

10. Rudi Marcu, Palii Ina, Elena Maximenco. Protocol clinic national Malformatiile congenitale de cord cu sunt stânga-dreapta la copil, Chisinau 2008, 6.

11. Yildirim SV, Tokel K, Saygili B, Varan B., The incidence and risk factors of arrhythmias in the early period after cardiac surgery in pediatric patients, Turk J Pediatr , 2008; 50(6):549-53.

BETABLOCANTELE ÎN PROLAPSUL VALVULAR MITRAL LA COPII

Lilia Romanciuc¹, Ninel Revenco²

Curs Pediatrie, Semiologie si Puiericultura¹, catedra Pediatrie nr.1² USMF „Nicolae Testemitanu”, IMSP Institutul de Cercetari Stiintifice în domeniul Ocrotirii Sanatatii Mamei si Copilului¹

Summary

? blocker therapy plays a major role in the treatment of cardiovascular diseases. For many years ? blockers were used for their antiischemic, antiarrhythmic and antihypertensive properties. However, ? blocking agents are generally considered as first choice therapy in symptomatic patients with mitral valve prolapse.

Rezumat

Terapia cu ? blocante joaca un rol major în tratamentul maladiilor cardiovasculare. Pe parcursul anilor ? blocantele au fost utilizate pentru proprietatile lor antiischemice, antiaritmice si antihipertensive. Agentii ? blocanti sunt considerati la pacientii simptomatici cu prolaps de valva mitrala, terapia de prima alegere.

Introducere

Blocantele receptorilor beta adrenergici sunt medicamente cu roluri complexe care prin actiunea sa asupra efectelor sistemului nervos simpatic implicat în adaptarea cordului în situatii fiziologice si patologice, alaturi de efectele antiaritmice au si rol important în tratamentul hipertensiunii arteriale, ischemiei si insuficientei cardiace [1,12].

Exista mai multe preparate ale acestei clase care au ca efect principal comun blocarea receptorilor betaadrenergici, care difera în functie de caracteristicile farmacocinetice (liposolubilitate, metabolizare) si farmacodinamice (intensitatea blocarii receptorilor ?, ?1-selectivitatea, activitatea simpatomimetica intrinseca, activitatea de clasa I) tabelul 1 [1,5,9,12].

Tabelul 1

Proprietățile farmacodinamice ale principalelor medicamente betablocante

Medicament	Intensitatea β -blocării	β 1-selectivitate	Activitate simpatomimetică intrinsecă	Activitate de clasa I
Acebutolol	0.3	+	+	+
Atenolol	1	++	0	0
Bisoprolol	10	++	0	0
Carvedilol	10	0	0	++
Esmolol	0.02	++	0	0
Labetalol	0.3	0	+	0
Metoprolol	1	++	0	0
Nadolol	1	0	0	0
Pindolol	6	0	++	+
Propranolol	1	0	0	++
Sotalol	0.3	0	0	0

Intensitatea blocării receptorilor betaadrenergici diferă de la medicament la medicament și este calculată folosind ca reper propranololul care se consideră a avea o intensitate a betablocării egală cu 1. β_1 -selectivitatea reprezintă capacitatea betablocantelor de a bloca selectiv receptorii β_1 cardiaci și are aplicare în situațiile în care pacientul asociază o afecțiune pulmonară cu bronhospasm sau o afecțiune vasculară periferică și când se evita blocarea receptorilor β_2 . Unele medicamente betablocante au o acțiune de stimulare ușoară a receptorilor beta adrenergici având ca efect o reducere mai puțin importantă a frecvenței cardiace și a vitezei de conducere în nodul atrioventricular precum și o depresie mai redusă a inotropismului [1,9,10,12].

Efectele electrofiziologice ale betablocantelor. Medicamentele betablocante exercită efecte electrofiziologice prin blocarea competitivă a receptorilor β – adrenergici și mai puțin prin efectul stabilizator de membrană (de clasă I).

