

ACTIVITĂȚEA SIMPATICO-ADRENERGICĂ LA BOLNAVII CU VALVULOPATII MITRALE ASOCIATE ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CONGESTIVĂ

Aurel Dănilă

Catedra Medicină internă nr. 5 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The adaptive evaluation of the sympathoadrenergic system activity in patients with associated mitral valvular disease and congestive heart failure

The activity of sympathoadrenergic system was studied in 59 patients with mitral valvular disease (middle age $57,8 \pm 1,4$ years). The patients were divided into two groups: the first group included 24 patients with middle age of $47,8 \pm 2,5$ years and the second one included 35 patients from 60 to 75 years (mean age $66,2 \pm 1,1$ years). The catecholamines were determined in 24 hour urine, according to patients' age, stage of heart failure, type of mitral valvular disease (the prevalence of regurgitation or stenosis) and life expectation after modern treatment. No association between the age and the level of catecholamines was revealed. The decrease of the reserve potentialities of sympathoadrenergic system was marked in severe stages of heart failure. L-DOPA test can estimate the status of sympathoadrenergic system and can be used in the prognosis of the evolution of mitral heart disease.

Rezumat

A fost explorat sistemul simpatoadrenergic (DA, NE, E și AHV) într-o porție de urină nictemerală la 59 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate postreumatismale (vârsta medie $57,8 \pm 1,4$ ani). Toți pacienții au fost repartizați în 2 loturi: până la 60 de ani erau 24 bolnavi cu vârsta medie de $47,8 \pm 2,5$ ani, iar în lotul doi au fost 35 de pacienți de la 60 până la 75 ani cu vârsta medie de $66,2 \pm 1,1$ ani. Toate catecolaminele s-au studiat în funcție de vârsta pacienților, stadiul de insuficiență cardiacă cronică, tipul valvulopatiei mitrale asociate și pronosticul vieții bolnavilor după tratamentul modern.

S-a constatat că diferențele în funcție de vârstă nu sunt esențiale, cu excepția creșterii ne semnificative a dopaminei și a norepinefrinei la vârstnici, epuizarea sistemului simpatoadrenergic este proporțională cu creșterea stadiului de ICC și veridic mai pronunțată la bolnavii cu predominarea insuficienței mitrale. Testarea specială cu 500 mg L-DOPA la debutul și în finalul tratamentului complex dezvăluie suplimentar criteriile clinico-biochimice prin epuizarea sau creșterea dopaminei și a norepinefrinei din stadiile de insuficiență cardiacă cronică, iar creșterea dopaminei numai de 10-12 ori după tratamentul modern poate constitui un pronostic nefavorabil pentru viața acestor bolnavi. Folosirea acestui test ne oferă noi posibilități de explorare a sistemului simpatoadrenergic în clinica valvulopatiilor cardiace.

Actualitatea temei

Evaluarea clinică a activității simpatico-adrenergice în valvulopatiile mitrale asociate cu insuficiența cardiacă cronică congestivă (ICC) implică determinări cantitative ale catecolaminelor nu numai plasmatice, ci și ale catecolaminelor excretorii și metabolizii lor în urina nictemerală a acestor bolnavi [3, 7]. Cantitatea de catecolamine și metabolizii catecolaminici urinari este utilă în diagnosticul și aprecierea devierilor compensatorii în valvulopatiile mitrale cu diferite stadii de insuficiență cardiacă congestivă [1, 4].

Toate cele trei catecolamine principale: norepinefrina, epinefrina și dopamina, funcționează ca neurotransmițători în cadrul sistemului nervos central. Catecolaminele sunt sintetizate din aminoacidul tirozină, care este hidroxilat secvențial în dehidroxifenilalanină, apoi

decarboxilat la dopamină, formând în final norepinefrina, care este și principala amină în menținerea travaliului cardiac. Așadar, neurotransmițătorul inițial în biosinteza catecolaminelor este aminoacidul tirozină, care după dehidroxilare se transformă în dopamină prin neuronii dopaminergici [8].

Epinefrina este hormonul circulant al medulosuprarenalei și influențează o serie de procese din întreg organismul uman, fiind mult mai acomodabil și implicat în sistemul cardiovascular. La nivelul medulosuprarenalei și al neuronilor centrali ce utilizează epinefrina drept neurotransmițător, iar norepinefrina este N-metilată la epinefrină sub acțiunea enzimei feniletanolamin-N-metiltransferază [2]. Metanefrinele și acidul 4-hidroxi-3-metoximandelic sunt principalii produși finali ai metabolismului de epinefrină (E) și norepinefrină (NE), iar acidul homovanilic (AHV) este produsul final al metabolismului dopaminic (DA). Acetilcolina este neurotransmițătorul preganglionar pentru ambele diviziuni ale sistemului nervos vegetativ, dar și neurotransmițătorul postganglionar al neuronilor parasimpatici.

Măsurarea catecolaminelor în urina nictemerală furnizează noi informații asupra activității proceselor sistemului nervos simpatic și activității medulosuprarenalei în reacțiile de compensare și acomodare ale pacienților cu valvulopatii mitrale și insuficiență cardiacă cronică. Așadar, în prezent procesele de biosinteză, eliberare, modulare și recaptare ale catecolaminelor principale DA, NE, E sunt aproape clare, iar includerea acestora în multiple mecanisme de adaptare a diferitor organe și sisteme rămâne încă puțin studiată [6].

În consecință, importanța sistemului nervos parasimpatic în menținerea contractilității ventriculare a cordului prin hiperproducția inițială de neurohormoni pe parcurs în timp se poate epuiza prin reducerea activității tirozinhidroxilazei, enzimă ce intervine direct în sinteza norepinefrinei, provocând depleția miocardului la pacienții cu valvulopatii mitrale. Când această verigă compensatorie se agravează prin activitatea scăzută a contractilității miocardului cardiac, atunci hemodinamica poate fi compromisă [10]. Din acest punct de vedere, studiul situației complexe la care ne referim este relevant și actual.

