirajuće respiratorne bolesti i potreba za bronhodilatatorima, poteškoće u školovanju, motorni deficit, nedostaci u verbalnom i lingvističkom području. Navedeni poremećaji javljaju se s učestalošću između 4 i 25% pojedinačno. Zbog značajne razlike u incidencijama između istraživanja, beznačajno bi bilo navoditi incidenciju za svaki od njih.<sup>58,61,67,68,69</sup>

## ZAKLJUČAK

Uz PPHN se veže visok mortalitet i morbiditet. U zadnjih dvadesetak godina došlo je do napretka u terapiji, ponajviše nježnoj, ali učinkovitoj mehaničkoj ventilaciji, primjeni lijekova specifičnih za plućnu vaskulaturu (najčešće inhalirani NO) i mogućnosti primjene ECMO-a za najteže pacijente. Terapijski pristupi su još neujednačeni i liječnici razvijenih zemalja se vode nacionalnim smjernicama, a ostali po slobodnom izboru. Moguće je da su široki rasponi mortaliteta i morbiditeta posljedica upravo toga. Uz to za neke skupine pacijenata koje su pod povećanim rizikom uopće ne postoje nikakve preporuke (mortalitet pacijenata koji boluju od PPHN i TGA raste do 30%).<sup>70</sup> Osim potrebe za utvrđivanjem najbolje terapije, postoji i potreba za utvrđivanjem dugoročnih ishoda i eventualnim planiranjem intervencija u dojenačkom i ranom dječjem razdoblju, ne bi li se negativan učinak PPHN na buduću kvalitetu života sveo na minimum.<sup>69</sup>

## PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED BOLESTI LIJEVOG SRCA

Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca je definirana kao porast srednjeg tlaka plućne arterije (mPAP) na ili više od 25 mmHg i srednjeg zaglavnog plućnog tlaka (mPAWP) na ili više od 15 mmHg prema zadnjem simpoziju Svjetske zdravstvene organizacije na temu plućna hipertenzija. Bolesti lijevog srca su najčešći uzrok plućne hipertenzije, ali kako većinu pacijenata čini gerijatrijska populacija, malo je radova objavljeno vezano uz pedijatriju. Stoga će biti izneseni samo glavni problemi, ponajprije vezani uz dijagnostiku.

Trenutno je kriterij za razlikovanje prekapilarne (grupe 1, 3, 4 i 5) od postkapilarne (grupa 2 – PH uslijed bolesti lijevog srca) mPCWP. Sve manje od 15 mmHg je prekapilarna, a 15 i više mmHg postkapilarna PH. Vrijednosti mPCWP zdravih pojedinaca su maksimalno 11 mmHg. Zbog toga neki istraživači na polju idiopatske plućne hipertenzije (IPAH) u istraživanja uključuju samo bolesnike s mPCWP < 12 mmHg.<sup>71</sup> Vodeći razlog zašto je važno pravilno svrstati pacijente s PH je terapija. Dok je specifična PAH terapija indicirana u prekapilarnoj PH, ako se primjeni u postkapilarnoj PH može uzrokovati edem pluća i u slučaju slabije funkcije desnog ventrikula, precipitirati njegovo zatajenje. Nedavni podaci upućuju da kod pacijenata s mPCWP između 12 i 15 mmHg PAH specifična terapija ne producira očekivani učinak. Nasuprot tome, neki pacijenti s mPCWP-om do 18 mmHg su pokazali poboljšanje.<sup>71</sup> Teško je reći koji su iznimke od pravila i je li granica dobro postavljena. Moguće opravdanje ovim podacima je ovisnost mPCWP o dijelu respiracijskog ciklusa, o intratorakalnom tlaku i drugim varijablama. Europske smjernice preporučuju da se mjerenje provodi na kraju ekspirija, ali i navode da je za odabrane pacijente moguće vršiti mjerenje u više faza ciklusa te ih svesti na prosjek.<sup>71</sup> S obzirom na to da bi PCWP trebao donijeti podatak o tlaku u lijevom srcu (ako ne postoji opstrukcija u venskom stablu), trebao bi dobro korelirati s end-dijastoličkim tlakom lijevog ventrikula (LVEDP). Halpern i Taichman su pokazali da to nije tako. Očekivano je da PCWP prosječno 2.9 mmHg niži od LVEDP-a. No nerijetko to nije slučaj, razlika veća od 5 mmHg pronađena je u skoro 40%, a veća od 10 mmHg u nešto više od 10% ispitanika.<sup>72</sup> Prema tome, preporučljivo je mjerenje PCWP-a provesti istodobno s mjerenjem LVEDP-a (kako je već opisano u poglavlju *Dijagnostika*).<sup>5</sup>

Nakon što je dijagnosticirana postkapilarna plućna hipertenzija, utvrđuje se podtip. Nekadašnja podjela na pasivnu i aktivnu (*out of proportion*) je zadržana, ali je promijenjena terminologija. Pasivna postkapilarna PH sad se naziva izolirana postkapilarna PH (IpcPH), a aktivna kombinirana prekapilarna i postkapilarna PH (CpcPH). Izolirana se razlikuje od kombinirane prema transpulmonalnom gradijentu tlaka (TPG) manjim od 12 mmHg.<sup>71</sup> Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji moguće je koristiti srednji i dijastolički TPG. Ovisnost mTPG o plućnom protoku i tlaku u lijevom atriju čini ga manje pouzdanim. Europska mreža pedijatrijske plućne vaskularne bolesti zato preporučuje korištenje dTPG-a.<sup>5</sup> On je jednak razlici dijastoličkog tlaka plućne arterije i srednjeg tlaka lijevog atrija (dPAP-mLAP). Drugi kriterij korišten više za odraslu populaciju je dijastolički plućni

