

Ina Palii, Eleonora Vataman, P. Stratulat  
**CONCEPTE CONTEMPORANE FIZIOPATOLOGICE ȘI  
TERAPEUTICE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE LA COPII**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. med. Ștefan Gațcan)

USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)

**SUMMARY**

**CONCEPTUAL PHYSIOPATHOLOGICAL AND TERAPEUTICAL BENCHMARKS OF HEART FAILURE AT CHILDREN**

**Key words:** heart failure, congenital heart disease, pulmonary hypertension, children

The following article contains a synthesis of conceptual benchmarks both from contemporary literature and individual research regarding heart failure (HF) at children having congenital heart diseases (CHD) associated with pulmonary hypertension (PH), and identifies problems for latter research. This syndrome, having the highest frequency in the structure of heart diseases at children, meets a set of pathophysiological, clinical-evolutive, prognostically and therapeutically particularities which are slightly revealed nowadays. The basic particularity of HF at pediatric age is the frequent association of LV dysfunction with RV dysfunction. The conceptual definition reveals the pathogenetical aspects implied in the evolution of HF, unanimous recognized to be similar at pediatric age (neurohumoral activation, endothelial system, vasodilatation peptides, cytokines pro-inflammatory, oxidative stress, cardiac remodeling etc.), their origin and mechanisms of actions, but nevertheless, the pathophysiological processes contributing at RV failure at children with congenital systemic-to-pulmonary shunts and CHD are not entirely known. At children with HF associated with CHD the severity predictors are not emphasized, a behavior management and an unanimously accepted treatment are missing, and there are lack of hard proofs regarding the effect of pulmonary vasodilators on cardiopulmonary hemodynamic, on cardiac remodeling processes and RV function. Therefore the studies effectuated by the author enable to appreciate the level of severity of pathogenetical modifications in the evolution of HF syndrome secondary to CHD with PH and the possibilities of corrections with the aim of improving the prognosis.

**РЕЗЮМЕ**

**СОВРЕМЕННЫЕ ФИЗИОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПТЫ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, дети.

В данной статье приводится синтез современных литературных данных, и собственных результатов исследования в отношении концептуальных основ сердечной недостаточности (СН) у детей на фоне врожденных пороков сердца в сочетании с легочной гипертензией (ЛГ) и определяются вопросы для дальнейших исследований. Этот синдром, характеризующийся самой высокой частотой в структуре сердечнососудистых заболеваний у детей, объединяет ряд патофизиологических особенностей, клинического течения, прогноза и лечения, которые в настоящее время мало освещены. Основной особенностью СН в детском возрасте является частое сочетание дисфункции ЛЖ с дисфункцией ПЖ. Концептуальные основы раскрывают патогенетические цепи, принимающие участие в эволюции СН, широко признанные как сходные и у детей (нейрогуморальная активация, эндотелиновая система, вазодилаторные пептиды, провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, ремоделирование миокарда и т.д.), их происхождение и механизм действия, однако патофизиологические процессы, которые приводят к раннему нарушению функции ПЖ у детей с врожденными системно-легочными шунтами и ЛГ, до конца не выяснены. У детей с СН в сочетании с ЛГ не выделены предикторы тяжести, отсутствует широко признанная тактика ведения и лечения, и являются малочисленными надежные доказательства в отношении эффекта легочных вазодилаторов на сердечно-легочную гемодинамику, на процессы ремоделирования сердца и функцию ПЖ. Таким образом, представляется необходимым исследование, которое помогло оценить степень тяжести патогенетических изменения в развитии синдрома СН при ВПС с ЛГ и возможности коррекции с целью улучшения прогноза.

**Introducere.** Insuficiența cardiacă (IC) la copil, fiind un considerent major de morbiditate și mortalitate este un sindrom clinic și fiziopatologic progresiv, cu multiple etiologii, însoțită de dereglări circulatorii, neurohormonale, moleculare și manifestări clinice caracteristice: retenție hidro-salină, detresă respiratorie, creștere insuficientă, intoleranță la eforturi fizice [1]. Cele mai frecvente cauze de IC cronică (ICC) la copil sunt malformațiile cardiace congenitale (MCC) cu șunt sistemico-pulmonar (S-P), care alcătuiesc mai mult de 50% din toate cardiopatiile congenitale [1]. În lipsa corecției chirurgicale oportune aceste MCC, evoluează cu hipertensiune pulmonară arterială (HTPA), conducând la remodelare, însoțită de IC dreaptă și moarte prematură [2]. Acest lot de pacienți pediatrici cu ICC secundară șunturilor congenitale S-P și HTPA de diferit grad au cea mai înaltă frecvență în structura maladiilor cardiace la copii; se află în atenția cardiologilor pediatri și au anumite particularități fiziopatologice, clinico-evolutive, prognostice și terapeutice.

