



Restriksijska kardiomiopatija i presadba srca u djeteta Diferencijalna dijagnoza venookluzivne plućne hipertenzije kao izazov u dijagnostici i liječenju djeteta s restriksijskom kardimiopatijom

Restrictive cardiomyopathy and paediatric heart transplantation

Differential diagnosis of veno-occlusive pulmonary hypertension
as a challenge in diagnosing and treatment of a child with restrictive cardiomyopathy

Ivan Malčić¹ , Jasna Stoić Brezak⁴, Dražen Belina², Dalibor Šarić¹, Dražen Jelašić³, Željko Čolak⁵, Sanja Konosić⁵, Višnja Ivančan⁵

¹ Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinika za kardijalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³ Klinički zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁴ Povjerenstvo za transplantacijsku medicinu KBC-a, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁵ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivnu medicinu i terapiju boli, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

RESTRIKCIJSKA KARDIOMIOPATIJA – dijagnoza, komplikacije, kirurgija;
PLUĆNA HIPERTENZIJA – etiologija, farmakoterapija, patofiziologija; TRANSPLANTACIJA SRCA;
POSUJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – liječenje;
MEDICINA UTEMELJENA NA DOKAZIMA

SAŽETAK. Prikazujemo tijek bolesti kod djeteta s teškim oblikom restriksijske kardiomiopatije (RKM) uslijed koje se razvila posljedična venookluzivna plućna arterijska hipertenzija (PAH) s kardiopulmonalnom insuficijencijom uz NYHA II–III. Zbog graničnih kriterija za transplantaciju srca (TS) bilo je teško naći opravdanje za taj postupak, premda je to bio jedini način da se djetetu spasi život. Prikaz može poslužiti i kao dokaz kako se teške odluke moraju donositi uz zajedničke preporuke tima stručnjaka uz uvažavanje stupnja dokazivosti (engl. *common of recommendation on the level of evidence*, COR/LOE). Dječak je godinu dana prije prijma opserviran zbog hepatomegalije. Zbog izrazite dilatacije desne pretkljetke, ali uz smanjeni kavitet i zadebljanje stijenki desne kljetke, u dobi od jedanaest godina prepoznat je uzrok kliničkih simptoma u nalazu RKM-a s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve kljetke (engl. *left ventricle with preserved ejection fraction*, LvpEF). Zbog dokaza da je posrijedi sekundarni razvoj venookluzivne PAH, prije odluke o TS trebalo je diferencijalno-dijagnostički razlučiti izoliranu (pasivnu) (lpcPH/LvpEF) od reaktivne (kombinirane) (CpcPH/LvpEF) PAH, uvažavajući najnovije kriterije 6WSPH (6. *World Symposium on pulmonary hypertension*). Obradom smo utvrdili reaktivnu venookluzivnu plućnu hipertenziju ($PVR \geq 3iWJ$) / = *Combined precapillary PH with LvpreservedEF*), a to bi trebalo značiti da ima kontraindikaciju za TS. Taj stav vrijedi samo ako se zanemari rasprava o moguće reverzibilnim promjenama u malim plućnim krvnim žilama (PAS, engl. *pulmonary artery small* – prijašnji naziv arteriole). Svjesni činjenice da je TS rizična, ali i vjerojatnosti da su promjene uzrokovane Kitajewljevim fenomenom reverzibilne², odlučili smo se na TS. Pripremili smo se za otežan postoperacijski tijek bolesti koji predviđa ozbiljnu postoperacijsku krizu, a koja se može premostiti adekvatnim mjerama zbrinjavanja (strogi nadzor Frank-Starlingova zakona)³ uz adekvatnu aparaturnu i medikamentoznu potporu. Imali smo opsežnu i temeljitu raspravu s povjerenstvom Eurotransplanta naše ustanove i naši su argumenti prihvaćeni. Nakon uspješno izvedene TS, uz predviđeni otežani i produljeni postoperacijski tijek, dječak je otpušten na kućnu njegu i danas se ne razlikuje bitno od svojih 23-godišnjih vršnjaka.

Descriptors

CARDIOMYOPATHY, RESTRICTIVE – complications, diagnosis, surgery; HYPERTENSION, PULMONARY – drug therapy, etiology, physiopathology; HEART FAILURE – physiopathology, therapy; HEART TRANSPLANTATION; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – therapy; EVIDENCE-BASED MEDICINE

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-1060-0988>
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 24. veljače 2025.,
prihvaćeno 24. lipnja 2025.

SUMMARY. We present the course of the disease in a child with severe restrictive cardiomyopathy (RCM) that resulted in the development of veno-occlusive pulmonary arterial hypertension (PAH) with cardiopulmonary insufficiency with NYHA II–III. Due to the cut-off criteria for heart transplantation (HT), it was difficult to find justification for this procedure, although it was the only way to save the child's life. The report can also serve as an evidence that difficult decisions must be made with the joint recommendations of a team of experts taking into account the level of evidence (COR/LOE). The boy was observed for hepatomegaly one year before admission. Due to marked dilatation of the right atrium, but with a reduced cavity and thickening of the right ventricular walls, at the age of 11 the cause of the clinical symptoms was recognized in the finding of RCM with preserved ejection fraction of the left ventricle (LvpEF-left ventricle with preserved ejection fraction). Because of the evidence that it was the secondary development of veno-occlusive PAH, before the decision on HT, it was necessary to differentially diagnose isolated (passive) (lpcPH/LvpEF) from reactive (combined) (CpcPH/LvpEF) PAH, considering the latest 6WSPH criteria (6th World Symposium on pulmonary hypertension (1)). We determined reactive veno-occlusive pulmonary hypertension ($PVR \geq 3iWJ$) /CpcPH/LvpEF = *Combined precapillary PH with LvpreservedEF*), which should mean that there was a contraindication for HT. This attitude is valid only if the discussion about possible reversible changes in small pulmonary blood vessels (PAS, *Pulmonary artery small* – the former name of arteriole) is ignored. Aware of the fact that HT is risky, but also of the probability that changes caused by the Kitajew phenomenon are reversible (2), we decided on HT. We prepared for a difficult postoperative course of the

disease, which predicted a serious postoperative crisis, that can be overcome by appropriate care measures (strict monitoring of the Frank-Starling law) (3) with adequate equipment and medication support. We had an extensive and thorough discussion with the Eurotransplant committee of our institution and our arguments were accepted. After successfully performed HT, with the predicted difficult and prolonged postoperative course, the boy was discharged to home care and today does not differ significantly from his 23-year-old peers.

Ohrabreni izvješćima iz literature koja navode značajno veću učestalost pasivne postkapilarne od reaktivne prekapilarne PAH, kao i brzu regresiju plućne hipertenzije nakon otklanjanja uzroka samopretvaranja PAs^{4,5,6}, odlučili smo se za TS kao jedinu perspektivu za preživljavanje teško oboljelog djeteta. Naši su argumenti uključivali i raspravu o reverzibilnosti PAH-a prije razvoja Eisenmnegova sindroma (ES) („siva zona“ 6-8 iWJ).^{7,8,9} Na TS smo se odlučili neovisno o neusklađenosti kriterija za definiciju PAH-a i vrste PVR-a prema dosadašnjim međunarodnim kriterijima i simpozijima^{10,11,12,13}, uključujući i kriterije 6WSPH¹. Isto tako smo bili svjesni da je bez tekuće biopsije pluća^{14,15} nemoguće razlikovati stanje uzrokovano Kitajewljevom fenomenom² od Euler-Ljiljestrandova fenomena¹⁶.

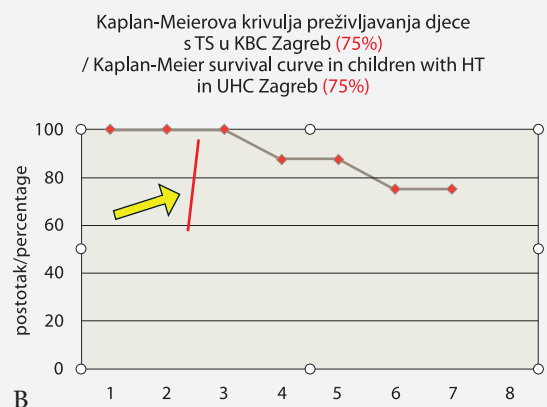
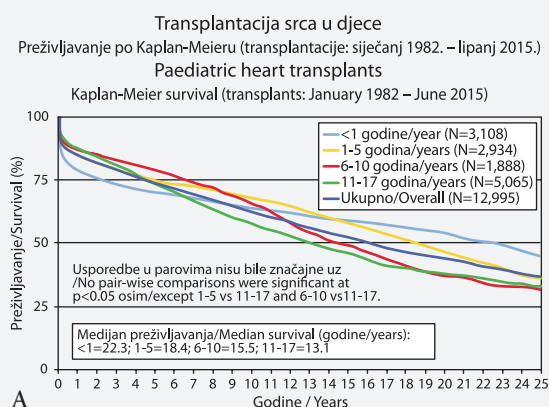
Transplantacija srca prihvaćena je danas kao uspješna terapijska metoda u dojenčadi i djece, ali uz kriterije koje ocjenjuje povjerenstvo Eurotransplanta prema nalazima pedijatrijskih kardiologa. Prva TS u djeteta u svijetu učinjena je 1960. godine s preživljenjem od nekoliko dana.¹⁷ Prema registru *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), godišnje se u svijetu učini oko 10% TS u djece u odnosu prema odrasloj populaciji.¹⁸ Smatra se da danas u svijetu ima stotinjak centara koji mogu učiniti TS u djece.¹⁹ Tako je ortotopna TS postala prihvatljiva metoda prvenstveno za kardiomiopatije, ali i za rijetke prirođene srčane grješke (PSG) i aritmogene kardiomiopatije.²⁰ Indikacija za TS određena je stupnjem srčane insuficijencije uz klasifikaciju prema Rossu²¹; tu ulazi stupanj C srčane insuficijencije (abnormalna morfologija i funkcija srca sa znakovima srčanog zatajenja) i stupanj D srčane insuficijencije (potreba za kontinuiranom primjenom inotropa, mehaničkom ventilacijom i prostaglandinima E₁ (PGE₁) u novorođenčadi)^{19,20,21}. Prema uvriježenim podacima, traži se PVR ispod 6 iWJ, a transpulmonalni gradijent (TPG) niži od 15 mmHg. No, nakon 6. Međunarodnog 6WSPH kongresa o PAH, plućnom hipertenzijom smatra se svako stanje koje ima srednji tlak u plućnoj arteriji (mPA) >20 mmHg, transkapilarni gradijent (PAWP) > 15 mmHg i plućnu vaskularnu rezistenciju (PVR) ≥ 3 iWJ. Kako pacijent nije zadovoljavao kriterije za pasivnu (izoliranu) prekapilarnu PAH (mPA>20 mmHg, PAWP >15 mmHg i PVR < 3iWJ) s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke, nameću se stroži kriteriji uz mogućnost dodatne rasprave i zbog nejasnoća do koje mjere je reaktivna PAH kontraindikacija za TS.^{1,22} Iako se nigdje

