

Zatajivanje srca u djece

Hršak, Leonardo

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:583730>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Leonardo Hršak

ZATAJIVANJE SRCA U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Leonardo Hršak

ZATAJIVANJE SRCA U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je u lipnju 2023. godine u Rijeci, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Ana Bosak Veršić, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 5 slika, 9 tablica i 47 literaturna navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Ani Milardović na pomoći i suradljivosti tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji što mi bili podrška kroz moje školovanje.

Zahvaljujem se svojoj djevojci Luciji što je bila uz mene kroz teške trenutke i što je one ljepše učinila još ljepšima.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 2. Svrha rada | 2 |
| 3. Epidemiologija | 3 |
| 4. Etiologija | 4 |
| 5. Patofiziologija | 5 |
| 6. Klinička slika | 6 |
| 7. Klasifikacija | 8 |
| 7.1. Ross score podijeljen po dobi | 8 |
| 8. Dijagnostika | 11 |
| 8.1. Anamneza | 11 |
| 8.2. Klinički pregled | 12 |
| 8.2.1. Inspekcija i palpacija | 12 |
| 8.2.2. Srčani tonovi | 13 |
| 8.2.3. Šumovi srca | 14 |
| 8.2.4. Patološki šumovi | 15 |
| 8.3. Elektrokardiografija | 16 |
| 8.4. Laboratorijske pretrage | 17 |
| 8.4.1. Biomarkeri | 17 |
| 8.4.2. Troponini | 18 |

| | | |
|--------|--|----|
| 8.5. | Slikovne pretrage..... | 18 |
| 8.5.1. | Ehokardiografija..... | 19 |
| 8.5.2. | Radiogram srca | 20 |
| 9. | Liječenje..... | 21 |
| 9.1. | Farmakološka terapija | 22 |
| 9.1.1. | Diuretici | 22 |
| 9.1.2. | Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) | 23 |
| 9.1.3. | Beta blokatori | 24 |
| 9.1.4. | Digitalis..... | 25 |
| 9.1.5. | Inotropni lijekovi..... | 26 |
| 10. | Izvantjelesna membranozna oksigenacija | 27 |
| 11. | Transplantacija srca..... | 29 |
| 12. | Rasprava | 31 |
| 13. | Zaključci | 32 |
| 14. | Sažetak..... | 33 |
| 15. | Summary..... | 35 |
| 16. | Literatura | 37 |
| 17. | Životopis | 44 |

Popis kratica i akronima

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

BNP - brain natriuretic peptide

ECMO - extracorporeal membrane oxygenation

HF - heart failure

LV - lijevi ventrikul

MV - minutni volumen

NT-proBNP - N-terminalni proBrain Natriuretic Peptide

PH - plućna hipertenzija

ZS - zatajivanje srca

1. Uvod

Zatajivanje srca (ZS, eng. heart failure) klinički je sindrom kojeg karakterizira strukturalna abnormalnost i/ili funkcijska nemogućnost srca kao crpke da distribuiraju potrebnu količinu kisika i hranjivih tvari kroz tijelo. Karakteristični simptomi koji se nalaze u ZS-u su: dispneja, edemi potkoljenica i opća slabost. Mogu postojati i manje karakteristični simptomi u vidu hladnih okrajina, nikturije i smanjenog mokrenja. Znakovi koji prate ZS su povišeni centralni venski tlak i čujni hropci nad plućima. Incidencija je 1 na 100 000 djece. Najčešći uzrok ZS-a u dojenčadi su kongenitalne bolesti srca, dok kod starijih dobi djeteta najčešći uzroci su stečene bolesti, aritmije ili kardiomiopatije, te one imaju puno veći mortalitet naspram kongenitalnih srčanih bolesti. Laboratorijske pretrage posebice proBNP i nt-proBNP-a su ključne u dijagnostici zatajivanja srca. Slikovne metode koje se najčešće koriste u dijagnostici ZS-a su ehokardiografija i rendgen snimke srca i pluća, dok se kod pojedinačnih slučajeva mogu primjenjivati različite vrste drugih slikovnih metoda. Liječenje se sastoji od farmakološkog liječenja u kojem se primjenjuju diuretici, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, beta blokatori, digitalis i inotropni lijekovi. Mehaničko liječenje sastoji se od vantjelesne oksigenacije, a krajnje je liječenje transplantacija srca.

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je pregledom literature nastojati proučiti i pokazati suvremena saznanja o mehanizmu nastanka, kliničkoj slici, dijagnostici i liječenju zatajivanja srca u djece.

3. Epidemiologija

Razvojem medicine i dijagnostike povećala se točnost i brzina dijagnosticiranja ZS-a, no unatoč tome neophodno je daljnje napredovanje u što bržoj dijagnostici i prepoznavanju bolesti. ZS predstavlja veoma važan uzrok morbiditeta. Mora se napomenuti i da je financijski trošak liječenja u ovoj bolesti jako velik. Tijekom početka bolesti, dok se još nisu razvili karakteristični znaci bolesti, bolest se ne prepoznaje zbog velikog broj diferencijalnih dijagnoza (upala gornjih dišnih puteva i sl.).(1) Stoga, realnu incidenciju ZS-a teško je odrediti. Nedostatak opće prihvaćene definicije i dijagnoze ZS-a također otežava određivanje realne incidencije ZS-a. Procijenjena globalna incidencija ZS-a iznosi 0.97-1,3/100,000 u dobi 0-18 , ali je 10 puta češće u dobi 0-1.(2) Istraživanje Massina i sur. iz 2008. godine pratilo je 1196 djece koje boluju od srčanih bolesti kroz period od 10 godina.(3) U istraživanju je utvrđeno da je 124 djece imalo ZS-a (10,4%), 64 od 1031 djece kongenitalne srčane bolesti (13.5%), 13 od 96 djece poremećaje ritma i provodnje (13.5%), 23 od 39 djece stečene srčane bolesti (59%) i 24 od 30 djece kardiomiopatije (80%). ZS se pojavilo unutar prve godine života u 72 djece (58.9%). Mortalitet uzrokovan ZS bio je najniži kod djece s kongenitalnim bolestima srca (4.7%), a najviši kod djece s kardiomiopatijama (25%). Istraživanja govore u prilog tome da su kod dojenčadi najčešći uzroci ZS-a kongenitalne bolesti srca, dok su kod starije djece najčešći uzroci stečene bolesti ili kardiomiopatije, te da oni imaju puno veći mortalitet.(3)

4. Etiologija

ZS u djece ima različite uzroke naspram ZS-a u odraslih, stoga etiologija ima snažan utjecaj na kliničku sliku, liječenje i konačan ishod bolesti.(4) Najčešći uzrok ZS-a u djece su prirođene srčane greške. One se dijele prema patofiziološkom mehanizmu. Prva skupina prirođenih greški koje uzrokuju ZS jesu greške koje uzrokuju volumno opterećenje srca, a to je skupina prirođenih srčanih greški lijevo-desnog spoja (ventrikularno-septalni defekti, potpuni defekti atrioventrikularnog kanala, otvoren ductus arteriosus, aorto-pulmonalni prozori). Druga skupina s volumnim opterećenjem je skupina prirođenih srčanih greški s valvularnim regrutacijama (najčešće regrutacije u djece su mitralna i aortalna regrutacija). Treću skupinu čine prirođene srčane greške s otežanim otjecanjem (aortalna stenoza, supralvalvularna stenoza, subaortalna stenoza, pulmonalna stenoza i sl.). Četvrtu skupinu prirođenih srčanih grešaka čine one koje otežavaju oksigenaciju i dostavu krvi na razini koronarnih arterija. Sljedeća velika skupina uzroka ZS-a su kardiomiopatije tj. genetske ili stečene bolesti srčanog mišićja. Kardiomiopatije se dijele na 3 skupine: dilatativne, restriktivne i hipertrofijske. Aritmije su sljedeća skupina uzroka ZS-a kod kojih je primarni mehanizam djelovanja da smanjuju minutni volumen srca (atrioventrikularna reentry tahikardija, ektopična atrijska tahikardija i prirođeni AV blok 3. stupnja). Infekcije su skupina uzroka ZS-a koje uzrokuju sistoličku disfunkciju miokarda. Najčešći uzroci miokarditisa su virusi (adenovirusi, parvovirus B19 i sl.). Posljednja skupina uzroka ZS-a su stanja s povećanom potrebom za opskrbom krvi (teška anemija, tireotoksikoza i sistemska arteriovenska fistula). Autoimune bolesti i giht također mogu u veoma malom broju dovesti do ZS-a kod pedijatrijske populacije.(5)

5. Patofiziologija

ZS složen je klinički entitet i kada se govori o uzrocima i etiopatogenezi više se govori u smislu kliničkog sindroma, a ne bolesti. Srčana kontraktilnost (snaga i brzina kontrakcije), rad ventrikula i potreba miokarda za kisikom određeni su predopterećenjem, zaopterećenjem, dostupnošću supstrata (npr. O₂, masne kiseline, glukoza), srčanom frekvencijom i ritmom, te udjelom vijabilnog miokarda. Minutni volumen (MV) određen je umnoškom udarnog volumena i srčane frekvencije. Na MV utječu i povrat venske krvi, periferna žilna napetost i neurohumoralni čimbenici. Predopterećenje (eng. preload) stanje je srca na kraju faze opuštanja (dijastole) neposredno prije kontrakcije (sistole) i odražava stupanj krajnje dijastoličke rastezljivosti miofibrila, te krajnji dijastolički volumen koji ovisi o dijastoličkom tlaku ventrikula i stanju srčane stijenke. Krajnji dijastolički tlak, osobito kada je viši od normalnog, obično pouzdano predstavlja predopterećenje. Dilatacija lijevog ventrikula (LV), hipertrofija i promjene u popustljivosti srca mijenjaju predopterećenje. Zaopterećenje (eng. afterload) sila je koja se opire kontrakciji miofibrila na početku kontrakcije i određena je tlakom unutar ventrikula te volumenom i debljinom srčane stijenke kada se aortni zalisci otvaraju.(6) Kod ZS-a nalazimo dva najveća kompenzacijska mehanizma, a to su aktivacija simpatičkog sustava i renin-angiotenzin sustava. (7) Kod difuznog oštećenja srca kod kojeg imamo očuvanu funkciju, simpatička aktivacija će poboljšati funkcionalnost čitavog srčanog mišića, dok kod srčanog mišića čiji je dio izgubio funkciju, simpatička aktivnost će unaprijediti rad zdravog dijela srčanog mišića. Nadalje učinak simpatičkog sustava na periferne žile dovest će do vazokonstrikcije što će kaskadno uzrokovati povišenje srednjeg tlaka punjenja, a to će za posljedicu imati povećano vraćanje krvi venama u desno srce. Kod povećanog venskog priljeva dolazi do Frank-Starlingova zakona koji objašnjava da