Scopul prezentului studiu este aprecierea includerii sistemului simpaticoadrenergic în verigile compensatorii și decompensatorii ale insuficienței cardiace cronice (ICC) la bolnavii cu valvulopatii mitrale în funcție de vârstă, prevalența insuficienței sau a stenozei mitrale în valvulopatiile asociate cu insuficiență cardiacă congestivă.

Materiale și metode

Au fost studiați 59 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate, cu vârsta cuprinsă între 35 și 75 de ani (vârsta medie $57,8 \pm 1,4$ ani). Toți bolnavii au fost repartizați în 2 loturi: lotul I – 24 de pacienți în vârstă de până la 60 de ani (vârsta medie $47,8 \pm 2,5$ ani); iar în lotul II – 35 de bolnavi de la 60 până la 75 de ani (vârsta medie $66,2 \pm 1,1$ ani). Diagnosticul clinic în 37 de cazuri a fost de valvulopatie mitrală asociată cu prevalența stenozei (VM>S) și în 22 de cazuri – cu prevalența insuficienței mitrale (VM>I). Toate valvulopatiile erau de origine reumatismală. Insuficiența cardiacă cronică congestivă (conform clasificării New York Heart Association – NYHA) la 30 de bolnavi a fost în stadiul I-II, iar la 29 – în stadiul III-IV. Majoritatea pacienților (49 din 59) erau cu fibrilație atrială forma tahisistolică. Diagnosticul de VM>S și VM>I a fost argumentat diferențiat în baza anamnezelor de reumatism, al datelor auscultative confirmate și prin fonocardiografie, al radiografiei cordului cu esofagul bariatat, electrocardiografiei, ecocardiografiei Doppler color bidimensionale și în modul M cu estimarea gradientului transvalvular și a dimensiunii orificiului mitral, prezenței și severității insuficienței mitrale asociate, îngroșării valvulelor, deformării aparatului subvalvular, dimensiunilor camerelor cardiace, aprecierii tuturor indicilor hemodinamici, inclusiv a volumului telediastolic, fracției de ejeecție și vitezei scurtării fibrelor musculare ale pereților anteroposteriori ai ventricolului stâng (% Δ S), calculate prin sistemul „Marc 600” (firma ATL, USA) și „Cardio 200” (firma „Contron”, RFG) prin formula Simpson.

Pentru studierea sistemului simpaticoadrenergic (SSA): dopamina, norepinefrina, epinefrina și metabolitul acestora acidul homovanilic, toate calculate dintr-o porție nictemerală de urină, am

folosit metoda fluoremetrică cu trioxindol și spectrofluorometrul japonez, modelul 850. Cunoscând că remediul L-DOPA este predecesorul sintezei catecolaminelor, l-am administrat pacientului în cantitate de 500 mg dimineata, după captarea primei porții de urină nictemerală fără L-DOPA, colectând a doua porție după 24 de ore cu testul L-DOPA. Diferențele pozitive calculate în dinamică după administrarea perorală a 500 mg L-DOPA, Ratiofarm (Germania) au relevat rezervele compensatorii de adaptare și epuizare ale sistemului simpaticoadrergic la pacienții cu diferite valvulopatii mitrale asociate, complicate cu insuficiență cardiacă congestivă.

Toți bolnavii incluși în studiu s-au aflat timp de 4-5 zile în regim la pat, cu o dietă zilnică de 4-5 g de sare (clorură de sodiu). În primele 4-5 zile majoritatea medicamentelor (glicozizi cardiaci, beta-blocanți, antiaritmice, etc.) au fost anulate, rămânând numai medicația de urgență în caz de necesitate, iar în a 4-a zi pe acest fond, fără nicio acumulare medicamentoasă, a fost colectată urina nictemerală fără administrarea testului cu L-DOPA. În ziua a 5-a după efectuarea testului s-a colectat a doua porție /24 ore de urină, în care au fost determinate DA, NE, E și AHV [7,11,12]. Pacienții cu hipertensiune arterială, acutizarea reumatismului, concentrația K^+ mai mică de 3,5 mmol/l, a Na^+ mai mică de 136 mmol/l în serul sanguin au fost excluși din studiu.

Examinarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metodele standard variaționale, iar indicii valorilor medii au fost apreciați după criteriul t-Student și al analizei regresiv corelative.

Rezultatele măsurării excreției catecolaminelor în urina nictemerală în ajunul testului de excitare cu L-DOPA sunt indicate în rubricile „fond” din tabele, iar datele obținute după efectuarea testului cu L-DOPA din cea de a 2-a zi figurează la rubrica „L-DOPA”. Diferențele în evaluarea catecolaminelor calculate din ambele rubrici sunt incluse la rubrica „creștere”.

Principalul produs final al metabolismului NE și E, acidul homovanilic (AHV), l-am apreciat prin procedeul spectrofluorometric, ajustat de către Bolșakova T. D. [8], rezultatele fiind exprimate în mg/24 ore. Astfel putem anticipa că excreția catecolaminelor cu testul L-DOPA va argumenta mai obiectiv participarea acestora în mecanismele de adaptare ale sistemului cardiovascular al pacienților cu diferite tipuri de valvulopatii mitrale.