vaskularni gradijent tlaka (DPG). On predstavlja razliku dijastoličkog tlaka plućne arterije i srednjeg zaglavnog plućnog kapilarnog tlaka (dPAP-mPCWP). S obzirom na to da između mLAP i mPCWP nema statistički značajne razlike, inače se u računu mogu zamijeniti jedan drugim.<sup>73</sup> Ipak u slučaju stanja u kojima je povišen tlak u plućnom venskom stablu, razvijaju se promjene na venama – remodelacija u smislu arterijalizacije.<sup>74</sup> Iz tog razloga PCWP i LAP više nisu jednaki, te posljedično tome TPG i DPG imaju različite razgranične vrijednosti. Prema smjernicama ERS/ESC kriteriji za izoliranu postkapilarnu PH su  $DPG < 7$  mmHg i/ili  $PVR \leq 3$  WU, a za kombiniranu pre- i postkapilarnu PH  $DPG \geq 7$  mmHg i/ili  $PVR > 3$  WU.<sup>71</sup> Ako se nalaz  $PVR > 3$  WU, bez kritičnog povišenja DPG-a, uzme dovoljnim za dijagnozu CpcPH tada je broj oboljelih dvostruko veći.<sup>75</sup> Sumnja koja je pobuđena tim podatkom dovela je do novih istraživanja (na odrasloj populaciji). Utvrđeno je da DPG bolje korelira s prognozom, nego PVR.<sup>76</sup> Ipak to nije dovoljan razlog za isključiti PVR iz kriterija. Naime ustanovljeno je da DPG preko omjera end-sistoličke elastance desnog ventrikula i elastance plućnog arterijskog stabla (Ees/Ea) korelira s prognozom. Budući da je Ees/Ea odraz prilagodbe ventrikula na postopterećenje (*afterload*), zapravo ne govori ništa o prisutnosti ili odsutnosti promjena u prekapilarnom vaskularnom stablu.

Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca u pedijatrijskoj PH sudjeluje s oko 5%.<sup>77</sup> Samo zatajenje srca (sistoličko ili dijastoličko) sudjeluje s najmanjim dijelom, dok je u odrasloj populaciji ono najčešći specifični uzrok plućne hipertenzije. Najzastupljenija su stanja uvrštena u ovu grupu tek na posljednjoj klasifikaciji – „2.4 kongenitalna/stečena opstrukcija protoka u/iz lijevog srca i kongenitalna kardiomiopatija“. Bolesti koje uzrokuju opstrukciju protoka su stenoza plućnih vena, cor triatriatum, supravalvularni mitralni prsten, mitralna stenoza, subaortalna stenoza, aortalna stenoza i koarktacija aorte udružena s povećanim end-dijastoličkim tlakom lijevog ventrikula.<sup>77</sup> One imaju povoljnu prognozu nakon kirurškog zahvata (ako je uopće potreban). Stoga su rijetke dvojbe vezane uz njih, te zato neće biti više govora o njima. Kardiomiopatije su, pak, druga priča. S obzirom na to da je uloga farmakoterapije najčešće simptomatsko olakšanje i nosi samo kratkoročne učinke na tijek bolesti, jedina konačna terapija je transplantacija.<sup>78</sup> Slika kojom se prezentiraju varira od akutnog zatajenja srca pa do minimalnih simptoma kao slabo podnošenje tjelesne aktivnosti.<sup>79,80</sup> Klinički tijek je također varijabilan i ovisan o tipu kardiomiopatije, o nasljednosti i specifičnoj etiologiji.<sup>81</sup> Brojni parametri zabilježeni ehokardiografijom također su se pokazali prognostičkim čimbenicima.<sup>78,82</sup> Svi ti parametri korisni su u predviđanju score kliničke deterioracije i povezani su s ishodom. No od svih parametara plućna hipertenzija najviše utječe na mogućnost i uspješnost transplantacije srca. Američko istraživanje na seriji pacijenata s idiopatskom restriktivnom kardiomiopatijom kao jedini prediktor mortaliteta je utvrdilo povišen plućni vaskularni otpor.<sup>78</sup> Egipatsko-Kuvajtska prospektivna kohorta za prediktore mortaliteta, epizode zatajenja srca i potrebe za transplantacijom navodi ehokardiografske pokazatelje slabe srčane funkcije i ponovo povišen plućni vaskularni otpor.<sup>82</sup> Uznapredovala plućna hipertenzija je kontraindikacija za transplantaciju srca. U tom slučaju terapija



izbora je transplantacija srca i pluća. Nažalost, ona se dulje čeka i ima lošije dugoročno preživljenje.<sup>80</sup> Još nisu poznati čimbenici koji utječu na brzinu razvoja plućne hipertenzije u ovih pacijenata. Poznato je da uključivanje na listu za transplantaciju kad se već iskažu znakovi uznapredovale bolesti ima za rezultat lošiju prognozu.<sup>80</sup> Ipak, šanse da se pacijenti počnu ranije upisivati na liste dok su slabo simptomatski su minimalne zbog varijabilnosti toka bolesti. Ovisno o istraživanju, vrijeme od dijagnoze pa do smrti ili transplantacije za idiopatske restriktivne kardiomiopatije je prosječno 2-4 godine.<sup>78,80</sup> Ista ta istraživanja imaju ispitanike koji bez transplantacije žive još duži niz godina nakon što je istraživanje završeno.<sup>78</sup> Zato je teško uputiti dijete na transplantaciju dok se bolest ne razvije dovoljno da znamo da je u završnim fazama. Najprihvatljivija opcija je nakon dijagnoze provoditi česte kontrole, aktivno tražiti plućnu hipertenziju i uočiti njen trend rasta. Zatim prije nego postane dovoljna da dodatno ugrozi pacijenta, pristupiti transplantaciji.<sup>80</sup>

## SEGMENTALNA PLUĆNA HIPERTENZIJA

U Nici, 2013. godine je segmentalna plućna hipertenzija (SPH) uvedena u klasifikaciju plućne hipertenzije. Tada je definirana kao plućna hipertenzija u jednom ili više režnjeva jednog ili oba plućna krila.<sup>2</sup> Pitanje koje odmah proizlazi iz definicije je: „Kako onda nazvati stanje u kojem je zahvaćeni segment manji od režnja?“ Takvo stanje je također segmentalna PH, ali utjecaj tolikog segmenta na hemodinamiku je minimalan. Teško da će uopće biti otkriven i vjerojatno neće voditi istim posljedicama kojima vodi PH većeg dijela pluća.

