

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE LA COPIII CU MALFORMAȚII CONGENITALE DE CORD ȘI ȘUNT SISTEMICO-PULMONAR

Ina Palii, Eleonora Vataman

Clinica de cardiologie pediatria ICSDOSMC USMF „Nicolae Testemitanu”,
Laboratorul de Insuficienta Cardiaca, Institutul de Cardiologie

Summary

Considering heart failure secondary CHD in children a nowadays problem, of major health in the meaning of diagnosis and treatment, in this study it has been evaluated the efficacy and the tolerability of highly specific phosphodiesterase 5 inhibitor in the children's long treatment with HF associated with PH caused by congenital systemic-to-pulmonary shunts. The study results have been proved that Sildenafil – a pulmonary vasodilator is an efficient preparation in HF associated with PH secondary CHD, improving FC ($P<0,01$), tolerability at effort ($P<0,001$), systemic O_2 saturation ($P<0,05$), diminishing PAPm ($P<0,001$) and PVRI in comparison with placebo. In baby till 1 year, Sildenafil is typically initiated at a dose of 0,5mg/kg, but in big child – the recommended dose is 1 mg/kg, then 1 and 2 mg/kg every day, every 6 hours shows a good tolerability at this preparation, with small and unimportant reactions, forestalling the severe complications and having a benefit impact on the quality life of this children.

Rezumat

Considerând insuficienta cardiaca (IC) secundara malformatiilor cardiace congenitale (MCC) la copii o problema majora de sanatate, în acest studiu a fost evaluata eficacitatea si tolerabilitatea pe termen lung a inhibitorului selectiv al fosfodiesterazei 5 la copiii cu IC si hipertensiune pulmonara (HTP) cauzata de sunturi sistemico-pulmonare. Rezultatele studiului au demonstrat ca Sildenafilul - vasodilatator pulmonar este un preparat efectiv în IC asociata cu HTP secundara MCC, îmbunatatind CF ($P<0,01$), tolerabilitatea la efort ($P<0,001$), saturatia O_2 sistemica ($P<0,05$), functia sistolica a VD ($P<0,05$), diminueaza PAPm ($P<0,001$) si IRVP în comparatie cu placebo. La copiii sugari doza initiala este de 0,5mg/kg, urmata de 1 mg/kg la o tolerabilitate buna, iar la copiii mai mari, respectiv 1 si 2 mg/kg zilnic fiecare 6 ore. Preparatul a demonstrat o tolerabilitate buna cu reactii adverse minore si neînsemnate, previne complicatiile severe si are un impact benefic asupra calitatii vietii acestor copii.

Actualitatea temei

Insuficienta cardiaca (IC) la copil este un sindrom clinic si fiziopatologic progresiv, cu multiple etiologii, acompaniata de dereglari circulatorii, neurohormonale, moleculare si manifestari clinice caracteristice: retentie hidro-salina, detresa respiratorie, crestere insuficienta, intoleranta la eforturi fizice [1].

Etiologia IC la copii difera considerabil fata de cea a adultului. Patologiile mai frecvente ce conduc la IC la copii sunt malformatiile cardiace congenitale (MCC), ce ating o incidenta de 8 cazuri la 1000 de nou - nascuti vii [2], o prevalenta de 1-2% si 1 din 3 copii cu MCC dezvoltă IC cronica congestiva (ICC) [3,4]. În acelasi timp o parte din copii cu MCC sunt cu ICC asimptomatica. Majoritatea MCC ce dezvoltă ICC sunt cele cu sunt sistemico-pulmonar (defectele de sept ventricular (DSV) largi, persistenta canalului arterial (PCA), canalul atrioventricular (CAV), fereastra aorto-pulmonara (Ao-P), leziunile cardiace complexe cu sunt) si evolueaza cu cresterea circulatiei pulmonare, dezvoltând hipertensiune arteriala pulmonara (HTP). Ultima conduce în timp la agravarea sindromului de ICC. HTP se caracterizeaza prin cresterea progresiva a rezistentei vasculare pulmonare (RVP) care determina o presiune medie în artera pulmonara (PAPm) de > 25 mm Hg în repaus sau de > 30 mm Hg la efort si din care deriva, în timp, IC dreapta si moarte prematura [5].

