

Plućna hipertenzija u djece

Barjaktarić, Vanesa

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:240352>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vanesa Barjaktarić

Plućna hipertenzija u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, pod vodstvom doc.dr.sc. Daniela Dilbera i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: doc.dr.sc. Daniel Dilber

Popis kratica:

NO – dušikov oksid

PGI₂ – prostaglandin I₂

PH – plućna hipertenzija

PAH – plućna arterijska hipertenzija

HPAH – nasljedna plućna arterijska hipertenzija

BMPR2 – *bone morphogenetic protein receptor* tip 2

ALK1 – *activin-like kinase-type*

ENG – endoglin

PVOD – plućna veno-okluzivna bolest

PPHN – perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi

LV – lijevi ventrikul

SMV – srčani minutni volumen

CTEPH – kronična tromboembolijska plućna hipertenzija

ASD –atrijski septalni defekt

VSD – ventrikularni septalni defekt

PDA – perzistentni duktus arteriosus

PVD – plućna vaskularna bolest

AVT – test za akutnu vazoreaktivnost

V/Q scintigrafija – ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija

6MWT – 6-minutni test hodanja

CPET – kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem

CHD – urođene srčane greške

CCB – blokatori kalcijevih kanala

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
4. Epidemiologija i etiologija	2
5. Patologija	4
6. Podjela	5
6.1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH)	7
6.1.1. Idiopatska plućna arterijska hipertenzija (IPAH)	7
6.1.2. Nasljedna plućna arterijska hipertenzija (HPAH)	7
6.1.3. Plućna veno-okluzivna bolest (PVOD) i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza	8
6.1.4. Perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi (PPHN)	8
6.2. Plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca	10
6.3. Plućna hipertenzija zbog bolesti pluća i/ili hipoksije	11
6.4. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH)	12
6.5. Plućna hipertenzija nejasnog multifaktorskog mehanizma	12
7. Dijagnostika	13
7.1. Elektrokardiografija	13
7.2. Ehokardiografija	13
7.3. Kateterizacija srca	14
7.4. Test za akutnu vazoreaktivnost (AVT)	15
7.5. Ventilacijsko-perfuzijska (V/Q) scintigrafija	15
7.6. CT i MR	15
7.7. 6-minutni test hodanja (6MWT) i kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (CPET)	16
7.8. Biomarkeri	16
7.9. Genetsko testiranje	17
8. Terapija	18
9. Zaključak	23
10. Zahvale	24

11. Literatura	25
12. Životopis.....	28

1. Sažetak

PLUĆNA HIPERTENZIJA U DJECE

Vanesa Barjaktarić

Cilj je ovog preglednog rada prikazati osnovna obilježja plućne hipertenzije u dječjoj dobi. Ova bolest definirana je povišenjem tlaka i otpora u plućnoj cirkulaciji. Kroz rad su opisane etiologija, klinička slika, najnovija klasifikacija, danas korištene metode dijagnostike i smjernice za terapiju.

Plućna hipertenzija obuhvaća vrlo širok skup bolesti i uzroci su brojni, a često uzrok ostane i nepoznat. Tijekom povijesti klasifikacija se mijenjala nekoliko puta, a prema posljednjoj, koja je donesena u Nici 2013. godine, plućna hipertenzija može se podijeliti u 5 velikih skupina: plućna arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca, plućna hipertenzija zbog bolesti pluća i/ili hipoksije, kronična tromboembolička plućna hipertenzija i plućna hipertenzija zbog nejasnih multifaktorskih mehanizama.

Tijekom zadnja dva desetljeća došlo je do velikog napretka u dijagnostici i terapiji ove bolesti, no unatoč tome ona još uvijek ostaje bitan čimbenik morbiditeta i mortaliteta. Uspješnost primijenjene terapije ovisi o etiologiji bolesti, a sama je dijagnostika kompleksna i sveobuhvatna. Skupine lijekova koje su opisane u ovom radu, a koje se koriste u liječenju plućne hipertenzije, uključuju blokatore kalcijских kanala, prostaglandinske analoge, antagoniste endotelinskih receptora i inhibitore fosfodiesteraze. U određenim slučajevima, ovisno o uzroku bolesti, opcija liječenja je kirurški zahvat.

Ključne riječi: plućna hipertenzija, djeca, plućni vaskularni otpor

2. Summary

PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN

Vanesa Barjaktarić

The aim of this systematic review is to describe the main characteristics of pulmonary hypertension in childhood. This disease is defined as increased pressure and vascular resistance in pulmonary circulation. Etiology, clinical presentation, latest classification, and modern-used diagnostic and therapeutic methods are described in this thesis.

Pulmonary hypertension covers a wide range of diseases with numerous and often unknown causes. During the course of time, the classification has changed a few times, and according to that latest one which was established in Nice in 2013, pulmonary hypertension can be divided into 5 large groups: pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension due to left heart disease, pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms.

Despite the great advances that have been made in diagnostics and therapy, the success of the applied therapy depends on whether or not the cause had been defined, and due to this fact, the diagnostic methods are complex and comprehensive. During the last two decades, it still remains an important factor of morbidity and mortality.

Groups of medicines described in this thesis which are used in treatment include calcium channel blockers, prostaglandin analogs, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase inhibitors. In certain cases, depending on the cause, surgical procedure can be an option.

Keywords: pulmonary hypertension, children, pulmonary vascular resistance

3. Uvod

Plućna hipertenzija kronična je bolest plućne cirkulacije. U djece je definirana kao srednji plućni arterijski tlak viši od 25 mmHg nakon prvih nekoliko mjeseci života (1). U zdravih ljudi srednji tlak u normalnom stanju ne prelazi 20 mmHg u mirovanju ili 30 mmHg u naporu. PH nastaje kao posljedica povećanog otpora u krvnim žilama pluća koji može biti uzrokovan velikim brojem srčanih, plućnih i sistemskih bolesti ili može biti nepoznatog uzroka.

Normalno se protok krvi plućnim krvnim žilama može povećati za 2 – 3 puta, ovisno o potrebama organizma. Ukoliko to, zbog povećanog otpora u plućnoj hipertenziji nije moguće, dolazi do opterećenja desne klijetke te smanjenja opskrbe organizma kisikom, a kao posljedica javljaju se znakovi dispneje, tahipneje te brzog zamaranja i pri manjim naporima.