izrijekom ne navodi da je stanje koje zadovoljava kriterije za reaktivnu PAH kontraindikacija za TS, iz cijelog se konteksta vidi da je to stanje vjerojatnoga ireverzibilnog pretvaranja malih krvnih žila pluća prema Heaton-Edwardsu (H-E).²³

Kriteriji za transplantaciju srca (TS) kod djece kontroliraju se putem povjerenstva Eurotransplanta na lokalnoj i zajedničkoj razini. Najčešća je indikacija za TS kod djece dilatacijska kardiomiopatija (DKM), a restriksijska kardiomiopatija (RKM) također ima indikaciju ako se nije razvila previsoka PVR po mehanizmu venookluzivne PAH. Upravo zbog činjenice da je najčešći uzrok PAH kod djece bolest lijevog srca, neophodno je slijediti smjernice 6WSPH koje razlikuju kriterije pasivne od reaktivne PAH i raspravljati o njima. Smatra se da reaktivna PAH ima promjene u PAs koje odgovaraju stupnju pretvaranja >3 prema H-E, pa bi po tome TS bila kontraindicirana.²⁴

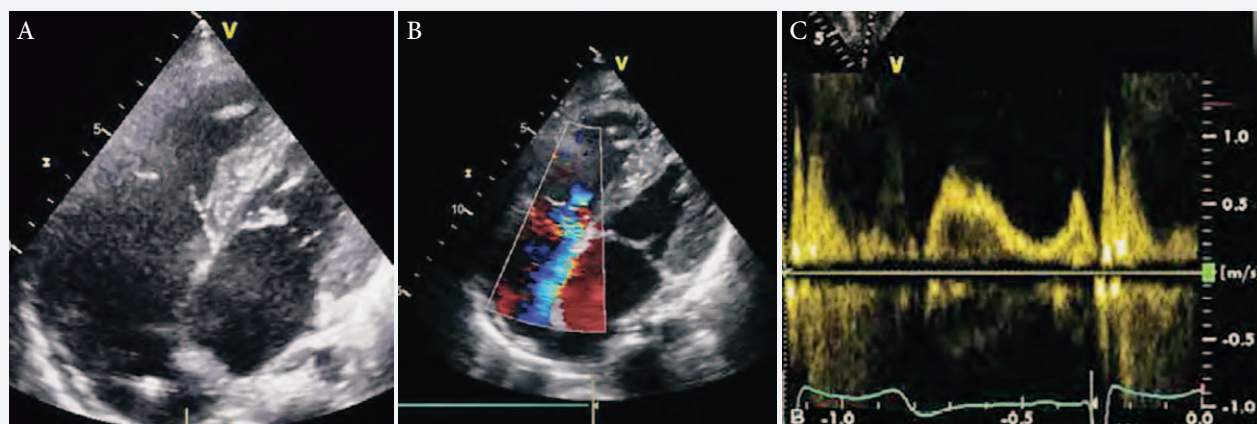
U Hrvatskoj je prva TS u djeteta učinjena 2011. godine zbog teške postmiokarditične dilatacijske kardiomiopatije terminalnog stupnja.²⁵ Od 2011. do 2017. učinjeno je jedanaest transplantacija sa stupnjem preživljavanja prema Kaplan-Meierovoj analizi 75%. Ta se krivulja u osnovi ne razlikuje od prvih rezultata najuglednijih centara u svijetu i pokazuje stupanj preživljavanja 75% nakon sedam godina.^{26,27} (grafikon A i grafikon B)

Najteži posttransplantacijski tijek bolesti imao je pacijent s teškom RKM (vjerojatno postmiokarditičnom), s graničnim vrijednostima PVR-a i TPG-a, odnosno s upitnim kriterijima koji razlikuju pasivnu od reaktivne PAH. Ovdje želimo prikazati ukupni odnos prema pacijentima s RKM-om s obzirom na raspravu o pasivnoj i reaktivnoj venookluzivnoj PAH, uključujući i dvojbe koje se još uvijek ovdje nalaze, neovisno o jasnim kriterijima o PAH kod bolesti lijevog srca, prema 6 WSPH.^{1,5} Osnovna dvojba koja nam se nametnula odnosi se na kriterije za kardiokirurško zatvaranje PSG-a s velikim L-D pretokom (npr. VSD subaortalni-membranozni). Ovdje se dopušta zatvaranje VSD-a sve dok PVR ne uđe u takozvanu „sivu zonu“ koja iznosi 6-8 iWJ jer se smatra da je stupanj pretvaranja PAs u prekapilarnu PAH još reverzibilan (ispod stupnja 3 po H-E kriterijima) kao reakcija na Euler-Ljiljestrandov fenomen (prekapilarno pretvaranje). Vjerovali smo da stupanj pretvaranja PAs nije jače uznapredovao nego kod venookluzivne plućne hipertenzije uslijed Kitajewljevog fenomena (postkapilarno



GRAFIKON 1. A. KAPLAN-MEIEROVA KRIVULJA PREŽIVLJENJA DJECE S TRANSPLANTIRANIM SRCEM U RAZDOBLJU OD 25 GODINA²⁶ I B. KRIVULJA PREŽIVLJAVANJA TRANSPLANTACIJE SRCA U NAŠOJ KLINICI U RAZDOBLJU OD SEDAM GODINA (2011. – 2017.)²⁷

CHART 1. A. KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVE IN CHILDREN WITH HEART TRANSPLANTATION DURING 25 YEARS²⁶ AND B. FROM 2011 TO 2017 (DURING 7 YEARS) IN OUR CLINIC²⁷



SLIKA 1. A. PRIKAZ RESTRIKCIJSKE KARDIOMIOPATIJE ULTRAZVUKOM S VRŠKA SRCA (2D): ZNATNO POVEĆANE PRETKLIJETKE (OSOBITO DESNE) U USPOREDBI SA SMANJENIM KLIJETKAMA. ZADEBLJANJE SEPTUMA I STRAŽNJE STIJENKE. B. KOLORDOPLERSKI PRIKAZ TRIKUSPIDALNE INSUFICIJENCIJE U DJETETA S TEŠKOM RESTRIKCIJSKOM KARDIOMIOPATIJOM LIJEVE KLIJETKE – POSTUPNI RAZVOJ VENOOKLUZIVNE PLUĆNE HIPERTENZIJE. C. DOPLERSKI PRIKAZ MITRALNE VALVULE (PWD) S RKM KARDIOMIOPATIJOM; SLIKA POKAZUJE Približnu PSEUDONORMALIZACIJU OBRASCA MITRALNOG PROTOKA S PATOLOŠKIM E/A ODNOSOM (1:1) UZ IZRAZITO PRODUŽENJE VREMENSKE DECELARACIJE E-VALA.