prilikom većeg priljeva krvi dolazi do istezanja srčanog mišića što dovodi do promjene položaja aktinskih i miozinskih vlakana u mišiću koje dolaze u optimalan položaj, te srce u ovom stanju ima dovoljno snage da istisne dodatnu količinu krvi koja je ušla u njega. Također, istezanje stijenke desnog atrija dovodi do povišenja frekvencija srca (10-20%), što dodatno omogućuje srcu da izbacuje veću količinu krvi. (8) Sljedeći mehanizam kojim naše tijelo želi nadomjestiti smanjenu perfuziju je renin-angiotenzin sustav koji nastaje zbog aktivacije jukstaglomerularnog aparata uslijed smanjenja perfuzije bubrega. Aktivacijom jukstaglomerularnog aparata povećava se lučenje renina, čija je zadaća da pretvara angiotenzinogen u angiotenzin I, a kojeg onda angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) pretvara u angiotenzin II. Angiotenzin II snažan je vazokonstriktor i dovodi do centralizacije krvotoka. Kratkoročno ovi kompenzatorni mehanizmi djeluju povoljno na zatajivanje srca, ali njihovo dugo djelovanje samo promovira ZS.(7)

6. Klinička slika

Klinička se slika, unatoč sličnosti mehanizama nastanka ZS-a kod adultne populacije, zbog svojstvenosti pedijatrijske populacije može drastično razlikovati od adultne populacije. Unutar pedijatrijske populacije klinička se slika razlikuje unutar dobnih skupina, te je to važan faktor pravovremene dijagnoze.(8) ZS zbog svoje nespecifičnosti predstavlja dijagnostički izazov i za iskusne liječnike, pa se i sama bolest kasnije dijagnosticira (medijan dijagnoze je 4. godina, dok je medijan nastanka simptoma 10 mjeseci starosti). Simptomi su opće prirode i najčešće se ti simptomi pripisuju drugim bolestima poput bakterijskih infekcija (pneumonije i sinusitisi). Kod dojenčadi najčešći simptomi su smanjeni unos hrane, smanjena učestalost potražnje za hranom što može uzrokovati smanjen prinos na težini djeteta i malnutriciju. To sve može se očitati

zaostajanjem u motornom razvoju djeteta, iritabilnosti, tahipnejom, dispnejom i profuznim znojenjem kod hranjenja, te letargičnim djetom.(9,10) Zastoj u vratnim venama i hepatomegalija se mogu javiti kod težih slika ZS-a, dok se periferni edemi vide samo u terminalnom stadiju ZS-a.(4) Simptomi u mlađe djece (1-12 godina) najčešće su zamaranje koje se javlja unutar svakodnevnih aktivnosti i kroničan kašalj zbog sekundarnog zastoja sluzi. Manje česti simptomi u ovom dobu su gastrointestinalne prirode koji mogu biti abdominalna bol, slabost, nagon na povraćanje i gubitak apetita. U ovom se periodu ovi simptomi najčešće zamijene s virozama crijeva, astmom i promjenama u ponašanju.(8) Periferna vazokonstrikcija, koja nastaje kao kompenzatorni mehanizam smanjenog udarnog volumena, može dovesti do smanjene perfuzije okrajina što se očituje hladnoćom, bljedoćom i cijanozom okrajina. Kod adolescenata najčešći simptomi su smanjeno podnošenje napora, orotpneja, sinkope, edemi i palpitacije, te njihova klinička slika najviše nalikuje adultnoj slici ZS-a.(4,10)

Tablica 1. Simptomi zatajenja srca u djece.(11)

| SIMPTOMI NEDOSTATNE FUNKCIJE MIOKARDA | SIMPTOMI SISTEMNE KONGESTIJE | SIMPTOMI PLUĆNE KONGESTIJE | SIMPTOMI POBUDE ADRENERGIČKOG SUSTAVA |
|---|---|---|--|
| Kardiomegalija Galopni ritam Hladne okrajine Slab periferni puls na okrajinama | Hepatomegalija Distenzija vratnih vena Periferni edemi Ascites | Ubrzano disanje >60/min u djece <2 god >40 u djece >2 god Dispneja Sipnja, hropci nad plućima | Tahikardija Frekvencija srca u snu : >160/min u dojenčadi >100/min u djece Pojačano znojenje |

7. Klasifikacija

Kako bi se pravilno definirao pojam ZS-a moramo ga i moći kategorizirati s obzirom na kliničku sliku. Poznata klasifikacija New York društva za srce (eng. New York Heart Association – NYHA) nije primjenjiva na pedijatrijsku populaciju zbog specifičnosti simptoma i nemogućnosti ispitivanja pojedinih segmenata (npr. hodanje kod dojenčadi).(9) Zbog navedenih ograničenja razvijena je Ross score tablica (Tablica 2.) za klasifikaciju i gradaciju stadija ZS-au različitim dobnim skupinama pedijatrijske populacije.

Tablica 2. Izvorni Ross score.(12)

| STUPANJ | |
|---------|---|
| 1. | Nema ograničenja/simptoma |
| 2. | Blaga tahipneja ili pojačano znojenje kod hranjenja u dojenčadi, dispneja pri naporu kod starije djece; nema zastoja u rastu. |
| 3. | Pogoršanje tahipneja ili dijaforeza tijekom hranjenja ili naporom i produljenim vremenom hranjenja sa zaostajanjem u rastu. |
| 4. | Simptomatično u mirovanju s tahipnejom, retrakcijama, zagrcavanjem ili dijaforeza. |

7.1. Ross score podijeljen po dobi

Napretkom medicine pojavili su se brojni novi parametri koji utječu na ishod ZS-a. Natriuretski peptid kojeg luče kardiociti prilikom volumnog opterećenja srca, sistolička funkcija i sl. nove spoznaje utjecale su na to da izvorni Ross score nije mogao pratiti razvoj medicine. Stoga je došla potreba za revizijom ovog score-a zbog sve većih spoznaja o kliničkom sindromu ZS-a i raznolike kliničke slike kod djece od rođenja do punoljetnosti. Ovo se riješilo postavljanjem različitih kriterija za različite dobne skupine djece (Tablice 3.-7.). U ovom score-u korištene su dobne skupine 0-3 mj., 4-12mj., 1-3 god., 4-8 god. i 9-12 god. Varijable koje su izabrane su pretežito stabilne u tim rasponima dobi djece. Boduju se 0-2 boda ovisno o vrijednostima, a zbroj vrijednosti

govori o stupnju ZS-a. Tako da je 0-5 bodova ZS 1. stupnja, 6-10 bodova ZS 2. stupnja, 11-15 bodova ZS 3. stupnja i 16-20 bodova ZS 4. stupnja.(12)

Tablica 3. Ross score za dob 0-3 mjeseca.(12)

| 0-3 MJESECA | | | |
|-------------------------------|----------|-------------|--------------------------------|
| BODOVI | 0 | 1 | 2 |
| UNOS HRANE | 100ml | 75-100ml | <75 ml |
| TRAJANJE DOJENJA (MIN) | <20 | 20–40 | >40 |
| DISANJE | Normalno | Tahikardija | Korištenje pomoćne muskulature |
| FREK. DISANJA/MIN | <50 | 50-60 | >60 |
| PULS/MIN | <160 | 160-170 | >170 |
| PERFUZIJA | Normalno | Smanjena | Znakovi šoka |
| HEPATOMEGALIJA | <2cm | 2-3cm | >3cm |
| NT-PROBNP (PQ/ML) | <450 | 450-1700 | >1700 |
| EF | >50 | 30-50 | <30 |
| AV INSUFICIJENCIJA | Nema | Blaga | Umjerena do teška |

Kratice: EF- ejection fraction, NT pro-BNP –N-terminalni proBrain Natriuretic Peptide

Tablica 4. Ross score za dob 4-12 mjeseci.(12)

| 4-12 MJESECI | | | |
|---------------------------|----------|-------------------------|--------------------------------|
| BODOVI | 0 | 1 | 2 |
| UNOS HRANE | Normalno | Smanjeno | Oskudno |
| WT% | Normalno | ≥1 percentilne krivulje | ≥ 1 percentilne krivulje |
| DISANJE | Normalno | Tahikardija | Korištenje pomoćne muskulature |
| FREK. DISANJA/MIN | <40 | 40-50 | >50 |
| PULS | <120 | 120-130 | >130 |
| PERFUZIJA | Normalno | Smanjena | Znakovi šoka |
| HEPATOMEGALIJA | <2cm | 2-3cm | >3cm |
| NT-PROBNP (PQ/ML) | <450 | 450-1700 | >1700 |
| EF | >50 | 30-50 | <30 |
| AV INSUFICIJENCIJA | Nema | Blaga | Umjerena do teška |

Kratice: WT%- pomak u percentilnim krivuljama

Tablica 5. Ross score za dob 1-3 godine.(12)

| 1-3 GODINE | | | |
|---------------------------|----------|-------------------------|-------------------|
| BODOVI | 1 | 2 | 3 |
| UNOS HRANE | Normalno | Smanjeno | Oskudno |
| RAST | Normalan | Gubitak tjelesne težine | Kaheksija |
| DISANJE | Normalno | Tahikardija | Kpm |
| FREK. DISANJA /MIN | 20-30 | 30-40 | >40 |
| PULS | <110 | 110-120 | >120 |
| PERFUZIJA | Normalno | Smanjena | Znakovi šoka |
| HEPATOMEGALIJA | <2cm | 2-3cm | >3cm |
| NT-PROBNP (PQ/ML) | <450 | 450-1700 | >1700 |
| EF | >50 | 30-50 | <30 |
| AV INSUFICIJENCIJA | Nema | blaga | Umjerena do teška |