- Efectul anestezic de blocare a curentului *INa* survine de obicei la doze mult mai mari decât cele ce realizează efectul betablocant având un rol redus în eficiența antiaritmica. Acțiunea antiaritmica este mai evidentă la nivelul celulelor supuse unei stimulări adrenergice intense.
- Betablocantele deprimă faza 4 a potențialului de acțiune în celulele cu proprietăți de *pacemaker*, cu diminuarea ușoară a automatismului normal al nodului sinusal și a fibrelor *Purkinje* și inhibarea automatismului ectopic indus de catecolamine. Efectul bradicardizant este accentuat atunci când cordul este dependent de stimularea simpatică și când există o disfuncție de nod sinusal preexistentă.
- Betablocantele prelungesc timpul de conducere și perioada refractară efectivă, iar durata potențialului de acțiune crește mai puțin decât durata perioadei refractare efective. Intervalul PR se alungeste.
- Conducerea și refractaritatea în sistemul *His-Purkinje* și la nivelul miocardului ventricular normal nu este influențată chiar la doze mari, efectul asupra duratei complexului QRS fiind aproape absent.
- Betablocantele reduc amplitudinea postdepolarizărilor tardive induse de digitale și inhibă activitatea declansată la nivelul fibrelor *Purkinje*.
- Efectele antiischemice de prevenire a toxicității catecolaminelor, de influențare a remodelării și activării neurohormonale în insuficiența cardiacă, betablocantele au acțiune antiaritmica indirectă, de prevenire a aritmiilor, acționând asupra substratului fiziopatologic ce predispune la apariția tulburărilor de ritm [1,9,10].

Efectele hemodinamice ale betablocantelor. Betablocantele au efect inotrop negativ care poate agrava fenomenele de insuficiență cardiacă. Efectul este mai redus la medicamentele cu activitate simpatomimetică intrinsecă. Blocarea receptorilor β_2 poate determina vasoconstricție periferică și bronhospasm. Există medicamente cu efect vasodilatator prin mecanism alfa 1 blocant (carvedilol, labetalol) sau mediat de oxidul nitric (nebivolol) [1,9,10,12].

Farmacocinetica betablocantelor. Efectele farmacocinetice ale medicamentelor variază mult în funcție de structura lor chimică. Liposolubilitatea sau hidrosolubilitatea preparatului au rol determinant asupra absorbției și metabolismului. Medicamentele liposolubile (propranolol, metoprolol, pindolol, etc.) sunt absorbite ușor din intestin, sunt metabolizate predominant hepatic, au timp de înjumătățire scurt și trec bariera hematoencefalică. Esmololul este un betablocant selectiv cu durata foarte scurtă de acțiune ($t_{1/2} = 9$ minute) foarte util atunci când se urmărește obținerea unui efect rapid cu efecte adverse minime. Medicamentele hidrosolubile (atenolol, sotalol, nadolol) se absorb mai greu, sunt metabolizate mai puțin în ficat, sunt eliminate aproape nemodificate pe cale renală, au timp de înjumătățire mai lung și au efect deprimant redus la nivelul sistemului nervos central deoarece nu trec bariera hematoencefalică [1,9,12].

Efectele adverse ale betablocantelor. Efectele adverse ale betablocantelor reprezinta o exagerare nedorita a efectului lor de blocare a receptorilor adrenergici. Efectele adverse cardiovasculare constau în bradicardizare excesiva (bradicardie sinusala, blocuri intraatriale si atrioventriculare) mai ales când exista tulburari de generare si conducere a impulsului preexistent, pot induce hipotensiune si pot induce si agrava insuficienta cardiaca prin deprimarea inotropismului. Este riscanta administrarea betablocantelor la sugar deoarece în primul an de viata debitul cardiac este dependent de stimularea simpatica, iar blocarea adrenergica poate induce hipotensiune severa. Betablocantele pot agrava bronhospasmul, pot induce vasoconstrictie periferica în sindromul Raynaud si în afectiunile vasculare periferice, pot masca manifestarile hipoglicemice la pacientii cu diabet zaharat insulinodependent. Betablocantele liposolubile au efect deprimant asupra sistemului nervos central cauzând astenie, depresie si tulburari de somn [1,5,9,12].

Indicațiile dozele la tratament cu betablocante. Principalele indicatii terapeutice sunt reprezentate de tahicardiile supraventriculare, în special cele prin automatism atrial si aritmiile ventriculare în special cele induse de efortul fizic cu secretie crescuta de catecolamine si în tratamentul tahicardiei ventriculare din unele sindroame de QT alungit [1,2,12,14].