În anul 2003, la al treilea Simpozion Mondial referitor la HTP de la Venetia, (Italia) s-a emis și acceptat o nouă clasificare a HTP (în care este reprezentativ locul HTP asociată cardiopatiilor congenitale), a fost propus un ghid pentru clasificarea sunturilor congenitale sistemico-pulmonare, ce ține cont de tipul și dimensiunile defectului, prezenta anomaliilor extracardiace asociate și gradul de corectare [5,6]. Factorii relațiați au o importanță în dezvoltarea HTP, în fiziopatologia și prognosticul sindromului Eisenmenger, care poate fi determinat atât de anomalii cardiace congenitale simple (DSV, DSA și PCA), cât și de cele complexe - în 30% din cazuri.

Schema terapeutică contemporană în ICC la copii recomandă o terapie în trepte, administrându-se inițial inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA); în caz de retenție hidro-salină se asociază diureticele. Dacă terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie nu ameliorează tabloul clinic, se asociază digoxina. E de menționat faptul că digoxina pierde primul loc în terapia ICC pediatrică. Dacă schema terapeutică de mai sus nu conduce la o evoluție favorabilă a ICC se asociază beta-blocantele [7].

Tratamentul chirurgical oportun este tratamentul de prevenție cel mai real eficient al ICC congestive și HTP pe fondal de MCC cu sunt sistemico-pulmonar(4), însă nefiind operați la timp din diverse motive acești copii necesită tratament conservativ al IC, la o parte din ei (în dependență de tipul, hemodinamica MCC) boala evoluează cu HTP progresivă, dezvoltând boala vasculară pulmonară în lipsa tratamentului adecvat. Mulți copii cu corecții chirurgicale deja, de cele mai deseori paliative, necesită suport cardiac al IC și tratament al HTP reziduale. Conform conceptului actual al medicinei bazate pe dovezi acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare (prostanoizi, inhibitori ai fosfodiesterazei 5 sau antagoniști ai endotelinei) [8,9]. Arsenalul actual al remediilor vasodilatatoare așa ca oxidul nitric, epoprostenolul intravenos (prostacilin), iloprostul sau bosentanul nu sunt uniform eficiente la toți pacienții, fiind și foarte costisitoare.

Sildenafilul este un agent prototipic din clasa inhibitorilor selectivi ai fosfodiesterazei tip 5 (FDE 5), ce sporește vasodilatarea mediata de către oxidul nitric la pacienții cu sau fără insuficiența cardiacă prin inhibiția degradării guanosin monofosfatului ciclic (GMP). Majorarea acestui nucleotid induce relaxare și efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare [10]. Cu siguranță, suprareglarea GMP ciclic a fost raportată într-o varietate de condiții cardiovasculare, incluzând HTP [11], IC congestivă [12] și hipertrofia ventriculului drept [13], sugerând o oportunitate terapeutică pentru utilizarea sildenafilului în tratamentul pacienților cu ICC și cu sechelele acesteia.

Eficacitatea Sildenafilului a fost studiată la copii inițial în HTP (începând cu Atz și Wessel în 1999, apoi și în 2002, Kohari și Duggal în 2002, Carroll și Dhillon în 2003, Schulze – Neick în 2004, Erickson în 2004, Vladimiro L. Vida, Guillermo Gaitan în 2007 și al.) și s-a demonstrat că acest preparat este unicul la moment real eficient, cu puține și minore reacții adverse și mai puțin costisitor în comparație cu alte vasodilatatoare pulmonare. După ce au fost prezentate rezultatele trialului randomizat SUPER-1 Sildenafilul a fost aprobat de către FDA (Food and Drug Administration) în iunie 2005 pentru tratamentul HTP, iar în actualul algoritm terapeutic (a 2007) al Colegiului American al Medicilor Pneumologi respectivul preparat deține nivelul de evidență A în tratamentul pacienților cu HTP, CF II și III.