Tablica 6. Ross score za dob 4-8 godina.(12)

| 4-8 GODINA | | | |
|---------------------------|----------|-------------------------|-------------------|
| BODOVI | 0 | 1 | 2 |
| M/P | Nema | Povremene | Česte |
| RAST | Normalan | Gubitak tjelesne težine | Kaheksija |
| DISANJE | Normalno | Tahikardija | Kpm |
| FREK. DISANJA/MIN | 20-25 | 25-35 | >35 |
| PULS | <100 | 90-100 | >100 |
| PERFUZIJA | Normalno | Smanjena | Znakovi šoka |
| HEPATOMEGALIJA | <2cm | 2-3cm | >3cm |
| NT-PROBNP (PQ/ML) | <300 | 300-1500 | >1500 |
| EF | >50 | 30-50 | <30 |
| AV INSUFICIJENCIJA | Nema | blaga | Umjerena do teška |

Kratice: M/P - govori o omjeru mučnine i povraćanja i njihove pojavnosti na tjednoj bazi

Tablica 7. Ross score za dob 9-18 godina.(12)

| 9-18 GODINA | | | |
|----------------------------|----------|-------------|-------------------|
| BODOVI | 0 | 1 | 2 |
| M/P | Nema | Povremene | Česte |
| DISANJE | Normalno | Tahikardija | Kpm |
| FREK. DISANJA | 12-20 | 20-30 | >30 |
| PULS | <100 | 90-100 | >100 |
| PERFUZIJA | Normalno | Smanjena | Znakovi šoka |
| HEPATOMEGALIJA | <2cm | 2-3cm | >3cm |
| NT-PROBNP (PQ/ML) | <300 | 300-1500 | >1500 |
| EF | >50 | 30-50 | <30 |
| MAX %VO₂ | >80 | 60-80 | <60 |
| AV INSUFICIJENCIJA | Nema | blaga | Umjerena do teška |

Kratice : Max %VO₂ – maksimalna potrošnja kisika prilagođena dobi i spolu

Za dobnu skupinu 0-3 mjeseca važno je naglasiti da su kriteriji za unos hrane, odnosno količinu koju dojenče pojede, odnosi samo na dojenčad koja se hrane zamjenom za majčino mlijeko. Kod dojenčadi koja se još uvijek hrane majčinim mlijekom vrijedi drugačije bodovanje: normalan (0 bodova), smanjen (1 bod) i oskudan (2 boda) unos hrane. Nadalje, važno je naglasiti da je fiziološki NT-proBNP povišen kod novorođenčadi i klinički značaj ima tek 4 dana nakon poroda.

Za skupinu 4-12 mjeseci zbog velike kvantitativne i kvalitativne razlike između vrste hrane koje dojenče konzumira (npr. majčino mlijeko, nadohrana) i načina hranjenja koristi se percentilna krivulja za masu. Razlog tome je što je kod teških kliničkih slika ZS-a moguće da rast u duljinu bude održan, ali zato prinos na masi uvijek će biti smanjen.

Za djecu u dobi 1-3 godine prestao je strmoglavi prirast na težini, pa je percentilna krivulja zamijenjena i gleda se nedavni gubitak na težini.

U razdoblju 4-8 godine koristimo se parametrima mučnine i povraćanja, te su se prilagodile razine NT-proBNP-a zbog njihovog smanjivanja u djece starije od 3 godine.

Djeca u dobi 9-18 godina u mogućnosti su obavljati testove maksimalne količine potrošenog kisika pa se kod njih koristi i ovaj parametar.(12)

8. Dijagnostika

8.1. Anamneza

Uzimanje kvalitetne anamneze izazov je pogotovo kod ZS-a, najprije zbog širokog spektra uzroka kliničkog sindrom znanog kao ZS, sve od prirođenih srčanih mana do infektivnih bolesti. U pedijatrijskoj populaciji iznimno se rijetko nalazi novonastalo ZS, već najčešće se ono prikaže kroz

neko vrijeme. Nadalje, simptomi koji se javljaju i koji su većinom povezani uz ZS najčešće se pripisuju nekim od učestalijih bolesti u tom dijelu života djeteta (npr. bronhiolitis i gastroenteritis).(14)

8.2. Klinički pregled

Fizikalni nalaz uvelike ovisi o očuvanosti funkcije srca i minutnog volumena kojeg isporučuje, pa shodno tome nalazimo velike razlike u fizikalnom nalazu.(9) Pregled započinje s procjenom mentalnog statusa, znakova šoka i boje kože. Mjerenje pulsa, frekvencije disanja, krvnog tlaka (na svim udovima) i saturacije krvi kisikom sastavni su dijelovi dobro napravljenog kliničkog pregleda. Prirođene srčane greške najčešći su uzrok ZS-a i potrebna je temeljita procjena svih dismorfničkih obilježja kako bi se, u postojanju istih, moglo zaključiti postoji li prirođena srčana greška te kako bi se ona, ako se sumnja na njeno postojanje, mogla pravovremeno liječiti. Ukoliko se pravovremeno ne liječi, prirođena srčana greška može dovesti do ZS-a ili novih komplikacija u postojećem ZS-u.

8.2.1. Inspekcija i palpacija

Izgled prsnog koša treba zabilježiti u ležećem položaju. Izbočenje na prednjoj strani toraksa tzv. srčana grba znak je dugotrajnog opterećenja, kardiomegalije i/ili dilatacije.(4) Palpacijom se može otkriti povećana srčana aktivnost, podizanje desne klijetke ili podizanje lijeve strane, difuzna točka maksimalnog impulsa ili srčana ekscitacija uzrokovana šumom stupnja V/VI ili više. U bolesnika s teškom plućnom hipertenzijom (PH), palpabilno je plućno zatvaranje koje se često primjećuje na gornjem lijevom rubu prsne kosti.(15)

8.2.2. Srčani tonovi

Prvi srčani ton nastaje kada se u sistoli zatvore mitralni i trikuspidalni zalisci. Kod normalnog nalaza oba zaliska zatvaraju se istovremeno i nema čujne razlike između dva zatvaranja. Ukoliko kod nekih stanja ipak imamo razliku u zatvaranju zalistaka, tad je mitralna komponenta glasnija komponenta u ovom srčanom tonu. Najčešći uzrok patološkog nalaza jesu stanja kod kojih dolazi do zakašnjenja sistole u lijevom ventrikulu (npr. blok desne grane).(16)

Drugi srčani ton nastaje zatvaranjem pulmonalnog i aortalnog ušća u tijeku dijastole. Aortalno ušće se zatvara ranije od pulmonalnog i tlak je viši u aorti pa se zbog toga zatvaranje aortalnog ušća bolje čuje. Vremenski period između zatvaranja aortalnog i pulmonalnog ušća u zdrave djece ovisi i o respiraciji, pa je tako pocijepanost tona šira u inspiriju, a uža u inspiriju. Promjene u ovom tonu mogu nastati zbog velikih lijevih spojeva gdje se patološki nalazi fiksno pocijepan drugi ton. Kod stanja kao što su zatajivanje lijeve klijetke i blok lijeve grane nalazi se obrnuta pocijepanost drugog tona kod kojeg se nalazi pulmonalna komponenta prije aortalne.(4,16)

Treći ton može se naći kod zdrave djece, a njega odlikuje niskofrekventan ton uzrokovan vibracijama ventrikularne stijenke u fazi dijastole. On kod zdrave djece može nastati prilikom posjedanja djece ili ustajanja iz ležećeg položaja. Patološki je nalaz kod ZS-a, velike mitralne regurgitacije i kod velikog lijevo-desnog spoja.(4,15)

Četvrti srčani ton je uvijek patološki. Nastaje prilikom kontrakcije atrijske stijenke kada dolazi do vibracija ventrikularne stijenke. Najčešće se auskultira kao niskofrekventan zvuk kod hipertrofične ili dilatativne kardiomiopatije.(4)

8.2.3. Šumovi srca

Šum na srcu se pojavljuje tijekom djetinjstva u 80% djece, te čini najčešći razlog upućivanja djeteta na obradu kod kardiologa.(11) Većinom su ti šumovi benigni i ne zahtijevaju nikakvu terapiju.(15) Kod šumova na srcu procjenjuje se glasnoća šuma (Tablica 8.) i kvalitativno svojstvo (muzikalan, grub, oštar, niska, srednja ili visoko frekvencija).(11,15) Benigni šumovi klinički su značajni zbog mogućnosti da ih liječnik ne prepozna kao takve, što može pokrenuti široku dijagnostičku obradu, a to pak nosi financijski teret na zdravstveni sustav. Također, bitno je naglasiti da neprepoznavanje i daljnja dijagnostička obrada stavlja i veliki psihološki teret na roditelje. Shodno tome važno je da svaki liječnik zna prepoznati benigne šumove. Kod benignih šumova najčešće nalazimo 4 tipa šumova, a to su Stillov šum, pulmonalno e젝cijski šum, sistolički šum grananja pulmonalnih arterija i vensko zujanje.(4)

Stillov šum – vibratoran, niskofrekventan, muzikalan šum. Najbolje se čuje uz donji lijevi rub sternum i može se širiti prema apeksu srca, jačine 1-3. Čini preko 50% benignih šumova u djece i pojavljuje se od 3. godine i traje do puberteta.(17)

Pulmonalni e젝cijski šum –visokofrekventan sistolički šum, e젝cijski i glasnoća mu je 1-3. Najbolje se čuje u 2. interkostalnom prostoru lijevo. Može biti jako prominentan kod deformacija prsnog koša.(11,17)

Sistolički šum grananja pulmonalnih arterija – kratak e젝cijski šum, mezosistolički šum, srednje frekvencije i glasnoće 1-4. Najbolje se čuje gore parasternalno desno ili lijevo.(11)

Vensko zujanje – visokofrekventan šum, karaktera poput puhanja, kontinuirani šum. Najbolje se čuje nad vratom ili na gornjem dijelu toraksa.