Dozele recomandate la copii sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Dozarea betablocantelor*

Betablocantul	Doza inițială	Doza maximă
Atenolol	0.5-1mg/kg/zi	2mg/kg/zi
Bisoprolol	2.5/6.25mg/zi	6.25/10mg/zi
Metoprolol	1-2mg/kg/zi	6mg/kg/zi
Propranolol	1-2mg/kg/zi	4mg/kg/zi

**The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004*

Betablocantele în prolaps de valvă mitrală. Conform Ghidului Practic în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006, prolapsul valvular mitral (PVM) are de obicei o evolutie favorabila. Complicatiile cele mai frecvente ce pot aparea sunt: 1. moartea subita - 0.06% incidenta anuala la pacienti cu PVM si regurgitare mitrala severa; 2. ruptura de cordaj (cea mai severa si frecventa complicatie); 3. progresarea regurgitatiei mitrale - 0.06% incidenta anuala: riscul pentru fetite este de 1.5% si 4-6% pentru baietei; 4. endocardita bacteriana - 0.02% incidenta anuala: 1 din 1400 pacienti anual cu PVM si regurgitare; 5. fibrilatia atriala în 15% la pacienti cu dereglari paroxistice si 13% la pacienti cu PVM si regurgitare mitrala severa. Tratamentul pacientilor simptomatici cu PVM include ? blocantele, care sunt preparatele de prima linie indicate. Utilizarea de rutina în preventia mortii subite la pacientii cu PVM nu este recomandata [3,6,8].

Datele autorului Poothirikovil V. în tratamentul prolapsului valvular mitral la copii din 2008, indica utilizarea betablocantelor în preventia simptomelor, reducerea ectopiei, în tratamentul sincopelor vazodepresoare, atacului de fobie si tratamentul aritmiilor. Motivarea utilizarii este explicata prin blocarea receptorilor betaadrenergici si modularea sistemului autonom, inhibarea raspunsului inotrop, cronotrop si vazodilatator la stimularea betaadrenergica [6].

Recomendarile Grupului de Lucru nr.4 al Colegiului American al Cardiologilor în problemele Cardiomiopatiei Hipertrofice si altor cardiomiopatii, PVM, Miocardita si Sindromul Marfan din 2005, includ folosirea betablocantelor la pacientii cu PVM si palpitatii asociate cu tahiaritmiile moderate sau cresterea simptomelor adrenergice si cu dureri retrosternale, cardialgii, anxietate, fatigabilitate [11].

Grupul de Lucru al Societatii Europene de Cardiologie in utilizarea ? blocantelor în maladiile cardiovasculare din 2004, recomanda indicarea lor în diverse tulburari de ritm supraventriculare conform nivelului de evidenta în *tabelul 3* [4,8,12].

Tahicardiile supraventriculare

Aritmii supraventriculare	Clasa	Nivel de dovadă
1. Tahicardie sinusala	I	C
2. Tahicardie atriala focala pentru cardioversie	II A	C
3. Tahicardie atriala focala în preventia recurentei	I	B
4. Tahicardie AV nodala reciproca	I	C
5. Tahicardie jonctionala focala	II A	C
6. Tahicardie jonctionala paroxizmală	II A	C
7. WPW cu aritmii simptomatice	II A	C

Tratamentul tahicardiei sinusale este orientat spre cauza aritmiei, la indivizii selectati, ? blocantele se utilizeaza pentru micșorarea frecvenței cardiace (clasa I, nivel de evidenta C), în caz ca frecvența cardiacă produce simptome și în special în situații de anxietate, hipertiroidism, ICC, infarct miocardic acut, stare hiperdinamica ? adrenergica [12].

?etablocantele sunt efective în tratamentul extrasistoliilor atriale și controlul frecvenței cardiace, conversia tahicardiei atriale focale și în prevenirea recurentei ca rezultat al creșterii tonusului simpatic după tratament chirurgical (clasa I, nivel de evidenta C). Tahicardia reciproca AV nodala, cea mai frecventă formă de tahicardie paroxizmală supraventriculară răspunde foarte bine la administrare i/v a betablocanților cu micșorarea frecvenței cardiace și conversiei în ritm sinusal (clasa I, nivel de evidenta C). Administrarea orală a betablocanților este eficientă în prevenirea tahicardiei paroxizmale provocată de emoții, stres sau efort fizic. Propranololul, atenololul, nadololul, sotalolul, bisoprololul administrate pe cale orală sunt utilizate în tratamentul profilactic de lungă durată la pacienții cu tahicardii paroxizmale supraventriculare (clasa I, nivel de evidenta C) [5,7,12].

