

Pacjenci z pojedynczą komorą po operacji Fontana — nowe wyzwanie dla kardiologów

Patients with single ventricle after the Fontan operation
— a new challenge for the cardiologists

Edward Malec, Katarzyna Januszewska

Klinika Kardiologii, Uniwersytet Ludwiga Maximilliana, Monachium, Niemcy

Kardiol Pol 2010; 68, 4: 467–471

WSTĘP

W krajach, gdzie kardiologia i kardiologia dziecięca rozwijają się zgodnie z aktualnymi trendami światowymi, rośnie populacja młodzieży i osób dorosłych z pojedynczą komorą serca po operacji Fontana. Opieka nad pacjentami po operacji Fontana stanowi nowe i niezwykle trudne wyzwanie dla kardiologów.

Wprowadzenie i rozwój strategii postępowania u dzieci z pojedynczą komorą jest jednym z największych osiągnięć w kardiologii i kardiologii dziecięcej w ostatnim 40-leciu [1, 2]. Jeszcze 40 lat temu wada serca o typie pojedynczej komory była letalna. Dziś prawdopodobieństwo przeżycia dziecka z pojedynczą komorą jest bardzo wysokie. Chirurgiczne połączenie żył systemowych z układem tętnic płucnych z pominięciem prawej komory stanowi operację ratującą życie u wielu dzieci ze złożonymi wadami serca o typie pojedynczej komory.

Metody i techniki operacji Fontana w ciągu ostatnich lat przeszły wiele modyfikacji, co przyczyniło się do zmniejszenia śmiertelności i ograniczenia liczby powikłań. W przeszłości operację Fontana wykonywano jednoetapowo, łącząc prawy przedsionek bezpośrednio lub przy użyciu protezy naczyniowej z tętnicą płucną [1, 2]. Jednak, ze względu na wysoką śmiertelność i znaczną liczbę powikłań, wkrótce odstąpiono od tej metody. Obecnie operację Fontana wykonuje się w dwóch etapach. W czasie pierwszego etapu kieruje się do układu płucnego tylko spływ z żyły głównej górnej (dwukierunkowe zespolenie Glenna lub hemi-Fontana) [3, 4]. Podział na dwa etapy umożliwił stopniową adaptację komory do zmienionych warunków hemodynamicznych [3].

Dzięki badaniom doświadczalnym, a szczególnie opracowaniu matematycznego modelu przepływu płynów, zmodyfikowano drugi etap operacji Fontana [5]. Obecnie, w zależności od preferencji ośrodka, wykonuje się dwa rodzaje operacji Fontana. W metodzie zewnątrzsercowej spływ krwi z żyły głównej dolnej kieruje się do tętnicy płucnej za pomocą, biegnącej poza sercem, protezy naczyniowej [6]. W alternatywnej metodzie krew z żyły głównej dolnej przepływa do układu płucnego, wytworzonym chirurgicznie wewnątrzprzedsionkowym tunelem. Podstawową korzyścią tych modyfikacji jest minimalna utrata energii na drodze przepływu krwi z żył systemowych do tętnic płucnych [5]. Celem operacji Fontana jest całkowite oddzielenie krążenia płucnego od systemowego poprzez połączenie głównych żył systemowych z układem tętnicy płucnej i zapewnienie optymalnego przepływu płucnego i rzutu serca. Operacja Fontana umożliwia również odciążenie pojedynczej komory i prawidłowe utlenowanie organizmu.

Obserwacja dorastających pacjentów z pojedynczą komorą po operacji Fontana pokazuje jednak, że nie jest to rozwiązanie optymalne. U wielu pacjentów, w miarę wzrostu, nawet po „idealnej” operacji Fontana dochodzi do różnych powikłań lub zgonu.

NIEWYDOLNOŚĆ KRĄŻENIA

Jednym z najcięższych powikłań jest stopniowy rozwój niewydolności serca. Czynność pojedynczej komory oraz jej zdolność do zapewnienia prawidłowego rzutu serca i zaopatrywania tkanek w tlen są obniżone [7–9]. Zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego prowadzą do upośledzenia funkcji

Adres do korespondencji:

prof. Edward Malec, Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, Marchioninistr. 15, 81377 Munchen, Germany, tel: 0049 89 7095 3946, fax: 0049 89 7095 3943, e-mail: mimalec@cyf-kr.edu.pl; mijanusz@cyf-kr.edu.pl

Praca wpłynęła: 8.09.2009 r. Zaakceptowana do druku: 9.09.2009 r.

skurczowej i rozkurczowej komory. Tego rodzaju zaburzenia obserwuje się niezależnie od tego, czy istniejąca pojedyncza komora jest morfologicznie lewa czy prawa [10].