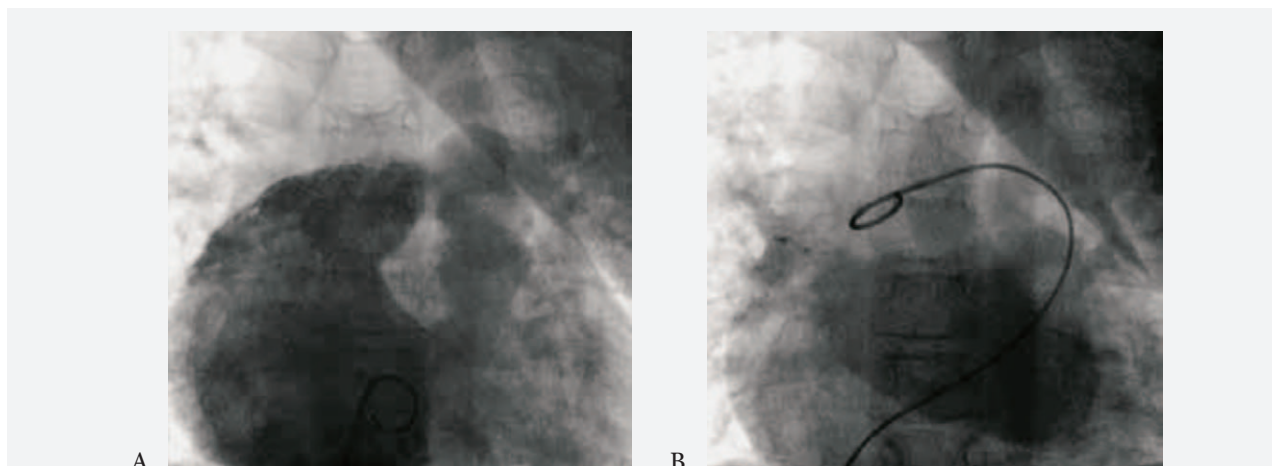
FIGURE 1. A. ULTRASOUND IMAGE OF RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY FROM APICAL VIEW (2D): SIGNIFICANTLY ENLARGED ATRIA (ESPECIALLY THE RIGHT ONE) COMPARED TO REDUCED VENTRICLES WITH THICKENING OF THE SEPTUM AND POSTERIOR WALL. B. COLOR DOPPLER IMAGE OF TRIKUSPID REGURGITATION IN A CHILD WITH SEVERE RESTRICTIVE LEFT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY – GRADUAL DEVELOPMENT OF VENO-OCCLUSIVE PULMONARY HYPERTENSION. C. DOPPLER IMAGE OF THE MITRAL VALVE (PWD) WITH RCM; THE IMAGE SHOWS AN APPROXIMATE PSEUDO-NORMALIZATION OF THE MITRAL FLOW PATTERN WITH A PATHOLOGICAL E/A RATIO (1:1) AND A MARKED PROLONGATION OF THE E-WAVE DECELERATION TIME.

pretvaranje), a koji je dominantan kod bolesnika s RKM-om.^{11,12}

Prikaz bolesnika

Kod dječaka u dobi od jedanaest godina počinje dijagnostička obrada zbog povećane jetre unazad godinu dana. Klinički znaci bolesti očitivali su se ubrzanim zamaranjem, ograničenom sposobnosti opterećenja, povremenom zaduhom (NYHA II-III) i pojačanom sklonošću respiracijskim infekcijama. Ultra-

zvučnim pregledom srca posumnja se na RKM visokog stupnja; značajno proširena oba atrija, osobito desni, u odnosu na smanjen kavitet obaju ventrikula zadebljanih stijenki. Postoji i polivalvularna insuficijencija; mitralna valvula blažeg stupnja, pulmonalna valvula s brzinom regurgitacijskog vala većom od 2,5 m/sec i insuficijencijom trikuspidalne valvule srednje teškog stupnja, s brzinom regurgitacijskog vala 3,5 m/s (slika 1 A, B), te dilatacija donje šuplje vene (VCI) i hepatalnih vena. Tipični doplerski obrazac mi-



SLIKA 2. A. ANGIOGRAFSKI PRIKAZ RESTRIKCIJSKE KARDIOMIOPATIJJE: MALA, RESTRIKTIVNA DESNA KLIJETKA (S VISOKIM END-DIJASTOLIČKIM TLAKOM) U USPOREDBI S IZRAZITOM ŠIROKOM DESNOM PRETKLIJETKOM. B. LIJEVOGRAM KOD RESTRIKCIJSKE KARDIOMIOPATIJJE: PRIKAZUJE SE MNOGO VEĆA LIJEVA PRETKLIJETKA U ODNOSU NA LIJEVU KLIJETKU, ALI I ZNAČAJNO MANJA U ODNOSU NA DESNU PRETKLIJETKU.

FIGURE 2. A. ANGIOGRAPHIC REPRESENTATION OF RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY: SMALL, RESTRICTIVE RIGHT VENTRICLE (WITH HIGH END-DIASTOLIC PRESSURE) COMPARED TO A MARKEDLY WIDE RIGHT ATRIUM. B. LV ANGIOGRAPHY IN RCM: SHOWING A MUCH LARGER LEFT ATRIUM COMPARED TO THE LV, BUT ALSO SIGNIFICANTLY SMALLER COMPARED TO THE RA.

tralne valvule također potvrđuje sumnju na RKM (slika 1 C).

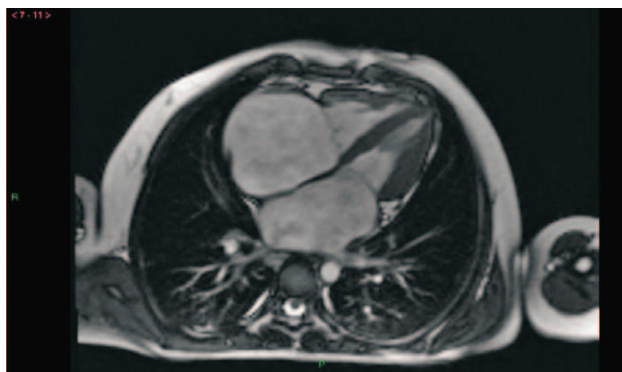
EKG: pretežno sinusni ritam, s frekvencijom 57 – 127/min, s rijetkim SVES-om uz repolarizacijske smetnje lijeve klijetke (denivelacija ST-spojnice, negativni T-valovi i visoki P-valovi).

Kateterizacijom su utvrđeni sljedeći hemodinamski parametri: PAP 77/56 (m 45) mmHg, DV 91/7 – nd 26 mmHg, LV 109/2 – nd 24 mmHg, TPG = 21 mmHg (>15 mmHg), Qp 5,5 l/min, Qs 5,5 l/min, Rs 14,7 iWJ/m², Rp 5,8 iWJ/m²; (Rs:Rp= 2,53/ n.v. = ≈5/). Pritom je transpulmonalni gradijent izračunat između srednjeg tlaka plućne arterije (mPA) i end-dijastoličkoga tlaka LV (LVEDP). Srednja saturacija krvi kisikom na desnoj strani srca (DV, DA, PA VCS,VCI) bila je 75%, a saturacija krvi kisikom u lijevom srcu (LV i aorta) iznosila je 90%. Angiografski nalaz u cijelosti potvrđuje dijagnozu RKM-a (slika 2 A, B).

MR srca: Prikazuje se mali lijevi ventrikul hipertrofične srednje trećine inferione stijenke debljine 1,3 cm. Septum je promjera 0,9 cm s izravnanjem u dijastoli, što govori u prilog restrikciji. Desni ventrikul je također manji, hipokontraktibilne slobodne stijenke u gornjoj trećini apeksa. Lijevi atrij je umjereno dilatiran, desni je značajno dilatiran, poprečnog promjera 7 cm. Također su dilatirane gornja i donja šuplja vena te hepatalne vene. Funkcija lijevog ventrikula MR-om: EDV 59ml, ESV 20ml, SV 39ml, EF 66%. Funkcija desnog ventrikula: EDV 75ml, ESV28ml, SV 47ml, EF 63%. Nalaz pokazuje urednu EF, pa se plućna hipertenzija definira kao PAH/LHDpEF. Iz nalaza je vidljiva očuvana sistolička funkcija obaju ventrikula, ali po-

većanje desne strane srca (osobito proširenje atrija) upućuje na veće predopterećenje od zaopterećenja. Shodno tomu, poremećana je ravnoteža sistoličko-dijastoličkog ekvilibrija, odnosno Frank-Starlingova zakona prema izmjerenim funkcijama DV-a u odnosu na iste u LV-u (slika 3).

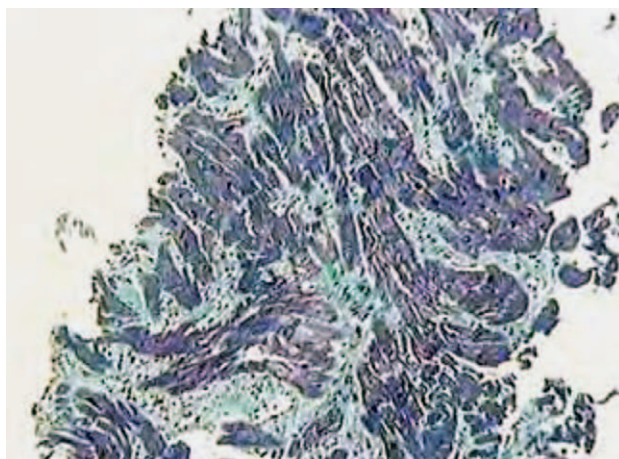
Nalaz biopsije lijeve klijetke (PHD nalaz): U miokardu lijeve klijetke nalazi se 20 – 40% vezivnoga tkiva koje na brojnim mjestima presijeca muskulaturu i stvara otočiće mišićnoga tkiva. U vezivu se na više mjesta nalaze kapilare, manje krvne žile, kao i pojedinačni limfociti. Bojenje kongo crvenilom je negativno – nema elemenata za amiloidozu. Diferencijalno-dijagnostički nalaz odgovara stanju nakon miokarditisa (slika 4). Svi su nalazi upućivali na plućnu hipertenziju, a prema kriterijima 6WSPS¹⁻⁵ postoji temeljita sumnja na razvoj reaktivne PAH¹⁶ uslijed prolongirane venookluzivne PAH. Prema izračunu po Ficku dobili smo vrijednost PVR 5,8 iWJ, što spada u reaktivnu PH (PVR≥3iWJ) (tablica 1). Nametnula se dvojba za i protiv TS koja je bila jedina nada za dijete. Neovisno o spomenutim kriterijima 6WSPH, u razmišljanje smo uključili jasnu spoznaju da se djeca koja pate od PSG-a s L-D pretokom, a koji izaziva prekapilarnu plućnu hipertenziju sa smjerom prema Eisenmenegrovom sindromu (ES), upućuju ipak na operaciju zatvaranja defekta (npr. VSD, PDA, CCAVC) ako PVR nije još u razini takozvane „sive zone“ koja se nalazi od 6-8 iWJ.^{7,8,23} Smatra se da ispod te zone još ne postoji ireverzibilno pretvaranje malih krvnih žila pluća iznad stupnja III (H-E), pa još nema samonapredovanja (engl. *self-perpetuation*).²³ S takvim smo obrazlože-