Rezultate

Indicii excreției catecolaminelor la subiecții normali de 20-40 de ani fără testul cu L-DOPA au fost următorii: DA – 242,7±14,5 mkg/24 ore, NE – 17,0±2,4 mkg/24 ore, E – 4,9±1,6 mkg/24 ore și AHV – 3,5±0,4 mg/24 ore, iar în lotul indivizilor sănătoși de 40-60 de ani acești indici au fost: DA – 341,0±37,3 mkg/24 ore, NE – 14,6±2,3, E – 5,9±0,8 mkg /24 ore și AHV – 3,5±0,4 mg/24 ore.

Bolșakova T.D. et al. [9], examinând subiecții sănătoși de 51-60 de ani, a constatat că DA al acestora era mai mare (383, 3±57,6 mkg /24 ore) decât al celor de 20-30 de ani (324,1±28,6 mkg/24 ore). Din aceste date se poate observa o oarecare creștere nesemnificativă a dopaminei la oamenii sănătoși de vârstă mai înaintată.

Utilizarea testului cu 250 mg de L-DOPA aplicat de noi anterior pe oameni sănătoși de vârstă matură stimulează mult producția excesivă de dopamină, ajungând în medie la 7648±908,4 mkg /24 ore, adică excreția DA se mărește de 30 de ori comparativ cu fondul. Concomitent, NE și E se măresc semnificativ – aproximativ de 2,5-3 ori în urma excitării cu testul L-DOPA, ajungând simultan până la 54,6±8,4 și 16,8±3,0 mkg/24 ore. Aceste date corespund cu cele oferite de majoritatea surselor din literatura medicală, care confirmă că pacienților cu parkinsonism cărora li se administrează zilnic până la 5-6 g L-DOPA, NE și E nu se măresc mai mult de 2-3 ori, rămânând constante, iar mărirea excesivă a dopaminei nu le provoacă bolnavilor niciun fel de disconfort [9,13].

Rezultatele calculării catecolaminelor excretate în urina nictemerală prin folosirea testului cu 500 mg L-DOPA în funcție de vârsta bolnavilor și de stadiul insuficienței cardiace sunt prezentate în *tabelul 1*.

Datele din tabel demonstrează că la bolnavii tineri cu valvulopatii mitrale și ICC st. I-II fondul excreției DA fără testul L-DOPA a evoluat în diapazonul de la 85,2 până la 440 mkg/24 ore, fiind în medie de 191,0±27,6 mkg/24ore, iar la pacienții vârstnici acești indici au variat de

la 51,0 până la 640,0, în medie fiind de $233,0 \pm 40,6$ mkg/24 ore. Din pacienții tineri cu ICC st. III-IV dopamina a fost mărită numai la 2 bolnavi, fiind în medie de $215,0 \pm 67,7$ mkg/24 ore, iar din rândul celor bătrâni – de $230,0 \pm 38,6$ mkg/24 ore. Așadar, excreția DA la pacienții vârstnici a avut o tendință de creștere nesemnificativă.

Analizând excreția dopaminei pe fundalul stimulării cu L-DOPA 500 mg, am constatat mărirea veridică a DA în toate loturile explorate ($p < 0,001$), relevând că la pacienții bătrâni în toate stadiile ale ICC comparativ cu cei mai tineri se păstrează tendința de creștere a dopaminei. Astfel, la pacienții cu ICC st. I-II excreția DA după administrarea a 500 mg de L-DOPA a crescut la cei tineri de 56 de ori, iar la cei bătrâni de 55 de ori. La bolnavii maturi și batrânii cu ICC st. III-IV dopamina a crescut concomitent de 17 și de 19 ori, micșorarea fiind veridică comparativ cu datele pacienților cu ICC st. I-II ($p < 0,001$). Aceste date confirmă că la bolnavii cu insuficiență cardiacă avansată rezervele de adaptare ale sistemului simpaticoadrenergic cedează paralel cu descreșterea elementelor compensatorii.

Fondul excreției norepinefrinei la bolnavii maturi cu valvulopatii mitrale asociate și ICC st. I-II a fost mai mare comparativ cu lotul de control, fiind în medie de $22,5 \pm 2,9$ mkg/24 ore, cu deviație de la 8,6 până la 36,8 mkg/24 ore. La 9 bolnavi excreția NE a fost mai mare decât la cei sănătoși, cu devieri de la 21,1 până la 36,8 mkg/24 ore. Norepinefrina la pacienții bătrâni în medie a fost de $15,9 \pm 2,6$ mkg/24 ore, cu o deviație de la 2,4 până la 40,0 mkg/24 ore, dintre care la 8 din 29 de pacienți NE a fost mărită cu devieri de la 19,5 până la 40,0 mkg/24 ore.

Testul de excitare cu 500 mg L-DOPA a relevat o păstrare bună de rezerve a NE la 6 din 11 bolnavi maturi și la alți 11 din 29 de pacienți bătrâni cu valvulopatii mitrale asociate. Astfel, indicii medii de NE la tineri și maturi au fost de $68,5 \pm 14,5$ mkg/24 ore, însă, în pofida faptului că la vârstnici NE s-a mărit de 4 ori după stimulare cu L-DOPA, iar la maturi numai de 2 ori, diferența n-a fost veridică din cauza dispersărilor mari de la caz la caz. Concluzionând aceste date, putem confirma menținerea contractilității ventriculare a cordului prin hiperproducția de NE în stadiile I și II de ICC și epuizarea în timp odată cu creșterea ICC până în st. III-IV prin reducerea activității tirozinhidroxilazei, enzimă ce intervine direct în sinteza NE, provocând depleția miocardului cu micșorarea veridică a NE la pacienții din ambele loturi cu insuficiență cardiacă refractară ($p < 0,05$).