Pojemność minutowa serca u pacjentów po operacji Fontana jest obniżona i nie osiąga prawidłowych wartości spoczynkowych nawet w czasie testów wysiłkowych [8, 9]. Względnie niski rzut serca w skojarzeniu z podwyższonym ciśnieniem żylnym, obserwowany po operacji Fontana, niekorzystnie wpływa na naczynia obwodowe, szczególnie żyłne. Zaobserwowano zmniejszenie pojemności obwodowego układu żylnego, spowodowane zwiększonym napięciem ścian naczyń żylnych [11]. W takiej sytuacji możliwości uruchamiania dodatkowych objętości krwi w celu zwiększenia powrotu żylnego i rzutu serca są ograniczone. Przypuszcza się, że ten mechanizm może odgrywać istotną rolę w czasie wysiłku, kiedy wzrost rzutu serca w pewnym stopniu zależy od wielkości powrotu żylnego. Powiększająca się z czasem niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych i narastanie zaburzeń rytmu serca prowadzą do upośledzenia wypełniania komory i dalszego zmniejszania rzutu serca. Obniżony rzut serca w skojarzeniu z podwyższonym ciśnieniem żylnym wpływa także niekorzystnie na śródbłoki naczyń, prowadząc do ich dysfunkcji [12]. U pacjentów po operacji Fontana zaobserwowano również podwyższone stężenie czynników naczynioruchowych, takich jak angiotensyna II i endotelina w surowicy krwi [13, 14].

NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

W wątrobie pacjentów z pojedynczą komorą po operacji Fontana obserwuje się zaburzenia strukturalne, które z czasem upośledzają jej czynność. Włóknienie i poszerzenie zatok wątrobowych są prawdopodobnie wynikiem przewlekłe podwyższonego centralnego ciśnienia żylnego i/lub upośledzenia perfuzji wątrobowej. Powstające zmiany marskie i guzki regeneracyjne mogą być podłożem rozwoju raka wątroby [15]. Zmiany morfologiczne i czynnościowe w wątrobie pacjentów po operacji Fontana nasilają się z wiekiem i w trzeciej dekadzie życia zaczynają stanowić poważny problem.

POWIKŁANIA ZATOROWO-ZAKRZEPOWE

Pacjenci po operacji Fontana są narażeni na powstawanie powikłań zatorowo-zakrzepowych [16, 17]. Predyspozycja do takich zmian jest wynikiem zaburzeń w układzie krzepnięcia związanych z funkcją wątroby, kontaktu krwi z obcymi powierzchniami (aktywacja krzepnięcia poprzez kontakt krwi z protezami lub łatanami) i zwolnionego przepływu lub zastoju krwi w układzie żylnym. Zmiany zakrzepowo-zatorowe obserwuje się zarówno w układzie żylnym, jak i systemowym. Zatory i zakrzepy w krążeniu systemowym są wynikiem zaburzeń krzepnięcia oraz obecności komunikacji (fenestracja) między krążeniem żylnym a systemowym. Obecność fenestracji w tunelu wewnątrzprzedsionkowym sprzyja zatorom

skrzyżowanym. Przewlekłe zmiany zatorowo-zakrzepowe w płucach zmniejszają całkowitą powierzchnię przekroju naczyń płucnych, prowadzą do wzrostu oporu naczyń płucnych i pogorszenia hemodynamiki po operacji Fontana. Najgroźniejsze są zatory w ośrodkowym układzie nerwowym i naczyniach wieńcowych. Zatory i zakrzepy po operacji Fontana pojawiają się z podobną częstością, niezależnie od zastosowanej metody operacji (połączenie zewnątrzsercowe, tunel wewnątrzprzedsionkowy) [16, 17]. Zmiany zatorowo-zakrzepowe, które obserwuje się u 3–33% pacjentów [16, 17], powstają częściej u chorych z obniżonym rzutem serca. Powikłania zatorowo-zakrzepowe są również wynikiem upośledzenia funkcji wątroby.