Iako se kliničke značajke i tijek bolesti mogu razlikovati u odraslih i u djece, istraživanja pokazuju da lijekovi odobreni za liječenje odraslih imaju pozitivan učinak i na djecu s plućnom hipertenzijom.

4. Epidemiologija i etiologija

Plućna hipertenzija rijetka je bolest u djece, ali bitan čimbenik morbiditeta i mortaliteta. Procijenjena prevalencija iznosi manje od 10 slučajeva na milijun djece. Također, mortalitet se značajno povećava ukoliko je bolest dijagnosticirana tek u starijoj dobi (2).

Etiološki se plućna hipertenzija može podijeliti u dvije velik skupine: primarnu i sekundarnu. Primarna plućna hipertenzija je ona kojoj je uzrok nastanka nepoznat. Samo 5 % pacijenata obolijeva od primarne plućne hipertenzije, a dijagnoza se postavlja isključivanjem ostalih mogućih uzroka. Sekundarna je plućna hipertenzija ona kojoj je uzrok poznat, a to uključuje širok raspon bolesti kao što su kongenitalne srčane greške, plućne bolesti, sistemske bolesti vezivnog tkiva i mnoge druge.

Kisik je najvažniji regulator tonusa plućnih krvnih žila te dovodi do vazodilatacije. Nasuprot tome, hipoksija dovodi do vazokonstrikcije. Ovaj mehanizam, koji se na prvu ruku može činiti paradoksalan, osigurava da se vazokonstrikcijom krv preusmjeri sa slabije ventiliranih alveola na bolje ventilirane dijelove pluća. Hipoksija uzrokuje otpuštanje endotelina-1 iz endotelinih stanica, hormona koji ima dvojaku funkciju ovisno o receptorima za koje se veže. Ukoliko se veže za receptor subtipa B na endotelinih stanicama, potiče otpuštanje dušikova oksida (NO) i dovodi do relaksacije glatkih mišićnih stanica u stijenkama kapilara i posljedično do vazodilatacije. Ukoliko se veže za receptor subtipa A, uzrokuje trajnu vazokonstrikciju. U plazmi pacijenata s primarnom plućnom hipertenzijom pronađene su povišene koncentracije endotelina-1. Trajno povišena koncentracija endotelina-1 uzrokuje dugotrajno suženje krvnih žila, patološku pregradnju krvnih žila, povećanu propusnost stjenki s upalnom reakcijom i omogućuje oštećenje srčanog mišića (3).

Plućna hipertenzija u djece razlikuje se od one u odraslih na nekoliko načina. Najvažnije, pedijatrijska je plućna hipertenzija usko povezan s problemima u rastu i razvoju pluća.

Razvoj ove bolesti u novorođenčadi često je povezan s poremećenom adaptacijom fetalnog obrasca cirkulacije na postnatalni (1).

Tijekom trudnoće, funkciju izmjene plinova fetusa obavlja placenta, a nakon rođenja, unutar 1-2 minute, tu zadaću trebaju preuzeti pluća novorođenčeta. U fetalnom obrascu krvotoka, krv u desni atrij većim dijelom dolazi iz donje šuplje vene te se kroz *foramen ovale* preusmjerava u lijevi atrij. Krv iz gornje šuplje vene kroz desni ventrikul nastavlja u plućnu arteriju, no zbog velikog otpora u plućnim žilama većim dijelom zaobilazi pluća i kroz *ductus Botalli* preusmjerava se u aortu. Prekidom pupčane vrpce i prvim udisajima krvotok se mijenja. Dolazi do naglog pada otpora u plućnim krvnim žilama kao posljedica ventilacije alveola i povećanja parcijalnog tlaka kisika te smanjenja parcijalnog tlaka ugljikova dioksida. Pritom se u endotelnim stanicama plućnih kapilara oslobađaju dušikov oksid (NO), prostaglandin I₂ (PGI₂, prostaciklin) te druge tvari koje djeluju vazodilatacijski na plućne kapilare. Drugi je mehanizam pada otpora protoku krvi u plućima mehaničko širenje plućnih kapilara koje nastaje kao posljedica otvaranja alveola (4, 5).

U slučaju izostanka prelaska s fetalnog obrasca krvotoka (visok otpor, nizak protok) na postnatalni (nizak otpor, visok protok), može nastati trajna novorođenačka plućna arterijska hipertenzija. Klinička slika obilježena je cijanozom koja nije u skladu s nalazom na plućima, a poboljšava se primjenom kisika i mehaničkom ventilacijom te dispnejom i tahipnejom (4).

5. Patologija

Patološke promjene u plućnoj hipertenziji prvenstveno se vide na plućnim krvnim žilama i stijenci desne klijetke srca. Zbog povišenog otpora u krvnim žilama pluća dolazi do opterećenja desne klijetke srca i posljedične hipertrofije stijenke kako bi se kompenzirao povećani rad.

Stablo plućne arterije i veliki ogranci prošireni su, a stijenka je zadebljana. U velikim se arterijama vide fibrotični i aterosklerotični plakovi koji ekscentrično sužavaju lumen, a u srednje velikim mišićnim arterijama dolazi do zadebljanja stijenke i suženja lumena kao posljedica koncentričnog umnožavanja glatkih mišićnih stanica intime i medije. Dugotrajna plućna hipertenzija može dovesti do stvaranja pleksiformnih i angiomatoidnih struktura koje čine međusobno povezani anastomozirajući kanali u čvorasto proširenoj krvnoj žili, najčešće na račvištima arterija (6, 7).

Glatke mišićne stanice urastaju u subendotelijalne prostore i stvaraju fibrozni materijal potreban za intimalnu fibrozu. Hipertrofija medije i stanična intimalna proliferacija mogu biti reverzibilne, no ukoliko dođe do fibrozne intimalne okluzije više od petine lumena krvne žile, promjena je ireverzibilna (3).

6. Podjela

Tijekom godina, podjela i klasifikacija plućne hipertenzije mijenjala se nekoliko puta. Na prvom svjetskom simpoziju o plućnoj hipertenziji koji je organizirala Svjetska zdravstvena organizacija, plućna je hipertenzija podijeljena na primarnu i sekundarnu. Kako se znanje i razumijevanje ove bolesti povećavalo, klasifikacija je proširena.