SLIKA 3. MR SRCA NAKON INTRAVENSKJE PRIMJENE PARAMAGNETSKOGA KONTRASTNOG SREDSTVA (GADOLINIJ); MALI LIJEVI VENTRIKUL HIPETROFIČNE SREDNJE TREĆINE INFERIORNE STIJENKE DEBLJINE 1,3 CM, A BAZALNE I SREDNJE TREĆINE ANTERIORNE I SLOBODNE STIJENKE 1,2 CM. SEPTUM JE PROMJERA 0,9 CM, S IZRAVNANJEM U DIJASTOLI, ŠTO GOVORI U PRIOLOG RESTRIKCIJI. DISKRETNNA HIPOKONTRAKTILNOST PREDNJE STIJENKE U BAZALNOJ TREĆINI I SAMOG APEKSA TE PATOLOŠKA IMBIBICIJA INFERIORNE, INFEROSEPTALNE I INFEROLATERALNE STIJENKE SUBKARDIJALNO DO MEZOKARDIJALNO. DESNI VENTRIKUL JE TAKOĐER MANJI, HIPOKONTRAKTIBILNE SLOBODNE STIJENKE U APIKALNOJ TREĆINI. DILATACIJA OBAJU ATRIJA, OSOBITO DESNOG, S POPREČNIM PROMJEROM 7 CM.

FIGURE 3. MRI OF THE HEART AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF PARA-MAGNETIC CONTRAST AGENT (GADOLINIUM); SMALL LEFT VENTRICLE WITH HYPERTROPHIC MIDDLE THIRD OF THE INFERIOR WALL 1.3 CM THICK, AND BASAL AND MIDDLE THIRDS OF THE ANTERIOR AND FREE WALLS 1.2 CM. THE SEPTUM IS 0.9 CM IN DIAMETER, WITH FLATTENING IN DIASTOLE, WHICH SPEAKS IN FAVOR OF RESTRICTION. DISCRETE HYPOCONTRACTILITY OF THE ANTERIOR WALL IN THE BASAL THIRD AND THE APEX ITSELF AND PATHOLOGICAL IMBIBITION OF THE INFERIOR, INFEROSEPTAL AND INFEROLATERAL WALLS SUB- TO MESOCARDIALLY. THE RIGHT VENTRICLE IS ALSO SMALLER, WITH HYPOCONTRACTILE FREE WALLS IN THE APICAL THIRD. DILATION OF BOTH ATRIA, ESPECIALLY THE RIGHT ONE, WITH A TRANSVERSE DIAMETER OF 7 CM.

njem tražili srce putem Eurotransplanta, s napomenom da smo spremni sve očekivane postoperacijske komplikacije i krize prebroditi, uključujući i aparaturu potporu. Pri tome smo imali na umu činjenicu da su u literaturi objavljeni brojni slučajevi venookluzivne PAH uslijed bolesti lijevog srca (npr. TAPVR) koji su se potpuno oporavili u vrlo kratkom postoperacijskom razdoblju.^{28,29} U jednom je istraživanju nađeno da je kod mitralne insuficijencije sistolički tlak u plućnoj arteriji bio >70 mmHg, a da je mali broj bolesnika (17%) imao po definiciji Cpc-PH.³⁰ Ovi navodi pokazuju da je Ipc-PH češća od CpcPH, odnosno da je pasivni prijenos prisutan, a da se reaktivna prekapilarna plućna hipertenzija kasnije prikazuje u relativno malog broja bolesnika.³¹ To je i u skladu s očekivanjem da i dugotrajni pasivni venookluzivni prijenos nakon otklanjanja uzroka može relativno brzo normalizirati tlak u plućima. To se prije svega odnosi na kasnu ko-



SLIKA 4. HISTOLOŠKI NALAZ MIOKARDA LV KOD RESTRIKCIJSKE (POSTMIOKARDITIČNE?) KARDIOMIOPATIJJE: U BIOPTATU SE NALAZE ŠIROKI TRAJCI VEZIVA KOJI JASNO PRESIJECAJU MIŠIĆNA VLAKNA I MJESTIMICE IH RAZMIČU. VEZIVNOG TKIVA IMA PROSJEČNO 20 – 40 % (MALLORY, POVEĆANJE 100 PUTA).

FIGURE 4. HISTOLOGICAL FINDINGS OF THE LV MYOCARDIUM IN RESTRICTIVE (POST-MYOCARDITIS?) CARDIOMYOPATHY: THE BIOPSY SHOWS BROAD BANDS OF CONNECTIVE TISSUE THAT CLEARLY INTERSECT THE MUSCLE FIBERS AND IN PLACES SEPARATE THEM. THE CONNECTIVE TISSUE CONTENT IS ON AVERAGE 20–40% (MALLORY, MAGNIFICATION 100 TIMES).

rekciju TAPVR-a i prema vlastitim iskustvima.²⁹ Nema sumnje da se takav ishod očekuje i kod dugotrajne RKM koju je imao naš pacijent. K tome, također prema vlastitom iskustvu, promjene u PAs nisu uvijek iste u cijelih pluća.³² Smatrali smo također da je razvoj prekapilarne PAH kod L-D pretoka zasnovan na Euler-Ljiljestrandovom fenomenu sigurno „pogubniji“ za razvoj ES-a nego venookluzivna PAH zasnovana na Kitajewljevom fenomenu. Osnovno nam je pitanje bilo kako samo kriterij $PVR \geq 3 \text{ iWJ}$ može biti dostatan za sumnju na ireverzibilne promjene u prekapilarnom sustavu, a ista je vrijednost daleko od „sive zone“ koja se očituje kao vrijednost 6-8 iWJ kod PSG s L-D pretokom.^{7,8,22,23} Poznato je također da kod venookluzivne PAH tlak u plućima dugo vremena raste zbog perikapilarnog edema³³, a ne zbog intrakapilarnog pretvaranja. Dvojbu za/protiv potkrijepili smo i slijedećim razmišljanjem: prema definiciji 6WSPH kriteriji za TS nisu zadovoljeni zbog previsokog ishoda računa $PVR (5,8 = \geq 3 \text{ iWJ})$. No, uzmemo li iskustvo u djece s dugotrajnim L-D pretokom s posljedičnim povišenjem tlaka u plućima, prema operacijskom protokolu, siva zona za operaciju je vrijednost $PVR 6-8 \text{ iWJ}$, što je 0,5 – 0,66:1 (uz uvjet da Eisemengerov sindrom definiramo kao kvocijent $PVR : SVR = 1:1$ ili > 1).^{7,13,15} Po toj logici odnos $PVR : SVR$ kod našeg pacijenta s RKM je 0,39:1. Prema opisanim vrijednostima PVR kod djeteta s RKM-om bio je daleko ispod vrijednosti koje se spominju kao stanje s uznapredovalom proliferacijom kod PSG-a s L-D pretokom sa stupnjem pretvaranja

TABLICA 1. HEMODINAMSKJE VRIJEDNOSTI NA OSNOVI KATETERIZACIJE I MR-A SRCA

TABLE 1. HEMODYNAMIC VALUES ACCORDING TO CATHETERIZATION AND CARDIAC MRI

1. Kateterizacija / Catheterization
A. Tlakovi / Pressures: PAP 75/56 (m = 45) mmHg DV 91/7 (nd = 26 mmHg) TPG 21 mmHg (>15 mmHg)
B. Fickov princip / Ficks's principle: Qp 5,5 l/min, Qs 5,5 l/min. Rs 14,7 iWJ, Rp 5,8 iWJ; Rs:Rp = 2,53 (n.v. ≈ 5)
2. MR srca (poremećaj ravnoteže FSz-a) / Cardiac MRI (FSz imbalance)
A. lijevo / left EDV 59 ml, ESV 20 ml, SV 39 ml, EF 66%
B. desno / right: EDV 75 ml, EDS 28 ml, SV 47 ml, EF 63%

Legenda: PAP – tlak u plućnoj arteriji / pulmonary artery pressure, DV(RV) – desna klijetka / right ventricle, TPG – transpulmonalni gradijent / transpulmonary gradient, RQp – pulmonalni protok / pulmonary flow (quantity), Qs – sistemski optok / systemic flow, Rs:Rp – odnos sistemske(s) i pulmonalne rezistencije (R) / relation between systemic and pulmonary resistance, iWJ – Woodove jedinice (J) indeksirane (i) na površinu tijela / iWU-units, MR – magnetska rezonancija / magnetic resonance imaging, EDV – end-dijastolički volumen / end-diastolic volume, ESV – end-sistolički volumen / end-systolic volume, SV – udarni volumen / stroke volume, EF – ejekcijska frakcija / ejection fraction

> od III (HE). Na osnovi ovog razmišljanja odlučili smo se za TS.

Transplantacija srca učinjena je 3. kolovoza 2014. biatrijskom tehnikom po Shumwayu³⁴; nativno srce se ekscidira počevši od aorte, a sačuva se stražnja stijenka desne i lijeve pretklijetke uz jasnu vizualizaciju pulmonalnih vena. Potom se prereže plućna arterija i srce se izvadi iz prsišta. Slijedi anastomoza lijevog i desnog atrija nativnog i donorskog srca, a potom slijedi anastomoza aorte i plućne arterije. Postiže se spontana uspostava sinusnog ritma, uz ishemiju srca 118 minuta. Svjesni graničnih vrijednosti prema preporučenim kriterijima, najprije je uvedena snažna inotropna potpora milrinonom i izoprotenerolom (simpatomimetik).