U pacjentów po operacji Fontana zaobserwowano zmniejszenie stężenia białka C, antytrombiny III oraz czynników II, V, VII i X w surowicy krwi [18, 19].

Ciągle istnieją kontrowersje dotyczące stosowania leczenia przeciwzakrzepowego po operacji Fontana. Dotychczas nie wykazano jednoznacznie korzyści ze stosowania tego typu terapii. Niektórzy zalecają stosowanie leków przeciwzakrzepowych tylko u pacjentów z przeszłością zatorowo-zakrzepową lub zaburzeniami rytmu serca. Działanie przeciwplatekcyjne zalecanego kwasu acetylosalicylowego w układzie krążenia żylnego jest kwestionowane. Ponadto kwas acetylosalicylowy może obniżać aktywność inhibitorów konwertazy, leków często stosowanych u pacjentów po operacji Fontana [20]. Problem antykoagulacji po operacji Fontana może być rozwiązany tylko dzięki przeprowadzeniu dalszych, wnikliwych badań.

ZESPÓŁ UTRATY BIAŁEK DO PRZEWODU POKARMOWEGO. PLASTYCZNE ZAPALENIE OSKRZELI

Jednym z najbardziej intrygujących i trudnych do leczenia powikłań stwierdzanych u pacjentów z pojedynczą komorą po operacji Fontana jest zespół utraty białek do przewodu pokarmowego, który obserwuje się u 3–15% osób [21, 22]. Jest to ciężkie powikłanie prowadzące do hipoproteinemii, spadku śródnaczyniowego ciśnienia onkotycznego, rozwoju przesieków do jamy osierdziowej, otrzewnej i opłucnych oraz uogólnionych obrzęków. W przebiegu tego zespołu dochodzi również do utraty immunoglobulin, limfopenii i zaburzeń w układzie odpornościowym [23]. Towarzysząca utrata czynników krzepnięcia prowadzi do wzrostu ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Prawdopodobnie proces podobny do utraty białek do przewodu pokarmowego dotyczy również oskrzeli [24]. Dochodzi w nich do wzrostu przepuszczalności błony śluzowej, wydzielania konglomeratów białkowych do światła dróg oddechowych, a to powoduje tak zwane plastyczne zapalenie oskrzeli. Konsekwencją tego rodzaju zaburzeń są upośledzenie drożności oskrzeli, niedodma i niedotlenienie. Zespół utraty białek jest przyczyną wysokiej śmiertelności. Tylko 50% pacjentów przeżywa 5 lat od chwili rozpoznania [21, 22, 25].

Mechanizm rozwoju zespołu utraty białek nie został dokładnie poznany. Prawdopodobnie jego pierwotną przyczyną jest przewlekła niewydolność serca. W wyniku długotrwale utrzymującego się niskiego rzutu serca dochodzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych w układzie krążenia i redystrybucji przepływu krwi do ważnych dla życia narządów, kosztem innych, na przykład przewodu pokarmowego [26]. U pacjentów po operacji Fontana, zwłaszcza u tych, u których stwierdzono zespół utraty białek, zaobserwowano wzrost oporu naczyń krezkowych i podwyższone ciśnienie żyłne [27]. Przewlekły zespół małego rzutu serca prowadzi też do wzrostu stężenia czynników zapalnych w surowicy krwi [28]. U pacjentów po operacji Fontana stwierdza się również wzrost stężenia czynnika martwicy guzów alfa [29]. Endoskopowo w jelitach pacjentów z zespołem utraty białek wykazano zmiany zapalne. Współistnienie zaburzeń perfuzji krezkowej ze zmianami zapalnymi prowadzi do uszkodzenia bariery śluzówkowej i utraty białek do światła jelit.

Przedstawioną hipotezę rozwoju zespołu utraty białek potwierdza odpowiedź na różne środki lecznicze. Interwencje i środki, które poprawiają rzut serca i wzrost utlenowania tkanek, takie jak usunięcie istniejących zwężeń w układzie żylnym, wytworzenie fenestracji, poprawa kurczliwości serca, przywrócenie synchronizacji przedsionkowo-komorowej, prowadzą do poprawy stanu pacjentów.