## PATOLOGIJA

Patofiziološki mehanizmi i patohistološka slika zahvaćenog područja odgovara onoj plućne arterijske hipertenzije. Pleksiformne lezije kao posljedica preopterećenja vaskularnog bazena.<sup>83</sup>

## ETIOLOGIJA

Brojni su uzroci segmentalne PH. Mogu biti prirođeni ili stečeni. Od kongenitalnih srčanih grješaka to su pulmonalna atrezija, hemitruncus arteriosus, atrezija ili nedostatak jedne od plućnih arterija, patološko polazište plućne arterije koja hrani segment pluća od aorte i njenih ogranaka. Uz to svaki veći post-trikuspidalni spoj uz prisutnost periferne pulmonalne stenoze koja štiti segment plućne cirkulacije od preopterećenja može voditi razvoju SPH. Primjer takvog spoja su ventrikularni septalni defekt, atrioventrikularni septalni defekt, perzistentni ductus arteriosus, AP prozor i truncus arteriosus. Centralnu ulogu u razvoju SPH često imaju aortopulmonalne kolaterale (opisane i u poglavlju *Cirkulacija s funkcionalno jednim ventrikulom*). U ovom kontekstu obično se nazivaju *major aortopulmonary collateral arteries* – MAPCs.<sup>83</sup>

## PULMONALNA ATREZIJA

Opis svih ovih stanja prešao bi okvire ovog rada, te će stoga biti opisana samo najčešća etiološka dijagnoza – pulmonalna atrezija. Cijeli spektar poremećaja se krije iza ovog termina, od izolirane atrezije glavne plućne arterije s cjelovitim ostalim plućnim arterijama dobre veličine uz morfološki uredno srce, pa do tetralogije Fallot. Plućne arterije mogu nedostajati, biti prekinute u toku ili hipoplastične. Dio pluća koji bi trebala opskrbljivati nerazvijena arterija, krv dobiva od MAPC. Njihovo polazište je najčešće descendenta aorta, a može biti i ascendentna aorta, interkostalne arterije, subklavija, ductus arteriosus i koronarne arterije. Njihovo sistemsko porijeklo obično pogoduje razvoju hipertenzije u dijelu pluća koje opskrbljuju.<sup>83</sup>

### **Operacijsko liječenje**

Mnogi, ali ne svi slučajevi pulmonalne atrezije su pogodni za kirurško liječenje. Vrsta zahvata ovisi o razvijenosti plućnih arterija, njihovom polazištu, prisutnosti i broju MAPCs. Ako je atretičan ili odsutan samo intraperikardijalni dio glavne plućne arterije terapija izbora je Rastellijev postupak. Cjelovite, ali hipoplastične plućne arterije mogu se stimulirati na rast Blalock-Taussig konduktom. Nekoć su se koristili drugi centralni spojevi. Waterstonov spoj između ascendentne aorte i desne ili glavne plućne arterije. Pottsov spoj između descendente aorte i lijeve plućne arterije. Danas se takvi spojevi više ne koriste, jer je teško odrediti pravu veličinu spoja. Premali spojevi ne stimuliraju arterije na rast i još češći problem, preveliki uzrokuju plućnu hipertenziju. Isprekidane, odsutne plućne arterije uz mnoštvo MAPCs danas se liječe unifokalizacijom. Riječ je o rekonstruiranju plućnog stabla. Iz arterija koje hrane jedno plućno krilo se rekonstruira njegova plućna arterija te se postavi Blalock-Taussig kondukt, potom se to učini za drugo krilo i na kraju se povežu s desnim ventrikulom konduktom, obično uz zatvaranje ventrikularnog septalnog defekta. Za neke slučajeve s jako nerazvijenim ventrikulom pristupa se modificiranom Fontanovom postupku.<sup>83</sup>

#### *Unifokalizacija*

Danas se najviše lome koplja oko postupka unifokalizacije pa je potrebno znati nešto više o njemu. Prije 1995. pacijenti su prolazili više operacija, kojima se postupno rekonstruiralo plućno arterijsko stablo. Kompletna rekonstrukcija sa zatvaranjem intrakardijalnog spoja postigla se u 12-60% pacijenata. Ostali su imali djelomičnu rekonstrukciju s nezadovoljavajućom hemodinamikom i omjerom tlakova desnog i lijevog ventrikula većim od 0,5, što je pogodovalo razvoju zatajenja desnog srca. 1995. je Reddy s ostalima uveo tehniku unifokalizacije u jednom zahvatu kroz mediani pristup. Na temelju njegovih rezultata primijećeno je da rana unifokalizacija sa zatvaranjem intrakardijalnog spoja i dobrom hemodinamikom može biti ostvarena već u dojenaštvu. Teorija kaže da je unifokalizaciju potrebno izvesti prije nego se jave plućna vaskularna bolest i stenoze kolaterala koje opskrbljuju plućno tkivo. Zahvat se uspješno provodio u 50-90%, ovisno o centru. Intervencija se idealno provodi s tri do šest mjeseci starosti. Tako se izbjegava operiranje u neonatalnom periodu kad su komplikacije vezane uz kardiopulmonalni bypass češće. Ako se dijete ranije prezentira