Tablica 8. Stupnjevi glasnoće šumova.(11)

| GLASNOĆA | OPIS |
|----------|---|
| 1 | Tih, blagi šum koji se čuje kada pacijent zadrži dah, potrebno nekoliko sekundi slušanja |
| 2 | Tihi šum čujan i kod disanja |
| 3 | Glasan šum bez strujanja |
| 4 | Glasan šum uz strujanje |
| 5 | Glasan šum sa strujanjem kod kojeg stetoskop je blago naslonjen na pacijenta |
| 6 | Glasan šum kojeg prati strujanje, čujan i kad je stetoskop blago odignut od prsnog koša (do 1 cm) |

8.2.4. Patološki šumovi

Patološki šumovi upućuju na patologiju unutar samog kardiovaskularnog sustava. Najčešća obilježja po kojima ih se može razaznati od benignih šumova su da nastaju u dijastoli, prisutan je kontinuirani šum i šire se u druga područja. Šumovi se najčešće šire u područja prema kojima struji krv, a kliničar određuje mjesto širenja prema tome gdje se najjače čuje šum. Patološki šumovi se dijele na 3 velike skupine: sistolički, dijastolički i kontinuirani šumovi. Sistolički šumovi unutar sebe dijele se na: rano sistoličke, mezosistoličke, kasne sistoličke i holosistoličke šumove. Rano sistolički počinju uz prvi srčani ton i traju tijekom izovolumne kontrakcije i završavaju prije početka ejskijske faze (najčešće se radi o malim ventikularno-septalnim defektima). Mezosistolički šumovi nastaju sredinom sistole, započinju otvaranjem semilunarnih zalistaka kod njih nalazimo crescendo-decrescendo zvuk koji raste kod početka rapidne faze izbacivanja krvi i smanjuje se kako se prelazi u fazu smanjenog izbacivanja krvi. U ovu skupinu spada većina benignih šumova i šumovi koji su posljedica opstrukcija otjecanja krvi iz ventrikula. Kasni sistolički šumovi nastaju

prelaskom iz sredine sistole prema kraju i karakterizira ih klik koji nastaje zbog prolapsa trikuspidalne ili mitralne valvule. Holosistolčki šumovi započinju sa 1. srčanim tonom, traju kroz cijelu sistolu otprilike istim intenzitetom i traju tijekom 2. srčanog tona što dovodi da se on slabije čuje. Najčešći su uzroci mitralna i trikuspidalna regurgitacija. Dijastolički šumovi se dijele na: rane dijastoličke, mezodijastoličke i kasne dijastoličke šumove. Rani dijastolički šumovi započinju tijekom izovolumne relaksacije, varijabilno završavaju tijekom dijastole, padajućeg su intenziteta i najčešći šum koji pripada toj skupini je aortalna regurgitacija. Mezodijastolički šumovi započinju otvaranjem AV zalistaka i nastaju u fazi brzog punjenja. Najčešće su niskofrekventni šumovi i nastaju zbog stenoze AV zalistaka. Kasni dijastolički šumovi nastaju tijekom sistole atrijske i njihov mehanizam nastanka je isti kao i kod mezodijastoličkih šumova. Kontinuirani šumovi započinju u sistoli i traju do kraja sistole. Mogu biti venskog i arterijskog podrijetla. Od benignih šumova toj skupini pripada vensko zujanje dok od patoloških najčešće nalazimo ductus arteriosus persistens ili neke arteriovenske fistule.(4,18)

8.3. Elektrokardiografija

Elektrokardiografija je jedan od osnovnih, a ujedno i najbitnijih pretraga koje se mogu napraviti kod obrade pacijenata. Najčešći ritam koji nalazimo na elektrokardiogramu (EKG-u) kod djece sa ZS-om je sinus tahikardija, koja je najčešća u početnim stadijima ZS-a i taj ritam zapravo je kompenzacijski odgovor na smanjeni udarni volumen srca. Elektrokardiografija nužno ne otkriva samo ZS već njena uloga je da nam ukazuje na moguće uzroke ZS-a. Kod hipertrofične ili dilatativne kardiomiopatije vidi se povećana vrijednost voltaže QRS kompleksa.(4,10) EKG u miokarditisu prikazuje nejasne promjene u ST-spojnicima i u T-valovima. Kod akutnog miokarditisa pojava patoloških Q valova, proširenje QRS kompleksa i produljenje QT intervala govore u prilog

lošijoj prognozi ishoda kod pacijenata s ZS-om.(19) Raznoliki blokovi provodnje zapaženi su kod djece s neonatalnim lupusom. EKG ima dijagnostičku važnost i kod aritmija koje također mogu uzrokovati ZS.(10)

8.4. Laboratorijske pretrage

Kompletna krvna slika se mora analizirati kako bi se isključilo postojanje anemije koja može biti uzrok ZS-a ili može potaknuti pogoršanje stanja. U studiji Goldberga i sur. iz 2016. godine, pokazalo se da je 18% djece koje su hospitalizirana zbog ZS-a imalo anemiju prilikom dolaska i 38 % njih tijekom boravka u bolnici.(19) Nadalje radi se i diferencijalna krvna slika i upalni parametri zbog moguće infektivne podloge. Potrebno je izvaditi biokemijske nalaze zbog toga što hiponatrijemija često bude povezana s ZS-om. Važno je znati vrijednosti elektrolita (klor, kalij, natrij) kako bi se moglo započeti s odgovarajućom diuretskom terapijom.(10) Promjene u acidobaznom statusu ovise o stupnju samog zatajivanja. Kod nižeg stadija najčešće je prisutna respiracijska alkalozna, dok kod viših stadija zatajivanja postoji slabija perfuzija tkiva i dolazi do stvaranja laktata što za posljedicu ima metaboličku acidozu.

8.4.1. Biomarkeri

Najpoznatiji biomarkeri u srčanom zatajivanju su B-tip natriuretskog proteina (BNP) i njegov perkursor N-terminalni proBrain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) (vrijednosti prikazane u tablicama 3-7). Izlučuju ih kardiomiociti kao odgovor na rastezanje stijenke srca. Njihova zadaća u tijelu je pospješivanje diureze, vazodilatacije i remodelacije srčanog mišića. Djeluju na bubrege i srce koji imaju veliki broj natriuretskih receptora, a koji se dijele na receptore A, B i C grupe.(20,21) Razlika između BNP-a i NT-proBNP-a je da NT-proBNP ima dulji poluživot od BNP-a (70 min naprema 15 min u korist NT-proBNP-a). Također, NT-proBNP-a puno je stabilniji in vitro naspram

BNP-a pa se može testirati iz istih epruveta za biokemiju, što nije mogućnost kod NT-proBNP-a. Stoga je NT-proBNP financijski i dijagnostički isplativiji za stupnjevanje ZS-a.(13) Važno je naglasiti da se razine ovih biomarkera kroz život mijenjaju, njihova razina je visoka u prvih tjedan dana nakon poroda, no nakon tog perioda vrijednost im opada. Stoga razina NT-proBNP-a nema dijagnostičku važnost u prvom tjednu po rođenju djeteta. NT-proBNP također se koristi kao marker oporavka od operacije, potrebe za mehaničkom ventilacijom i ostanka u jedinici intenzivne njege.(21)

8.4.2. Troponini

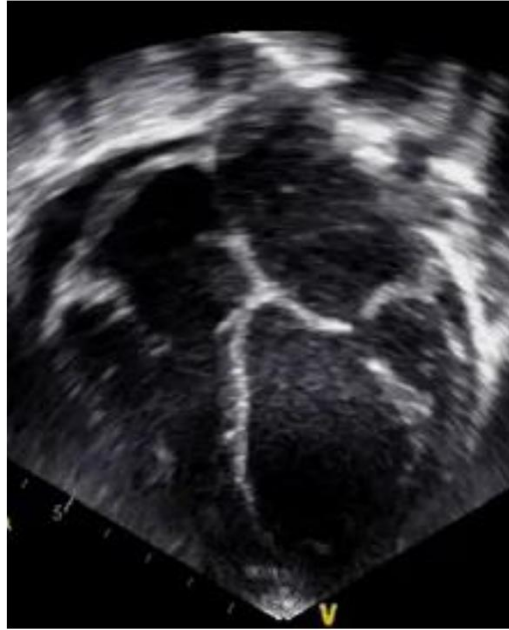
Troponini su regulatorni proteini čija je zadaća da sudjeluju u kontrakcijama srčanog i skeletnog mišića. Srčani troponin sastoji se od nekoliko podjedinica. Troponin C veže kalcij, troponin I inhibira kontrakciju, dok troponin T potiče kontrakciju. Srčani troponin C postoji u skeletnom i srčanom mišiću, dok srčani troponin I i T postoje samo u srčanom mišiću. Važno naglasiti da se troponin T otpušta postepeno kroz nekoliko dana do 2 tjedna. Troponin I otpušta se naglo unutar 2 sata od ozljede. Dijagnostički su važni kod ishemijskih događanja u srcu (npr. akutni ishemijski infarkt miokarda). Studije pokazuju postojanje povišene vrijednosti troponina I u bolesnika s ZS-om bez ishemijskog događaja, te da isti ima poveznicu s ejekcijskom frakcijom i mortalitetom kod pacijenata s ZS-om.(4,10,22)

8.5. Slikovne pretrage

Slikovne pretrage i laboratorijski nalazi čine osnovu za diferencijaciju uzroka ZS-a. Radiogram pluća i srca otkriva informacije o kongestiji pluća, govori radi li se o kardiomegaliji, a ukoliko ona nije prisutna, gotovo se može isključiti zatajivanje srca. Kardiorakalni omjer parametar je koji ukazuje na kardiomegaliju. Ehokardiografija je najkorisnija metoda u dijagnostici otkrivanja uzroka i učinka terapije u ZS-u. Ovisno o uzroku mogu se koristiti i druge slikovne metode.(4,11)