Excreția epinefrinei, hormonul circulant al medulosuprarenalei, fără stimularea cu L-DOPA, la bolnavii cu valvulopatii mitrale asociate a fost în medie de $3,2 \pm 0,8$, iar la cei bătrâni – de $3,6 \pm 0,6$ mkg/24 ore. Stimularea cu 500 mg de L-DOPA a provocat mărirea veridică a excreției de E la pacienții maturi până la $8,7 \pm 1,7$, iar în lotul bătrânilor până la $8,9 \pm 1,1$ mkg/24 ore, provocând creșterea E simultan de 1,7 și 1,4 ori, ceea ce este mai puțin în comparație cu creșterea norepinefrinei. Chiar dacă după aplicarea testului cu L-DOPA indicii E erau veridic mai mari ($p < 0,01$), fondul epinefrinei și excreția acesteia după excitarea cu L-DOPA la pacienții cu ICC st. I-II erau mai mici ($p < 0,05$) comparativ cu datele din lotul de control ($5,9 \pm 0,8$ și $6,8 \pm 3,0$ mkg/24 ore). Excreția nictemerală a E la pacienții vârstnici cu ICC III-IV a fost cea mai mică dintre toate loturile ($2,8 \pm 0,3$), având deviația între 0,7 și 4,9 mkg/24 ore, comparativ cu pacienții mai tineri, la care E a fost în medie de $4,0 \pm 0,9$, cu devieri de la 0,6 până la 10,5 mkg/24 ore. Producția de E cu testul L-DOPA în ambele loturi de pacienți cu ICC st. III-IV a fost veridic mai mare comparativ cu fondul ($p < 0,05$), fiind în medie $7,9 \pm 1,11$ mkg/24 ore la cei în vârstă și $8,3 \pm 1,5$ mkg/24 ore la cei mai tineri. Așadar, excreția epinefrinei de fond și după testul L-DOPA, din ambele loturi de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate, indiferent de vârstă, este mai mică comparativ cu loturile de control.

Acidul homovanilic (AHV), produsul final al metabolismului dopaminei, determinat la pacienții maturi și vârstnici cu valvulopatii mitrale și ICC st. I-II, a fost în medie $4,6 \pm 0,7$ și $5,1 \pm 0,7$ mg/24 ore în ambele loturi, care, comparativ cu loturile de control, erau mai mici ($3,5 \pm 0,4$ mg/24 ore). Aplicarea testului cu L-DOPA a provocat mărirea veridică în ambele loturi de pacienți cu ICC st. I și II, fiind în medie $7,9 \pm 1,8$ și $7,9 \pm 1,2$ mg /24 ore ($p < 0,05$). Concomitent cu intensificarea insuficienței cardiace până la st. III și IV după provocarea cu testul L-DOPA

Tabelul 1

Excreția dopaminei (DA), norepinefrinei (NE), epinefrinei (E) și a acidului homovanilic (AHV) la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vârstă și stadiul de insuficiență cardiacă

Vârsta (ani)	Catecolaminele mkg/ 24 ore	ICC st. I-II (n=30)			ICC st. III-IV (n=29)			P ₁₋₃	P ₂₋₄
		Fond (1)	L-DOPA	Creștere (2)	Fond (3)	L-DOPA	Creștere (4)		
36-59 (n=24)	DA	191,0±27,6	10893±1462	10702±745	215,0±67,7	3686±1009	3471±538	>0,05	<0,001
	NE	22,5±2,9	68,5±10,4	46,0±4,1	18,8±2,7	53,8±10,7	35,0±3,2	>0,05	<0,05
	E	3,2±0,8	8,7±1,7	5,5±1,1	4,0±0,9	8,3±1,5	4,3±1,1	>0,05	>0,05
	AHV (mg/ 24 ore)	4,6±0,7	7,9±1,8	3,3±1,3	4,8±0,9	6,5±1,2	1,7±1,0	>0,05	>0,05
60-75 (n=35)	DA	233,0±40,6	13049±2264	12826±1152	230,0±38,6	4578±786	4348±412	>0,05	<0,01
	NE	15,9±2,6	80,5±14,5	64,6±8,5	20,6±2,3	48,2±3,3	27,6±2,8	>0,05	<0,05
	E	3,6±0,6	8,9±1,1	5,3±0,8	2,8±0,3	7,9±1,1	5,1±0,7	>0,05	>0,05
	AHV (mg/ 24 ore)	5,1±0,7	7,9±1,2	2,8±0,9	6,3±0,8	8,4±1,0	2,1±0,5	>0,05	>0,05

Notă: Indicii de creștere a catecolaminelor după utilizarea testului cu L-DOPA și al AHV în toate probele sunt veridici; veridicitatea statistică în funcție de vârstă este neautentică; „n” – numărul pacienților explorați.

creșterea evidentă a AHV până la $8,4 \pm 1,0$ mg /24 ore a fost determinată mai accentuat la pacienții de vârstă bătrână ($p < 0,05$).

Concluzionând în ansamblu datele din *tabelul 1*, putem constata că bolnavii cu valvulopatii mitrale asociate indiferent de vârstă, după aplicarea testului cu L-DOPA, ne dezvăluie o serie întreagă de rezerve compensatorii prin mărirea sau micșorarea a catecolaminelor principale (DA, NE și E), vârsta pacienților în ansamblu jucând un rol mai mic comparativ cu tipul de asociere a viciilor, din această cauză în *tabelul 2* loturile de bolnavi au fost divizate în funcție de prevalența stenozei orificiului mitral sau a insuficienței mitrale.