Od drugog svjetskog simpozija o plućnoj hipertenziji održanog u Evianu 1998. godine, utvrđena je klinička klasifikacija kako bi se individualizirale različite kategorije plućne hipertenzije koje dijele zajedničke patološke i hemodinamske značajke ili zajednički oblik terapije. Identificirano je pet grupa poremećaja koji uzrokuju plućnu hipertenziju: plućna arterijska hipertenzija (grupa 1), plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca (grupa 2), plućna hipertenzija zbog bolesti pluća i/ili hipoksije (grupa 3), kronična tromboembolička plućna hipertenzija (grupa 4) i plućna hipertenzija zbog nejasnih multifaktorskih mehanizama (grupa 5). Tijekom uzastopnih svjetskih simpozija unesene su različite promjene, ali je ta osnovna podjela zadržana. Na petom svjetskom simpoziju održanom 2013. godine u Nici, Francuska, donesena je najnovija klasifikacija (1, 8, 9).

Tablica 1. Klasifikacija plućne hipertenzije u djece

Prema: Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society (1)

1. Plućna arterijska hipertenzija

1.1. Idiopatska

1.2. Nasljedna

1.2.1. BMPR2

1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3. Nepoznata uzroka

1.3. Inducirana lijekovima ili toksinima

1.4. Udružena s:

1.4.1. Bolestima vezivnog tkiva

- 1.4.2. HIV infekcijom
- 1.4.3 Portalnom hipertenzijom
- 1.4.4. Prirođenom srčanom greškom
- 1.4.5. Shistosomijazom

1* Plućna venookluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza

1** Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi (PPHN)

2. Plućna hipertenzija zbog bolesti lijevoga srca

- 2.1. Sistolička disfunkcija lijevog srca
- 2.2. Dijastolička disfunkcija lijevog srca
- 2.3. Bolesti srčanih zalistaka
- 2.4. Prirodene/stečene grješke s poremećajem utoka/izlaznog trakta lijevog ventrikula i primarne kardiomiopatije

3. Plućna hipertenzija zbog bolesti pluća i/ili hipoksija

- 3.1. KOPB
- 3.2. Intersticijske bolesti pluća
- 3.3. Ostale plućne bolesti mješovitog restriktivnog i opstruktivnog karaktera
- 3.4. Poremećaji disanja u snu
- 3.5. Poremećaji zbog hipoventilacije alveola
- 3.6. Kronična izloženost visinama
- 3.7. Razvojni poremećaji pluća

4. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH)

5. Plućna hipertenzija nejasnih multifaktorskih mehanizama

- 5.1. Hematološki poremećaji: kronična hemolitička anemija, mijeloproliferativni poremećaji, splenektomija
- 5.2. Sustavni poremećaji: sarkoidoza, plućna histiocitoza, limfoangioleiomiomatoza
- 5.3. Metabolički poremećaji: bolesti pohrane glikogena, Gaucherova bolest, poremećaji štitnjače
- 5.4. Ostali: opstrukcije tumorom, fibrozirajući medijastinitis, kronično bubrežno zatajenje, segmentalna plućna hipertenzija

6.1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Plućna arterijska hipertenzija definirana je kao povišeni tlak u plućnoj arteriji koji iznosi > 25 mmHg u mirovanju ili > 30 mmHg u naporu. Histološki je izgled plućnog tkiva sličan u svim stanjima koja obuhvaća PAH: prevladava intimalna fibroza, zadebljanje medije kao i okluzije arteriola tepleksiformne lezije (10).

6.1.1. Idiopatska plućna arterijska hipertenzija (IPAH)

Idiopatska plućna arterijska hipertenzija rijetka je bolest nepoznate etiologije, karakterizirana progresivnom obliteracijom plućne vaskulature koja vodi zatajenju desnog srca i na kraju smrti, ukoliko se pravovremeno ne tretira. Incidencija i prevalencija su 0,7 i 0,4 na milijun djece. Ta bolest dijagnosticira se isključivanjem preostalih mogućih uzroka plućne hipertenzije. U zadnja dva desetljeća ostvaren je veliki napredak u dijagnostici i terapiji plućne hipertenzije, što ovim pacijentima omogućava bolje preživljenje i olakšanje kliničkih simptoma (1, 11). Važna je genetska komponenta, a u nekih bolesnika može se dokazati i imunosni poremećaj (4).

6.1.2. Nasljedna plućna arterijska hipertenzija (HPAH)

Obiteljski slučajevi plućne arterijske hipertenzije odavno su prepoznati i obično se nasljeđuju autosomno dominantno. U najnovijoj klasifikaciji obiteljski PAH zamijenjen je terminom nasljedna plućna arterijska hipertenzija (HPAH) kako bi se barem djelomično ukazalo na činjenicu da 10 – 40 % slučajeva koji su prethodno klasificirani kao IPAH sadrže mutaciju u *BMPR2* genu (*bone morphogenetic protein receptor* tip 2) te, kao posljedica navedenog, postoji nasljedni rizik za ostale članove obitelji. U rijetkim slučajevima uzrok HPAH-a mogu biti mutacije u *ALK1* (*activin-like kinase-type*) i *ENG* genu (endoglin) koje uzrokuju nasljedne hemoragične teleangiiektazije. HPAH koja nastaje kao posljedica mutacije u *BMPR2* genu karakteriziran je početkom u ranijoj dobi

i nešto težim hemodinamičkim poremećajima u vrijeme postavljanja dijagnoze. Pacijenti s HPAH-om imali su veće vrijednosti srednjeg plućnog arterijskog tlaka, niži srčani indeks i veći plućni vaskularni otpor nego pacijenti s IPAH-om, ali jednako preživljenje. Djeca i odrasli s PAH-om i BMPR2 mutacijom lošije reagiraju na akutno testiranje vazodilatatorima i manje su šanse da će imati koristi od terapije blokatorima kalcijских kanala. Simptomatski pacijenti s ALK1 mutacijom imaju raniji početak i bržu progresiju bolesti od pacijenata s BMPR2 mutacijom, unatoč odgovoru na vazodilatatore u vrijeme dijagnoze (1, 9, 12).