Prve komplikacije počele su odmah po premještanju u JIL. Ultrazvukom se dijagnosticira PAH na osnovi regurgitacijske brzine nad pulmonalnim ušćem i masivne insuficijencije nad trikuspidalnim ušćem s brzinom 4,5m/sec, uz patološku dilataciju donje šuplje vene i hepatalnih vena. Nalaz je upozoravao na teški disbalans u ravnoteži Frank-Starlingova zakona (F-Sz) (visoko predopterećenje i visoko zaopterećenje uzrokovano visokom dozom inotropnih lijekova (izoprotenerol – dobutrex), osobito u kombinaciji s milrinonom. Konsekutivno je značajno smanjen srčani izbačaj pa se srčana insuficijencija brzo razvija. Hitnim uklanjanjem periferne vazokonstrikcije (zbog izdašne inotropne potpore dobutaminom) uključuju se vazodilatacijska terapija Na-nitroprusidom i hidralazinom intravenski. Uključivanjem vazodilatacijskih lijekova registrira se postupan pad tlaka u plućima, a naknad-

nim uključivanjem aparaturne potpore (VA-ECMO) dolazi postupno do daljnjeg pada tlaka u plućima i uravnoteženja FSz-a.

Uz medikamentoznu potporu s perifernim vazodilatatorima i iNO-om postavlja se centralni VA-ECMO sustav potporom od 2900 RPM (engl. *revolutions per minute*) s minutnim volumenom 3,5 lit/min. Po poboljšanju stanja odvaja se od VA-ECMO sustava i postavlja se uređaj za potporu desne klijetke uz oksigenator (PLS Quadrox Maquet) 18 dana nakon TS-a. Tri tjedna po transplantaciji ukida se potpora ovim uređajem i uvodi se V-V ECMO u trajanju od tjedan dana. Ovaj otežani tretman uz mehaničke aparaturne potpore traje ukupno mjesec dana nakon inicijalne transplantacije srca, uz značajnu medikamentoznu modifikaciju. Zbog renalne insuficijencije i hiperkalemije uvodi se hemodijaliza. Postupno se uvodi peroralna ACEi (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima) poput kaptoprila ili enalaprila. Na taj se način smanjuje i učinci renin-angiotenzin – aldosteron sustava (RAAS). Ovi vazodilatacijski lijekovi pojačavaju povoljne učinke natriuretskog peptida (NP) na izlučivanje tekućine i natrija. Zbog sinusne bradikardije ugrađuje se elektrostimulator, što još više popravljaju opće stanje djeteta, a nakon nekoliko postupaka hemodijalize normalizira se funkcija bubrega i jetre. Dalje se nastavlja terapija steroidima (prednisonom) i imunosupresivima (tacrolimus) radi zaustavljanja odbacivanja. Mjesec dana po transplantaciji učini se rana biopsija miokarda i nalazi se stupanj IR(IA), a tri mjeseca po transplantaciji stupanj 1R. Svi drugi nalazi biopsije miokarda u razmacima od tri mjeseca, šest mjeseci i pet puta u razmacima od godinu dana normalni su i nema histoloških nalaza za odbacivanje presađenog srca. Pacijent se nalazi u Kaplan-Meierovoj krivulji djece transplantirane u KBC-u Zagreb tijekom sedam godina.²⁷

Dijete se postupno oporavlja uz normalan mentalni status, a tlak u plućima se smanjuje postupno do normalnih vrijednosti već dva mjeseca po transplantaciji srca prema nalazu ultrazvukom; minimalna trikuspidalna insuficijencija, fiziološka insuficijencija pulmonalne valvule i jednodimenzijski prikaz gibanja pulmonalne valvule govore protiv plućne hipertenzije, kaviteta desne klijetke značajno je smanjen u odnosu na lijevu klijetku. Zbog steroida razvija se Cushingov sindrom s posljedičnom iatrogenom arterijskom hipertenzijom. Dalje slijedi održavanje stanja prema protokolu. Mladić sada ima 23 godine, završio je studij i radi, a u osnovi se ne razlikuje od svojih vršnjaka.

Rasprava

PAH uzrovana L-D pretokom u odnosu na PAH uzrokovanu bolestima lijevog srca. Nije tajna da je većina pedijatrijskih kardiologa usmjerena na rješavanje

PAH-a uzrokovanog promjenama u PAs uslijed prekapilarne hipertenzije u stanjima koja su posljedica teških PSG-a s povećanim protokom kroz pluća uslijed L-D pretoka. Ipak, sve više prevladava stav da su bolesti lijevog srca najčešći uzrok PAH-a, neovisno o tome imaju li smanjenu, srednje dobru ili normalnu EF.^{5,35} Etiološki PAH/LHD pripada primarnim kardiomiopatijama, postmiokarditičnoj evoluciji i valvularnim bolestima (najčešće aortalna stenoza i mitralna insuficijencija). Pravodobno prepoznavanje PAH/LHD-a važno je zbog činjenice da su te bolesti vezane uz povećani morbiditet i mortalitet, premda terapijska strategija još nije etablirana na globalnoj razini. Iako se u literaturi redovito opisuju stanja PAH/LHD u odraslih, sve LHD nalaze se i u djece.^{6,36,37} Ovdje će se raspravljati o prevalenciji, patogenezi, evaluaciji (dijagnostici), prognozi i liječenju PAH-LHD-a. U domaćoj literaturi objavili smo populacijske i kliničke epidemiološke studije o kardiomiopatijama u djece u velikim vremenskim razdobljima i u svima se nalazi RKM.³⁸

Definicija i klasifikacija: Najnovija definicija PAH/LHD postavlja se na osnovi 6WSPHa o PAH-u.¹ Ova definicija navodi da je PAH prisutna ako je srednji tlak u plućnoj arteriji (mPAP) u mirovanju viši od 20 mmHg (PAH = mPAP > 20 mmHg). Definicija je različita od prethodnih svjetskih simpozija o PAH-u³⁶, prema kojima je PAH stanje mPAP > 25 mmHg, a mPAP 21–24 mmHg smatra se graničnom (engl. *borderline*) ili subkliničkom PAH. Iako postoje bitne razlike u patofiziologiji PAH-a prema pet etioloških skupina, danas kod svih vrijedi definicija *PAH = mPAP > 20 mmHg*. Ovdje se raspravlja o PH-LHD-u koja pripada drugoj skupini^{1,5,23}, a definira se na osnovi dviju podskupina: izolirana postkapilara PH (Ipc-PH) označava pasivni prijenos povišenih tlakova zbog bolesti lijevog srca na pulmonalnu cirkulaciju (u prijašnjoj klasifikaciji to se nazivalo pasivnim oblikom postkapilarne plućne hipertenzije) i kombinirana postkapilara i prekapilara PH (Cpc-PH) pri kojoj uz pasivan prijenos povišenih tlakova zbog LHD-a postoji i dodatno povišenje tlaka (mPAP > 20 mmHg) uzrokovano reakcijom pulmonalne prekapilarne vaskulature. To je progresija IpcPH/LHD u CpcPH/LHD.

Male krvne žile pluća nazivaju se arteriole prema tradicionalnom nazivlju ili PAs (engl. *pulmonary arteries small*), a neki ih nazivaju i distalne plućne arterije (engl. *distal pulmonary arteries*) prema terminima iz najsuremenije literature.³⁹ I u prijašnjoj terminologiji (Dana Point)³⁶ ovakva se PH nazivala i reaktivnim oblikom postkapilarne PAH. Ova su razjašnjenja bila nužna da bi se izjednačila terminologija iz globalnih dogovora. Na osnovi ehokardiografskih serija smatra se da čak 70% PAH-a pripada PAH-LHD-u.⁴⁰ Neka su istraživanja pokazala da postoji 47% PAH uz smanjenu EF i akutnu srčanu insuficijenciju i 69% srčane insuficijencije s urednom ejekcijskom frakcijom. Sva ova

istraživanja pokazuju mPAP > 20 mmHg, PVR ≥ 3 iWJ i transpulmonalni gradijent (TPG > 12 mmHg). Kriteriji su u skladu sa smjernicama 6.WSPH.^{1,2,9–12} Prema dosadašnjim rezultatima istraživanja Cpc-PH-a, samo mali broj bolesnika s valvularnim bolestima lijevog srca (mitralna i/ili aortalna stenoza) imaju kriterije za reaktivnu PAH-LHD te usprkos visokom postotku mPAP > 25 mmHg imaju u malom postotku TPG > 15 mmHg. U jednom je istraživanju nađeno da je kod mitralne insuficijencije sistolički tlak u plućnoj arteriji bio > 70 mmHg, a da je mali broj bolesnika (17%) imao po definiciji Cpc-PH. Ovi navodi pokazuju da je Ipc-PH češća od CpcPH, odnosno da je pasivni prijenos prisutan, a da se reaktivna prekapilara plućna hipertenzija kasnije prikazuje u relativno malog broja bolesnika. To je i u skladu s očekivanjem da i dugotrajni pasivni venookluzivni prijenos nakon otklanjanja uzroka može relativno brzo normalizirati tlak u plućima. To se prije svega odnosi na kasnu korekciju TAPVR-a^{28,31,41,42} i kriterije za transplantaciju srca kod RKM-a^{43,44,45}.