Particularitatea de bază a IC la vârsta pediatrică constă în asocierea frecventă a disfuncției VS cu disfuncția VD. În timp ce există vaste și ample cercetări în domeniul fiziopatologiei și terapiei IC de stânga, datele referitor la IC de dreapta sunt modeste, iar știința despre VD este considerată o ramură relativ nouă. Astfel, în anul 2006 Institutul Național al Inimii, Pulmonilor și Sângelui din SUA au anunțat studiul fiziologiei VD ca o direcție prioritară în cercetările cardiovasculare [3].

ICC în prezent este caracterizată ca un sindrom clinic complex cu producerea a multor neurohormoni și citokine responsabile pentru progresia maladiei [4]. Axa neurohormonală cuprinde componentele clasice: sistemele simpatico-adrenergic (SSA), renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), arginin vasopresina, iar importanța activării lor a fost studiată pe larg și în IC la copil de diverse cauze. Cercetările ultimilor ani au adus dovezi convingătoare referitor la implicarea în patogenia ICC a sistemului endotelinic (ET) – vasoconstrictor puternic cu efect proliferativ și a peptidelor natriuretice - sistem vasodilatator eficient [4]. Verigile noi, cu importanță în patogenia ICC, dar și în HTPA sunt: teoria stresului oxidativ și ipoteza citokinică, care sunt mai puțin studiate la vârsta pediatrică [5].

În prezent, tratamentul copiilor cu ICC secundară șunturilor congenitale și HTPA constituie o provocare. Corecția chirurgicală oportună este remediul cel mai real eficace, însă deseori acești copii necesită tratament medicamentos pre- și postchirurgie cardiacă. La o parte din ei maladia evoluează cu HTPA reziduală progresivă, disfuncție severă de VD inclusiv după corecția chirurgicală cu succes. Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare pentru prevenirea complicațiilor severe și ireversibile, ameliorarea calității vieții [6].

## **Concepte fiziopatologice, mecanisme compensatorii**

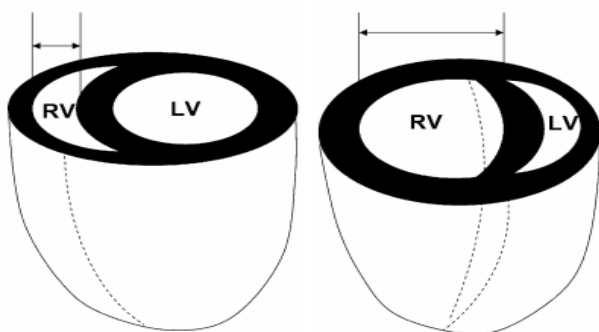
**Mecanismele compensatorii centrale.** Determinanții primari, interdependenți ai performanței ventriculare sunt: contractilitatea, postsarcina, presarcina și frecvența cardiacă. Este bine cunoscută importanța lor, precum și a rezistențelor vasculare sistemică (RVS) și pulmonară (RVP), și cum acești factori afectează debitul cardiac (DC), remodelarea cavităților, transportul O<sub>2</sub> tisular, răspunsul la diferite droguri [7]. La acțiunea îndelungată a stresului (în cazul MCC – persistența tulburărilor hemodinamice) mecanismele compensatorii în final se epuizează și apare scăderea DC și a sindromului de ICC. DC diminuat poate influența mecanoreceptorii aortali și carotidieni, determinând activarea compensatorie a SSA și creșterea secreției vasopresinei. Scăderea presiunii arteriale conduce la activarea sistemului SRAA, iar presiunea crescută în atrii și ventriculi induce eliberarea peptidelor natriuretice: peptidul natriuretic atrial (ANP) și peptidul natriuretic tip B (BNP).

Mecanismele compensatorii sunt reprezentate de: tahicardie, declanșată de intervenția SSA și a catecolaminelor, care încearcă compensarea debitului/bătaie scăzut prin creșterea frecvenței și a debitului sistolic.

**Concepte fiziopatologice ale IC dreaptă.** Șunturile congenitale S-P cu HTPA constituie cea mai importantă cauză de disfuncție/insuficiență VD la copii. Există diferențe semnificative între VD și VS în condiții fiziologice normale. Când funcția ventriculară nu este compromisă, volumul de ejecție a VD constituie aproximativ 25% din postsarcina VS. În timp ce VD se poate adapta unei situații de supraîncărcare de volum, fiind mai compliant decât VS, el tolerează însă mai rău o creștere severă a postsarcinii (ex. HTPA severă secundară MCC) din cauza peretelui mai subțire.