hemodinamskom nestabilnošću zbog cijanoze, prevelikog plućnog protoka ili ako dio ili sva plućna opskrba potječe od ductusa arteriosusa potrebno je ranije intervenirati. Cijanoza se zbrinjava centralnim spojem (takvih je pacijenata oko 12%), a druga dva uzroka ranom unifokalizacijom. Unifokalizacija uključuje povezivanje svih kolaterala u jedinstven plućni arterijski sustav. Ako postoje centralne arterije one čine osnovu sustava, a ako nisu prisutne osnovu čine njihove rekonstrukcije. Svaka žila koja se uključuje u sustav ne smije biti hipoplastična ili stenotična, takve zahtijevaju arterioplastiku prije postupka. Nakon što je stvoren cjelovit arterijski sustav i priključen na desni ventrikul, potrebno je odlučiti o zatvaranju intrakardijalnog spoja. Ovo može biti krucijalni trenutak. Ako se zatvori uz velik tlak u plućnoj cirkulaciji doći će do zatajenja desnog ventrikula, a ako se ostavi otvoren uz nizak tlak doći će do prevelikog plućnog protoka. Zato se provede intraoperacijsko mjerenje tlaka. Spoj se zatvara u 55-60% slučajeva. Ako je tlak previsok može se širiti izlazni trakt desnog ventrikula konduitom ili zakrpom. Drugi preferiraju plućni protok povećati centralnim spojem. U oba slučaja se nakon šest mjeseci provodi katetersko procjena hemodinamike i revidira mogućnost zatvaranja spoja. Ovih je pacijenata 20-35%. Ostali su oni koji nisu kandidati za unifokalizaciju. Prva grupa je već spomenuta. Pacijenti s dobro razgranatim, ali hipoplastičnim arterijama koji su se rano prezentirali cijanozom. Kod njih je postavljeni centralni spoj najčešće dovoljan da stimulira rast vaskulature. Nije im potrebna unifokalizacija s obzirom na to da imaju vlastite pravilno raspoređene žile. Pitanje je samo zatvaranja intrakardijalnog spoja. Druga skupina su pacijenti s MAPCs koji imaju periferne stenoze. Ako su one brojne i zahvaćaju i segmentalne arterije postupna unifokalizacija je uputna s procjenom hemodinamike nakon svake faze.<sup>84</sup>

#### *Alternativno operacijsko liječenje*

Određeni autori nisu zadovoljni rastom arterija nakon unifokalizacije (rekonstrukcije) i zagovaraju postupak rehabilitacije postojeće vaskulature. Postupak se sastoji od ponavljanog postavljanja i zatvaranja spojeva na centralnim (glavna, lijeva i desna) arterijama. Nije pogodan za pacijente s velikim MAPCs koji se prezentiraju zatajenjem srca. Od pacijenata koji su kandidati za ovaj postupak oko 80% ih se uspješno zbrine.<sup>85</sup> Neki zagovaraju hibridni pristup kojim se nakon unifokalizacije stenoze zbrinjavaju balonskom arterioplastikom. Takav pristup nema puno pobornika jer je balonska arterioplastika bez stentiranja vezana uz povećanu incidenciju perforacija i pseudoaneurizmi.<sup>86</sup>

#### *Reoperacije*

S obzirom na to da je unifokalizacija najprimjenjiviji postupak još je nekoliko informacija potrebno znati. Nakon što je učinjen potpuni popravak (žile i srce), ti pacijenti nisu izliječeni. Još su pod rizikom za razvijanje stenoza ili plućne vaskularne bolesti. Stoga je potrebno pratiti ih. ako se na kateterskoj procjeni hemodinamike u nekom dijelu plućne cirkulacije nađe pad tlaka tijekom segmenta arterije i ona angiografski izgleda promijenjeno, može biti potrebna reoperacija. Rizični čimbenici su djelomična reparacija nasuprot kompletne, omjer tlakova desnog ventrikula i aorte, odsutnost

centralnih plućnih arterija.<sup>87</sup> Drugi uzrok reoperaciji je promjena konduita. Može biti potrebna jer je dijete preraslo tu veličinu ili zbog mehaničkog trošenja materijala. Trajnost konduita korelira s njegovim Z brojem i veličinom, a negativna veza je pronađena između trajnosti i tlaka u plućnoj arteriji.<sup>88</sup>

## PROGNOZA I PROBLEMI DANAS

Brojna poboljšanja koja su uvedena u kirurško zbrinjavanje pacijenata s pulmonalnom atrezijom dovela su do čak 95% petogodišnjeg preživljenja onih koji prođu kompletnu reparaciju, te 75% petogodišnjeg preživljenja nakon djelomične reparacije.<sup>87</sup> Nažalost, ostali uzroci segmentalne PH nisu iste prognoze. Najgoru prognozu imaju pacijenti s funkcionalno jednim ventrikulom s mortalitetom od 45% kroz 8 godina. Prognoza za ostale je nešto bolja i približna je mortalitetu nakon nepotpune reparacije pulmonalne atrezije, 24% kroz 5 godina.<sup>89</sup> Osim ostalih etiologija zanemarena je i farmakoterapija. Objavljeno je samo nekoliko istraživanja o specifičnoj PAH terapiji i sva uključuju manje od 10 pacijenata segmentalne PH različite etiologije. Zasad su rezultati šaroliki. Neki su pronašli značajno poboljšanje u funkcionalnom razredu, 6-minutnom testiranju hoda i kapacitetu za tjelesnu aktivnost. Drugi su objavili desaturacije, pogoršanja i smrti. Daljnja istraživanja su potrebna s kvalitetnim odabirom pacijenata u kojih je rizik prevelikog plućnog protoka i ventilacijsko perfuzijskog nesklada minimalan.<sup>83</sup>