Bardzo optymistyczne są ostatnie doniesienia dotyczące korzystnego efektu terapeutycznego sildenafilu w skojarzeniu z doustnie podawanymi steroidami (budesonid). Sildenafil może mieć wielorakie działanie. Prawdopodobnie bezpośrednio obniża opór naczyń krezkowych, poprawiając perfuzję krezkową. W wyniku obniżenia oporu naczyniowego płuc po podaniu sildenafilu dochodzi do wzrostu wypełniania komory oraz rzutu serca i w konsekwencji poprawy warunków hemodynamicznych.

W niektórych doniesieniach wykazano również korzystne działanie podawanej podskórnie heparyny [30]. Heparyna w skojarzeniu z lekami steroidowymi działa korzystnie, prawdopodobnie poprzez stabilizację błon komórkowych śluzówki jelit. Rola tych czynników w procesie leczenia zespołu utraty białek u pacjentów po operacji Fontana wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

ZABURZENIA RYTMU SERCA

Operacja Fontana predysponuje chorych do zaburzeń rytmu serca. Ryzyko zaburzeń rytmu rośnie z wiekiem pacjentów. Najczęściej obserwowane zaburzenia to: dysfunkcja węzła zatokowego, trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe i rzadziej całkowity blok przedsionkowo-komorowy.

Dysfunkcja węzła zatokowego spotykana u około 4% pacjentów jest najczęściej spowodowana bezpośrednim uszkodzeniem węzła lub jego unaczynienia [31]. Zaburzenia rytmu mogą być również spowodowane chirurgiczną trau-

matyzacją ścian i przegrody przedsionków (atriotomia, septektomia) oraz powiększaniem się przedsionków, na przykład z powodu narastającej niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych.

Nadkomorowa tachykardia powstaje w mechanizmie nawrotnego pobudzania przedsionków i jest najczęstszym rodzajem arytmii po operacji Fontana. Ten rodzaj tachykardii upośledza wypełnianie komory, prowadząc do spadku rzutu serca, i sprzyja powstawaniu zatorów. Nie wykazano różnic w częstości występowania dysfunkcji węzła zatokowego czy nadkomorowej tachykardii w zależności od zastosowanej metody operacji Fontana (połączenie zewnątrzsercowe, wewnątrzpredsionkowy tunel) [32].

Całkowity blok przedsionkowo-komorowy występujący u 2–6% pacjentów powstaje najczęściej w czasie plastyki lub wymiany zastawki przedsionkowo-komorowej, resekcji zwężenia podaortalnego (powiększanie otworu opuszkowo-komorowego). Samoistny, całkowity blok może wystąpić u chorych z odwrotnym położeniem komór (I-loop).

W leczeniu zaburzeń rytmu u pacjentów po operacji stosuje się różne metody: farmakoterapię, wszczepienie rozrusznika serca, ablację i ostatnio reoperację [33–36].

Leki przeciwarytmiczne u pacjentów po operacji Fontana powinno się stosować z dużą ostrożnością. Najczęściej podawane to: digoksyna, prokainamid, amiodaron i sotalol. Najskuteczniejszym lekiem w terapii nadkomorowej tachykardii jest amiodaron [33]. W wielu ośrodkach wykazano również wysoką skuteczność sotalolu w leczeniu tego typu zaburzeń rytmu [34]. W przypadku trudności w farmakologicznym kontrolowaniu nadkomorowej tachykardii skuteczna może się okazać ablacja.

Bradykardia spowodowana dysfunkcją węzła zatokowego lub powstała wtórnie, w wyniku leczenia przeciwarytmicznego, oraz całkowity blok przedsionkowo-komorowy są wskazaniem do wszczepienia rozrusznika serca. Obecnie wskazaniem do reoperacji u pacjentów po klasycznej operacji Fontana (połączenie przedsionka z tętnicą płucną) jest kombinacja zaburzeń rytmu z innymi powikłaniami (np. zwężenie żył płucnych, zespół utraty białek, dysfunkcja komory). Połączenie przedsionka z tętnicą płucną zastępuje się połączeniem zewnątrzsercowym lub wytwarza się wewnątrzpredsionkowy tunel. Wówczas reoperację łączy się z ablacją [35, 36].

Przywrócenie synchronizacji przedsionkowo-komorowej u pacjentów z pojedynczą komorą po operacji Fontana ma bardzo duże znaczenie dla ich funkcjonowania.