6.1.3. Plućna veno-okluzivna bolest (PVOD) i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza

PVOD rijetka je bolest koja se često u početku krivo dijagnosticira kao IPAH. Godišnja incidencija PVOD-a je 0,1 – 0,2 slučaja na milijun ljudi. Stvarna incidencija vjerojatno je i viša zato što pacijenti često nemaju ispravno postavljenu dijagnozu. Dijagnoza se može postaviti već u neonatalnoj dobi, a bolest se često otkriva kada pacijent ne odgovara na terapiju ili mu se stanje pogoršava uz primjenu ciljane PAH terapije. U 5 – 10 % slučajeva prvotno dijagnosticiranih kao IPAH, zbog sličnih kliničkih simptoma, tek se kasnije otkrije da je riječ o PVOD-u. Sigurna se dijagnoza može postaviti isključivo biopsijom pluća. Patološka je značajka PVOD-a fibrozna intimalna proliferacija predominantno na venama i venulama. Jedina je dugoročna terapija za ovu bolest transplantacija pluća (1, 9, 13).

6.1.4. Perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi (PPHN)

PPHN je bolest koja nastaje u slučaju izostanka prilagodbe prenatalnog krvnog obrasca na postnatalni, odnosno u slučaju zadržavanja velikog vaskularnog otpora u plućima, karakterističnog za fetalnu cirkulaciju, i nakon rođenja.

Mehanizam koji remeti ovaj proces i dalje je nepoznat. PPHN komplicira mnoge kardipulmonalne bolesti i treba ga uzeti u obzir u slučaju pojave neonatalne cijanoze. Povezan je s visokim morbiditetom i mortalitetom, uključujući i značajne neurološke

razvojne probleme, zbog čega treba biti na vrijeme dijagnosticiran i tretiran. Rani mortalitet PPHN-a ostaje 8 – 10 % čak i uz precizno postavljenu dijagnozu i dostupnost terapije plućnim vazodilatatorima. Ova bolest rijetko se pojavljuje obiteljski, a ustanovljena je nekolicina genetskih uzroka. Viša incidencija primjećuje se ako je majka uzimala salicilate ili selektivne inhibitore serotonina u kasnoj trudnoći. Lošiji ishod snažno se povezuje s porodom prije 39. tjedna trudnoće, najvećim dijelom zbog povećane stope neonatalnog respiratornog zatajenja (1, 14).

6.2. Plućna hipertenzija zbog bolesti lijevog srca

Plućna hipertenzija često komplicira bolesti lijeve strane srca, što uključuje miokardijalnu disfunkciju s očuvanom ejeckijskom frakcijom ili bez nje, valvularne srčane bolesti i opstrukcije izvodnog trakta. PH u sklopu bolesti lijevog srca povezan je s povišenim morbiditetom i mortalitetom.

Ova skupina PH-a definirana je kao srednji tlak u plućnoj arteriji > 25 mmHg i tlak punjenja lijevog ventrikula > 15 mmHg.

Ostale hemodinamske varijable koje se koriste za karakteriziranje ove skupine uključuju transpulmonalni gradijent > 12 mmHg i plućni vaskularni otpor > 3 Woodove jedinice. Ovi podatci pomažu u razlikovanju PH-a nastalog zbog volumnog preopterećenja od PH-a nastalog zbog remodeliranja plućne vaskulature. U zadnje vrijeme koristi se i dijastolički gradijent tlaka > 12 mmHg.

Većina PH-ova iz ove grupe nastaje zbog volumnog preopterećenja ili valvularne bolesti i razriješit će se nakon korekcije bolesti lijevog srca, dok će dio pacijenata i dalje imati perzistentni PH s povećanim transpulmonarnim gradijentom ili plućnom vaskularnom rezistencijom, unatoč efektivnoj korekciji greške ili terapiji diureticima (9, 15).

Smatra se da je prvi korak u nastanku PH-a zbog lijevostrane bolesti srca povećanje tlaka punjenja lijevog srca i plućna venska hipertenzija. Čak i kada je sistolička funkcija lijevog ventrikula uredna, dijastolički poremećaji punjenja mogu dovesti do porasta arterijskog plućnog tlaka. Povišeni tlak punjenja lijevog srca također smanjuje popustljivost plućne vaskulature i povećava zaopterećenje desnog ventrikula. Endotelijalna disfunkcija dovodi do plućne arteriolarne vazokonstrikcije (16).

6.3. Plućna hipertenzija zbog bolesti pluća i/ili hipoksije

Treća skupina trenutno je definirana kao srednji tlak u plućnoj arteriji ≥ 25 i plućni okluzivni tlak ≤ 15 mmHg s normalnim ili smanjenim SMV-om koji nastaju sekundarno kao posljedica KOPB-a, intersticijskih plućnih bolesti i/ili drugih plućnih bolesti.

Ova skupina PH-a nastaje kao posljedica povećanog plućnog otpora zbog remodeliranja plućnih krvnih žila u odgovoru na upalu plućnog tkiva i dišnih puteva, fibroznih promjena i/ili hipoksične vazokonstrikcije sa smanjenom izmjenom plinova. Za razliku od intimalne proliferacije u 1. skupini, ovdje dolazi do zadebljanja medije, najvjerojatnije kao rezultat hipoksije. Posljedično dolazi do povećanja plućnog arterijskog tlaka, smanjene mogućnosti vazodilatacije i nemogućnosti uključivanja većeg dijela plućne cirkulacije za izmjenu plinova pri povećanom tjelesnom naporu (9, 17).

6.4. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH)

CTEPH je prekapilarna plućna hipertenzija definirana kao plućni arterijski tlak ≥ 25 mmHg i srednji plućni okluzivni kapilarni tlak ≤ 15 mmHg, uz prisutnost multiplih kroničnih/organiziranih okluzivnih tromba/embola. Smatra se da CTEPH može nastati nakon izoliranih ili ponavljanih tromboembolija.

Patogeneza CTEPH-a kompleksna je i nije još u potpunosti razjašnjena. Najvažniji proces nastanka je izostanak rezolucije akutnog embolusa, koji kasnije dovodi do fibroze i opstrukcije plućnih arterija (18, 19).

6.5. Plućna hipertenzija nejasnog multifaktorskog mehanizma

Ova grupa klasifikacije obuhvaća plućne hipertenzije raznih uzroka, od kojih je većina nejasne patogeneze i potrebna su dodatna istraživanja.