8.5.1. Ehokardiografija

Ehokardiografija je slikovna dijagnostička metoda koja se služi ultrazvučnim valovima, a najčešće se primjenjuje transtorakalna ehokardiografija. Više frekvencije ultrazvuka imaju bolju rezoluciju (4-5cm), ali i nižu penetrantnost naspram nižih frekvencija čija je penetrantnost značajno veća dok im je rezolucija slabija (12-16 cm). Primjena ultrazvuka postala je neophodna metoda jer je neinvazivna, bezbolna i može se ponavljati neograničeno puta. Mogućnost prikazivanja slike uživo postala je važna stavka kod procjene stanja bolesnika, hemodinamike, prikazivanja rada klijetki, te prikazivanja vegetacije ukoliko se sumnja na endokarditis. Rutinski se koristi nekoliko postavka uključujući jednodimenzionalan prikaz, dvodimenzionalan prikaz, color Doppler prikaz, spektralni Doppler i transezofagealni prikaz. Kako bi se izbjegli respiratorni artefakti, bolesnika se stavlja u lateralni dekubitalni položaj kad god to bolesnikovo stanje dopušta. Dvodimenzionalni prikaz evaluira strukturu i gibanje srca uživo. Jednodimenzionalni prikaz koristi se da bi se izmjerile veličine klijetki, pretklijetki i debljina zidova. Color Doppler prikazuje smjerove gibanja krvi pomoću plave (giba se od sonde) i crvene boje (giba se prema sondi). Takav prikaz omogućuje prikaz radi li se o lamelarnom ili turbulentnom protoku (dijagnoze stenoza žila). Spektralni Doppler pomaže kod procjene gradijenta strujanja krvi i koristi se kod dijagnostike valvularne patologije, septalnih defekata i udarnog volumena.



Slika 1. Prikazuje 2D prikaz ehokardiografije na kojem se vidi dilatacija lijevog atrija i ventrikula, stanjena je srčana stijenka i izračunata ejekcijska frakcija od 38 %.

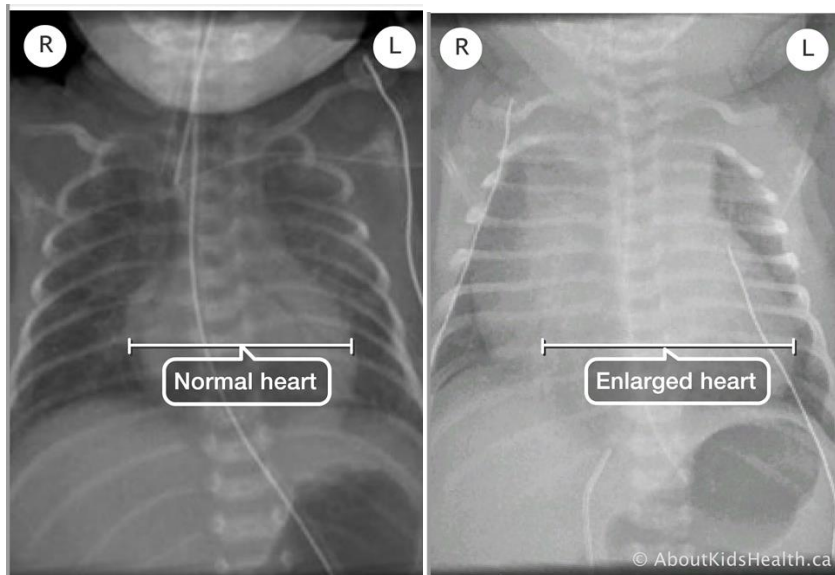
8.5.2. Radiogram srca

Rendgenska snimka torakasa u anteroposteriornom služi za prikaz sjene srca koja uvelike ovisi o položaju djeteta kod snimanja, je li dijete zadržalo dah i u kojoj je fazi srčanog ciklusa snimljeno. Kako bi olakšali pravu procjenu kardiomegalije, koristi se kardiorakalni indeks. Kod novorođenčadi, ukoliko je kardiorakalni indeks veći od 60%, govori u prilog kardiomegaliji, dok kod starije djece on mora biti veći od 55%. Svoju dijagnostičku važnost ima u tome što o veličini i strukturi srca i daje uvid u stanje plućnih žila. Povećanje plućnog i hilusnog crteža najčešće nastaje na dva načina:

1. Povećani protok zbog lijevo-desni spoj uzrokuje volumno opterećenje kroz plućne arterije i vene što posljedično dovodi do njihovog proširivanja.

2. Zastoj krvi u žilama ili prepreka kod otjecanja krvi koje se javlja kod stenozе plućnih vena, mitralne greške, teške aortalne stenozе ili teške koarktacije aorte.

Smanjeni vaskularni crtež nastaje najčešće kod djece s pulmonalnom stenozom ili s Fallotovom tetralogijom.(1,4)



Slika 2. Radiogram normalnog srca.(26) Slika 3. Radiogram zatajivanja srca.(26)

9. Liječenje

Primaran cilj liječenja srčanog zatajenja je da se prepoznati uzrok ukloni. Ukoliko se radi o stanju koje je ireverzibilno, tada se liječenje zasnivana stabilizaciji pacijentovog stanja i sprječavanju pogoršanja stanja. Liječenje mora biti usmjereno na poboljšanje rada srca kao crpke, smanjenje unosa soli i zadržavanja tekućine i smanjenje stresa na srce. Precipitirajući čimbenici koji mogu utjecati na pogoršanje bolesti također se moraju prepoznati i liječiti (anemija, infekcije, aritmije i

sl.).(1,4) Lijekovi koji se najčešće koriste su diuretici, digitalis, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, beta blokatori i inotropi. Mehanička terapija kod ZS većinski se zasniva na pacemakeru, srčanoj resinkronizacijskoj terapiji i mehaničkoj cirkulatornoj potpori. Transplantacija srca terapija je za krajnje stadije zatajivanja srca koji ne odgovaraju na kirurške i medikamentozne postupke liječenja.(1)

9.1. Farmakološka terapija

Farmakološka terapija ZS-a u djece bazira se na razumijevanju širokog mehanizma nastajanja ZS-a, dobi djeteta i karakteristikama srca vezanima za dob. Glavni ciljevi terapije su uspostavljanje diureze i poboljšanje perfuzije.(27) Ciljeve ispunjavamo primjenom farmakološke terapije za smanjivanje plućne kongestije, a u tu svrhu koriste se diuretici. Nadalje, važno je poboljšanje kontraktilnosti čemu služe inotropni lijekovi. Također je potrebno smanjivanje zaopterećenja primjenom vazodilatatora.(4) Važno je napomenuti da je većina lijekova koji se koriste u liječenju ZS-a pedijatrijske populacije napisana iz smjernica za ZS u adultnoj populaciji. Farmakodinamika i farmakokinetika znatno su različite od odraslih osoba, te se ta svojstva mijenjaju kroz period od rođenja do punoljetnosti. To donosi veliki izazov u primjeni adultnih smjernica na pedijatrijsku populaciju.(28)

9.1.1. Diuretici

Liječenje diureticima zasniva se na ispravnoj procjeni diureze i perfuzije tijela. Za uspostavljanje diureze najčešće se primjenjuju diuretici Henleove petlje (furosemid). Diuretici Henleove petlje funkcioniraju na osnovu mehanizma kojim inhibiraju $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransporter koji se nalazi u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje i potiču bubrežno izlučivanje natrija i klora što osmotski

na sebe navlači vodu koja se također izlučuje. Tiazidni diuretici primjenjuju se ukoliko primjena diuretika Henleove petlje nije dostatna da bi se osigurala zadovoljavajuća diureza. Tiazidni diuretici inhibiraju apsorpciju soli u distalnim tubulima što dovodi do izlučivanja natrija, vode, kalija i vodikovih iona. Najčešće se primjenjuju 30 minuta prije diuretika Henleove petlje da bi se postigao sinergistički učinak ova dva lijeka i spriječio razvoj tolerancije na diuretike Henleove petlje. Primjena antagonista mineralokortikoidnih receptora zasnovana je na mehanizmu kompetitivne inhibicije vezanja aldosterona na receptor u distalnim tubulima, te na taj način uzrokuju izlučivanje natrija, a štede kalij što je kod kronične primjene tiazida i diuretika Henleove petlje korisno jer oni uzrokuju hipokalijemiju. Neprimjerena upotreba diuretika uzrokuje smanjenje predopterećenja što dodatno uzrokuje stimulaciju neurohormonalnog sustava što dovodi do smanjenog odgovora tijela na beta blokatore.(29) Metalozon djeluje tako da blokira unos natrija u proksimalnim i distalnim tubulima. Indiciran je kod stanja kada se nije uspostavila pravilna diureza, a iskorištene su maksimalne doze diuretika Henleove petlje i tiazida.(29)

Tablica 9. Prikaz diuretika i njihovih doza u pedijatrijskoj populaciji.(30)

| LIJEK | DOZA |
|-------------------|--|
| FUROSEMID | 1mg/kg 2x dnevno ili maksimalno 6mg/kg po danu |
| KLORTIAZID | 10mg/kg 2x dnevno ili maksimalno 2g/dnevno |
| METOLAZON | 0.1 mg/kg 2x dnevno ili 20 mg/dnevno |

9.1.2. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI)

Smanjeni minutni volumen dovodi do slabije renalne perfuzije što pak dovodi do aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS).Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) sudjeluje u

renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu i stimulira pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II. ACE inhibitori djeluju antagonistički na ACE, te tako sprječavaju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II. Angiotenzin II snažan je vazokonstriktor koji, kad se inhibira, može uzrokovati vazodilataciju i smanjeno izlučivanje aldosterona.(4,30) Kad se ovaj mehanizam povratnom spregom konstantno aktivira, on dovodi do pojačanog lučenja aldosterona koji potiče apsorpciju soli, a to dovodi do generalizirane vazokonstrikcije koja uzrokuje hipertrofiju kardiomiocita, a kasnije i nekrozu stanica. ACE inhibitori imaju reverzibilan učinak na remodeliranje srčane stijenke i smanjuju vaskularni otpor, predopterećenje, zaopterećenje i sistolički stres na stijenku srca što kumulativno dovodi do povećanog minutnog volumena bez povećanja potrošnje kisika i većeg oksidacijskog stresa. Remodeliranje srca manje je kod ACE inhibitora koju imaju veću tkivnu prodornost (lizinopril). Preporučena doza kaptoprila je 0.1 mg/kg tri puta dnevno do maksimalno 2 mg/kg tri puta dnevno. Preporučena doza enalaprila je 0.1 mg/kg dva puta dnevno do maksimalno 0.5 mg/kg/dan.(30,32)