Analizând datele din *tabelul 2*, observăm că la pacienții cu VM>S st. I-II fondul NE este veridic mai mare comparativ cu datele acestui indice la bolnavii cu VM>I și este în medie de $21,4 \pm 2,3$ și $14,2 \pm 2,3$ mkg/24 ore ($p < 0,05$). Concomitent la 12 din 22 de pacienți cu VM>S producția NE a fost mai mare decât în lotul de control. Aplicarea testului cu L-DOPA evidențiază creșterea excesivă a excreției NE atât la pacienți cu VM>S, cât și la acei cu VM>I, fiind în medie $88,4 \pm 11,6$ și $50,0 \pm 9,4$ mkg/24 ore ($p < 0,01$). Este important de subliniat că excreția NE după aplicarea testului cu L-DOPA la pacienții cu VM>S a crescut comparativ cu fondul de 3 ori, iar la acei cu VM>I, numai de 2,5 ori. Totodată s-a observat că NE după tratamentul complex (digoxin, diuretice, blocatori ai enzimei de conversie, vasodilatatoare etc.) la pacienții cu VM>S a crescut și mai mult – de 3,8 ori comparativ cu VM>I, la care NE s-a mărit numai de 2 ori. Aceste date relevă că la pacienții cu VM>S rezervele de biosinteză a NE sunt mai mari decât la acei cu VM>I.

Simultan cu evoluția stadiului de ICC până la st. III-IV excreția de fond a norepinefrinei în ambele loturi de pacienți scade, însă pe acest fundal creșterea NE după L-DOPA este tot mai prezent pronunțată la bolnavii cu VM>S și constituie în medie $35,3 \pm 5,3$ mkg/24 ore, iar la acei cu prevalența insuficienței mitrale – numai $23,4 \pm 2,8$ mkg/24 ore ($p < 0,05$). Creșterea NE în comparație cu stadiul I-II al ICC a fost mai mică: la pacienții cu VM>S – de 2 ori, iar la cei cu VM>I – numai de 1,2 ori, confirmând aceeași legitate, sesizată în stadiile incipiente de insuficiență cardiacă. Așadar, în toate loturile de cercetare a NE la pacienții cu VM>S testul L-DOPA a evidențiat nu numai creșterea veridică a principalei catecolamine cardiace – NE, ci și rezerve compensatorii mai mari la acești pacienți comparativ cu lotul bolnavilor cu VM>I ($p < 0,01$). Epuizarea mai accentuată a rezervelor compensatorii la pacienții cu VM>I este cauzată de dereglările hemodinamice mai pronunțate la bolnavii cu VM>I.

Examinând cu ajutorul EcoCG volumul sistolic și volumul telediastolic al pacienților cu VM>S st. I-II de ICC, am constatat indici mult mai favorabili la acești bolnavi comparativ cu cei din lotul VM>I. Astfel, volumul sistolic și volumul telediastolic la pacienți cu VM>S au fost de $76,6 \pm 2,9$ și respectiv $132,0 \pm 4,7$ ml, pe când la bolnavii cu VM>I acești indici au fost de $97,4 \pm 6,6$ și respectiv $195,0 \pm 8,0$ ($p < 0,01$). La pacienții cu ICC st. III-IV din primul lot acești indici simultan au fost de $68,0 \pm 6,3$ și $134,0 \pm 7,2$ ml, iar în lotul 2 au fost de $116,0 \pm 6,3$ și $255,6 \pm 19,2$ ml ($p < 0,01$). Aceste diferențe în travaliul ventriculului stâng exprimate prin volumul sistolic și telediastolic demonstrează veridic diferențele de efort, hipertrofie, regurgitare și dilatare compensatorii ale ventriculului stâng din ambele variante ale valvulopatiilor asociate, din care se evidențiază clar că efortul de adaptare hemodinamică a VS în VM>I se include foarte timpuriu; din această cauză la pacienții aflați în stadiile avansate de ICC producția de NE se epuizează drastic.

Aceste concluzii sunt argumentate și de alți autori [1, 2, 3, 6], care au remarcat în studiile clinice sau experimentale o corelație evidentă între eficiența contracțiilor miocardului ventricular și conținutul NE în miocardul experimental sau în urechiușele valvulare colectate postoperator.

Relevante au fost și datele din *tabelul 2* referitoare la biosinteza dopaminei în funcție de stadiul insuficienței cardiace și aplicării testului cu L-DOPA. Dacă fondul aprecierii DA s-a manifestat cu o ușoară creștere a acesteia la pacienții cu VM>I, atunci după folosirea testului cu L-DOPA creșterea producției DA la bolnavii VM>S s-a mărit de 65 ori în stadiul I-II și de 19 ori

Tabelul 2

Excreția de DA, NE, E și AHV în funcție de tipul prevalenței stenozei sau a insuficienței mitrale în valvulopatiile asociate (VM>S și VM>I) și stadiul de ICC (NYHA), M±m