Câteva studii preclinice și clinice de scurtă durată demonstrează rolul Sildenafilului și în tratamentul pacienților cu ICC. Datele acestor studii mici sugerează că în ICC (cu sau fără HTP) Sildenafilul micșorează RVP de repaus și presiunea capilară pulmonară, și majorează indexul cardiac fără a provoca hipotensiune sistemică [12, 14, 15].

Anterior noi am inițiat un studiu în care am evaluat eficacitatea sildenafilului în HTP secundară sunturilor congenitale sistemico-pulmonare și majoritatea acelor pacienți aveau și ICC. Pornind de la acest reper noi ne-am propus următorul **scop**: aprecierea eficacității Sildenafilului în tratamentul de durată al copiilor cu ICC și HTP secundară MCC cu sunt stânga - dreapta.

Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluși 44 de copii cu ICC asociată cu HTP simptomatică, secundară MCC cu vârste cuprinse între 1 luna și 17 ani. În funcție de medicația administrată pacienții au fost divizați în 2 loturi prin metoda de selecție aleatorie echilibrată, utilizând blocurile și tabelul cu numere aleatorii: I lot – 20 copii ce au primit tratament cu Sildenafil plus tratament clasic la necesitate (diuretice – spironolactona ± furosemid, digoxina); lotul II – 24 de copii aflați sub tratament convențional (captopril, spironolactona ± furosemid, digoxina).

Criteriile de includere: pacienți cu diagnostic confirmat de ICC și HTP avansată cauzată de MCC (CF II și III NYHA/Ross) cu sindrom sistemic – pulmonar în stadiul preoperator sau pacienți inoperabili pentru moment și postoperator – cu ICC și HTP reziduală.

Criteriile de excludere: copii nu disfuncție severă de ventricul stâng; pacienți cu congestie venoasă pulmonară; cu afectări oculare (retinitis pigmentosa); hemoptizii recurente, alte boli asociate cu hemoragii; insuficiență hepatică; nu patologii concomitente grave.

Materialul clinic a fost selectat în clinica de cardiologie pediatrică a IMSP ICSDOSM și C după un protocol special și complex. După o perioadă de 5-6 zile de screening, pacienților li s-a administrat Sildenafil (sau placebo), inițial câte 0,5mg/kg la sugari și câte 1mg/kg la copilul mai mare, apoi, la o tolerabilitate bună, doza s-a majorat până la 1 și 2mg/kg/zi, fiecare 6 ore. Eficiența și tolerabilitatea preparatului a fost analizată lunar, durata de supraveghere a fost de la 3 până la 6 luni. Protocolul de supraveghere a inclus semnele clinico-paraclinice de ICC și HTP și un chestionar special de evidență a reacțiilor adverse. **Criterii de eficiență a tratamentului au considerat:** indicii hemodinamici cardiopulmonari, indicii de performanță a ventriculului drept (indicii Tei), sat. cu O₂, testul „mers plat” 6 min, CF NYHA/Ross, PAPm, RVP, indexul cardiac (determinate prin cateterism cardiac drept).

Tratamentul a fost monitorizat sistematic și a cuprins: examen fizic complex, TA, FCC, frecvența respirației, diureza, EKG, ecocardiografia (ECO CG) în regim M, B și Doppler, radiografia cardiopulmonară cu aprecierea indexului cardiotoracic, testele de laborator necesare.

Punctele finale majore analizate în rezultatul tratamentului au fost: mortalitatea, morbiditatea (adresări repetate la medic din motiv de agravare a stării, progresarea ICC și/sau a HTAP, necesitatea în transplant cardiopulmonar, co-morbidități), calitatea vieții (CV). CV copiilor a fost studiată cu ajutorul chestionarelor personale validate în dependența de vârstă - Peds QL TM, modulul cardiac, versiunea 3,0. Parametrii majori ai CV incluși în chestionar sunt rata simptomelor acuzate, de asemenea, perceperea problemelor fizice, comunicarea, probleme cognitive. Chestionarul a fost completat atât de pacient, cât și de părinte. **Punctele finale secundare:** ameliorarea parametrilor ce caracterizează ICC cu HTP.