9.1.3. Beta blokatori

Beta blokatori pokazali su poboljšanje simptoma, produljenje preživljenja i ojačanje funkcije lijevog ventrikula u odraslih s ZS-om, što je dovelo do velikog optimizma u pedijatrijskoj kardiologiji za liječenje ZS-a. Zbog brojnih mehanizama i uzroka ZS-a u pedijatrijskoj populaciji, te malog broj bolesnika sa ZS-om, i dalje se ne zna efikasnost terapije beta blokatorima.(33) Beta blokatori koji se danas koriste dijele se u dvije velike skupine: 2. generacija (selektivni) i 3. generacija (neselektivni) beta blokatori.(29) Adrenalin i noradrenalin kad se vežu za B1 receptor uzrokuju povećani automatizam srca, brzinu provodljivosti i potiču lučenje renina, dok kad se vežu za B2 receptor dovode do relaksacije glatkog mišićja i potiču glukoneogenezu.(34) Beta blokatori

kad se vežu na B1 i B2 receptore rade inhibiciju, a to dovodi do smanjenja kronotropnog i inotropnog rada srca što dovodi do smanjenja potrebe za kisikom. Beta blokatori smanjuju krvni tlak tako da ovim mehanizmom smanjuju minutni volumen krvi i izlučivanje renina što dovodi do inhibicije RAAS sustava. Dokazana su antioksidativna, antiapoptotička i vazodilatativna svojstva kod karvedilola.(33,34) Karvedilol se koristi u dozi od 0.025 mg/kg dva puta dnevno do maksimalne doze od 0.5 mg/kg dva puta dnevno. Metoprolol (selektivni beta 1 blokator) dozira se u dozi od 0.1 mg/kg dva puta dnevno do maksimalne doze koja iznosi 1mg/kg koja se također daje dva puta dnevno.(32)

9.1.4. Digitalis

Digitalis se dobiva iz listova naprstka (lat. Digitalis lanata) i pripada skupini srčanih glikozida. Njegova primjena kod ZS-a započela je u adultnoj kardiologiji, a primjenjuje se kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom i niskom ejekcijском frakcijom. Digitalis posjeduje dva mehanizma koja se koriste ovisno o uzroku ZS-a. Pozitivan inotropan učinak digitalisa zasniva se na tome da reverzibilno inhibira aktivnost natrij kalijeve crpke u srcu što za posljedicu ima porast utoka kalcija u srce koji povećava kontraktilnost srca. To dovodi do povećanog izbacivanja krvi i posljedično smanjuje ventrikularni tlak punjenja. Drugi je mehanizam da stimulira parasimpatički živčani splet koji uzrokuje smanjenu električnu provodnost kroz atrioventrikularni čvor što posljedično smanjuje srčanu frekvenciju. Dodatno, povećani utok kalcija produljuje refraktorni period atrioventrikularnog čvora. Izlučuje se kroz bubrege i njegovo je izlučivanje proporcionalno glomerularnoj filtraciji.(34,35) Digitalis posjeduje jako uzak terapijski spektar (serumska koncentracija 0.5–0.9 ng/mL) i trebalo bi ga se izbjegavati kod prematurusa, djece s renalnim zatajivanjem i miokarditisom.(4,29) Posebno se mora obratiti pažnja na korekciju hipokalijemije i

hipomagnezemije jer one mogu uzrokovati potenciju njegove toksičnosti i potaknuti i/ili pogoršati njegove nuspojave od kojih su najčešće aritmije. Primjenjuje se u dozi od 3 do 5 mcg/kg dva puta dnevno.(4,34)

9.1.5. Inotropni lijekovi

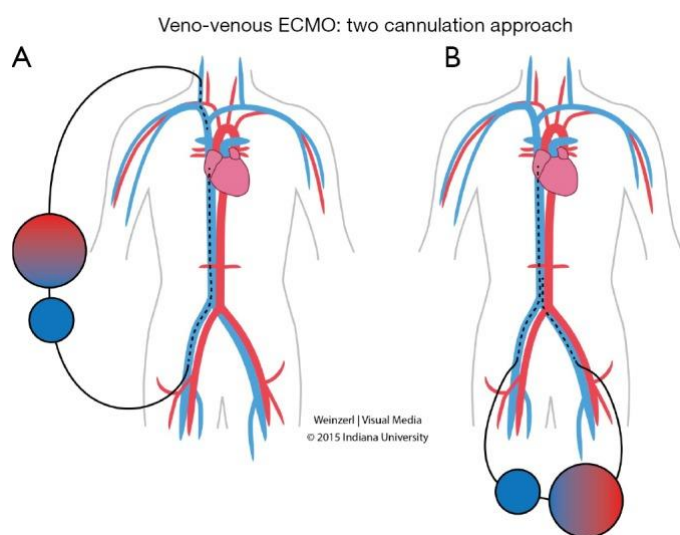
Inotropni lijekovi najčešće se primjenjuju u liječenju kardiogenog šoka, kardiomiopatija, bradikardiji, a dodatnu ulogu imaju u periodu do transplantacije organa.(29) Kateholamini su skupina fiziološki aktivnih molekula koji u tijelu služe kao hormoni i kao neurotransmiteri. Dopamin, adrenalin i noradrenalin najpoznatiji su predstavnici ove skupine.(36) Dopamin u niskim dozama (10mcg/kg/min) daje dobar inotropan odgovor i djeluje pozitivno kronotropno, a u većim dozama ne dovodi do promjene u udarnom volumenu već samo do povećanja frekvencije. Adrenalin je hormon koji ima afinitet za beta-1, beta-2 i alfa-1 receptore. Primjenom niskih doza ima snažan inotropan učinak i povećava frekvenciju srca, a doze od 0.05 do 0.10 mcg/kg/min smanjuju zaopterećenje preko stimulacije beta-2 receptora.(37) Noradrenalin je lijek izbora kod hipotenzije koja ne reagira na druge lijekove. Njegov učinak počiva na agonizmu alfa-1 i beta-2 receptora. Kad se primjenjuje u manjim dozama (manje od 0.5 mcg/kg/min), povećani su učinci beta-1 receptora i povećava udarni volumen srca. U većim dozama dominira učinak alfa-1 receptora što dovodi do vazokonstrikcije i povećanja perifernog otpora.(38) Dobutamin je sintetski kateholamin koji prvenstveno djeluje na beta-1 receptore što dovodi do povišenja udarnog volumena i povišenja frekvencije srca. Zbog perifernog djelovanja na beta-2 i alfa-1 receptore uzrokuje vazodilataciju koja dovodi do smanjenja perifernog vaskularnog otpora.(29) Kontinuirana primjena dobutamina indicirana je u palijativnom liječenju bolesnika koji su u

terminalnom stadiju zatajivanja srca, te u bolesnika koji nisu u mogućnosti biti na mehaničkoj potpori ili kojima se ne može napraviti transplantacija. (39)

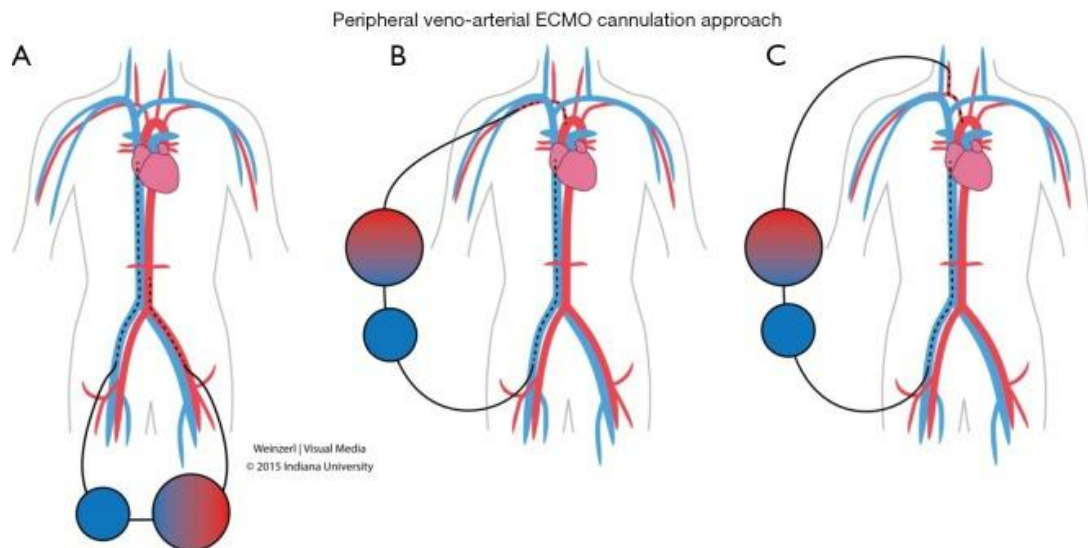
10. Izvantjelesna membranozna oksigenacija