Pentru copilul care s-a născut cu un defect cardiac congenital și cu postsarcină crescută a VD (ex. stenoză pulmonară severă sau HTP de la naștere) VD este mai bine pregătit pentru a rezista la cu sarcina respectivă, deoarece a fost expus presiunii sistemice antenatal. Pentru copiii în primele luni, ani de viață, la care postsarcina crescută a apărut pe un fundal de VD cu grosimea peretelui normală, se implică și funcționează mecanismele compensatorii. În cazul acțiunii treptate a unui stres (ex. cel hemodinamic din șunt S-P) VD este abil de a se remodela și adapta la creșterea presiunii prin sporirea sarcomerilor și hipertrofia miocitelor. Hipertrofia musculară va ajuta VD în exercitarea funcției de pompă în ciuda unei postsarcini crescute, totuși aceasta are loc și în detrimentul integrității VS. În condiții normale VD are forma unei semilune cu peretele liber și septul interventricular concav în jurul VS atât la sfârșitul diastolei, cât și la sfârșitul sistolei (fig. 1) [8].

### Right-Sided Heart Failure



**Figura 1.** Geometria ventriculelor cordului normal (din stânga) vs VD hipertensiv (din dreapta)[8].

În perioada sistolei, VS se contractă după axa centrală, în timp ce peretele liber al VD și septul interventricular (SIV) se contractă în paralel. Odată cu hipertrofia VD, în cazurile severe SIV se orientează conform remodelării VD. Aceasta poate conduce la un cerc vicios - la disfuncția diastolică a VS și înrăutățirea ulterioară a IC de dreapta în cazurile severe.

Faptul că cordul drept, de obicei, eșuează precoce în multe situații expuse mai sus susține ipoteza că VD și VS sunt nu numai din punct de vedere anatomic diferiți, dar și diferiți genetic, neurohormonal și biochimic, fapt ce influențează funcția acestora.

**Conceptul neuroendocrin al ICC.** Modelul conceptual al ICC a fost schimbat radical în ultimii 20 de ani. ICC este caracterizată în prezent ca un sindrom clinic complex cu eliberarea a multor neurohormoni și citokine, unanim acceptați a fi responsabili pentru progresia maladiei [4]. Numeroase argumente confirmă că veriga neurohormonală (SSA, SRAA, sistemul ET, peptidele vasodilatatoare (ANP și BNP)) și posibil ipoteza citokinică a ICC a adultului este validă cu siguranță și la copiii cu ICC [9]. Totuși, aproape 20 de ani după ce Cohn a descoperit că activarea neurohormonală poate estima prognoza în ICC secundară MCC noi nu am avut dovezi solide în acest sens. Un studiu retrospectiv pe un lot de 438 de copii cu cardiopatii congenitale bazat pe determinarea inițială a activității reninei confirmă impactul înalt al activării neurohormonale la copiii cu MCC și ICC și a servit drept o provocare de a accepta modelul adultului cu ICC și la copii [10, 8].

O atenție deosebită se acordă în ultimii ani importanței peptidelor natriuretice (ANP și BNP) în fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul maladiilor cardiovasculare. Acești neurohormoni cardiaci cu efect vasodilatator au și proprietăți natriuretice, diuretice, antiproliferative, antimitogene în ICC. Nivelul seric al acestor marcheri biologici crește ca răspuns la supărâncărcare de volum și de presiune a inimii, acționând ca antagoniști fiziologici ai vasoconstricției și reabsorbției renale de sodium cauzate de SSA și SRAA [11]. Stimu-

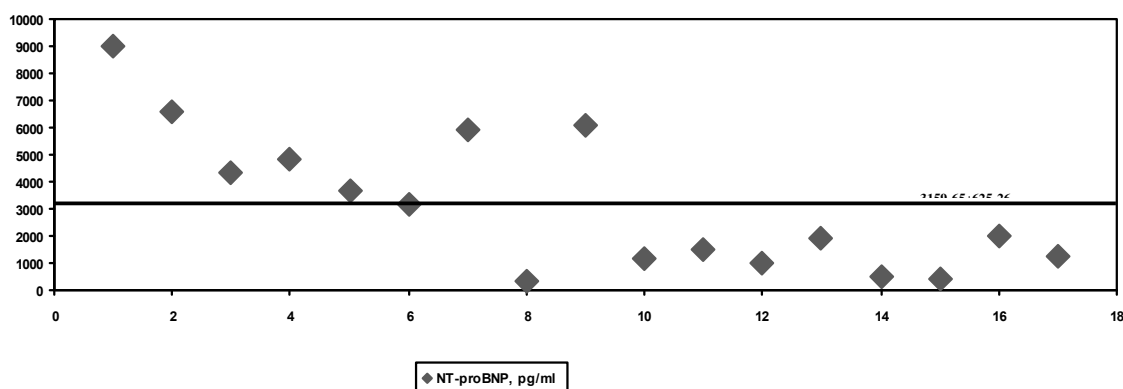
larea eliberării peptidelor natriuretice este indusă și de mediatori ca ET-1, angiotensina II, vasopresina,  $\alpha 1$  și  $\beta$  agonistii, citokinele proinflamatorii etc. [11].