## ZAKLJUČAK

Kao što je prikazano, plućna hipertenzija u djece s kongenitalnim srčanim grješkama obuhvaća više skupina bolesti. Svaka od njih sastoji se od ogromnog broja specifičnih entiteta, koji imaju karakterističnu kombinaciju morbiditeta. Stoga je važno da liječnik pravilno svrsta svakog pacijenta sa srčanom grješkom, kako bi ga na vrijeme uputio na kirurški zahvat, predvidio eventualne komplikacije, rano ih prepoznao i uspješno liječio. Nažalost, puno je stanja za koja još ne postoji terapija. Stoga su i prognoze jako različite. Na primjer, za pretrikuspidne srčane grješke postoji kirurška rekonstrukcija nakon koje je kvaliteta života i životni vijek normalan. Zatim Eisenmengerov sindrom, dugo poznat entitet, za koji je postignut značajan napredak te je prosječan životni vijek produljen na 52 godine, ali je opterećen komorbiditetima te je kvaliteta života narušena. Slični rezultati su postignuti i kod cirkulacije s jednim ventrikulom. Prognoza plućne hipertenzije uslijed kardiomiopatije je značajno gora. Očito je da su na nekim poljima postignuti uspjesi vrijedni hvale, dok se na drugim poljima to tek očekuje. Kako je već više puta opisano, nevjerojatna heterogenost otežava provođenje istraživanja, a time i poboljšanja u svim aspektima zdravstvene skrbi. Da se izbjegne takav problem, predlažem osnivanje mreže tercijarnih centara od kojih bi svaki pokrивao toliko veliko područje da ima dovoljan broj pacijenta. Time bi liječnici u takvim centrima stjecali neprocjenjivo iskustvo. Značaj i doprinos istraživanja provedenih na toj razini mnogostruko bi se povećao. Jedno od gorućih pitanja vezano uz ovu temu je specifična PAH terapija. Njena je korist

dokazana u idiopatskoj PAH i nekim PAH-CHD, dok su brojni bolesnici iz drugih skupina moguće zakinuti za terapiju, koja primijenjena u pravo vrijeme, dozi i kombinaciji mogla poboljšati prognozu. Primjeri su segmentalna plućna hipertenzija, perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta, cirkulacija s jednim ventrikulom. Uz to malo je poznato o venskom dijelu plućnog krvožilja. Još jedna od često provlačenih nepoznanica je i antikoagulantna terapija. Nedostaju smjernice za njenu primjenu donesene na principu *evidence based medicine*. Summa summarum, uz sve znanje do sad prikupljeno, još su mnogi izazovi neriješeni i iziskuju trud liječnika danas, a vjerojatno i liječnika sljedećih generacija.

## ZAHVALE

U prvom redu zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Ivanu Malčiću na susretljivosti, savjetima i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala i svim ostalim profesorima mog cjelokupnog obrazovanja. Oni su mi bili svijetli primjer i nadahnuće za ustrajanje na iznadprosječnosti i odgovornosti prema radu.

Hvala obitelji, prijateljima i kolegama koji su ovaj period mog života učinili zanimljivim i sretnim. Oni su mi pružili potporu vjerom u moj uspjeh.

Na kraju, najveća hvala, seki Marti koja mi je pokazala kako se boriti kroz život.

## REFERENCE

- 1- Palazzini M, Dardi F, Manes A, Bacchi Reggiani ML, Gotti E, Rinaldi A, i sur. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb;20(2):248-255. doi: 10.1002/ejhf.860
- 2- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A i sur. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 25;63(7):746 doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
- 3- Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S i sur. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011;1(2):286-298. doi: 10.4103/2045-8932.83456
- 4- Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 23;69(20):2551-2569. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.575
- 5- Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016 May;102 Suppl 2:ii23-9. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307340
- 6- Wilkinson JL. Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart.* 2001 Jan;85(1):113-20.

- 7- Malčić I. Pulmonary hypertension in pediatric cardiology (now and then) – risk factors and genetic aspects. PAH, Zagreb, Westin, 2016.
- 8- Nashat H, Brida M, Price LS, McCabe C, Alonso-Gonzalez R, Wort SJ i sur. Pulmonary arterial hypertension complicating congenital heart disease. Advances in therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017 Oct;38(5):636-650. doi: 10.1055/s-0037-1606222
- 9- Hosseinpour AR, Perez MH, Longchamp D, Cotting J, Sekarski N, Hurni M i sur. Age is not a good predictor of irreversibility of pulmonary hypertension in congenital cardiac malformations with left-to-right shunt. *Congenit Heart Dis.* 2017 Oct 25. doi: 10.1111/chd.12545. [Epub ahead of print]
- 10- Lopes AA, Thomaz AM. When to operate on pediatric patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Sep;109(3):183-184. doi: 10.5935/abc.20170134
- 11- Tay ELW. Managing the Eisenmenger syndrome. A call to arms. *Heart.* 2017 Oct 23. pii: heartjnl-2017-312215. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312215. [Epub ahead of print]
- 12- Apostolopoulou SC. The respiratory system in pediatric chronic heart disease. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Dec;52(12):1628-1635. doi: 10.1002/ppul.23900
- 13- Krieger EV, Leary PJ, Opatowsky AR. Pulmonary hypertension in congenital heart disease. Beyond Eisenmenger syndrome. *Cardiol Clin.* 2015 Nov;33(4):599-609, ix. doi: 10.1016/j.ccl.2015.07.003
- 14- de Campos FPF, Benvenuti LA. Eisenmenger syndrome. *Autops Case Rep.* 2017 Mar 30;7(1):5-7. doi: 10.4322/acr.2017.006
- 15- Celermajer DS. Eisenmenger syndrome. A rare malady that continues to fascinate. *Eur Heart J.* 2017 Jul 7;38(26):2068-2069. doi: 10.1093/eurheartj/ehx176
- 16- Remková A, Šimková I, Valkovičová T, Kaldarárová M. Platelet abnormalities in adults with severe pulmonary arterial hypertension related to congenital heart defects (Eisenmenger syndrome). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Dec;27(8):925-929. doi: 10.1097/MBC.0000000000000523
- 17- Bowater SE, Weaver RA, Beadle RM, Frenneaux MP, Marshall JM, Clift PF. Assessment of the physiological adaptations to chronic hypoxemia in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2016 Jul;11(4):341-7. doi: 10.1111/chd.12373
- 18- Hjortshøj CMS, Kempny A, Jensen AS, Sørensen K, Nagy E, Dellborg M i sur. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J.* 2017 Jul 7;38(26):2060-2067. doi: 10.1093/eurheartj/ehx201
- 19- Baskar S, Horne P, Fitzsimmons S, Houry PR, Vettukattill J, Niwa K i sur. Arrhythmia burden and related outcomes in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2017 Jul;12(4):512-519. doi: 10.1111/chd.12481
- 20- Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A i sur. The adult patient with Eisenmenger syndrome. A medical update after Dana Point part III: specific management and surgical aspects. *Curr Cardiol Rev.* 2010 Nov;6(4):363-72. doi: 10.2174/157340310793566127
- 21- Bulet A, Drukker A, Guignard JP. Renal function in cyanotic congenital heart disease. *Nephron.* 1999;81(3):296-300. doi: 10.1159/000045296
- 22- Dogan F, Sen Dokumaci D, Yildirim A, Bozdogan E, Boyaci FN, Koca B i sur. Brain diffusion changes in Eisenmenger syndrome. *Br J Radiol.* 2016 Dec;89(1068):20151007
- 23- Dokumacı DŞ, Doğan F, Yıldırım A, Boyacı FN, Bozdoğan E, Koca B. Brain metabolite alterations in Eisenmenger syndrome. Evaluation with MR proton spectroscopy. *Eur J Radiol.* 2017 Jan;86:70-75. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.11.005