Izvantjelesna membranozna oksigenacija (eng. Extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) indicirana je u pedijatrijskoj populaciji kod bolesnika koji imaju znakove kardiogenog šoka. Indiciran je i kod svih bolesnika koji se prezentiraju sa sistoličkim tlakom nižim od 50 mmHg, diurezom manjom od 1 ml/kg/h, laktacidozom, centralnom venskom saturacijom kisikom manjom od 60% ili arteriovenskom saturacijom čija je razlika veća od 30% u prirođenim srčanim bolestima uz promijenjen mentalni status.(40,41) Važno je naglasiti da pravovremena primjena ECMO-a unutar 6 sati smanjuje komplikacije i smrtnost. ECMO ima nekoliko načina primjene. Može biti premosnica do izlječenja, transplantacije ili druge vrste mehaničke potpore.(40) Relativne kontraindikacije za korištenje ECMO-a su: intrakranijsko krvarenje, nedonošče mlađe od 34 tjedna i porođajna masa manja od 2 kg, ireverzibilno otkazivanje organa kod bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju i prolongirana intubacija i mehanička ventilacija (>2 tjedna). Apsolutne kontraindikacije za korištenje ECMO-a su: nedonošče mlađe od 30 tjedana ili porođajne mase manje od 1 kg, kromosomske anomalije nespojive s životom (trisomija 13 ili 18), nezbrinuto i opsežno krvarenje i ireverzibilno oštećenje mozga.(41) Postoje dvije glavne tehnike primjene ECMO-a, a to su veno-venski i vensko-arterijski ECMO. Venovenski ECMO primjenjuje se kod bolesnika koji je hemodinamski stabilan. Koristi se na način da se postavi jedna kanila preko koje se krv izvlači iz vene cave ili desnog atrija te potom vraća se u desni atrij. Kanila se postavlja subkutano kroz unutarnju jugularnu arteriju. Kad se koriste dvije kanile, jedna se plasira u

femoralnu venu, a druga u unutarnju jugularnu venu. Većina centara koristi se metodom pristupa kroz femoralnu venu kao venu kroz koju vraća oksigeniranu krv, te jugularnu venu za izvlačenje neoksigenirane krvi. Kod vensko-arterijskog ECMO-a nalazimo respiratornu i hemodinamsku potporu. ECMO se spaja paralelno na srce i pluća (vensko-venski se spaja serijski). Krv se izvlači iz desnog atrija ili vene kave i vraća se perifernim kanilama kroz femoralnu, aksilarnu ili karotidnu arteriju. Kad postoji centralna kanila onda se krv vraća direktno u ascendentnu aortu.(42,43)



Slika 4. Veno-venski ECMO. Prikazuje vensko-venski ECMO s dvostrukim kanilama (A) femoralna vena za izvlačenje krvi i desna unutarnja jugularna vena za vraćanje oksigenirane krvi, (B) lijeva i desna femoralna vena se koriste za izvlačenje i vraćanje krvi.(42)



Slika 5. Arterio-venski ECMO. Prikazuje periferne kanile kod veno-arterijskog ECMO-A. Femoralna vena se koristi za izvlačenje krvi dok (A) femoralna, (B) aksilarna, (C) karotidna arterija za vraćanje oksigenirane krvi u optok.(42)

11. Transplantacija srca

Transplantacija srca u pedijatrijskoj populaciji metoda je izbora liječenja djece s završnim stadijem ZS-a. Specifičnost u uzroka ZS-a i dječja dob izazovi su za razvoj novih metoda i stvaranje sveobuhvatnih smjernica.(44) Doktor Adrian Kantrowitz 1967. godine napravio je prvu transplantaciju srca u pedijatrijskoj populaciji kad je presadio srce s novorođenčeta koje je bilo moždano mrtvo u tijelo primaoca koji je bio dojenče. Nažalost primatelj je preživio samo 6 sati, ali važno je naglasiti da se ova prva pedijatrijska transplantacija dogodila 3 dana nakon prve transplantacije srca u povijesti koja se odvila u Južnoafričkoj Republici. Prema nedavnim podacima, u svijetu postoji otprilike 100 centara koji se bave transplantacijom srca u pedijatrijskoj populaciji, te izvrše preko 500 transplantacija godišnje.(45) Kod djece mlađe od 1 godine najčešća dijagnoza za transplantaciju srca je kongenitalna bolest srca, dok su se s razvojem medicine i

lijekova kardiomiopatije, kao dijagnoza za liječenje transplantacijom, povećale za gotovo 40 %. Kod adolescenata najčešća je dijagnoza, koja je podloga za transplantaciju srca, kardiomiopatija. Transplantacija srca nosi petogodišnje preživljenje od 80%, a desetogodišnje preživljenje od 65%.(46) Medijan preživljenja za novorođenčad s transplantiranim srcem je 19.7 godina, za djecu između jedne i pet godina preživljenje je 16.8, za djecu od šest do deset godina preživljenje je 14.5, a za djecu od 11 do 18 godina preživljenje je 12.4 godina.(47) Jedan od glavnih problema ZS-a i transplantacije srce je visoka smrtnost kod bolesnika koji čekaju transplantaciju organa, a prema nekim studijama ona iznosi oko 17%, dok se u novorođenčadi ta brojka penje do 23%.(45,47)

12. Rasprava

Zatajivanje srca u djece se pojavljuje u otprilike 1/100 000 djece, ali usprkos tome ono predstavlja veliki problem zbog brojnih komorbiditeta i velikog mortaliteta ukoliko se ne liječi pravovremeno (pojava zatajivanja srca najčešće oko 10 mjeseca života, dok se dijagnosticira najčešće u 4 godini života).(1,8) Postoji potreba za stalnim edukacijama i stvaranjem smjernica za dijagnostiku jer se ova bolest u početnim stadijima najčešće pripisuje nekim drugim bolestima u pedijatrijskoj populaciji. Važno je naglasiti da se ZS u pedijatrijskoj populaciji znatno razlikuje od ZS-a u adultnoj populaciji. Potrebna su opsežna i kvalitetna istraživanja da bi se oblikovale odgovarajuće smjernice za dijagnostiku i liječenje ovog sindroma, specifične za dječju dob.(1,46)

13. Zaključci

- 1) Zatajivanje srca stanje je kod kojeg nalazimo smanjenu perfuziju s obzirom na potrebe organizma
- 2) Ono se uvelike razlikuje od zatajivanja srca u odrasloj populaciji
- 3) Najčešće se pojavljuje u novorođenčadi uslijed kongenitalnih bolesti srca, dok se u adolescentnoj populaciji pojavljuje kao posljedica kardiomiopatija.
- 4) Simptomi koji se najčešće javljaju su zaostajanje u rastu (veći naglasak na zaostajanju u težini nego u rastu u visinu), dispneja i produljeno vrijeme hranjenja kod dojenčadi.
- 5) Dijagnostika se temelji na kliničkoj slici, pregledu, laboratorijskim nalazima (naglasak je na proBNP i nt-proBNP), ehokardiografiji i rendgen pluća i srca
- 6) Bolest se klasificira u 4 stadija po Ross score-u s obzirom na kliničku sliku i laboratorijske nalaze
- 7) Liječenje se u prvoj liniji sastoji od farmakološke terapije (diuretici, digitalis, inotropni lijekovi i beta blokatori)
- 8) Kad farmakološko liječenje nije dovoljno, prelazi se na mehaničku potporu cirkulaciji, a u krajnjem stadiju na transplantaciju srca
- 9) Transplantacija srca konačno je rješenje za liječenje završnog stadija ZS-a
- 10) Potrebna su sveobuhvatnija istraživanja o terapiji i dijagnostici te unaprjeđivanje pedijatrijskih smjernica za dijagnostiku i liječenje zatajivanja srca.

14. Sažetak

Zatajivanje srca stanje je u kojem abnormalnost funkcije ili strukture srca dovodi do smanjenja perfuzije perifernih tkiva i organa. Najčešći uzroci ZS-a kod novorođenčadi i dojenčadi su prirodene srčane greške, dok u starijoj populaciji djece su to stečene ili nasljedne aritmije, kardiomiopatije i miokarditisi. Incidencija ZS-a je oko 1 na 100 000 djece. Simptomi i znakovi koji obilježavaju ZS su dispneja, produljeno vrijeme hranjenja i smanjeni volumen konzumirane hrane (kod dojenčadi), a zaostajanje u rastu i razvoju primarni je znak ZS-a. Dijagnoza se uspostavlja na osnovi kliničke slike i laboratorijskih nalaza u kojima naglasak treba biti na biomarkerima BNP i NT-proBNP, te troponinu ako postoji sumnja na ishemijsku podlogu ZS-a. Slikovne metode ključne su za prikaz promjena u strukturi srca. Rendgen grudnih organa može otkriti kardiomegaliju, a nepostojanje kardiomegalije gotovo pa isključuje postojanje ZS-a. Kako bi se potvrdilo da se radi o kardiomegaliji, treba se služiti kardiorakalnim indeksom koji govori o omjeru veličine srca naspram veličine prsišta. Kardiorakalni indeks u slučaju ZS-a kod novorođenčadi mora biti veći od 60%, odnosno 55% kad se govori o starijoj djeci. Ehokardiografija je najkorisnija metoda slikovnog prikaza jer se može raditi neograničen broj puta, nema štete za bolesnika i daje sliku uživo. Ehokardiografija služi za otkrivanje uzroka, procjenu hemodinamskog statusa i procjenu reakcije na terapiju. Prema Ross score-u bolest se klasificira u 4 stadija ovisno o laboratorijskim i kliničkim nalazima. Terapija ZS-a prvenstveno se koristi za umanjivanje simptoma, te sprječavanje komplikacije i poboljšanje kvalitete života bolesnika. Prva terapijska linija su lijekovi od kojih su najčešći diuretici, beta blokatori, inotropni lijekovi i ACE inhibitori. U krajnjim stadijima bolesti primjenjuje se ECMO i transplantacija srca.