7. Dijagnostika

U vrijeme postavljanja inicijalne dijagnoze plućne hipertenzije treba uzeti anamnezu i napraviti fizikalni pregled u kombinaciji s dijagnostičkim testovima za procjenu patogeneze i klasifikacije te procjenu srčane funkcije. Testovi trebaju uključivati rentgen prsnog koša, EKG, ehokardiogram, CT, kateterizaciju srca s angiografijom i direktnim mjerenjem tlakova i ocjenom reaktivnosti plućnog stabla, laboratorijske pretrage i testove ocjene funkcionalne sposobnosti organizma (kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem i 6MWD test) (1, 20, 21).

7.1. Elektrokardiografija

Devijacija desne osi nakon novorođenačke dobi, znakovi dilatacije desnog atrija, hipertrofija desnog ventrikula te usporeno intraventrikularno provođenje impulsa može upućivati na prisutnost, ali ne i jačinu plućne hipertenzije. Zbog fiziološkog skretanja osi udesno u djece mlađe dobi ovaj parametar nije potpuno pouzdan. Uredan EKG ne isključuje plućnu hipertenziju. U pacijenata s Eisenmengerovim sindromom pojava aritmije upućuje na lošiju prognozu. Preporuke su raditi EKG svakih 3 – 6 mjeseci (22).

7.2. Ehokardiografija

Ehokardiografija neinvazivna je metoda izbora kod inicijalne dijagnoze plućne hipertenzije. Omogućuje procjenu srčane anatomije, dimenzija i funkcije oba ventrikula i povećanog plućnog tlaka. Može ugrubo odrediti centralni venski tlak te procijeniti funkcionalne parametre, kontraktilnost te interakcije desnog i lijevog ventrikula (22).

Ehokardiografija omogućuje uvid u morfološke promjene desnog atrija i ventrikula te se na osnovu trikuspidalne regurgitacije indirektnom metodom može izračunati tlak u plućima (normalno do 2,8 m/sec, blagi PH 2,8 – 3,4 m/sec, srednje teški PH više od 3,4 m/sec) (23).

Kod kongenitalnih srčanih grešaka povećani plućni tlak može biti posljedica povećanog protoka kroz krvne žile pluća, zbog čega je bitno dobro proučiti anatomiju srca i tražiti moguće uzroke. Izvansrčani i unutarsrčani pretoci kao što su ASD, VSD i PDA također se mogu dijagnosticirati ehokardiografijom te procijeniti težina i smjer protoka. Lijevostrane opstruktivne lezije također treba isključiti, uključujući plućnu vensku opstrukciju, *cor triatrium*, mitralnu stenozu, hipoplastični lijevi ventrikul, opstrukciju izlaznog trakta lijeve klijetke i patologiju aortalnog zaliska te koarktaciju aorte (1).

Preporuke su učiniti ehokardiogram svakih 3 – 6 mjeseci, a u slučaju nestabilnih, simptomatskih pacijenata ili promjene terapije i češće (22).

7.3. Kateterizacija srca

Ciljevi izvođenja kateterizacije srca u djece s PH-om mogu biti: potvrda dijagnoze i procjena težine bolesti; isključivanje drugih dijagnoza koje je moguće liječiti; procjena odgovora na plućne vazodilatatore prije početka terapije; procjena odgovora na terapiju ili potreba za promjenom terapije; procjena operabilnosti i mogućnost transplatacije srca ili srca i pluća. Kateterizaciju treba napraviti prije početka terapije, osim u pacijenata koji su nestabilni i zahtijevaju trenutnu terapiju. Tijekom samog postupka posebnu pažnju treba obratiti na praćenje pH vrijednosti i plinova u krvi. Acidoza uzrokovana hiperkapnijom ili hipoperfuzija djeluju kao jaki vazokonstriktori na plućne žile, dok alkalozu djeluje kao vazodilatator. Slično, hipoksija djeluje kao vazokonstriktor, a hiperoksija kao vazodilatator. Iz ovih razloga treba obratiti posebnu pažnju na vrijednosti

plinova u krvi tijekom izvođenja kateterizacije srca kako bi se točno protumačili dobiveni hemodinamski podatci i odgovor na plućne vazodilatatore (1).

7.4. Test za akutnu vazoreaktivnost (AVT)

AVT se izvodi u djece kako bi se procijenio odgovor na plućno specifične vazodilatatore. U djece s IPAH-om i obiteljskim PAH-om koristi se za procjenu dugoročnog odgovora na terapiju blokatorima kalcijevih kanala i prognozu. U djece s kongenitalnim srčanim greškama AVT se koristi za procjenu hoće li se plućna vaskularna rezistencija dovoljno smanjiti za operacijsko ispravljanje greške u graničnim slučajevima. AVT se može izvoditi koristeći iNO, 100 %-tni kisik, PGI₂ analoge intravenski ili udisanjem te primjenom sildenafil. Neka istraživanja pokazuju bolju učinkovitost istodobnog korištenja 100 %-tnog kisika i iNO-a (1).

7.5. Ventilacijsko-perfuzijska (V/Q) scintigrafija

V/Q scintigrafija koristi se za procjenu poremećaja omjera ventilacije i perfuzije koji nastaje kao posljedica opstrukcije dišnog puta ili krvne žile te za dijagnozu plućne embolije. U pacijenata pedijatrijske dobi CT angiografija sve više zamjenjuje V/Q scintigrafiju (1).

7.6. CT i MR

CT može dati važne informacije o patogenezi bolesti. Uz CT visoke rezolucije parenhima pluća izvodi se i CT angiografija. Ove pretrage izvode se kako bi se isključile

intersticijske bolesti pluća, plućna veno-okluzivna bolest (PVOD), kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH) i druge vaskularne lezije. CT angiografija također je indicirana u svakog pacijenta koji se razmatra kao potencijalni kandidat za transplantaciju pluća (1, 22).

MR je zlatni standard za procjenu funkcije desne klijetke, međutim za dugoročno praćenje pacijenata ipak je isplativiji i jednostavniji ehokardiogram. MR se koristi za procjenu veličine, težine i funkcije desnog ventrikula, mjerenje biventrikularnih volumena, plućnog protoka krvi i anatomije srca i pluća (1).