Kod našeg bolesnika jamačno se razvila plućna hipertenzija venookluzivnog tipa koja po najsuremenijim kriterijima spada u reaktivni oblik, što potvrđuju i pojedinosti iz računa po Ficku, uključujući i indeksirani izračun PVR-a prema BSA (iWJ), što je jednostavan i „argumentirani“ pokazatelj da postoje kontraindikacije za TS (tablica 1). No, ako se vratimo na temeljna razmatranja o pretvaranju (engl. *remodeling*) malih plućnih krvnih žila koja su tijekom minulog razdoblja uvijek bila vezana uz razvoj ES-a kod PSG-a s velikim L-D pretokom, nezaobilazno se dolazi do dopuštene granice (6iWJ), a ponekad i uključivanja pacijenata u sivu zonu (6–8 iWJ), ovisno o COR/LOE raspravi.

Patogeneza. Diferencijalna dijagnoza izolirane i reaktivne postkapilarne PH zasniva se na anamnezi i tijeku bolesti. Pacijenti s Cpc-PH oblikom mogu progredirati u kliničkome spektru od izolirane insuficijencije LV-a s normalnom funkcijom DV-a, pa sve do sindroma insuficijencije DV-a s jugularnom venskom distenzijom, ascitesom, perifernim edemima i ehokardiografskim nalazom koji uključuje desnoventrikularnu disfunkciju, interventrikularno septumsko „lepršanje“ (engl. *flatering*) uz trikuspidalnu regurgitaciju visokog stupnja.^{19,21,22,23} Javlja se zaduha pri minimalnim naporima, anoreksija i brz gubitak tjelesne težine (kaheksija). Pacijenti k tomu osjećaju i substernalnu bol i pritisak kao rezultat desnoventrikularne subendokardijalne ishemije. Fizikalnim se pregledom nalazi nagašen II. ton, uz donji lijevi rub sternuma sistolički šum trikuspidalne insuficijencije, a potom hepatomegalija, ascites i edemi. Prema prethodno opisanim kliničkim simptomima, naš je pacijent počeo razvijati znakove desnostrane srčane insuficijencije. Inicijalna dijagnoza zahtijeva dobar ultrazvuk srca na osnovi ko-

jega se određuje eventualna potreba za kateterizacijom srca.²³ Nju treba učiniti prema prethodno opisanom razvoju bolesti. To uključuje hemodinamiku desnog atrija, desnog ventrikula, plućne arterije i PCWP-a te CO, kao i mjerenje saturacije miješane venske krvi. Nužno je mjerenje PCWP-a²³ kao i mjerenje end-dijastoličkoga tlaka LV-a. Slijedeći ove parametre, mjeri se transpulmonalni gradijent (TPG) i izračunava iPVR, a spomenuti se parametri izjednačuju sa sumnjom, odnosno kriterijima za razvoj PH-a za kriterije PAH-LHD-a, a dobivene je parametre neophodno logično interpretirati.²³

Prema gornjem prikazu te na osnovi učinjene kateterizacije srca i računa po Ficku, zaključili smo da je u našeg pacijenta u tijeku CcpPAH (mPAP >20 mmHg, a PCWP ≥15 mmHg, iPVR ≥3WU). Za daljnji postupak slijedila je rasprava u kojoj smo morali iznositi teoretske pretpostavke koje dopuštaju vjerojatnost dobrog ishoda TS-a u ovog dječaka. Nadamo se da će bliža budućnost razriješiti ove dvojbe, premda će uvijek ostati mjesta za granične vrijednosti, odnosno razmišljanja. Za dublje i točnije rješavanje dvojbi preporučuju se u literaturi provokativni testovi ergometrijom i kontrastnom ehokardiografijom.^{46,47,48,49}

Diferencijalna dijagnoza PAH/LHDpEF može biti posljedica uznapredovale dobi, arterijske hipertenzije, adipoznosti, šećerne bolesti, koronaropatije i *sleep disorders breathing*.²⁸ Iako ehokardiografski nalaz može pokazivati dilataciju lijeve pretkljetke, hipertrofiju LV-a i uznapredovalu dijastoličku disfunkciju, ali bez desnoventrikulske hipertrofije i dilatacije i u odsustvu interventrikularnoga septumskog treperenja (engl. *flattering*), ne može biti riječ o Cpc-PH-LHD-u, već je riječ o HfpEF-u. Dakle, čini se da je vrijednost PAWP-a zlatni standard za jasnu diferencijaciju dvaju stanja PH. Pri tome mogu od pomoći biti i spomenuti provokativni testovi.^{11,23,24,25} Kako je kod našeg pacijenta jasna RKM, to se spomenuti kriteriji gube i postaju nedostatni za odlučivanje u postupku. Stoga smo bili prisiljeni proširiti način razmišljanja kako slijedi; prema definiciji 6WSPH kriteriji za TS nisu zadovoljeni zbog previsokog ishoda izračuna PVR-a (5,8 iWJ). Odnos sistemske i pulmonalne vaskularne rezistencije je 0.39:1. Uzmemo li u obzir odnos prema operacijskom protokolu kod PSG-a s L-D pretokom i porastom PVR-a, siva zona za operaciju je vrijednost 6-8 WJ, što je 0,5 – 0,66:1 (uz uvjet da ES definiramo kao kvocijent PVR : SVR = 1:1 ili > od 1). Moguće je da tvrdnja iz opisanih kriterija prema kojima PVR >od 3 iWJ znači postojanje reaktivne PAH, nije vjerojatno da na osnovu tih kriterija treba odustati od TS-a. Prema opisanim vrijednostima PVR kod djeteta s RKM-om bio je daleko ispod vrijednosti koje se spominju kao stanje s uznapredovalom proliferacijom PAs-a kod PSG-a s L-D pretokom sa stupnjem pretvaranja >3

(HE). Prema većini autora stupanj 3 je većim dijelom reverzibilno stanje, osobito ako se uzme u obzir i spoznaja da različiti dijelovi pluća imaju različiti intenzitet stupanj pretvaranja malih krvnih žila.³² Na osnovi ovog razmišljanja i na osnovi izvješća iz literature o odnosu IpcPH i CcpPH prema kojem je više od 70% bolesnika s bolešću lijeve klijetke imalo izoliran, a ne reaktivan oblik PAH-a, neovisno o njegovoj definiciji prema 6WSPH, odlučili smo se za TS.

Utjecaj medikamentoznog liječenja na smanjenje PVR-a uslijed PAH/LHDpEF ovisi o etiopatogenezi patoloških zbivanja, a kod našeg pacijenta oslanjamo se na spoznaje iz literature¹⁶, posebno za skupinu bolesnika s LvpEF-om. Preoperacijska dekongestija diureticima i druga farmakoterapija smanjuje zastoj tekućine u plućima (plućni edem), pa pasivnim smanjenjem tlaka u prekapilarnim plućnim venama odlažu razvoj reaktivne prekapilarne hipertenzije i u cijelosti poboljšava pulmonalnu vaskularnu funkciju.^{26,29,30} U pacijenata s kombiniranom postkapilarnom i prekapilarnom PAH, uspješno rasterećenje lijevoga srca smanjuje pulsatilni otpor u zaopterećenju desne klijetke, tako da započeti pulmonalni arteriolarni *remodeling* s vremenom može skrenuti u reverziju. Prema jednom istraživanju, u 559 bolesnika s reumatskom stenozom mitralne valvule nakon valvulotomije normaliziran je mPAP za šest mjeseci, a postupno poboljšanje mPAP-a uslijedilo je i u pacijenata s LvrEF-om, pa i u pacijenata s visokom PVR.^{26,29,30}

Sistemske se vazodilatatori danas smatraju izazovnom terapijom za odabrane bolesnike koji imaju indikacije za transplantaciju srca, ne bi li se postigla reverzija PH-a. Rezultati ovog nastojanja zasada su proturječni.³¹ Vazodilatatore ne treba davati pacijentima s niskim sistoličkim arterijskim tlakom (SBP <100 mmHg) ili s teškom aortalnom stenozom, mitralnom stenozom ili dinamičkom opstrukcijom izlaznoga trakta lijeve klijetke zbog opasnosti od hipotenzije, odnosno redukcije zaopterećenja. U idealnim uvjetima, testiranje vazodilatacijskim lijekovima preporučuje se u sljedećem: za pacijente s reaktivnom PAH (PVR ≥3 iWU) ili traspulmonalnim gradijentom (TPG) >15 mmHg, pulmonalnim kapilarnim tlakom (PCWP) >15 mmHg i SBP >100 mmHg daje se intravenski N-nitroprusid 0,25 mcg/kg/min i ponavlja se procjena PAP-a, CO-a i PCWP-a. Postupna normalizacija morfologije PAs s padom PVR-a i PCWP-a, ali bez posljednjeg pada SBP-a (ne manje od 90 mmHg) ostvaruje se u skupini bolesnika s reverzibilnom prekapilarnom PALa. Čini se da je mehanizam razvoja prekapilarne PH, odnosno *remodeling* ovisan o stupnju fibroze, a spomenuti lijekovi relaksiraju glatke stanice prekapilarnih malih krvnih žila i usporuju (ili prekidaju) proces fibrozacije. Time se može razjasniti i reakcija nakon intervencije na zalisticima, pri čemu se u pacijenata s