BNP, descoperit în anul 1988, este secretat numai de miocardul ventricular ca răspuns la creșterea presiunii de umplere ventriculară și dilatare. În plasmă se găsește BNP (fragmentul c-terminal), biologic activ și NT-proBNP (fragmentul N terminal) cu rol important în diagnosticul ICC și stratificarea riscului. În IC congestivă valorile plasmatice ale BNP pot fi între 100 - 400 pg/ml și peste 1000 pg/ml pentru CF NYHA III-IV, astfel încât determinarea BNP constituie un marker al prezenței IC și al severității sale [12]. Societatea Europeană de Cardiologie recomandă utilizarea BNP pentru diagnosticul diferențial al pacienților ce se prezintă cu dispnee: sensibilitate - 96% și specificitate - 96% pentru IC. La pacienții cu ICC simptomatici, valorile mult crescute ale BNP au un prognostic rezervat (studiul Copernicus și Redhot). Valorile mai mari ca 700 pg/ml constituie un risc de respitalizare în termen de 6 luni la mai mult din 90% din cazuri la momentul externării. Nivelul seric al BNP crește semnificativ în IC de dreapta asociată cu o etiologie pulmonară (ex. HTPA), cu valori între 200-500 pg/ml și mai mari. Valorile NT-proBNP > 1400 pg/ml au un prognostic mai rezervat și indică o evoluție spre deces (sensibilitate - 100%, specificitate - 56%) [13].

Unele studii denotă corelații ale BNP cu severitatea ICC, cu indicii funcționali ecocardiografici (sensibilitate 89,3% și specificitate de 91,2%) și prognosticul [14]. Alte studii vizează rolul BNP în stratificarea riscului la copiii cu disfuncție cardiacă de dreapta înainte și după corecția chirurgicală a șunturilor S-P cu HTPA și alte MCC [15]. Davis GK și al. într-un reviu publicat în 2006 despre importanța BNP la copii, studiind literatura medicală, arată că determinarea BNP în pediatrie poate fi utilă în diagnosticul și managementul ICC, a cardiopatiilor congenitale, inclusiv cu HTPA, a transplantului de cord etc., menționând totodată că sunt necesare studii noi și evidențe suplimentare.

Noi (I. Paliu, E. Vataman, P. Stratulat, 2012) am determinat nivelul seric al NT-proBNP la 17 copii (vârsta medie -  $43,04 \pm 0,6$  luni) cu ICC și HTPA severă [16]. Valoarea medie a neuropeptidului la pacienți a fost de  $3159,65 \pm 625,26$  pg/ml, sau de 20 de ori mai mare vs valoarea obținută la copiii sănătoși ( $157 \pm 28,0$ ) ( $p < 0,001$ ). Intervalul valorilor minime și maxime a fost cuprins între 332 și 9000 pg/ml (fig. 2).

În cadrul estimării relațiilor corelaționale ale markerului studiat cu simptomele clinice, parametrii hemodinamici și funcționali s-a relevat o asociere pregnantă și directă cu CF NYHA/Ross ( $r=0,533$ ,  $p < 0,05$ ), scorul NYUPHFI ( $r=0,492$ ,  $p < 0,05$ ), IRVP ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ) și corelații indirecte cu indicele TAPSE ( $-0,48$ ,  $p < 0,05$ ), toleranța la efort estimată prin testul „mers plat” 6 min ( $-0,34$ ,  $p > 0,05$ ) și indicele cardiac sistemic ( $-0,327$ ,  $p > 0,05$ ).



**Figura 2.** Valorile absolute ale NT-proBNP la copiii cu ICC și HTPA severă

Descoperirea endotelinei și a efectului său vasoconstrictor (la nivel arterial-sistemic și pulmonar) și proliferativ în 1988, deopotrivă cu conceptul activării neurohormonale au impulsionat cercetările privind rolul sistemului ET în IC. ET-1 este izoforma predominantă și este sintetizată în vasele sangvine, în special în celulele endoteliale. Efectele biologice ale ET-1 sunt mediate de către receptorii: ET-A și ET-B. ET-1 potențează efectele vasoconstrictoare produse de angiotensina II și norepinefrina [17]. Există mai multe argumente care pledează pentru un rol important al ET-1 în fiziopatologia ICC și HTPA secundare. Concentrațiile plasmatice ale ET-1 sunt crescute la pacienții cu ICC și corelează cu CF NYHA, cu severitatea maladiei, cu presiunea și RVP, ceea ce sugerează că acest neuropeptid ar avea valoare predictivă [18].