7.7. 6-minutni test hodanja (6MWT) i kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (CPET)

Ponavljani CPET i 6MWT preporučuju se kako bi se procijenila i pratila tolerancija napora, prognoza i nadzor terapije u djece određene dobi. 6MWT može se izvoditi i kod mlađe djece (školska dob) jer je jednostavniji i zahtijeva manje vremena od CPET-a. S druge strane, prednost CPET-a je da daje više podataka o stanju pacijenta, posebno o respiratornim kapacitetima. Treba uzeti u obzir da vrijednosti testova za odrasle ne odgovaraju onima u djece (1, 22).

7.8. Biomarkeri

Iz atriya i ventrikula oslobađaju se BNP i stabilniji međuprodukt NT-proBNP, kao odgovor na volumno preopterećenje i rastezanje. Razine BNP-a obrnuto su proporcionalne prognozi PH-a. Ovi markeri nisu specifični za proces remodeliranja plućnih krvnih žila ili desnog ventrikula, ali njihov porast ukazuje na dilataciju atriya ili zatajenje ventrikula. BNP ima kraći polужivot od NT-proBNP-a, ali manje je ovisan o

bubrežnoj funkciji. Razine BNP-a padaju pri poboljšanju funkcije desnog ventrikula uz primjenu terapije (1).

7.9. Genetsko testiranje

Kliničko genetsko testiranje trenutno je dostupno za procjenu PAH-a vezanu uz BMPR2, ALK1, ENG i druge, rjeđe mutacije. Genetsko testiranje često se razmatra u pedijatrijskih pacijenata kako bi se objasnio nastanak bolesti, identificirali ostali članovi obitelji koji su pod rizikom i savjetovali o riziku za daljnje potomke. Prije genetskog testiranja za PAH svakako treba provesti genetsko savjetovanje kako bi se razjasnila kompleksna pitanja nepotpune penetracije bolesti, daljnjeg nadzora članova obitelji koji su pod rizikom, reproduktivna pitanja, diskriminacija i osjećaji krivnje koji se često susreću kod obitelji s genetskim bolestima i slično. Članovi obitelji kojima je dijagnosticiran HPAH trebaju biti educirani o simptomima plućne hipertenzije te obrađeni u slučaju razvoja novih kardiorespiratornih simptoma (1, 12).

8. Terapija

Budući da je vazokonstrikcija jedna od glavnih komponenata razvoja PAH-a, vazodilatatori često se koriste za smanjenje plućnog arterijskog tlaka, povećanje srčanog izbačaja i kako bi se potencijalno obrnule vaskularne promjene u plućima. Međutim, promjene kao što su upala, vezivna proliferacija i proliferacija stanica nisu uključene u ciljanu terapiju, što može biti uzrok kontinuiranog morbiditeta i mortaliteta ove bolesti. Istraživanja pokazuju da je ciljna terapija PAH-a povećala preživljenje u pacijenata s IPAH-om i HPAH-om, dok su rezultati za pacijente s PAH-om uzrokovanim kongenitalnim srčanim manama manje jasni. Prije početka ciljane terapije PAH-a treba procijeniti odgovor pacijenta na vazodilatatore kateterizacijom srca, isključiti lijevostrane srčane bolesti i anatomske opstrukcije kao posljedicu plućne venske bolesti. Pozitivan odgovor na AVT definiran je hemodinamskim promjenama na primjenu vazodilatatora. Kod pacijenata s IPAH-om i HPAH-om, što je dijete mlađe, veća je šansa za pozitivan odgovor na AVT(1, 20, 21).

Konvencionalna terapija koja se koristi kod pacijenata sa srčanim zatajenjem također se koristi i kod pacijenata sa zatajenjem desnog ventrikula. Diuretike treba uvoditi u terapiju s oprezom jer pacijenti s PAH-om često ovise o predopterećenju kako bi zadržali optimalan srčani izbačaj (1). Prvenstveno treba uvoditi diuretike koji štede kalij, no u slučaju povišenog centralnog venskog tlaka može se uvoditi i furosemid (23). *Digitalis* može biti koristan u pacijenata s desnostranom srčanom disfunkcijom i kliničkim zatajenjem. Antikoagulacijska terapija preporučena je u pacijenata s IPAH-om/HPAH-om, niskim srčanim izbačajem i hiperkoagulabilnim stanjima (1). Pacijentima s HPAH-om treba davati antikoagulacijsku terapiju s održavanjem INR-a 1,5-2,5, a pacijentima koji imaju povišeni rizik za trombozu na 2,5 – 3,5. Pacijenti s CTEPH-om trebaju doživotno biti na antikoagulacijskoj terapiji održavajući INR 2,5 – 3,5 (23, 24).

Blokatori kalcijских kanala

Uporaba blokatora kalcijских kanala za procjenu vazoreaktivnosti ima značajan potencijalan rizik zato što ovi lijekovi mogu uzrokovati smanjenje srčanog izbačaja i pad sistemskog krvnog tlaka. Povišen tlak u desnom atriju i smanjeni srčani izbačaj kontraindikacije su za primjenu ovih lijekova. Akutno ispitivanje blokatora kalcijских kanala treba provesti samo u onih pacijenata koji su već ranije pokazali pozitivnu akutnu vazoreaktivnost na primjenu iNO-a ili intravenskog epoprostenola. Neprimjereno korištenje ovih lijekova u terapiji ima vrlo loš ishod. Djeca s IPAH-om koja nisu bila reaktivna tijekom AVT-a, a primala su CCB u terapiji, imala su stope smrtnosti 45 %, 34 %, 29 % i 29 % nakon 1, 2, 3 i 4 godine. Budući da su negativni inotropni učinci CCB-a izraženiji u djece mlađe od 1 godine, ne preporučuje se njihova primjena u toj dobnoj skupini. Za dugoročnu terapiju preporučuju se nifedipin (2 – 5 mg/kg/d), diltiazem (3 – 5 mg/kg/d) i amlodipin (2 – 5 mg/d). Verapamil je kontraindiciran u pacijenata s PAH-om zbog negativnog inotropnog učinka, minimalnih učinaka na plućnu vazoreaktivnost i sklonosti bradikardiji (1).