- 24- Oechslin E, Kiowski W, Schindler R, Bernheim A, Julius B, Brunner-La Rocca HP. Systemic endothelial dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 2005 Aug 23;112(8):1106-12 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534073
- 25- Hsu CC, Singh D, Kwan GN, Bhuta S. 18F-FDG PET/CT in a patient with glomus vagale paraganglioma and Eisenmenger syndrome. Searching for the missing link? *Clin Nucl Med*. 2016 Mar;41(3):e135-6. doi: 10.1097/RLU.0000000000001089
- 26- Hauck A, Porta N, Lestrud S, Berger S. The pulmonary circulation in the single ventricle patient. *Children (Basel)*. 2017 Aug 7;4(8). pii: E71. doi: 10.3390/children4080071
- 27- Jacobs JP, Franklin RC, Jacobs ML, Colan SD, Tchervenkov CI, Maruszewski B i sur. Classification of the functionally univentricular heart. Unity from mapped codes. *Cardiol Young*. 2006 Feb;16 Suppl 1:9-21. doi:10.1017/S1047951105002271
- 28- Hsu DT. The Fontan operation. The long-term outlook. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Oct;27(5):569-75. doi: 10.1097/MOP.0000000000000271
- 29- Gewillig M, Brown SC, Heying R, Eyskens B, Ganame J, Boshoff DE i sur. Volume load paradox while preparing for the Fontan. Not too much for the ventricle, not too little for the lungs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Feb;10(2):262-5. doi: 10.1510/icvts.2009.218586
- 30- Margossian R, Zak V, Shillingford AJ, Hlavacek AM, Cnota JF, Puchalski MD i sur. The effect of the superior cavopulmonary anastomosis on ventricular remodeling in infants with single ventricle. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Jul;30(7):699-707.e1. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.005
- 31- Mizuno M, Ohuchi H, Matsuyama TA, Miyazaki A, Ishibashi-Ueda H, Yamada O. Diverse multi-organ histopathologic changes in a failed Fontan patient. *Pediatr Int*. 2016 Oct;58(10):1061-1065. doi: 10.1111/ped.13054
- 32- Egbe AC, Connolly HM, Miranda WR, Ammash NM, Hagler DJ, Veldtman GR i sur. Hemodynamics of Fontan failure. The role of pulmonary vascular disease. *Circ Heart Fail*. 2017 Dec;10(12). pii: e004515. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004515
- 33- Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, Aboulhosn J, Beekman RH 3rd, Book W i sur. Fontan-associated liver disease. Proceedings from the American college of cardiology stakeholders meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 26;70(25):3173-3194. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.045
- 34- Balaji S, Daga A, Bradley DJ, Etheridge SP, Law IH, Batra AS i sur. An international multicenter study comparing arrhythmia prevalence between the intracardiac lateral tunnel and the extracardiac conduit type of Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Aug;148(2):576-81. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.070
- 35- Elder RW, Wu FM. Clinical approaches to the patient with a failing Fontan procedure. *Curr Cardiol Rep*. 2016 May;18(5):44. doi: 10.1007/s11886-016-0716-y
- 36- Singhi AK, Vinoth B, Kuruvilla S, Sivakumar K. Plastic bronchitis. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015 Sep-Dec;8(3):246-8. doi: 10.4103/0974-2069.164682
- 37- Sung C, Bass JL, Berry JM, Shepard CW, Lindgren B, Kochilas LK. The thoracic duct and the Fontan patient. *Echocardiography*. 2017 Sep;34(9):1347-1352. doi: 10.1111/echo.13639
- 38- Ozawa H, Ueno T, Iwai S, Kawata H, Nishigaki K, Kishimoto H i sur. Contractility-afterload mismatch in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Pediatr Cardiol*. 2014 Oct;35(7):1225-31. doi: 10.1007/s00246-014-0920-8
- 39- Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, Yu S, Shaver A, Caruthers RL i sur. Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis: characterizing current-era risk factors, course, and progression. *J Pediatr*. 2015 Apr; 166(4): 970–977. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.068