Rezultate și discuții

Loturile corectate au fost comparabile după parametrii de vârstă, sex, gradul severității maladiei, NYHA/Ross. Vârsta medie a pacienților din lotul medicat cu Sildenafil a constituit 4,8±1,2 ani, cu prevalența sexului feminin (F:M – 11:9) și 4,3±1,4 ani (F:M – 13:11) în lotul de referință. Caracteristicile pacienților observate după tipul MCC este reprezentată în *tab. I*.

Tabelul I

Caracteristica generală a pacienților în funcție de tipul MCC

Tipul MCC	Lotul I n=20	Lotul II n=24
DSA cu DVPP sau T aberant	2	3
CAV complet	5	5
DSV	3	5
DSA plus PCA	1	-
Fereastra Ao-P	1	-
Alte MCC complexe cu sunt-uri S-P	6	5
PCA cu debit mare, neoperat	1	3
DSV plus DSA	1	3

Legendă: DSA – defect de sept atrial, DVPP sau T – drenaj venos partial sau total, CAV – canal atrioventricular, DSV – defect de sept ventricular, PCA – persistenta canalului arterial.

În I lot de studiu 9 pacienti au fost în stadiul preoperator al bolii și 11 – după intervenții chirurgicale paliative sau radicale. În lotul II de referință cifrele enunțate au constituit 13 și respectiv 11. Boala Down aveau 4 copii din I lot și 3 din lotul II de cercetare. Repartiția bolnavilor după CF NYHA/Ross a fost următoarea: 15 pacienti din I lot au avut CF III (inclusiv 2 – CF III-IV), 5 copii - CF II-III; în lotul II - 16 pacienti au fost încadrați în CF III, 4 - CF II-III, 4 - în CF II. După tratament 11 pacienti din I lot au trecut în CF II, 5 în CF II-III, 2 în CF I-II și fără modificarea CF au fost 2 pacienti. În lotul II doar la 6 pacienti s-a ameliorat CF ($p < 0,01$). Aceste rezultate ne denotă că tratamentul cu Sildenafil conduce la ameliorarea substanțială a CF NYHA/Ross la pacienții cu ICC asociată cu HTP secundară MCC în comparație cu placebo, ceea ce corespunde cu rezultatele cercetărilor altor autori [16,17].

Evaluarea PAPm și a RVP calculate atât la ECOCG Doppler, cât și în timpul cateterismului cardiac drept a demonstrat o diminuare esențială și statistic semnificativă a acestor indici în lotul de pacienti tratați cu Sildenafil ($p < 0,001$ și $p < 0,05$) față de valorile inițiale și în comparație cu placebo ($p > 0,05$) (tab II), ceea ce ne confirmă efectul preponderent al preparatului studiat asupra vascularizației pulmonare. Destul de semnificativ s-a îmbunătățit toleranța la efort estimată prin testul „mers plat” 6 min (măsurat în metri) la copiii tratați cu Sildenafil ($p < 0,001$) față de cei aflați sub tratament convențional ($p > 0,05$). Astfel de rezultate au fost obținute și de către Lewis în studiul său, efectuat în anul 2007 [18]. La fel s-a observat o ameliorare a funcției sistolece a VD estimată prin indicii de performanță miocardică (indicele Tei) și mai puțin a indexului cardiac la pacienții tratați cu Sildenafil față de lotul martor ($p < 0,05$).