Prostaglandinski analozi

Odrasli s IPAH-om i HPAH-om te djeca s kongenitalnim srčanim greškama imaju poremećenu ravnotežu biosinteze tromboksana A_2 i PGI_2 , odnosno sintetiziraju više tromboksana A_2 i imaju izraženiju vazokonstrikciju. Djeca i odrasli s PAH-om pokazuju smanjenu sintezu PGI_2 u plućnoj vaskulaturi. PGI_2 i PGI_2 analozi stimuliraju proizvodnju cAMP-a i vazodilataciju. Danas su zlatni standard za terapiju PAH-a sa zatajenjem desnog ventrikula. Dugotrajna intravenska primjena esoprostenola poboljšava stope preživljenja i kvalitetu života u djece i odraslih. Kombinacija intravenskog esoprostenola s oralnom primjenom bostenana, sildenafilila ili oboje poboljšava stope preživljenja. Početna doza esoprostenola je 2 ng/kg/min i postupno se povećava do pojave nuspojava koje uključuju mučninu, proljev, glavobolje te bolove u čeljusti i kostima. Intravenski epoprostenol mora se primati tijekom 24 sata putem centralnog venskog katetera i održavati na niskoj temperaturi vrećicama s ledom. Ima vrijeme poluživota 2 – 5 minuta, što predstavlja rizik u slučaju prekida primanja lijeka. Komplikacije kao što su sepsa, lokalne infekcije i pomicanje centralnog katetera česte su i mogu biti uzrok životno

ugrožavajuće seapse ili povratne plućne hipertenzije. Neka djeca imaju izvrstan klinički odgovor na terapiju esoprostenolom i gotovo potpunu normalizaciju srednjeg plućnog arterijskog tlaka. U usporedbi s epoprostenolom, treprostinil je kemijski stabilan pri sobnoj temperaturi, ima neutralan pH i duže vrijeme poluživota (vrijeme poluživota eliminacije je 4 sata, vrijeme poluživota distribucije je 40 minuta), što omogućava kontinuiranu supkutanu primjenu. U supkutanoj obliku nelagoda na mjestu primjene uobičajena je i predstavlja ograničenje u ovom putu primjene. Iloprost, također analog PGI₂, odobren je kao inhalacijski agent. Iloprost se primjenjuje atomizatorom 6 – 9 puta na dan po 10 – 15 minuta, što zahtijeva veliku suradnju pacijenata i može biti teško za malu djecu. Prednost inhalacijskog PGI₂ je što može uzrokovati plućnu vazodilataciju s minimalnim učinkom na sustavni krvni tlak (1).

Antagonisti ET receptora

ET-1 djeluje putem 2 subtipa receptora, ET_A i ET_B. ET_A i ET_B receptori na glatkim mišićnim stanicama krvnih žila posreduju vazokonstrikciju, dok receptor ET_B na endotelnim stanicama uzrokuje oslobađanje NO i PGI₂ i posreduje vazodilataciju. ET_A receptori pronađeni su na endotelnim stanicama plućnih arterija i njihova ekspresija povećana je u pacijenata s plućnom hipertenzijom. Nuspojave antagonista ET receptora uključuju povišenje jetrenih transaminaza, teratogene učinke, anemiju, periferne edeme (što može imati negativni inotropni učinak na desni ventrikul), smanjenje učinka oralnih kontraceptiva i učinak na plodnost u muškaraca. Obavezno je dugoročno nadzirati jetrene enzime u pacijenata koji uzimaju bosentan. Pri terapiji ambrisentanom više nije potreban mjesečni nadzor jetrenih enzima. Bosentan, antagonist oba receptora, snizuje plućni arterijski tlak i plućni vaskularni otpor te poboljšava podnošenje napora u odraslih, a rezultati su slični i u djece te ga dobro podnose djeca s IPA-om ili PH-om povezanim s CHD-om. Ambrisentan kao selektivni antagonist ET_A receptora može biti koristan u pacijenata s PAH-om blokirajući vazokonstriktorske učinke ET_A receptora, a zadržavajući vazodilatorske učinke ET_B receptora (1).

PDE inhibitori

Ekspresija i aktivnost PDE5 povećani su u pacijenata s plućnom hipertenzijom. Specifični PDE5 inhibitori, kao što su sildenafil i tadalafil, povećavaju oslobađanje cGMP-a u glatkim mišićnim stanicama i potiču plućnu vazodilataciju i remodeliranje krvnih žila. Sildenafil snizuje srednji plućni arterijski tlak i plućni vaskularni otpor, poboljšava podnošenje napora te se pokazao djelotvornim u perzistentnoj plućnoj hipertenziji novorođenčadi, IPAH-u i PH-u povezanom s CHD-om. Također može biti koristan u prekidu terapije iNO-om, postoperativnoj plućnoj hipertenziji ili hipertenziji vezanoj uz plućne bolesti. Europska agencija za lijekove preporučuje sildenafil u dozama od 20 mg 3 puta dnevno za djecu težu od 20 kg i 10 mg 3 puta dnevno za djecu lakšu od 20 kg (1).

Kombinirana terapija

Kombinirana terapija atraktivna je opcija koja bi u isto vrijeme omogućila istovremeno djelovanje na nekoliko patofizioloških mehanizama uključenih u PAH, što monoterapija ne omogućuje. Međutim, nekoliko je istraživanja provedeno za kombiniranu terapiju i visoke troškove ovakvog liječenja također treba uzeti u obzir. Kombinirana terapija bosentanom, sildenafilom i inhaliranim iloprostom može poboljšati preživljenje i smanjiti potrebu za transplatacijom pluća u odraslih. Još uvijek nije jasno treba li kombiniranu terapiju uvoditi kao početnu terapiju ili kasnije uvoditi dodatne lijekove te treba provesti dodatna istraživanja (1).