- 40- Miranda C, Taqatqa A, Chapa-Rodriguez A, Holton JP, Awad SM. The use of fecal calprotectin levels in the Fontan population. *Pediatr Cardiol.* 2018 Mar;39(3):591-594. doi: 10.1007/s00246-017-1796-1
- 41- Kumar SR. Immune system in single ventricle patients. A complex nexus. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017 Nov;8(6):683-684. doi: 10.1177/2150135117739830
- 42- Kovacicova L, Krasnanova V, Skrak P, Zahorec M, Kantorova A, Semberova J i sur. Immune abnormalities in patients with single ventricle circulation precede the Fontan procedure. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017 Nov;8(6):672-682. doi: 10.1177/2150135117732529
- 43- d'Udekem Y, de Leval M. The elusive and ungrateful lymphatic circulation may be a key determinant of Fontan failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Feb 1. pii: S0022-5223(18)30248-4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.026
- 44- Fredenburg TB, Johnson TR, Cohen MD. The Fontan procedure: anatomy, complications, and manifestations of failure. *Radiographics.* 2011 Mar-Apr;31(2):453-63. doi: 10.1148/rg.312105027
- 45- Backer CL. Rescuing the failing Fontan. *Heart.* 2016 Jul 15;102(14):1077-8. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309587
- 46- Albal PG, Menon PG, Kowalski W, Undar A, Turkoz R, Pekkan K. Novel fenestration designs for controlled venous flow shunting in failing Fontans with systemic venous hypertension. *Artif Organs.* 2013 Jan;37(1):66-75. doi: 10.1111/aor.12011
- 47- Almond CS, Mayer JE Jr, Thiagarajan RR, Blume ED, del Nido PJ, McElhinney DB. Outcome after Fontan failure and takedown to an intermediate palliative circulation. *Ann Thorac Surg.* 2007 Sep;84(3):880-7
- 48- Backer CL, Russell HM, Pahl E, Mongé MC, Gambetta K, Kindel SJ i sur. Heart transplantation for the failing Fontan. *Ann Thorac Surg.* 2013 Oct;96(4):1413-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.087
- 49- Duong P, Coats L, O'Sullivan J, Crossland D, Haugk B, Babu-Narayan SV i sur. Combined heart-liver transplantation for failing Fontan circulation in a late survivor with single-ventricle physiology. *ESC Heart Fail.* 2017 Nov;4(4):675-678. doi: 10.1002/ehf2.12202
- 50- Stern HJ. Fontan "Ten commandments" revisited and revised. *Pediatr Cardiol.* 2010 Nov;31(8):1131-4. doi: 10.1007/s00246-010-9811-9
- 51- Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V. Does the Nakata index predict outcome after Fontan operation? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 May;33(5):951; author reply 951-2. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.031
- 52- Trusty PM, Slesnick TC, Wei ZA, Rossignac J, Kanter KR, Fogel MA i sur. Fontan surgical planning. Previous accomplishments, current challenges, and future directions. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018 Jan 16. doi: 10.1007/s12265-018-9786-0. [Epub ahead of print]
- 53- Lin Z, Ge H, Xue J, Wu G, Du J, Hu X i sur. Comparison of extracardiac conduit and lateral tunnel for functional single-ventricle patients: A meta-analysis. *Congenit Heart Dis.* 2017 Dec;12(6):711-720. doi: 10.1111/chd.12503
- 54- Hedlund ER, Lundell B, Söderström L, Sjöberg G. Can endurance training improve physical capacity and quality of life in young Fontan patients? *Cardiol Young.* 2018 Mar;28(3):438-446. doi: 10.1017/S1047951117002360
- 55- Festa P, Ait Ali L. Should we prescribe physical activity in Fontan as a conventional therapy? *Int J Cardiol.* 2018 Mar 15;255:59-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.090
- 56- Kim J, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S i sur. Importance of dynamic central venous pressure in Fontan circulation. *Heart Vessels.* 2018 Jan 8. doi: 10.1007/s00380-017-1109-x. [Epub ahead of print]



- 57- Reich B, Heye K, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A i sur. Neurodevelopmental outcome and health-related quality of life in children with single-ventricle heart disease before Fontan procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Dec 5. pii: S1043-0679(17)30288-5. doi: 10.1053/j.semtevs.2017.09.014. [Epub ahead of print]
- 58- Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistens pulmonary hypertension in the newborn. *Children (Basel).* 2017 Jul 28;4(8). pii: E63. doi: 10.3390/children4080063
- 59- Fuloria M, Aschner JL. Persistens pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;22(4):220-226. doi: 10.1016/j.siny.2017.03.004
- 60- Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistens pulmonary hypertension of the newborn. *Neoreviews.* 2015 Dec;16(12):e680-e692. doi: 10.1542/neo.16-12-e680
- 61- Teng RJ, Wu TJ. Persistens pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc.* 2013 Apr;112(4):177-84. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.007
- 62- Delaney C, Cornfield DN. Risk factors for persistens pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Circ.* 2012 Jan-Mar;2(1):15-20. doi: 10.4103/2045-8932.94818
- 63- Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet É, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistens pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 May;83(5):1126-1133. doi: 10.1111/bcp.13194
- 64- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistens pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001 Mar;107(3):519-23
- 65- Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistens pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):79-87. doi: 10.1542/peds.2012-0496
- 66- Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P i sur. Pathophysiology of persistens pulmonary hypertension of the newborn. Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013 Mar;106(3):169-77. doi: 10.1016/j.acvd.2012.12.005
- 67- Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK i sur. Persistens pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide. Practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000 Jan;105(1 Pt 1):14-20.
- 68- Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistens pulmonary hypertension of the newborn. A clinical review. *Front Pediatr.* 2013 Sep 2;1:23. doi: 10.3389/fped.2013.00023
- 69- Berti A, Janes A, Furlan R, Macagno F. High prevalence of minor neurologic deficits in a long-term neurodevelopmental follow-up of children with severe persistens pulmonary hypertension of the newborn. A cohort study. *Ital J Pediatr.* 2010 Jun 13;36:45. doi: 10.1186/1824-7288-36-45
- 70- Sallaam S, Natarajan G, Aggarwal S. Persistens pulmonary hypertension of the newborn with D-transposition of the great arteries. Management and prognosis. *Congenit Heart Dis.* 2016 May;11(3):239-44. doi: 10.1111/chd.12304
- 71- Gerges M, Gerges C, Naeije R, Lang IM. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017 Oct;38(5):662-676. doi: 10.1055/s-0037-1606576
- 72- Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009 Jul;136(1):37-43. doi: 10.1378/chest.08-2784
- 73- Vinayakumar D, Bijilesh U, Sajeev CG, Rajesh GN, Bastion C, Kadermuneer P i sur. Correlation of pulmonary capillary wedge pressure with left atrial pressure in patients with mitral stenosis undergoing balloon valvotomy. *Indian Heart J.* 2016 Mar-Apr;68(2):143-6. doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.050