LVrEF-om ili LVpEF-om postiže redukcija zaopterećenja. U pacijenata s perzistirajućim PAH-om, ako se daje samo nitroprusid, mPAP ostaje aproksimativno >30 mmHg, s očekivanom redukcijom PCWP-a <15 mmHg, a dodaje li se iNO u dozi 20 – 40 ppm uz kontinuirani nitroprusid tijekom 10 minuta, popravljaju se hemodinamski parametri. Tomu valja dodati i testove s antagonistima blokade kalcijevih kanala kod Cpc-PH – reaktori su također potencijalni kandidati za reverziju prekapilarne hipertenzije zbog *remodelinga*.²³ Sve spomenute spoznaje mogu u budućnosti služiti za pripremu bolesnika za TS u vremenu dok se očekuje novo srce. Iskustva s našim bolesnikom svakako mogu poboljšati pripremu za transplantaciju srca u drugih sličnih bolesnika. U liječenju plućne hipertenzije treba se svakako prije transplantacije koristiti lijekovima koji se danas opisuju kao lijekovi za ciljanu terapiju plućne hipertenzije u djece: 1. inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE-5), npr. sildenafil, 2. intravenska primjena prostaciklina (epoprostenol)³², antagonisti endotelinskih receptora (bosentan, macitentan)³³ te solubilni stimulatori guanilat ciklaze (riociguat i verciguat)³⁷. To su nove generacije lijekova koje mogu produljiti život i kvalitetu života djece s PAH-om, ali i pripremiti skupinu bolesnika za sigurniju TS. Naš je bolesnik prije TS-a liječen samo peroralnom terapijom inhibitorima fosfodiesteraze-5 (sildenafil) te diureticima (furosemid i spironolakton), a u pripremi su bili periferni vazodilatatori (natrijev nitroprusid i hidralazin) za intravensku primjenu u slučaju očekivane krize plućne hipertenzije. Prije odluke o transplantaciji treba davati vazodilatatore iz skupine antagonista endotelinskih receptora (ambrisentan-letaris, macitentan-opsumit), čime se postiže smanjenje PCWP-a, mPAP-a i PVR-a, a bez sistemske hipotenzije, tako da se postiže poboljšanje preživljavanja prema transplantaciji srca.^{23,38}

Primjena perifernih vazodilatatora: Milrinon (*Primacor*[®], *Corotrop*[®]) je plućni vazodilatator koji djeluje kao inhibitor fosfodiesteraze-5^{50,51}, a osnovno mu je djelovanje povećanje srčane kontraktilnosti i smanjenje plućne vaskularne rezistencije. No, on ublažava i povišeni arterijski tlak (zaopterećenje), na osnovi čega poboljšava pumpnu funkciju srca (minutni volumen). Na osnovi različitih iskustava i rasprava u literaturi, ulogu milrinona treba odrediti na osnovi postojećeg hemodinamskog stanja kako bi se izbjegli neželjeni, a postigli samo poželjni učinci.^{52,53} S jedne strane podupire ventrikularnu funkciju smanjujući degradaciju cAMP-a, a time povećava razinu fosforilacije nekih komponenti koje pomažu kontraktilnosti i srčanom ritmu, dakle uzrokuje pozitivnu inotropiju i povećava snagu kontraktilnosti. Ipak, što se tiče srčane kirurgije, poglavito stanja u kojem se našao naš pacijent, valja izbjeći ova „negativna svojstva“, a iskoristiti pozitivna svojstva u ovim okolnostima, a ona se očituju tako da

se smanji zaopterećenje smanjenjem arterijskoga tlaka.^{54,55} Stoga je njegova primjena kratkotrajna i daje se u bolusu intravenski, s trajanjem davanja najviše 48 sati i uz oprez na neželjene pojave uz istovremeno davanje drugih lijekova, s posebnom pozornošću na patofiziologiju zbivanja (FS-z).^{3,55,56} Stoga je naš pacijent primao milrinon intravenski tijekom 48 sati (pomoću perfuzora).

Nitroprusid je kratkodjelujući lijek za intravensku primjenu samo u okviru bolničkoga intenzivnog liječenja i nadzora, koji smanjuje sistoličko i dijastoličko opterećenje relaksacijom glatke muskulature arterija i vena. Dolazi u obliku natrijeve soli i jedan je od najstarijih i najjačih antihipertenziva i još uvijek važno sredstvo u liječenju hitnih antihipertenzivnih stanja. To je kompleksni anorganski spoj koji se u dodiru s eritrocitima raspada uz oslobađanje dušikova (II) oksida i cijanida. Dušikov (II) oksid jest nestabilna tvar koja uzrokuje vazodilataciju te je stoga vazodilatator i koči agregaciju trombocita. Daje se intravenski, snažno širi i arteriole i vene, smanjujući tako i periferni vaskularni otpor i povratak venske krvi u srce. Osim pri hipertenzivnim krizama, lijek se primjenjuje za postizanje kontrolirane hipotenzije pri kirurškim operacijama. Učinak infuzije nitroprusida počinje gotovo odmah, ali i prestaje nekoliko minuta nakon prekida. Uz mjerenje krvnog tlaka to omogućuje precizno titiranje doze za svakog pacijenta.^{57–60} Naš je pacijent počeo s milrinonom, a nastavio intravenski s infuzijom Na-nitroprusida.

Hidralazin je peroralni vazodilatator koji djeluje na glatku muskulaturu arteriola tako da smanjuje njihov otpor u arterijskom bazenu, smanjujući izgonsko opterećenje, a bez učinka na priljevno opterećenje. Osobito je blagotvoran kod bolesnika s velikim lijevo-desnim pretokom i kod kardiomiopatija, ali se logično može koristiti i u patofiziologiji liječenja stanja u kojem se postoperacijski našao naš pacijent. Na osnovi opažanja da je za učinak hidralazina potrebna prisutnost endotela i da se iz molekule hidralazina može osloboditi dušikov (II) oksid (NO) smatra se da je mehanizam djelovanja hidralazina sličan organskim nitratima, tj. da ga posreduje NO-om. Hidralazin ponajprije širi arteriole. Zbog sniženja perifernog otpora, uz kompenzacijsko povećanje minutnog volumena, hidralazin jače snižava dijastolički nego sistolički tlak. Osim pri jakoj hipotenziji, hidralazin uzrokuje ubrzanje protoka krvi kroz neka tkiva, npr. srce, mozak, bubrege.^{61–64} Rabi se najčešće peroralno u ukupnoj dnevnoj dozi od 100 mg. Nakon peroralnog davanja (*Bloxazoc*[®] tbl.) učinak se pojavljuje za pola do dva sata, a traje šest do osam sati.⁶⁵

Liječenja *inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima* (ACEi) i *inhibitorima angiotenzinskog receptora neprilizina* (ARNi) za prolongirano postoperacijsko liječenje TS-a u djece s RKM-om.

ACE-inhibitori su danas lijekovi prvog izbora u liječenju hipertenzije. Prvi ACEi bio je kaptopril, a razvoj kaptoprila jedan je od prvih velikih uspjeha koncepta dizajna lijekova baziranog na biokemijskim strukturama. Utvrđeno je da ta skupina lijekova može modificirati renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Daljnjim dizajniranjem ovih lijekova nastao je enalapril s dodatnim svojstvima. ACEi blokiraju pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II, koji je inače snažan vazokonstriktor. Širenje krvnih žila dovodi do pada otpora protjecanju krvi i posljedičnog pada krvnog tlaka. Na taj način snižava se arterijski otpor protjecanju krvi i povećava venski kapacitet. Time se povećava srčani minutni volumen i srčani indeks, snižava se bubrežno-vaskularni otpor s boljim izlučivanjem natrijeva klorida u urin. Kod našeg bolesnika najprije je korišten kaptopril, a potom enalapril.^{66,67,68} Želeći iskoristiti najnoviji napredak u postizanju idealnog ekvilibrija FS-z-a, početkom 2015. godine odobrena je nova skupina lijekova s nazivom ARNi za koje se zna da učinkovitije modificiraju sustav RAAS. Zavod za pedijatrijsku kardiologiju naše Klinike sudjelovao je u ispitivanju ove skupine lijekova u projektu *Novartis CLCZ696B2319*, pa smo lijekove iz ove skupine namijenili za daljnju terapiju.

Skupina ARNi novodizajnirana je skupina lijekova čije se djelovanje bazira na inhibiciji angitenzinskog receptora, enzima neprilizina, sa svrhom da se smanji vazokonstriktorski utjecaj angiotenzina II i aldosterona. Njihova djelotvornost očituje se na dva načina: 1. valsartan blokira negativni utjecaj angotenzina II i pridonosi dilataciji bubrežnih krvnih žila, 2. sakubitril blokira raspad natriuretskog peptida (NP) koji se stvara u organizmu s dekompenziranim srcem, a odgovoran je za uspješni transport natrija i vode u urin pa time smanjuje potrebu srca za naprezanjem i smanjuje periferni arterijski tlak. Ovi se lijekovi mogu davati odvojeno, ovisno o procjeni terapeuta prema patofiziološkim zbivanjima u cirkulaciji, ali i u zajedničkoj tableti kao *Entresto* (valsartan/sakubitril). *Entresto* se daje u tri različite doze, što ovisi o stanju arterijskoga tlaka, stupnju srčane insuficijencije i ekvilibriju FS-z-a.^{69–75} Lijekovi iz skupine ARNi bili su uvršteni u postoperacijsko liječenje našeg pacijenta jer osim spomenutih svojstava ovi lijekovi imaju i dugoročno povoljan učinak na remodeliranje miokarda.