Ključne riječi: inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, izvantjelesna membranozna oksigenacija, transplantacija srca, zatajivanje srca

15. Summary

Heart failure (HF) is a condition in which an abnormality in the function or structure of the heart leads to a decrease in peripheral perfusion. The most common causes of HF in newborns and infants are congenital heart defects, while in the older population it is acquired or recent arrhythmias, cardiomyopathies and myocarditis. The incidence of HF is about 1 child per 100,000 children. Symptoms and signs that characterize HF are dyspnea, prolonged feeding time and reduced volume of food consumed (in infants), and retardation in growth and development which is the primary sign of HF. The diagnosis is made on the basis of the clinical picture and laboratory findings, in which the emphasis should be on the biomarkers BNP and NT-proBNP, and troponin if there is a suspicion of the ischemic basis of HF. Imaging is the key method for showing changes in the structure of the heart. X-ray of the chest organs can reveal cardiomegaly, and the absence of cardiomegaly almost excludes the existence of heart failure. In order to confirm there is cardiomegaly, the cardiothoracic index should be used, which refers to the ratio of the size of the heart to the size of the chest. The cardiothoracic index in newborns must be greater than 60%, or 55% when talking about older children. Echocardiography is the most useful imaging method because it can be done an unlimited number of times, there is no harm to the patient and it provides a live image. Echocardiography is used to detect the cause, assess the hemodynamic status and evaluate reaction to therapy. According to the Ross score, the disease is classified into 4 stages depending on laboratory and clinical findings. HF therapy is primarily used to reduce symptoms and complications and improve the patient's quality of life. Primary therapy is drugs, the most common of which are diuretics, beta blockers, inotropic drugs and ACE inhibitors. In the final stages of the disease, ECMO and heart transplantation are performed.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, extracorporeal membrane oxygenation, heart failure, heart transplantation

16. Literatura

- 1 Jayaprasad N. Heart Failure in Children. *Heart Views*. 2016 Jul-Sep;17(3):92-99. doi: 10.4103/1995-705X.192556. PMID: 27867456; PMCID: PMC5105230.
- 2 Watanabe K, Shih R. Update of Pediatric Heart Failure. *Pediatr Clin North Am*. 2020 Oct;67(5):889-901. doi: 10.1016/j.pcl.2020.06.004. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32888688.
- 3 Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*. 2008 Aug;31(8):388-91. doi: 10.1002/clc.20262. PMID: 18727063; PMCID: PMC6653755. Mardešić, D i sur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
- 4 Institute of Medicine (US) Committee on Social Security Cardiovascular Disability Criteria. *Cardiovascular Disability: Updating the Social Security Listings*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. 10, Congenital Heart Disease. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209965/>
- 5 Placebo d.o.o. Split i MSD Hrvatska. Zatajivanje srca [Internet]. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/zatajivanje-srca-i-kardiomiopatije/zatajivanje-srca>
- 6 Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, Russo MG, Pacileo G, Limongelli G. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol*. 2017 Aug;58(4):303-312. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28279666.
- 7 Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija - udžbenik*. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.

- 8 Pan B, Hu D, Sun H, Lv T, Xu W, Tian J. Pediatric Diastolic Heart Failure: Clinical Features Description of 421 Cases. *Front Pediatr.* 2022 May 2;10:846408. doi: 10.3389/fped.2022.846408. PMID: 35586825; PMCID: PMC9108191.
- 9 Heart failure in children : Etiology clinical manifestation up to date
- 10 Meštrović, J i sur. Hitna stanja u pedijatriji. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.
- 11 Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012 Dec;33(8):1295-300. doi: 10.1007/s00246-012-0306-8. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22476605
- 12 Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, Furuya A, Okushima K, Fujiyasu H, Kakuya F, Goh K, Fujieda K, Kajino H. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. - Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide -. *Circ J.* 2010 May;74(5):998-1005. doi: 10.1253/circj.cj-09-0535. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20378998.
- 13 Nakano SJ, Miyamoto SD, Price JF, Rossano JW, Cabrera AG. Pediatric Heart Failure: An Evolving Public Health Concern. *J Pediatr.* 2020 Mar;218:217-221. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.049. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31740144; PMCID: PMC7662928.
- 14 Jone PN, Kim JS, Burkett D, Jacobsen R, Von Alvensleben J. Chapter 20: Cardiovascular Diseases. U: Bunik M, Hay WW, Levin MJ, Abzug MJ. *Current Diagnosis and Treatment: Pediatric.* 26 izd. McGraw Hill; 2022.

- 15 Dornbush S, Turnquest AE. Physiology, Heart Sounds. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541010/>
- 16 Doshi AR. Innocent Heart Murmur. *Cureus*. 2018 Dec 5;10(12):e3689. doi: 10.7759/cureus.3689. PMID: 30761241; PMCID: PMC6368429.
- 17 Adolescent Cardiac Issues, An Issue of Pediatric Clinics mAutora Richard Humes · 2014
- 18 Buttà C, Zappia L, Laterra G, Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020 May;25(3):e12726. doi: 10.1111/anec.12726. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31778001; PMCID: PMC7958927.
- 19 Goldberg JF, Shah MD, Kantor PF, Rossano JW, Shaddy RE, Chiou K, Hanna J, Hagan JL, Cabrera AG, Jeewa A, Price JF. Prevalence and Severity of Anemia in Children Hospitalized with Acute Heart Failure. *Congenit Heart Dis*. 2016 Dec;11(6):622-629. doi: 10.1111/chd.12355. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27060888.
- 20 Fernandes BA, Maher KO, Deshpande SR. Cardiac biomarkers in pediatric heart disease: A state of art review. *World J Cardiol*. 2016 Dec 26;8(12):719-727. doi: 10.4330/wjc.v8.i12.719. PMID: 28070239; PMCID: PMC5183971.
- 21 Senekovič Kojc T, Marčun Varda N. Novel Biomarkers of Heart Failure in Pediatrics. *Children (Basel)*. 2022 May 18;9(5):740. doi: 10.3390/children9050740. PMID: 35626917; PMCID: PMC9139970.

- 22 Tissot C, Muehlethaler V, Sekarski N. Basics of Functional Echocardiography in Children and Neonates. *Front Pediatr*. 2017 Dec 1;5:235. doi: 10.3389/fped.2017.00235. PMID: 29250515; PMCID: PMC5716984.
- 23 Ash JA, Chowdhury YS. Pediatric Echocardiography Assessment, Protocols, and Interpretation. [Updated 2022 Sep 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570575/>
- 24 Tunuguntla HP, Puri K, Denfield SW. Management of Advanced Heart Failure in Children with Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *Children (Basel)*. 2021 Sep 30;8(10):872. doi: 10.3390/children8100872. PMID: 34682138; PMCID: PMC8534565.
- 25 <https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=1801&language=English#>
- 26 Weisert M, Su JA, Menteer J, Shaddy RE, Kantor PF. Drug Treatment of Heart Failure in Children: Gaps and Opportunities. *Paediatr Drugs*. 2022 Mar;24(2):121-136. doi: 10.1007/s40272-021-00485-9. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35084696.
- 27 Das BB, Moskowitz WB, Butler J. Current and Future Drug and Device Therapies for Pediatric Heart Failure Patients: Potential Lessons from Adult Trials. *Children (Basel)*. 2021 Apr 22;8(5):322. doi: 10.3390/children8050322. PMID: 33922085; PMCID: PMC8143500.
- 28 Ahmed H, VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):323-335. doi: 10.21037/cdt-20-358. PMID: 33708503; PMCID: PMC7944205.
- 29 Das BB. Current State of Pediatric Heart Failure. *Children (Basel)*. 2018 Jun 28;5(7):88. doi: 10.3390/children5070088. PMID: 29958420; PMCID: PMC6069285.

- 30 Goyal A, Cusick AS, Thielemier B. ACE Inhibitors. [Updated 2022 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430896/>
- 31 Singh RK 4th, Meshram RJ, Tiwari A. A Review of the Mechanism of Action of Drugs Used in Congestive Heart Failure in Pediatrics. *Cureus*. 2023 Jan 16;15(1):e33811. doi: 10.7759/cureus.33811. PMID: 36819391; PMCID: PMC9931378.
- 32 Farzam K, Jan A. Beta Blockers. [Updated 2022 Dec 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>
- 33 David MNV, Shetty M. Digoxin. [Updated 2023 Jan 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025/>
- 34 Jain S, Vaidyanathan B. Digoxin in management of heart failure in children: Should it be continued or relegated to the history books? *Ann Pediatr Cardiol*. 2009 Jul;2(2):149-52. doi: 10.4103/0974-2069.58317. PMID: 20808628; PMCID: PMC2922663.
- 35 Paravati S, Rosani A, Warrington SJ. Physiology, Catecholamines. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/>
- 36 Tume SC, Goldberg J, Molossi S, Bronicki RA. Pharmacologic Approach to Heart Failure in Children. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(2):117-20. doi: 10.2174/1573403X12666151119165438. PMID: 27048144; PMCID: PMC4861940.

- 37 Smith MD, Maani CV. Norepinephrine. [Updated 2022 May 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537259/>
- 38 Ashkar H, Adnan G, Makaryus AN. Dobutamine. [Updated 2023 Jan 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470431/>
- 39 Brown G, Moynihan KM, Deatrck KB, Hoskote A, Sandhu HS, Aganga D, Deshpande SR, Menon AP, Rozen T, Raman L, Alexander PMA. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Guidelines for Pediatric Cardiac Failure. *ASAIO J.* 2021 May 1;67(5):463-475. doi: 10.1097/MAT.0000000000001431. Erratum in: *ASAIO J.* 2022 Jul 1;68(7):e129. PMID: 33788796.
- 40 Roeleveld PP, Mendonca M. Neonatal Cardiac ECMO in 2019 and Beyond. *Front Pediatr.* 2019 Aug 21;7:327. doi: 10.3389/fped.2019.00327. PMID: 31497583; PMCID: PMC6712998.
- 41 Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015 Jul;7(7):E166-76. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17. PMID: 26380745; PMCID: PMC4522501.
- 42 Vyas A, Bishop MA. Extracorporeal Membrane Oxygenation In Adults. [Updated 2022 Nov 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576426/>

- 43 Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018 Jan;7(1):31-55. doi: 10.21037/acs.2018.01.07. PMID: 29492382; PMCID: PMC5827130.
- 44 Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation-indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis.* 2014 Aug;6(8):1080-96. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.16. PMID: 25132975; PMCID: PMC4133537.
- 45 Ubeda Tikkanen A, Berry E, LeCount E, Engstler K, Sager M, Estes P. Rehabilitation in Pediatric Heart Failure and Heart Transplant. *Front Pediatr.* 2021 May 19;9:674156. doi: 10.3389/fped.2021.674156. PMID: 34095033; PMCID: PMC8170027.
- 46 Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Lund LH, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. 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 Oct;32(10):979-88. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.005. PMID: 24054806.

17. Životopis

Leonardo Hršak rođen je 19. listopada 1997. u Zaboku. Osnovnu školu pohađao je u Đurmancu. Nakon osnovne škole upisao je smjer medicinska sestra/tehničar u Srednjoj školi Pregrada. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Sveučilištu u Rijeci upisao je 2017. godine. Tijekom studiranja izlagao je radove na nekoliko kongresa. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.