Multe studii demonstrează perturbările cascadei ET-1 la nou-născuții, sugarii și copiii cu MCC asociate cu tulburări în circuitul pulmonar și disfuncție de VD. Elevarea valorilor serice ale ET-1 și ale *big* ET-1 la pacienții cu șunturi congenitale S-P și HTPA sunt datorate creșterii producției și eliberării sale de către vasculatura pulmonară în primul rând, dar și de către cardiomiocite [19]. Această afirmație a fost demonstrată de către Patrice Cacoub și Richard Dorent încă în anul 1997 într-un studiu ce a cuprins 13 pacienți cu HTP severă direcționați către transplant cord-pulmoni. S-a observat că concentrația ET-1 în țesutul vascular pulmonar a fost mult mai înaltă decât valorile plasmatice, ceea ce semnifică importanța ET-1 în remodelarea vasculară pulmonară.

Evidențe în creștere sugerează că disfuncția endotelială secundară forțelor mecanice din șunturile S-P participă în dezvoltarea și menținerea HTPA și a reactivității vasculare înalte. Disfuncția endotelială duce la o diminuare a sintezei de agenți vasodilatatori și antiproliferativi cum ar fi NO și prostaciclina, împreună cu supraexpresia substanțelor vasoconstrictoare și proliferative cum ar fi tromboxanul A2 și ET-1 (Ghidul SEC al HTP, 2009). În acest context Ramzy și colab. în 2006 menționează că valorile crescute de ET-1

afectează eliberarea de NO datorită inhibiției enzimei de sinteză a NO endotelială constitutivă prin mecanismul legat de proteinkinaza C. Totodată, Bohm F. și Pernow J. În 2007 sugerează despre incapacitatea NO de a contracara efectele ET-1 pe fundalul sintezei în exces a superoxidului anion.

În studiul nostru (I. Paliu, E. Vataman, P. Stratulat, 2012) ce a vizat determinarea nivelului seric, valoarea fiziopatologică, diagnostică și prognostică a NO și ET-1 la 86 de pacienți cu ICC și HTPA s-a observat că nivelul NO a fost semnificativ mai redus ( $93,06 \pm 3,34$   $\mu\text{mol/l}$ ), în timp ce valorile ET-1 au fost mult mai înalte la copiii cu grad sever al HTPA ( $7,78 \pm 0,28$   $\text{pg/ml}$ ) în comparație cu cel moderat ( $116,45 \pm 6,1$   $\mu\text{mol/l}$  și  $3,88 \pm 0,21$   $\text{pg/ml}$ ) și fără HTPA ( $90,91 \pm 4,07$   $\mu\text{mol/l}$  și  $3,69 \pm 0,24$   $\text{pg/ml}$ ) [16].

**Conceptul citokinic al ICC.** În prezent există suficiente dovezi care sugerează că mecanismele imune pot avea un rol central în patogenia ICC [20]. Acest concept a demarat odată cu evidențierea corelațiilor puternice dintre nivelele serice crescute ale markerilor inflamației (interleukine, molecule de adeziune, proteinele fazei acute ale inflamației), recunoscuți ulterior a fi buni predictorii ai prognosticului, și particularitățile clinico-evolutive și funcționale ale IC. Deci, acest concept al IC vizează două aspecte: acțiunea nemijlocită a peptidelor asupra remodelării miocardului și interacțiunea lor cu factorii neuroendocrini, exemplu dovedit cu angiotensina II de către Holycross B și al. în 2002.

Cascade inflamatorie odată activată conduce la producția a numeroși mediatori proinflamatori, antiinflamatori și peptide. Studiile cu referință la importanța citokinelor proinflamatorii în ICC pediatrică secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu HTPA sunt limitate. Deși mai multe citokine par a fi implicate în fiziopatologia acestei suferințe, un interes deosebit suscită rolul IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF-alfa - factori cu cel mai semnificativ efect proinflamator [21]. Sursele de eliberare a acestor citokine sunt limfocitele T, macrofagele și fibroblaștii, modularea activității cărora este