- 74- Hunt JM, Bethea B, Liu X, Gandjeva A, Mammen PP, Stacher E i sur. Pulmonary veins in the normal lung and pulmonary hypertension due to left heart disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Nov 15;305(10):L725-36. doi: 10.1152/ajplung.00186.2013
- 75- Gerges M, Gerges C, Lang IM. How to define pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2016 Aug;48(2):553-5. doi: 10.1183/13993003.00432-2016
- 76- Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J i sur. Pulmonary hypertension in heart failure. Epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1234-46. doi: 10.1164/rccm.201503-0529OC
- 77- Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR i sur. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D117-26. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.028
- 78- Weller RJ1, Weintraub R, Addonizio LJ, Chrisant MR, Gersony WM, Hsu DT. Outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol*. 2002 Sep 1;90(5):501-6
- 79- Ragni L, Biagini E, Picchio FM, Prandstraller D, Leone O, Berardini A i sur. Heart transplantation in infants with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Transplant*. 2009 Aug;13(5):650-3. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.01022.x
- 80- Fenton MJ, Chubb H, McMahon AM, Rees P, Elliott MJ, Burch M. Heart and heart-lung transplantation for idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart*. 2006 Jan;92(1):85-9. doi: 10.1136/hrt.2004.049502
- 81- Singh RK, Canter CE, Shi L, Colan SD, Dodd DA, Everitt MD i sur. Survival without cardiac transplantation among children with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 28;70(21):2663-2673. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1089
- 82- Elkilany GE, Al-Qbandi MA, Sayed KA, Kabbash I. Dilated cardiomyopathy in children and adults. What is new? *ScientificWorldJournal*. 2008 Aug 6;8:762-75. doi: 10.1100/tsw.2008.105
- 83- Dimopoulos K, Montanaro C, Diller GP. (2017) Segmental pulmonary hypertension. U: Diller GP, Dimopoulos K, ur. *Pulmonary hypertension in adult congenital heart disease. Congenital heart disease in adolescents and adults*. Springer, Cham
- 84- Presnell LB, Blankenship A, Cheatham SL, Owens GE, Staveski SL. An overview of pulmonary atresia and major aortopulmonary collateral arteries. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2015 Oct;6(4):630-9. doi: 10.1177/2150135115598559
- 85- Soquet J, Liava'a M, Eastaugh L, Konstantinov IE, Brink J, Brizard CP i sur. Achievements and limitations of a strategy of rehabilitation of native pulmonary vessels in pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries. *Ann Thorac Surg*. 2017 May;103(5):1519-1526. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.08.113
- 86- Shuhaiber J, Hirsch R. Pulmonary rehabilitation following unifocalization. The role of hybrid approach. *Pediatr Cardiol*. 2011 Jun;32(5):667-9. doi: 10.1007/s00246-011-9911-1
- 87- Mainwaring RD, Patrick WL, Ma M, Hanley FL. An analysis of patients requiring unifocalization revision following midline unifocalization for pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Feb 13. doi: 10.1093/ejcts/ezy017. [Epub ahead of print]
- 88- Mainwaring RD, Patrick WL, Punn R, Palmon M, Reddy VM, Hanley FL. Fate of right ventricle to pulmonary artery conduits after complete repair of pulmonary atresia and major aortopulmonary collaterals. *Ann Thorac Surg*. 2015 May;99(5):1685-91. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.071
- 89- Patrick WL, Mainwaring RD, Reinhartz O, Punn R, Tacy T, Hanley FL. Major aortopulmonary collateral arteries with anatomy other than pulmonary atresia/ventricular

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam kao prvo dijete u obitelji 27.06.1994. u Zadru. Prvi, drugi i četvrti razred osnovne sam pohađala školu „Petar Zoranić“ u Zatonu, treći „Krone Krstić“ u Zadru. Višu osnovnu sam bila učenica OŠ „Petar Zoranić“ u Ninu. Tada sam ostvarila svoje prve uspjehe na natjecanjima iz prirodoslovnih predmeta. Srednjoškolsko obrazovanje sam stekla u prirodoslovno-matematičkom smjeru gimnazije „Juraj Baraković“ u Zadru, tijekom kojeg sam nastavila nizati uspjehe na natjecanjima. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisala 2012. godine. 2015. sam položila tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora (KPR/AVD), a 2017. tečaj neposrednog održavanja života (ILS). Radila sam sezonske poslove preko Studentskog servisa. Član sam OPG-a „Marinko Vukšević“.