În rezultatul tratamentului cu Sildenafil s-a majorat semnificativ statistic și sat. O_2 sistemică față de lotul martor ($p > 0,05$). Nu s-au observat schimbări esențiale ale FCC, TA în loturile studiate, doar la pacienții ce au primit captopril s-a determinat o micșorare a cifrelor TA. Aceste rezultate preliminare pe care le-am obținut ne demonstrează efectele benefice (ameliorarea simptomatologiei, indicilor hemodinamici, CF, toleranței la efort, indicelui de performanță miocardică) ale tratamentului de durată cu Sildenafil. De asemenea, este de remarcat faptul, că ameliorarea respectivilor indici s-a observat în I luna de tratament, efectul menținându-se pe parcursul administrării preparatului.

Tabelul 2

Indicii monitorizați la pacienții cu ICC asociată cu HTP secundară MCC înainte și după tratamentul cu Sildenafil (lotul I, n=20) și placebo (lotul II, n=24), $M \pm m$.

Indicii	Lotul I, inițial	Lotul I, după trat	P	Lotul II, inițial	Lotul II, după trat	P
PAPm	56,4 ± 2,1	40,2 ± 1,7	<0,001	57,8 ± 1,9	54,3 ± 1,5**	>0,05
Indexul cardiac, l/min/m ²	3,24 ± 0,34	3,5 ± 0,31	>0,05	3,26 ± 0,5	3,35 ± 0,6*	>0,05
IRVP (unitati Wood/m ²)	14,2 ± 1,4	9,4 ± 1,7	<0,05	13,9 ± 1,2	12,8 ± 1,8*	>0,05
Testul „mers plat” 6 min	318 ± 5,44	445 ± 7,3	<0,001	322 ± 6,1	338 ± 5,2**	>0,05
Indicele Tei a VD	0,36 ± 0,04	0,30 ± 0,02	<0,05	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,04	>0,05

Nota: Diferențe semnificative între loturi: * $p > 0,05$; ** $p < 0,01$, IRVP – indexul RVP.

Reacțiile adverse minore și tranzitorii observate la pacienții tratați cu Sildenafil au fost: cefalee – 2 caz, diaree – 1 caz, episod de hipotensiune tranzitorie – 2 cazuri și hiperemia feței la un pacient. În nici un caz n-a fost nevoie de sistarea tratamentului.

Rezultatele finale majore și minore s-au prezentat precum urmează: ameliorare substanțială a parametrilor ce caracterizează ICC asociată cu HTP - la 14 pacienti din I lot, 7 din

ei fiind operati cu succes, fata de 10 copii din lotul de referinta, ceea ce constituie, respectiv, 70 si 41,7 %; 3 pacienti din lotul II au decedat, pe când în lotul I cazuri de deces nu s-au înregistrat; adresari repetate la medic din motiv de agravare a starii s-a fixat la 3 pacienti din lotul de baza fata de 7 pacienti în lotul de referinta, progresarea HTP, respectiv, la 2 si 6 copii din lotul II; necesitatea în transplant cardiopulmonar s-a determinat la 4 pacienti din lotul de referinta fata de numai 1 în lotul de copii tratati cu Sildenafil (fig. 1). De asemenea, s-a observat o ameliorare semnificativa a indicilor CV (exprimata prin punctajul total acumulat la toate întrebările chestionarului) în lotul de pacienti tratati cu Sildenafil fata de lotul martor ($p < 0,01$).