Operabilnost

U djece s CHD-om ili plućnom vaskularnom bolesti (PVD-om), određivanje osnovnih hemodinamskih osobitosti i reaktivnosti na vazodilatatore od iznimne je važnosti pri biranju kandidata za operaciju koji će imati uspješan kratkoročni i dugoročni ishod. Jedan je od najbitnijih čimbenika u dugoročnom preživljenju dob u kojoj je operacija izvedena. Djeca kojoj je operacija izvedena prije 9. mjeseca života imala su normalan PAP nakon godine dana, bez obzira na vaskularnu morfologiju ili hemodinamske parametre prije operacije. Međutim, neke bolesti kao što su d-transpozicija aorte i pulmonalne arterije, kompletni atrioventrikularni septalni defekt i trunkus arteriosus sklonije su ranom razvoju

teškog PVD-a. Općenito, preporuke su djecu s CHD-om operirati prije 2. godine života, a u većini se centara operacija izvodi već u prvim mjesecima nakon rođenja. Pacijenti koji su stariji, hipoksični i imaju bidirekcijski pretok, mogu imati koristi od vazodilatacijskih testova za procjenu rizika. Mnogi programi zagovaraju fenestraciju na atrijskoj ili ventrikularnoj razini u pacijenata s visokim plućnim vaskularnim otporom (1). U pacijenata s uznapredovalim PAH-om atrijska septostomija može dovesti do poboljšanja SMV-a. Može biti rizična kod pacijenata sa zatajenjem desne klijetke, no rezultati pokazuju da dolazi do poboljšane oksigenacije i smanjenja simptoma zatajenja srca (23). Noviji kardiokirurški pristup liječenju ireverzibilne plućne hipertenzije podrazumijeva uspostavu aortopulmonalne komunikacije (Potsova op) kao odušak desnom srcu i plućnoj hipertenziji.

9. Zaključak

Plućna hipertenzija kompleksna je bolest koja obuhvaća čitav niz uzroka i patofizioloških mehanizama. Zahvaljujući napretku u dijagnostici moguće je sve ranije prepoznati pacijente, što omogućuje raniju primjenu terapije i bolju prognozu. Također, za velik dio plućnih hipertenzija koje su do sada smatrane idiopatskima, znamo uzrok upravo zahvaljujući ovom napretku. Otkrivanjem genetske podloge u razvoju plućne hipertenzije, genetsko testiranje sve više dobiva na važnosti te je ponekad potrebno uključiti članove obitelji u dijagnostički proces. Prije genetskog testiranja obavezno je provesti genetsko savjetovanje. Od dijagnostičkih metoda poseban naglasak stavlja se na ehokardiografiju kao jeftinu, neinvazivnu i dostupnu metodu za inicijalnu dijagnozu i praćenje pacijenata, dok kateterizacija srca omogućuje potvrdu i procjenu težine bolesti te reaktivnost na vazodilatatore.

Zbog složene etiologije plućne hipertenzije ne postoji jedinstvena terapija koja bi odgovarala svim pacijentima. Adekvatna terapija omogućuje ne samo produljenje života, već i poboljšanje kvalitete života. No, unatoč ostvarenom napretku, u velikom broju slučajev, terapija koju možemo primijeniti još je uvijek simptomatska, a ne etiološka. Neki od lijekova koji su pokazali najbolju učinkovitost uključuju blokatore kalcijских kanala, PGI₂ analoge, antagoniste ET receptora i PDE inhibitore uz potpurnu terapiju. Plućna hipertenzija u djece zahtijeva kontinuirano liječenje i nadzor pacijenata i suradnju medicinskih profesionalaca iz različitih područja.

Danas postoji još puno nepoznanica vezanih uz plućnu hipertenziju, posebno u dječjoj dobi, te je potrebno provesti dodatna istraživanja.

10. Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru doc.dr.sc. Danielu Dilberu na svojoj pomoći i potpori pri pisanju ovoga rada.

Hvala mojim roditeljima i sestri, bakama i djedu, na svojoj pruženoj ljubavi, strpljenju i potpori u najljepšim, a još više u onim najtežim trenucima. Bez njih ne bih bila gdje sam danas.

Posebno hvala mom dečku Luki, koji je uvijek bio tu za mene i pomogao mi i više nego može zamisliti.

Hvala svim mojim prijateljima, koji su uljepšali ove, ponekad teške, studentske dane, a posebno mojoj najboljoj prijateljici Gabrieli, koja je uvijek imala razumijevanja i strpljenja za mene i bez koje ovaj rad ne bi bio čitljiv.

11. Literatura

1. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, i sur. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132(21):2037–99.
2. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation*. 2012;125(1):113–22.
3. Malčić I, i sur. *Pedijtrijska kardiologija odabrana poglavlja*, 2. dio. Zagreb: Medicinska naklada 2003. Str. 163.–174.
4. Mardešić D, i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2003. Str. 305.–336.; 761.
5. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(20):2551–69.
6. Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 463.–465.
7. Tuder RM, Archer SL, Dorfmüller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, i sur. Relevant Issues in the Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 0):D4-12.
8. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, i sur. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
9. Montani D, Gunther S, Dorfmüller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, i sur. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:97.
10. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(16):1655-65.
11. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, i sur. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
12. Austin ED, Loyd JE. The Genetics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation research*. 2014;115(1):189-202.

13. Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, Girerd B, Jais X, Savale L, i sur. Pulmonary veno-occlusive disease. 2016;47(5):1518-34.
14. Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2013;112(4):177-84.
15. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2016;37(12):942-54.
16. Barnett CF, Selby VN. Overview of WHO Group 2 Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. Advances in Pulmonary Hypertension. 2015.;14(2):70-78.
17. Nathan SD, Hassoun PM. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia. Clinics in chest medicine. 2013;34(4):695-705.
18. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, i sur. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol. 2011;154 Suppl 1:S54-60.
19. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Heart. 2007;93(9):1152-8.
20. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo T-P, Beerbaum P, Bonnet D, i sur. Executive summary. 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;102(Suppl 2):ii86.
21. Kula S, Pektaş A. A review of pediatric pulmonary hypertension with new guidelines. Turkish journal of medical sciences. 2017;47(2):375-80.
22. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive 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;102 Suppl 2:ii1-13.
23. Malčić I. Dijagnostika i terapija plućne hipertenzije. Simpozij sekundarna prevencija u pedijatriji; Slavonski brod, 27.veljače. - 1.ožujka; 2009. Str. 23.–33.

24. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, i sur. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.

12. Životopis

Rođena sam 15. veljače 1993. godine u Osijek, gdje sam završila osnovnu i srednju školu, Isusovačku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Osijeku.

Od 2011. godine redovna sam studentica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom fakulteta bila sam aktivni član Studentske pedijatrijske sekcije i studentske organizacije CroMSIC i u više navrata volontirala sam u sklopu projekta *Bolnica za medvjediće* koji organizira udruga EMSA. Također sam položila BLS i ALS tečajeve oživljavanja. Aktivno se služim engleskim jezikom.