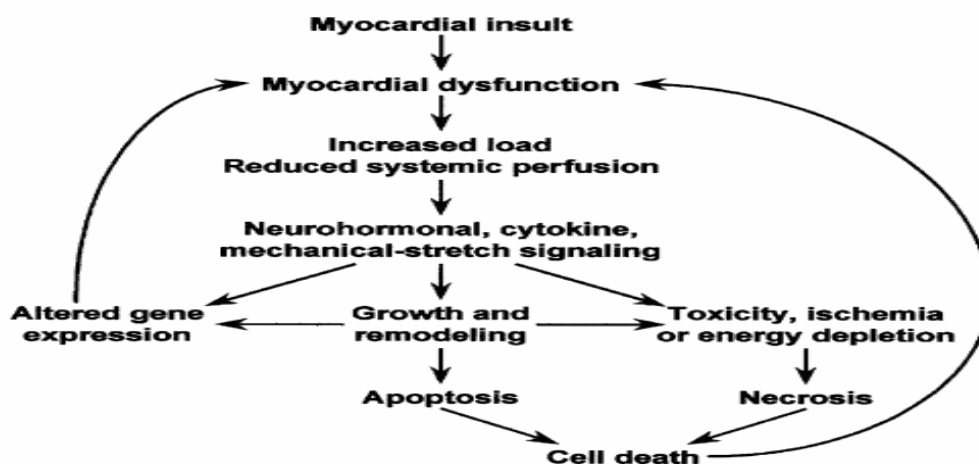
realizată prin intermediul catecolaminelor, angiotensinei II și ET-1.

Activarea imună estimată prin nivelele serice crescute ale citokinelor proinflamatorii și producția de NO endogen a fost dovedită în unice studii la copiii cu ICC secundară MCC cu șunt. A fost demonstrată legătura dintre modelele expresiei sintezei NO endotelial și arteriopatia pulmonară plexogenică la copiii cu MCC. Activarea citokinelor proinflamatorii a fost demonstrată și în IC de dreapta. La pacienții cu MCC și disfuncție de VD nivelele ridicate de TNF - alfa au fost asociate cu simptome severe ale bolii [22].

Studiul nostru (mai sus menționat) a demonstrat activarea proceselor inflamatoare, îndeosebi în sublotul cu ICC și HTPA severă prin elevarea nivelurilor circulante ale citokinelor proinflamatorii: IL-1 $\beta$

(10,49 $\pm$ 1,56 pg/ml), IL-6 (8,61 $\pm$ 0,83 pg/ml) și TNF-a (6,88 $\pm$ 0,97 pg/ml), care influențează detrimental vasodilatația dependentă de endotelium. În lotul martor - 15 copii sănătoși, de aceeași vârstă, cu suflu cardiac inocent valoarea markerilor respectivi a fost de 2,74 $\pm$ 0,53, 1,63 $\pm$ 0,62 și 1,82 $\pm$ 0,91 pg/ml [16].

Astfel, activarea neurohormonală cu verigile sale descrise mai sus, precum și activarea proceselor inflamatoare pot conduce la alterarea expresiei genice, schimbări în remodelarea miocardului, toxicitate, ischemie și epuizare energetică atât în IC stângă, cât și la pacienții cu IC dreaptă și funcția VS normală, ce denotă rolul acestor sisteme în fiziopatologia disfuncției VD [17], însă aceasta totuși necesită investigații ulterioare (fig. 3).



**Figura 3.** Rolul central al axei neurohormonale, citokinelor, factorilor mecanici (creșterea stresului parietal) în producerea efectelor biologice adverse ce conduc la disfuncția miocardială progresivă și remodelare. Cascada de evenimente conduce la alterarea expresiei genelor și/sau moarte celulară; ambele afectează în continuare funcția miocardului [17].

### Viziuni terapeutice contemporane

**Principii generale de tratament.** Corecția chirurgicală oportună pare a fi cea mai eficientă terapie în inhibarea activității neurohormonale și reducerea simptomelor la copiii cu ICC secundară MCC [23]. Însă mulți copii în perioada pre- și postoperatorie cu semne de ICC severă cu/fără HTPA necesită tratament conservator pentru stabilizarea stării generale, reducerea riscului complicațiilor ulterioare și a decesului prematur.

**Măsurile generale includ:** repausul la pat (reduce nevoile energetice, despovărează circulația), sedare la copilul anxios, aport caloric. Optimizarea statusului nutrițional constituie o intervenție importantă în tratamentul copilului sugar cu șunt S-P. Malnutriția sugarului cu ICC și HTPA se datorează nevoilor metabolice crescute și aportului caloric redus. Creșterea aportului caloric și alimentația enterală pot fi necesare pentru satisfacerea cerințelor metabolice, creșterii și dezvoltării.

**Tratamentul sindromului de ICC.** Remarcabilele progrese în fiziopatologia IC au condus și la importante implicații terapeutice. Cardiologii pediatri au avut de realizat că cele mai promițătoare droguri din trialurile clinice ale ICC (SOLVD, DIG, RALES, Val-HEFT, COPERNICUS, CIBIS, CIBIS II, MERIT-HF) - IECA, beta adrenoblocantele (AB), antagoniștii aldosteronei sunt inhibitorii sistemului neurohormonal. Ca rezultat al modestelor trialuri randomizate efectuate în ICC pediatrică, trei clase de medicamente au dovedit scăderea mortalității: IECA, antagoniștii aldosteronei și controversat deocamdată - beta AB [24].