Tipul de VM	Catecolamine mkg/ 24 ore	Explorări, tratament	ICC st. I-II (n=30)			ICC st. III-IV (n=29)			P ₁₋₃	P ₂₋₄
			Fond (1)	L-DOPA	Creștere (2)	Fond (3)	L-DOPA	Creștere (4)		
VM>S (n=37)	DA	Debut	200±26	13167±1863	12967±944	208±39,5	4174±744	3966±392	>0,05	<0,001
		Final	158±20	11806±793	11648±406	178±59	4095±699	3917±379	>0,05	<0,001
	NE	Debut	21,4±2,3	88,4±11,6*	67±6,9*	17,9±2,3	53,2±8,2*	35,3±5,3*	>0,05	<0,01
		Final	12,7±1,8	60,6±6,0	48±3,9	21,0±2,1	51,1±6,9	30,1±4,5	<0,01	<0,01
E	Debut	3,5±0,6	8,8±1,1	5,3±0,8	3,2±0,6	7,8±0,9	4,7±0,7	>0,05	>0,05	
	Final	3,5±0,8	10,3±1,3	6,8±1,0	3,5±0,9	9,1±0,9	5,6±1,4	>0,05	>0,05	
AHV (mg/ 24 ore)	Debut	5,1±0,6	7,7±1,0	2,6±0,8	5,0±0,7	10,5±2,1	5,5±1,4	>0,05	>0,05	
	Final	5,0±0,6	7,4±1,0	1,6±0,8	4,1±0,7	8,5±1,1	4,4±0,9	>0,05	>0,05	
VM>I (n=22)	DA	Debut	256±71	12560±819	12304±445	235±59,3	3134±648	2899±354	>0,05	<0,001
		Final	153±27	12341±915	12188±471	126±16,6	3387±721	3261±369	>0,05	<0,001
	NE	Debut	14,2±2,3	50,0±9,4	35,8±5,8	18,8±2,5	42,2±3,2	23,4±2,8	>0,05	>0,05
		Final	16,7±3,5	49,6±8,1	32,9±5,8	15,7±2,6	39,8±5,1	24,1±3,8	>0,05	>0,05
E	Debut	3,2±0,4	7,7±1,5	4,5±0,9	3,5±0,7	8,9±1,7	5,4±1,2	>0,05	>0,05	
	Final	3,6±0,5	8,6±0,9	5,0±0,6	2,8±0,3	9,6±2,1	6,8±1,2	>0,05	>0,05	
AHV (mg/ 24 ore)	Debut	4,1±0,7	6,9±1,1	1,8±1,0	4,5±0,7	10,1±0,9	5,6±0,8	>0,05	<0,05	
	Final	3,9±0,7	8,7±0,9	4,8±0,8	4,0±0,7	9,1±1,1	5,1±0,9	>0,05	>0,05	

Notă: Indicii de creștere a catecolaminelor după testul cu L-DOPA și a AHV în toate probele sunt veridici; * - veridicitatea între datele VM>S și VM>I; „n” – numărul pacienților explorați.

în stadiul III-IV, iar la pacienții cu VM>I acești indici au crescut respectiv de 48 ori și la cei cu ICC stadiul III-IV – numai de 12 ori, ambele diferențe având o veridicitate ridicată ($p<0,001$).

De menționat descreșterea mediatorilor DA și NE proporțional cu creșterea rebelă a insuficienței cronice cardiace, care în ultimă instanță devine refractară și la tratamentul contemporan [13].

Privind din alt punct de vedere schimbările epinefrinei, hormonul circulant al medulosuprarenalei, și ale acidului homovanilic (AHV), produs final al metabolismului dopaminei (DA), observăm că datele din tabel nu se deosebesc veridic de stadiile incipiente ale ICC și în funcție de tipul valvulopatiei mitrale, iar după aplicarea testului cu L-DOPA indicii E și AHV s-au mărit numai de 1,5 și 2 ori, cu excepția creșterii veridice a AHV de 3,1 ori la pacienții cu VM>I de st. ICC III-IV ($p<0,05$). Creșterea AHV de la $1,8\pm 1,0$ mg/24 ore în st. I-II de ICC până la $5,6\pm 0,8$ mg/24 ore în stadiul III-IV de ICC demonstrează și creșterea veridică a produsului final al metabolismului dopaminic.

Având în vedere importanța acestor date în ansamblu și pentru a vedea influența insuficienței cardiace refractare asupra schimbărilor din sistemul simpaticoadrenergic, noi am analizat separat indicii în două loturi diferite de insuficiență cardiacă rebelă cu ICC de stadiul III și cu ICC de stadiul IV.

Din datele *tabelului 3* observăm că creșterea dopaminei după excitarea cu L-DOPA la pacienții cu valvulopatii mitrale și ICC de st. III comparativ cu fondul a fost în medie de 4148 ± 326 mkg/24 ore, adică de 17 ori mai mare, iar în lotul bolnavilor cu st. IV de ICC, dopamina s-a mărit numai până la 1932 ± 318 mkg/24 ore, adică numai de 13 ori ($p<0,05$).

Este arhicunoscut faptul că în stadiile avansate de ICC pacienții sunt rebeli la tratamentul cel mai modern, incluzând nu numai glicozizi cardiaci și diuretice puternice de ansă, ci și blocatori ai enzimei de conversie, vasodilatatoare, antagoniști ai aldosteronului, soluții pentru diureză osmotică etc., toate acestea fiind insuficiente pentru a le salva viața bolnavilor. O confirmare a celor expuse mai sus este și epuizarea refractară a mecanismelor compensatorii simpaticoadrenergice depistate cu ajutorul testului L-DOPA: excreția dopaminei la aplicarea acestui test în stadiul III de decompensare a fost de 29 de ori mai mare ca urmare a tratamentului modern, fiind în medie de 3847 ± 311 mkg/24 ore, pe când la pacienții cu st. IV de ICC testul a mărit biosinteza dopaminei numai de 12 ori, fiind în medie de 2309 ± 464 mkg/24 ore ($p<0,05$). Luând în considerație aceste rezultate, noi am estimat excreția dopaminei cu testul L-DOPA la 4 bolnavi decedați din cei 9 pacienți cu ICC st. IV și am constatat că fondul DA la cei care au decedat a fost în medie de $128,7\pm 14,3$ mkg/24 ore, iar după testul cu L-DOPA, DA a crescut până la $1236,5\pm 106,3$ mkg/24 ore, adică s-a mărit abia de 9,8 ori, ceea ce demonstrează evident că transmiterea mediatorilor catecolaminici și captarea lor la nivelul terminațiilor nervoase cardiace are urmări dezastruoase. Argumentul forte în favoarea acestei afirmații este prezent în explorările dopaminei la ceilalți 5 bolnavi care au rămas în viață și la care fondul DA în medie a fost de $145,5\pm 13,7$ mkg/24 ore cu o creștere ceva mai mare (de 13,7 ori) decât în lotul celor decedați.