Zaključak

Prikazan je tijek bolesti nakon viskorigične transplantacije srca u djeteta s RKM-om sa snažnom farmakološkom i mehaničkom postoperacijskom potporom. Postupni oporavak i klinički boljitak očitovao se u postoperacijskom razdoblju s urednim kliničkim statusom i razvojem djeteta do odrasle dobi.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IM, DB, ŽČ, JSB

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: DŠ, DJ, IM, SK

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IM, DB

KRITIČKA REVIZIJA: DB, ŽČ, VI, IM, JSB

LITERATURA

- Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S i sur. Paediatric pulmonary arterial Hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Resp J*. 2019;53:1-28.
- Schamardin PI, Ueber den Kitaew Reflex. Zum Mechanismus der Kompensation der Mitralvitiums. *Terapiceskij Archiv*. 1952;24:79.
- Cohn JN, Franciosa JS. Vasodilator therapy of cardiac failure. Effects of anticongestive medikations on the Frank-Starling relationship for ventricular function. *N Engl J Med*. 1977;297:27-31.
- Leopold JA. Biological Phenotyping of Combined Post-Capillary and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: Focus on pulmonary Vascular Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:2537.
- Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M i sur. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897.
- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J*. 1958;2(5098): 701-9.
- Wood P. Pulmonary hypertension wat special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J*. 1958;20:557-70.
- Malčić I. Plućna hipertenzija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022, str. 100-44.
- Humbert M. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;30/54 (Suppl 1):S1-S2.
- Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62/25(Suppl D):1-3.
- Clark CB, Horn EM, Group 2 Pulmonary hypertension. Pulmonary venous hypertension: Epidemiology and Patophysiology. *Cardiol Clin*. 2016;34:401.
- Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011; 4:257.
- Pisapia P, Malapelle U, Troncone G. Liquid biopsy and lung cancer. *Acta Cytol*. 2019;63(6):489-96.
- Van der Feen DE, Dickinson MG, Bartelds B, Marinus B, Borgdorp AJ, Sitzma H i sur. Egr-1 identified neointimal remodeling to progression in human pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):481-90.

15. Euler US, Liljestrand G. Observations of the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1846;12: 301-20.
16. Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Curreti MM, Cartensen HE. Transplantation of the heart in infant and adult. *Am J Cardiol.* 1968;22:782–90.
17. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden Ch, Christie JD i sur. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report–2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:979–88.
18. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter Ch, Colan S i sur. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1313–33.
19. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MRK, Kirklin JK i sur. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;115:658–76.
20. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:1295–300.
21. Sommeau G, Montani D, Celermajer DS, Denton ChP, Gatzoulis MA, Krowka M i sur. Hemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53.
22. Heat D, Edwards JE. The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects. *Circulation.* 1958;18:533-47.
23. Malčić I. Plućna hipertenzija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022, str. 148-56.
24. Malčić I, Anić D, Šarić D, Belina D, Bartoniček D, Kniewald H i sur. Heart transplantation in children in Croatia – our first experiences. *Cardiol Young.* 2015;25(Suppl 1):88.
25. Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christian Benden C, Goldfarb S i sur. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report – 2015; Focus Theme: Early Graft failure; for the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015;34(10):1233-43.
26. Malčić I, Anić D, Bartoniček D, Šarić D, Kniewald H, Belina D i sur. Transplantacija srca u djece u Hrvatskoj – naša prva iskustva. *Liječ Vjesn.* 2018;140:7–18.
27. Alexopoulos D, Lazzarm C, Borricco S, Fiedler L, Ambrose JA. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. *J Am Cardiol.* 1989;14:319.
28. Planinc M, Malcic I, Anic D. Supracardiac Total Anomalous Pulmonary Venous Return Repair in 7 Month-Old Infant. *Tex Heart Inst J.* 2022;49(3):e207393.
29. Kulik TJ. Pulmonary hypertension caused by pulmonary venous hypertension. *Pulm Circ.* 2014;4:581.
30. Leopold JA. Biological Phenotyping of Combined Post-Capillary and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: Focus on pulmonary Vascular Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:2537.
31. Malčić I, Nađ I, Šijak D, Hrabak Paar M, Miculinić A. Potpuni i djelomični anomalni utok pulmonalnih vena: 10-godišnja retrospektivna studija dijagnostičkih i terapijskih postupaka te ishoda bolesti. *Liječ Vjesn.* 2021;143:163–73.
32. Malčić I, Jelašić D, Rojnić N, Jelušić M, Kniewald H. Primary pulmonary hypertension in a boy – plexogenic pulmonary arteriopathy. *Paediatr Croat.* 2001;45:77-80.
33. 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.
34. Silbergleit A, Norman E. Shumway and the Early Heart Transplants. *Tex Heart Inst.* 2006;33(2):274–5.
35. Weitsman T, Weisz G, Farkash R, Klutstein M, Butnaru A, Rosenman D i sur. Pulmonary hypertension with Left Heart disease. Prevalence, Temporal shifts in Etiologies and Outcome. *Am J Med.* 2017;130:1272.
36. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T; ESCAPE Investigators. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure; nalysis of the Evaluation Study of Congestive Heart failure and Pulmonary Artery Catheterisation Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J.* 2009;157:1026.
37. O'Byrne ML, Kennedy KF, Kanter JP, Berger JT, Glatz AC. Risk Factors for Major Early Adverse Events Related to Cardiac Catheterisation in Children and Young Adult with Pulmonary Hypertension. An Analysis of Dana from the IMPACT (Improving Adult and Congenital Treatment) Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(5):1-12.
38. Malčić I, Belina D, Slišković A, Bartoniček D, Jelušić M, Šarić D i sur. Kardiomiopatije u djece – današnja stajališta i naša iskustva. Hrvatska retrospektivna epidemiološka studija 1988.– 2016. *Liječ Vjesn.* 2019;141(3–4):68–80.
39. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA i sur. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation.* 2018;137:1796-810.
40. Alexopoulos D, Lazzarm C, Borricco S, Fiedler L, Ambrose JA. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. *J Am Cardiol.* 1989;14:31.
41. Harada T, Nakano T, Oda S, Kado H. Surgical results of total anomalous pulmonary venous connection repair in 256 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(3):421–6.
42. Mądry W, Karolczak MA, Rygier W, Kunikowski R, Buczyński M, Roik D. Late diagnosis of total anomalous pulmonary venous drainage in a 5.5-month-old infant. *J Ultrason.* 2019; 19(76):75–9.
43. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(12):1269-75.
44. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeur JM, Addonizio LJ i sur. Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986–2006. *Am J Transplant.* 2008;8(1): 201-7.

45. Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T, Rosenthal D, Robinson B, Kirklin JK i sur.; Pediatric Heart Transplant Study Investigators. Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for heart transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(12):1335–40.
46. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Yaïci A, Sitbon O i sur. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009; 33:189.
47. Reddy YN, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:473.
48. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, Fader T, van de Loo A, Trummer G i sur. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidate for orthotopic heart transplantation – a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:971.
49. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P i sur. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2014;130(25):2310–20.
50. Baxter FJ, Whippley A. Amniotic Fluid Embolism Treated With Inhaled Milrinone: A Case Report. *Anesth Analg Pract*. 2014(13):e01342.
51. Packer M. Calcium channel blockers in chronic heart failure. The risks of “physiologically rational” therapy. *Circulation*. 1990;82(6):2254–7.
52. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM i sur. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468–75.
53. Fleming GA, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Greelish JP, Petracek MR i sur. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118(16): 1619–25.
54. Koster G, Bekema HJ, Wetterslev J, Gluud C, Keus F, van der Horst IC. Milrinone for cardiac dysfunction in critically ill adult patients: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1322–35.
55. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD i sur. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720–9.
56. Costa F, Biaggioni I. Role of nitric oxide in adenosine-induced vasodilation in humans. *Hypertension*. 1998;31(5):1061–4.
57. Sato A, Terata K, Miura H, Toyama K, Loberiza FR Jr, Hatoum OA i sur. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(4):H1633–40.
58. Grulicow R. Local and Humoral Control of Blood Flow by the Tissues. U: Guyton A, Hall J, ur. *Textbook of Medical Physiology*. 11. izd. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2006, str. 196–7.
59. Modin A, Björne H, Herulf M, Alving K, Weitzberg E, Lundberg JO. Nitrite-derived nitric oxide: a possible mediator of ‘acidic-metabolic’ vasodilation. *Acta Physiol Scand*. 2001;171 (1):9–16.
60. *Hydralazine Hydrochloride*. The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 21 December 2016. Retrieved 8 December 2016.
61. Ellershaw DC, Gurney AM. Mechanisms of hydralazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery. *Br J Pharmacol*. 2001;134(3):621–31.
62. Reece PA. Hydralazine and related compounds: chemistry, metabolism, and mode of action. *Med Res Rev*. 1981;1(1): 73–96.
63. Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM. Direct-acting vasodilators. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):690–2.
64. Ferdinand KC, Elkayam U, Mancini D, Ofili E, Piña I, Anand I i sur. Use of isosorbide dinitrate and hydralazine in African-Americans with heart failure 9 years after the African-American Heart Failure Trial. *Am J Cardiol*. 2014;114(1):151–9.
65. Townsend RR. Major side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search> [Pristupljeno 22. travnja 2023.]
66. *American Heart Association*. Types of blood pressure medications. [Internet]. Dostupno na: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/changes-you-can-make-to-manage-high-blood-pressure/types-of-blood-pressure-medications>. [Pristupljeno 20. travnja 2023.]
67. Sidawy AN i sur., ur. *Hypertension*. U: Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 10. izd. Elsevier; 2023. [Internet]. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com> [Pristupljeno 19. travnja 2023.]
68. Orsborne Ch, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. *Postgrad Med J*. 2017;93:29–37.
69. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR i sur. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
70. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG i sur. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:754499.
71. Gronda E, Vanoli E, Iacoviello M. The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:L77–L81.
72. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z i sur. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:998–1007.
73. Di Tano G, Di Lenarda A, Iacoviello M, Oliva F, Urbinati S, Aspromonte N i sur. ANMCO position paper: use of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with acute heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23:C176–C183.
74. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*. 2020;8:800–10.