Ghidurile contemporane de diagnostic și tratament al IC [12], inclusiv și ghidurile pediatrice existente recomandă administrarea IECA ca tratament de primă linie la toți pacienții cu IC congestivă asimptomatică și în disfuncția VS (I, A) [23]. Unele studii mici denotă eficiența IECA și în disfuncția VD prin majorare FE a VD cu reducerea volumului diastolic final și a presiunii de umplere la pacienții cu IC biventricula-

ră [8, 23, 24]. Efectele IECA se bazează pe blocarea produșilor de angiotensină II cu o semnificativă scădere a postsarcinii, dar reduce și presarcina, și prin interferarea producției de aldosteron, contribuind la controlul retenției de sare și apă. Preparatele au o protecție directă asupra miocardului, reducând dilatarea și hipertrofia. Totodată, unele studii relevă că IECA mai puțin influențează RVP. În prezent, din arsenalul larg de IECA în cardiologia pediatrică mai frecvent se utilizează captoprilul și enalaprilul. Ca efecte adverse se notează: hipotensiunea arterială, erupțiile maculopapuloase, pruriginoase (pasagere), neutropenia, tusea cronică, toxicitatea renală etc.

Mai multe studii pediatrice au demonstrat că administrarea IECA la pacienții cu MCC și șunt S-P contribuie la ameliorarea simptomelor, indicilor hemodinamici, CF în perioada pre- și postchirurgie cardiacă de corecție [8].

Conceptul modern neurohormonal al ICC argumentează și administrarea beta AB în tratamentul acestui sindrom la copii. Efectele terapeutice se datorează acțiunii remediilor asupra modificărilor mecanismelor adrenergice celulare, hemodinamice, neurohormonale și stresului oxidativ. Studiile multicentrice finalizate la adulți au dovedit că efecte de reducere a mortalității în ICC au doar preparatele: metoprololul succinat, bisoprololul, carvedilolul și nebivololul [12]. Experiența utilizării beta AB în IC pediatrică este mult mai modestă decât la adulți, iar rezultatele studiilor sunt controversate. Mai pe larg a fost studiată eficacitatea metoprololului și carvedilolului în disfuncția VS în cadrul cardiomiopatiilor dilatative, dar și în IC de etiologii diverse [25]. În trialul clinic randomizat CHF-PRO-INFANT (a. 2001), s-a observat că terapia cu beta AB la copiii cu IC congestivă secundară MCC reduce semnificativ eliberarea reninei prin prevenirea schimbărilor mediate de către SNS.

Spironolactona (cu referință către nivelele crescute de aldosteron la copiii cu ICC) utilizată în tratamentul copiilor cu șunt S-P, de asemenea, a demonstrat efecte benefice în trialuri randomizate. Terapia cu diuretice este binevenită la copiii cu semne de retenție hidrosalină; aceste preparate reduc hipervolemia pulmonară, îmbunătățesc statusul respirator [26]. Diureticele de ansă sunt indicate în formele severe de IC congestivă cu edeme periferice.

Utilitatea administrării digoxinei în IC congestivă este la fel controversată. În HTPA cu disfuncție/insuficiență VD folosirea digoxinei este binevenită (Ghidul SEC al HTP, 2009). Administrarea preparatului în DSV largi și HTPA a demonstrat efecte favorabile la pacienții cu RVS și RVP relativ joasă, pe când la cei cu rezistențe crescute digoxina a dus la creșterea presiunii în AS. Indicațiile digoxinei la acești pacienți ar fi: IC congestivă asociată cu tahiaritmii supraventriculare (fibrilație atrială), lipsă de răspuns la diuretice și

IECA, prezența zgomotului III [23]. Totuși, în pofida acestor neclarități, digoxina se administrează frecvent în cardiologia pediatrică la copiii cu IC congestivă cauzată de șunturi mari S-P, deși necesită dovezi documentate de eficacitate în acest sens.

*Tratamentul cu vasodilatatoare pulmonare în HTPA secundară șunturilor congenitale S-P și ICC.* Pornind de la afirmația că la o mare parte din copiii cu șunturi congenitale S-P maladia evoluează cu HTPA progresivă și disfuncție de VD conform conceptului actual al medicinei bazate pe dovezi acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare, abordare confirmată și descrisă în studiile și publicațiile noastre anterioare [6].