Cercetarea datelor referitoare la creșterea excreției norepinefrinei, epinefrinei și a acidului homovanilic din aceste loturi după aplicarea testului cu L-DOPA a pus în evidență o creștere moderată de la 1,3 până la 2,3 ori a acestora după 24 de ore, demonstrând încă o dată extenuarea mecanismelor adaptative din insuficiența cardiacă terminală.

Creșterea excreției dopaminei în urma aplicării testului cu L-DOPA numai de 10-12 ori comparativ cu fondul acesteia, poate fi privită ca un pronostic nefavorabil pentru viața acestor pacienți. Așadar, în stadiile avansate III-IV de insuficiență cardiacă refractară biosinteza catecolaminelor atât la nivelul terminațiilor nervoase, medulosuprarenalei, cât și recaptarea acestora de către sistemul cardiovascular se epuizează din ce în ce mai mult și prin micșorarea mediatorilor și a transmiterii insuficiente a acestora la miocardul contractil.

Tabelul 3

Excreția dopaminei, norepinefrinei, epinefrinei și a acidului homovanilic (AHV) la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate nedivizate cu ICC stadiul III-IV (NYHA), M±m

Catecolaminele mkg/ 24 ore	Tratament, explorări	ICC st. III (n=20)			ICC st.IV (n=9)			P ₁₋₃	P ₂₋₄
		Fond (1)	L-DOPA	Creștere (2)	Fond (3)	L-DOPA	Creștere (4)		
Dopamină	Debut	242,0±47	4390±606	4148±326	142,0±18,3	2074±617	1932±318	>0,05	<0,05
	Final	132,0±14	3979±609*	3874±311*	202,1±97	2511±830	2309±464	>0,05	<0,05
Norepinefrină	Debut	19,0±2,2	46,5±3,5	27,5±2,8	18,4±2,1	51,0±12,8	32,6±7,4	>0,05	<0,05
	Final	17,5±2,1	46,0±5,9	28,5±4,0	20,1±2,8	45,1±5,8	25,0±4,3	>0,05	>0,05
Epinefrină	Debut	3,5±0,5	8,2±1,2	4,7±0,8	3,1±0,8	8,3±1,4	5,2±1,1	>0,05	>0,05
	Final	3,0±0,3	10,0±1,6	7,0±1,1	3,2±1,0	8,2±1,6	5,0±1,8	>0,05	>0,05
AHV (mg/ 24 ore)	Debut	5,0±0,6	11,3±1,5	6,3±1,1	6,1±0,7	10,9±1,1	4,8±0,9	>0,05	>0,05
	Final	3,9±0,5	8,9±1,0	5,0±0,7	4,4±0,9	8,5±1,0	4,1±0,9	>0,05	>0,05

Notă: Indicii de creștere a catecolaminelor și a AHV în urina nictemerală după testul cu L-DOPA în toate loturile sunt veridici; * - veridicitate în urma tratamentului modern; „n” – numărul de pacienți în loturile explorate.

Discuții

Descrerea incidenței febrei reumatismale clasice în unele țări avansate din punct de vedere economic și reducerea cazurilor de valvulopatii postreumatismale în ultimele decenii au determinat nu numai scăderea numărului de publicații în acest domeniu, ci și diminuarea vigilenței în depistarea acestor maladii, în special la adolescenți. Într-adevăr, s-a micșorat incidența formelor fulminante de reumatism articular acut, dar au crescut mult formele mascate, asociate cu alte nuanțe, de aceea acest reumatism se evidențiază tardiv și are complicații endocardice, adică valvulopatiile cardiace, cele mai frecvente fiind viciile mitrale asociate [10, 11].

În prezentul studiu aducem în discuție unele elemente compensatorii cu participarea sistemului simpaticoadrenergic în evoluția VM>S și a VM>I mitrale, deoarece catecolaminele principale (norepinefrina, epinefrina și dopamina) joacă un rol primordial în adaptabilitatea hemodinamicii atât intracardiace, cât și extracardiace.

Folosirea testului cu L-DOPA a demonstrat nu numai creșterea DA și NE, dar și rezervele compensatorii ale acestora în menținerea hemodinamicii adecvate la diferite stadii de ICC congestivă [12]. S-a demonstrat că DA la pacienții de vârstă înaintată cu VM asociate are o tendință de creștere nesemnificativă, iar NE, dimpotrivă, are o tendință de micșorare la acești pacienți. Deoarece diferențele au fost nesemnificative, noi am repartizat pacienții în funcție de prevalența stenozei și a insuficienței mitrale din VM asociate. Astfel, am demonstrat veridic că la bolnavii cu VM>S biosinteza NE, principala amină cardiacă, este mai puțin păguboasă și este efectivă mai mult timp în menținerea hemodinamicii adecvate la acești pacienți, comparativ cu cei din VM>I, la care NE începe a se epuiza mai mult, chiar de la început, deoarece efortul distructiv hemodinamic la ei este mai grav. Aceste particularități se mențin și în stadiile avansate de ICC congestivă, provocând extenuarea timpurie a biosintezei NE, apariția diferitor complicații pe fundalul refractar al ICC cu un pronostic de viață mai redus în VM>I.

Deci, am argumentat că micșorarea excreției dopaminei în urma aplicării testului cu

L-DOPA mai mic de 10-12 ori comparativ cu fondul poate face o preveziune nefavorabilă pentru viața pacienților din ambele loturi.