PRZETOKI TĘTNICZO-ŻYŁNE W PŁUCACH

Rzadkim, choć istotnym i trudnym do leczenia powikłaniem u pacjentów po operacji Fontana są tętniczo-żyłne przetoki w obrębie płuc. Przetoki tętniczo-żyłne, ze względu na szybki przepływ krwi z tętnicy płucnej do żył płucnych, z pominięciem pęcherzyków płucnych, są przyczyną postępującej

sinicy. Zwykle są to zmiany rozsiane i trudne do embolizacji. W rozwoju przetok może odgrywać rolę czynnik hormonalny, inhibitor angiogenezy produkowany w wątrobie. Przypuszcza się również, że przetoki powstają w wyniku braku pulsacyjnego przepływu w tętnicy płucnej i/lub braku powrotu krwi z wątroby do tętnicy płucnej po pierwszym etapie leczenia (dwukierunkowe zespolenie Glenna lub hemi-Fontana). Pozostawienie połączenia krążenia płucnego z komorą i umożliwienie dopływu krwi z wątroby, gdzie jest produkowany inhibitor angiogenezy, do układu płucnego, prawdopodobnie zmniejsza ryzyko rozwoju przetok [37, 38]. Z kolei dodatkowy przepływ płucny powoduje zwiększenie obciążenia objętościowego serca, co jest niezgodne z podstawowym celem I etapu (zespolenie dwukierunkowe Glenna lub hemi-Fontana). Wydaje się więc, że maksymalne skrócenie odstępu czasowego między wykonaniem zespolenia dwukierunkowego Glenna lub hemi-Fontana a operacją Fontana jest decydującym elementem strategii chroniącej komorę, a zarazem zmniejszającej prawdopodobieństwo powstawania przetok.

Operacja Fontana, choć ratuje życie wielu pacjentom z pojedynczą komorą, nie jest dziś rozwiązaniem w pełni satysfakcjonującym. Zaburzenia hemodynamiczne po operacji Fontana, związane z przewlekłą niewydolnością serca i wysokim centralnym ciśnieniem żylnym, z czasem prowadzą do nieodwracalnych zmian w układzie krążenia. Obecnie operacja Fontana jest jednak jedynym realnym rozwiązaniem dla pacjentów z pojedynczą komorą. Warunkami poprawy wyników po operacji Fontana mogą być staranny dobór pacjentów i wskazań, wczesne odciążenie komory (wczesne wykonanie dwukierunkowego zespolenia Glenna lub hemi-Fontana), zachowanie nieuszkodzonego układu przewodzącego oraz połączenie żył głównych z układem tętnic płucnych w sposób zapewniający optymalny (bez straty energii) przepływ krwi.

Transplantacja serca jako metoda alternatywna przywraca normalne warunki anatomiczne i fizjologiczne w układzie krążenia. Ograniczona liczba dawców, zmiany w naczyniach wieńcowych przeszczepionego serca oraz predyspozycja do rozwoju nowotworów stanowią podstawowe ograniczenia w stosowaniu tej metody. Niejednokrotnie bardzo złożona anatomia serca i dużych naczyń (heterotaksja, *situs inversus*) wręcz uniemożliwiają przeszczepienie serca u tych pacjentów.

Należy zatem szukać nowych, odważnych rozwiązań dla osób z pojedynczą komorą. Potrzebne są badania dotyczące wpływu operacji Fontana na fizjologię układu krążenia w celu poprawy jakości życia pacjentów z tymi złożonymi wadami serca.