### Concluzii

1. Conceptele fiziopatologice contemporane ale sindromului de ICC la copii secundar cardiopatiilor congenitale în asociere cu HTPA sunt: veriga neurohormonală – peptidele natriuretice tip B, sistemul endotelian și oxidul nitric, conceptul citokinic – IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF-a, precum și stresul oxidativ.

2. Studiul nostru a completat viziunile actuale asupra mecanismelor fiziopatologice implicate în evoluția sindromului de ICC secundare MCC în asociere cu HTPA prin elucidarea rolului markerilor neurohormonali, citokinelor proinflamatorii și rolului activării stresului oxidativ.

3. Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi managementul de conduită și tratament al copiilor cu ICC secundară MCC complicate cu HTPA va cuprinde și vasodilatatoarele pulmonare selective (oxidul nitric, prostacilinele, antagoniștii receptorilor endotelinei, inhibitorii PDE – 5), pentru prevenirea complicațiilor severe și ireversibile, ameliorarea calității vieții.

### Bibliografie

1. **Hsu Daphne T., Pearson Gail D.** Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail*, 2009, vol. 2, nr. 1, p. 63-70.
2. **Berger RMF.** Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*, 2009, vol. 19, p. 311-314.
3. **Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA et al.** Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation*, 2006, vol. 114, p. 1883–1891.
4. **Lee CS, Tkacs NC.** Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. *AACN Advanced Critical Care*, 2008, vol. 19, nr 4, p. 364–385.
5. **Anker SD, von Haehling S.** Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*, 2004, vol. 90, p. 464-470.
6. **Badesch DB, Abman SH, Simonneau G. et al.** Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension:

ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126, 2007, p. 35S-62S.

7. **Klabunde R.** "Cardiac Inotropy (Contractility)". *Cardiovascular Physiology Concepts*. <http://www.cvphysiology.com/Cardiac%20Function/CF010.htm>. Retrieved 27 January 2011.

8. **Rosenzweig EB., Barst RJ.** Right-Sided Heart Failure. In: *Pediatric Heart Failure*. Shaddy RE, Wernovsky G. Editorial Taylor & Francis Group, LLC USA, 2005. 925 p.

9. **Ratnasamy Ch., Kinnamon DD., Lishultz SE. et al.** Associations between neurohormonal and inflammatory activation and heart failure in children. *Am Heart J*, 2008, vol. 155, nr. 3, p. 527-533.

10. **Bolger A, Coats A, Gatzoulis M.** Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *Eur Heart J*, 2003, vol. 24, nr. 10, p. 970-976.

11. **Nishikimi T, Maeda N., Matsuoka H.** The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*, 2006, vol. 69, p. 318-328.

12. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filipatos G. et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008, vol. 29, p. 2388-2442.

13. **McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL. et al.** Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004, vol. 126, p. 78S-92S.

14. **Wu YR., Chen SB., Huang MR. et al.** Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2005, vol. 43, p. 161-164.

15. **Moses EJ, Sharifah A.I. Mokhtar et al.** Usefulness of N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Screening Tool for Identifying Pediatric Patients with

Congenital Heart Disease. *American Society for Clinical Pathology*, 2011, vol. 42, nr. 2, p. 75-80.

16. **Palii I.** Sindromul de insuficiență cardiacă la copiii cu malformații cardiace congenitale și hiperetnsiune pulmonară arterială: particularități fiziopatologice, clinico-evolutive, terapeutice și prognostice. Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2012, 245 p.

17. **Popovici M., Cobeț V., Ivanov V., Todiraș M., Popovici I.** Endoteliul și patologia cardiovasculară. Chișinău, "ELAN POLIGRAF", 2005, 196 p.

18. **Montani D, Souza R, Binkert Ch.** Endothelin-1/Endothelin-3 Ratio. A Potential Prognostic Factor of Pulmonary Arterial Hypertension, *Chest* 2007, vol. 131, p. 101-108.

19. **Beghetti M, Black SM et al.** Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. *Pediatr Res* 2005, vol. 57, p. 16R-20R.

20. **Sharma RB, Coats AJS, Anker SD.** The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokine, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol*, 2000, vol. 72, p. 175-186.

21. **Parish R., Evans J.** Inflammation in chronic heart failure. *Annals of Pharmacotherapy*, 2008, vol. 42, nr. 7, p. 1002-1016.

22. **Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M et al.** Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 2002, vol. 106, p. 92-99.

23. **Rosenthal D. et al.** International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children. *Heart Lung Transplant*, 2004, vol. 23, p. 1313-1333.

24. **Margossian R.** Contemporary management of pediatric heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008, vol. 6, p. 187-197.

25. **Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT. et al.** Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, vol. 298, p. 1171-1179.

26. **Senzaki H, Kamiyama M, Masutani S. et al.** Efficacy and safety of torasemide in children with heart failure. *Arch Dis Child*, 2008, vol. 93, p. 768-771.