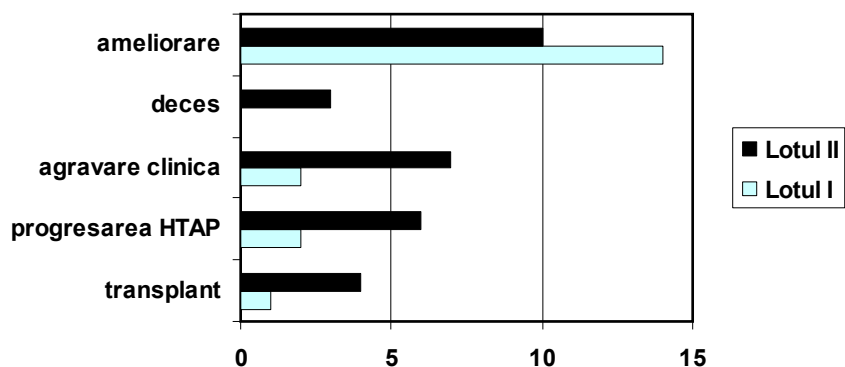


Fig 1. Rezultate curative finale la pacientii medicati cu Sildenafil

Rezultatele preliminare obtinute în studiul nostru se concorda cu rezultatele altor studii similare, dar efectuate mai mult la adulti [12, 14, 15, 17, 18, 19, 20]. Datele noastre (la fel ca si rezultatele altor cercetari) permit de a concluziona ca Sildenafilul este un vasodilatator pulmonar selectiv [14, 20] care în cadrul ICC reduce valorile înalte ale presiunii pulmonare, amelioreaza functia sistolica a ventriculului drept, posibil prin reducerea postsarcinei [12], si îmbunătătește contractilitatea [13], capacitatea de efort, micșorând RVP [18]. Performanta VD constituie o determinanta importanta în prognosticul si toleranta la efort a pacientilor cu ICC si, astfel, reducerea RVP a devenit o importanta tinta terapeutica. Sildenafilul este unicul la moment real eficient având efecte benefice clinico-hemodinamice, ameliorând CF si toleranta la efort a copiilor cu ICC asociata HTP secundara MCC si manifestând o tolerabilitate buna, care permite continuarea protocolului de studiu. De mentionat faptul ca, totusi, raspunsul la tratamentul cu Sildenafil în studiul nostru care s-a realizat la copii pare sa fie mai bun, explicatia probabila fiind faptul ca pe perioada creșterii si dezvoltarii copilului vascularizatia se remodeleaza continuu. Reesind din rezultatele promitatoare ale studiului nostru si din faptul ca reactiile adverse sunt minore, putem concluziona, ca tratamentul cu Sildenafil în ICC si HTP secundara MCC poate fi aplicat curent în practica clinica la astfel de pacienti si ca implementarea acestui tratament în republica noastra este binevenita si actuala.

Concluzii

1. Sildenafilul – inhibitor selectiv al fosfodiesterazei 5 constituie o noua strategie terapeutica în ICC în asociere cu HTP secundara sunturilor congenitale sitemico-pulmonare, îmbunătățind CF ($p < 0,01$), functia sistolica a VD, toleranta la efort ($p < 0,001$), saturatia sistemica cu O_2 ($p < 0,05$), micșorând PAPm ($p < 0,001$), RVP ($p < 0,05$) în comparatie cu placebo.

2. Pacientii cu ICC asociata cu vasoconstrictie pulmonara si HTP pot fi acei care de cele mai multe ori vor beneficia de administrarea inhibitorilor FDE 5- Sildenafil si ca acest tratament poate fi aplicat curent în practica clinica, iar implementarea acestui tratament în republica Moldova este binevenita si actuala.

3. Dozele administrate initial 0,5mg/kg la sugar si 1mg/kg la copilul mai mare, apoi 1 si 2mg/kg zilnic, fiecare 6 ore denota o tolerabilitate buna a preparatului si ameliorarea indicilor clinico-hemodinamici ai maladiiei.

4. Tratatamentul cu Sildenafil în ICC asociată cu HTAP la copii secundară MCC cu surteri sitemico-pulmonare este unicul la moment real eficient, suscita reacții adverse puține și minore, și ameliorează substanțial calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. Hsu, Daphne T., Pearson, Gail D. Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circulation*. 2009;2(1):63-70.
2. Hoffman JIE., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-1900.
3. Aidan P Bolger, Andrew J. S Coats and Michael A Gatzoulis. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *European Heart Journal*. 2003;24(10):970-976.
4. Rosenthal D; Christian MR, Edens E, et al: International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant* 2004 Dec;23(12):1313-33.
5. Galie N, Torbicki, A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. // *European Heart Journal*, 2004, 25, 2243-78.
6. Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. // *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:10S.
7. Butnariu Angela, Andreica Mariana. Congestive heart failure new features in a classic disease. *International Congress of Pediatrics, Sibiu – 2007*. S 228-237.
8. David B. Badesh, Steven H. Abman, Gerald Simonneau, Lewis G. Rubin et al. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2007;131(6):1917-1928. American College of Chest Physicians.
9. John Berger. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease. *Medscape Cardiology*. 2007.
10. Semigran MJ. Type 5 phosphodiesterase inhibition: the focus shifts to the heart. *Circulation*. 2005;112(17):2589-2591.
11. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochemical and biophysical research communications*.
12. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest*. 2005; 127(5):1647-1653.
13. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007;116(3):238-248.
14. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilator efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(12):2339-2348.
15. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F. Influences of sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;76(4):371-378.
16. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2136-2144.
17. Karatza AA, Bush A, Magee AG. Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. // *Int J Cardiol* 2005,100:267-273.