Piśmiennictwo

- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*, 1971; 26: 240–248.
- Kreutzer C, Galindez E, Bono H et al. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1973; 66: 613–621.
- Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. *Am J Surg*, 1993; 166: 548–551.
- Tanoue Y, Sese A, Ueno Y, Joh K, Hiji T. Bidirectional Glenn procedure improves the mechanical efficiency of a total cavopulmonary connection in high-risk Fontan candidates. *Circulation*, 2001; 103: 2176–2180.
- de Leval M, Dubini G, Migliavacca F et al. Use of computational fluid dynamics in the design of surgical procedures. Application to the study of competitive flows in cavopulmonary connections. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 502–513.
- Marcelletti C, Corno A, Giannico S et al. Inferior vena cavopulmonary artery conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 100: 228–232.
- Gewillig MH, Lundstrom UR, Bull C et al. Exercise responses in patients with congenital heart disease after Fontan repair: patterns and determinants of performance. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 1424–1432.
- Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Cardiol*, 2008; 52: 99–107.
- Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, Tracz W, Malec E. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified Fontan operation. *Scand Cardiovasc J*, 2002; 36: 80–85.
- Kończ J, Januszewska K, Malec E. Operacja Fontana — wpływ morfologii pojedynczej komory na wczesne i odległe wyniki leczenia. *Kardiologia i Torakochirurgia Pol*, 2006; 2: 154–163.
- Kelley JR, Mack GW, Fahey JT. Diminished venous vascular capacitance in patients with univentricular hearts after the Fontan operation. *Am J Cardiol*, 1995; 76: 158–163.
- de Devitiis P, Pilla C, Kattenhorna M et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact early surgery. *Circulation*, 2001; 104: II65–II70.
- Hjortdal VE, Stenbog EV, Ravn HB et al. Neurohormonal activation late after cavopulmonary connection. *Heart*, 2000; 83: 439–443.
- Hiramatsu T, Imai Y, Takanashi Y et al. Time course of endothelin-1 and adrenomedullin after the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 169–172.
- Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart*, 2007; 93: 579–584.
- Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS et al. Thromboembolic complications after the Fontan operations. *Circulation*, 1995; 92: 287–293.
- Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg*, 2001; 71: 1990–1994.
- Cromme-Dijkhuis AH, Henkens CMA, Bijleveld CMA, Hillege HL, Bom VJJ, Van Der Meer J. Coagulation factors abnormalities as possible thrombotic risk factors after Fontan operations. *Lancet*, 1990; 336: 1087–1090.
- Van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijsen JGP, Mulder BJM. Abnormalities in liver function and coagulation profile following Fontan procedure. *Heart*, 1999; 82: 40–46.

20. Hall D. Controversies in heart failure: are beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors attenuated by aspirin in patients with heart failure? *Cardiol Clin*, 2001; 19: 597–603.
21. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP et al. Protein losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 672–680.
22. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 115: 1063–1073.
23. Rychik J. Management of protein losing enteropathy after the Fontan procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg: Pediatric Cardiac Surg Annu*, 1998; 1: 15–21.
24. Stiller B, Riedel F, Paul K, van Landeghem FK. Plastic bronchitis in children with Fontan palliation: analogue to protein losing enteropathy? *Pediatr Cardiol*, 2002; 23: 90–94.
25. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 672–680.
26. Porter JM, Sussman JM, Bulkley GB. Splanchnic vasospasm in circulatory shock. W: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG et al. red. *Splanchnic ischemia and multiple organ failure*. Edward Arnold, London 1989: 73–88.
27. Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med*, 1993; 21: S55–S68.
28. Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Congenit Heart Dis*, 2007; 2: 288–300.
29. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: investigations into possible pathophysiological mechanisms. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 695–700.
30. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP et al. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatric*, 1997; 130: 474–478.
31. Cohen MI, Wernovsky G, Vetter VL et al. Sinus node function after a systematically staged Fontan procedure. *Circulation*, 1998; 98: II352–II359.
32. Cohen MI, Bridges ND, Gaynor JW et al. Modifications to the cavopulmonary anastomosis do not eliminate early sinus node dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 120: 891–901.
33. Guccione P, Paul T, Garson A. et al. Long-term follow up of amiodarone therapy in the young: continued efficacy, unimpaired growth, moderate side effects. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 1118–1124.
34. Beaufort-Krol GCM, Bink-Boelkens ThE. Effectiveness of sotalol for atrial flutter in children after surgery for congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 1997; 79: 92–94.
35. Van Sohn JAM, Mohr FW, Hamsch J, Schneider P, Hess H, Haas GS. Conversion of atriopulmonary or lateral atrial tunnel cavopulmonary anastomosis to extracardiac conduit Fontan modifications. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 15: 150–158.
36. Mavroudis C, Backer CL, Deal BJ, Johnsrude C, Strasburger J. Total cavopulmonary conversion and maze procedure for patients with failure of the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 122: 863–871.
37. Marshall B, Duncan BW, Jonas RA. The role of angiogenesis in the development of pulmonary arterio-venous malformations in children after cavopulmonary anastomosis. *Cardiol Young*, 1997; 7: 370–374.
38. Srivastava D, Prominger T, Lock JE. Hepatic venous blood and the development of pulmonary arterio-venous malformations in congenital heart disease. *Circulation*, 1995; 92: 1217–1222.