Cât privește eficacitatea tratamentului și biosinteza rezervelor compensatorii după testul cu 500 mg L-DOPA, putem confirma că la pacienții VM>S din st. I-II de ICC dopamina după tratamentul modern a crescut de peste 70 de ori, ca și la bolnavii cu VM>I, iar în stadiile III și IV de ICC acești indici s-au mărit, respectiv, puțin mai mult de 20 de ori, ceea ce denotă că eficacitatea tratamentului în insuficiența cardiacă refractată este mult mai redusă. De asemenea, producerea de norepinefrină după testul L-DOPA la pacienții cu VM>S s-a mărit de 3,8 ori după tratamentul complex, iar la bolnavii cu VM>I biosinteza NE a crescut numai de 2 ori, argumentând extenuarea rezervelor catecolaminice mai pronunțată în al doilea lot de pacienți. La bolnavii cu ICC în stadiul III-IV din ambele loturi, producția NE a crescut după L-DOPA numai de 1,5 ori, ca și biosinteza epinefrinei, demonstrând epuizarea completă a sistemului de adaptare catecolaminic.

Creșterea veridică a AHV în stadiile avansate (III-IV) de ICC la pacienții cu VM>I argumentează nocivitatea procesului final al metabolismului dopaminic la bolnavii gravi.

Concluzii

1. Studiul sistemului simpaticoadrenergic la pacienții cu valvulopatii mitrale de diferită vârstă a demonstrat că diferențele în funcție de vârstă nu sunt esențiale, cu excepția creșterii nesemnificative a dopaminei la vârstnici.

2. Evaluarea stadiului de insuficiență cardiacă congestivă duce la epuizarea sistemului simpaticoadrenergic proporțional cu creșterea insuficienței cardiace și cu micșorarea biosintezei de dopamină și norepinefrină. Aceste schimbări sunt veridic mai pronunțate la pacienții cu VM>I, chiar în stadiile precoce de ICC și devin mult mai accentuate în insuficiență cardiacă refractară.

3. Testarea specială cu 500 mg L-DOPA ratiofarm (RFG) la începutul și la sfârșitul tratamentului complex al bolnavilor cu valvulopatii mitrale argumentează mai obiectiv participarea simpaticoadrenergică în compensarea hemodinamicii cardiace și păstrarea sau epuizarea biosintezei catecolaminelor la acești pacienți. Creșterea veridică a catecolaminelor după testul cu L-DOPA dezvăluie suplimentar criteriile clinico-biochimice prin epuizarea sau creșterea producției de DA și NE din toate stadiile de ICC cu aprecierea pozitivă sau negativă a tratamentului modern și prognosticul vieții bolnavilor, argumentând administrarea β-blocantelor preponderent în stadiile I și II ale ICC.

4. Creșterea excreției dopaminei numai de 10-12 ori după aplicarea testului cu L-DOPA pe fundalul tratamentului modern în stadiile III și IV ale ICC refractare, comparativ cu fondul inițial al dopaminei, poate fi privită ca un prognostic nefavorabil pentru viața pacienților cu valvulopatii mitrale asociate.

5. Utilizarea testului cu 500 mg L-DOPA este utilă în diagnosticul și aprecierea devierilor cardiace compensatorii, iar stimularea catecolaminelor umane și aprecierea lor într-o singură porție de urină nictemerală dezvăluie noi posibilități de explorare a SSA în clinica valvulopatiilor cardiace postreumatismale.

Bibliografie

1. Chidsey C., Brauwald E., Morrow A., *Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrin in congestive heart failure* // Am J Med, 1965, 39 (3): 442-451.
2. Mathes P., Gudbjarnason S., *Changes in norepinephrin stores in canine heart following experimental myocardial infarction* // Am Heart J, 1971, 81 (2): 211-219.
3. Muerman E. G., De Schaepdryer A. F., *Quantification of catecholamines in urine and plasma* // Clin. Chim. Acta., 1984, 139: 321-333.
4. Osman L., Chester A.N., Sarathcandro P. et al. *A novel role of the sympathoadrenergic system in regulating valve calcification* // Circulation, 2007, 116 (11): 1282-1287.
5. Priebe H. S., *The aged cardiovascular risk patients* // British Journal of Anaesthesia, 2000, 85 (5): 763-778.
6. Xiao-Yun Du., *Sympathoadrenergic mechanisms in functional regulation and development of cardiac hypertrophy and failure: findings from genetically engineered mice* // Cardiovascular Research, 2001, 50 (3): 443-453.
7. Бару А. М., *Исследование катехоламинов в моче человека* // Биохимия, 1972, № 2, с. 260-266.
8. Большакова Т.Д., *Некоторые показатели обмена катехоламинов при физических и патологических состояниях у детей* // Автореф. дисс. докт. мед. наук, М., 1973, 240 с.
9. Большакова Т.Д., Гугутишвили Ц.Г., Зутлер А.С., *Лабораторные показатели активности симпатико-адреналовой системы у здоровых людей* // Лабор. дело, 1969, № 6, с. 323-326.
10. Данилов А.А., *Митральные пороки в пожилом и старческом возрасте* // Кишинев, 1987, 248 с.
11. Данилов А.А., *Митральный порок сердца в возрастном аспекте (клинико-морфологическое состояние, некоторые механизмы компенсации сердечной недостаточности, особенности лечения дигоксином)* // Дисс. докт. мед. наук, М., 1991, с. 191-212.
12. Данилов А.А., Киселева З.М., Григореанц Р.А, Мухарлямов Н.М., *Изучение симпатико-адреналовой системы при митральных пороках сердца у больных разного возраста с применением теста Л-ДОФА* // Кардиология, 1990, № 11, с. 98-102.
13. Казанская А. И., *Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы при лечении больных с недостаточностью кровообращения* // Дисс. канд. мед. наук, М., 1980, 150 с.