18. Lewis GD, Shah R et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116:1555-1562.
19. Guazzi, Marco MD, PhD. Clinical use of phosphodiesterase-5 inhibitors in chronic heart failure. *Circulation* 2008;1(4):272-280.
20. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*. 2007;115(1):59-66.

DEZVOLTAREA INTRAUTERINĂ A FĂTULUI ȘI INCIDENȚA HIPOCALCEMIEI NEONATALE ÎN DEPENDENȚĂ DE STATUTUL VITAMINEI D MATERN ÎN ULTIMUL TRIMESTRU DE SARCINĂ

Alexandru Voloc

USMF „Nicolae Testemitanu”, Cursul de Pediatrie –Semiologie si Puericultura

Summary

Maternal vitamin D deficiency is frequently encountered in different ethnic groups and geographic regions, the socioeconomic factor being far from playing the main role in its incidence. The study helped us to establish that the intake of 2.5mg (100 000 IU) of vitamin D on the 6th month of pregnancy allows normalizing the vitamin D status in newborns with no risk of overdose, and with a positive impact on skull vortex mineralization and height *in utero*, and lowers the incidence of neonatal hypocalcaemia.

Rezumat

Deficienta vitaminei D materne este frecvent întâlnita în diferite grupuri etnice și regiuni geografice ale globului pământesc, factorul socio-economic fiind departe de a juca rolul principal în răspândirea ei. Studiul ne-a permis să constatăm că aportul de 2,5 mg (100 000 UI) de vitamina D în a 6 luna de gestație, permite normalizarea statutului vitaminei D la nou-născuți, fără riscul de supradoză, cu un impact pozitiv asupra mineralizării vortexului cranian și taliei *in utero*, precum și a scăderii incidenței hipocalcemiilor neonatale.

Actualitatea temei

Aportul suficient de vitamina D la femeile gravide este activ discutat în literatura de specialitate din cauza importanței acesteia în dezvoltarea intrauterină a fătului, precum și în apariția unui sir de patologii, inclusiv a hipocalcemiilor la nou-născuți, deficienței mineralizării osoase în copilărie și la adult [5, 7, 8, 11, 12, 16, 19, 20].

Dezvoltarea fătului, mineralizarea scheletului său, constituirea rezervelor suficiente de vitamina D și 25-hidroxitamina D (25-(OH)D₃) spre sfârșitul sarcinii se desfășoară în detrimentul organismului matern cu implicarea mecanismului activ de transportare a Ca în favoarea copilului [17].

Numeroase studii de observație și cercetări clinice randomizate au fost efectuate în scopul de a determina relația între suplimentarea cu vitamina D a femeii gravide și impactul acesteia asupra nou-născutului. Majoritatea studiilor au confirmat existența corelației între statutul matern al vitaminei D și metabolismul calcic al nou-născutului și riscul crescut de dezvoltare a hipocalcemiilor la copiii născuți de la mamele cu deficit de vitamina D [3, 4, 6, 14, 15, 18].

În cazul hipocalcemiilor neonatale pediatru va lua în considerare următoarele elemente: diabetul matern, disgravidia, rangul sarcinii, durata gestației, travaliul și nașterea,