Betablocantele sunt efective în controlul aritmiilor ventriculare conditionate de activarea simpatică, induse de stres, infarct miocardic acut, preoperator, ICC, prevenirea morții subite (clasa I, nivel de evidenta A) [9,12].

Datele autorului A. John Camm și colaboratorii în lucrarea “ Moartea Subita Cardiacă: factorii de risc, tratamentul și profilaxia” din 2006 a marcat printre cauzele cardiace structurale PVM în maladii valvulare cu degenerare mixomatoasă a valvei mitrale întâlnită în 2-3% cazuri din populația generală cu pronostic bun și câteva cazuri de moarte subită. Această lucrare evidențiază mărirea frecvenței cardiace (FCC) ca un factor de risc independent. European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) a depistat FCC ca un predictor desinestatator de moarte subită la 21766 bărbați după ajustarea reanimării cardiorespiratorii. Registrul Studiului Coronary Artery Surgery Study (CASS) toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară la 24913 pacienți cu suspiciune sau prezenta maladiilor dobândite cardiace sunt direct cauzate de FCC la internare independent de vârstă, sex, index masa corporală, activitatea fizică, hipertensiune arterială, fumat. Trialurile mari controlate au confirmat reducerea mortalității și aritmiilor cu betablocantele după infarct miocardic acut în ICC. În meta analiza a 22 trialuri cu recrutarea în studiu a 10135 de pacienți cu ICC, betablocanții au redus mortalitatea cu 35%, primar prin prevenirea progresiei insuficienței cardiace și apoi prin reducerea majoră a morții subite [4].

Betablocantele modifică spectrul ritmului cardiac prin majorarea parametrilor de frecvență înaltă și micșorarea parametrilor de frecvență joasă și foarte joasă, ce duce la normalizarea reglării vegetative a ritmului cardiac. Această grupă de preparate mărește variabilitatea ritmului cardiac prin acțiunea parasimpatică a sistemului nervos vegetativ și previne acțiunea simpatică în orele diminetii [14].

Concluzii

1. În majoritatea cazurilor prolapsul de valvă mitrală la copii nu necesită tratament. Totodată se consideră ca copiii cu stări de lipotimie în anamneză, dereglări de ritm, antecedente

familiare de moarte subita la rudele apropiate vor fi supusi unui control cardiologic în vederea administrării betablocantelor (atenolol, metoprolol, sotalol sau propranolol) pe o perioada îndelungata de timp (de la 5 la 12 luni).

2. Indicațiile directe pentru tratament cu betablocante la copii cu PVM sunt extrasistoliile frecvente, în grup, precoce și pe fondalul alungirii intervalului QT.

3. Extrasistoliile rare, supraventriculare fara asociere cu alungirea intervalului QT la copii cu PVM nu necesita tratament cu betablocante.

Bibliografie

1. Ciudin R., Gînghină C. Aritmiile cardiace la copil și adultul tânăr. București 2003: 319-322

2. Gheorghiu I., Gînghină C., Ciudin R., Cioranu R., Arsenescu I., Boev A., Serban M., Constatinescu S., Apetrei E., Tratatamentul aritmiilor ventriculare complexe la copil o provocare pentru cardiologul pediatru – Al 40-lea Congres National de Cardiologie – Sinaia 2001

3. ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease), Journal of the American College of Cardiology vol. 48, No. 3, 2006: 55-59

4. A. John Camm, MD; Tapesh Pakrashi, MRCP; Irina Savelieva, MD. Sudden cardiac death: risk factors, treatment, and prevention. Dialogues Cardiovasc Med. 2006;11:175-201

5. Celiker A, Ayabakan C, Ozer S, Ozme S, Sotalol in treatment of pediatric cardiac arrhythmias. Pediatr Int 2001 Dec;43(6):624-30

6. Poothirikovil Venugopalan, Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine, Cardiology, Oct. 8, 2008: 1-11

7. Price JF, Kertesz NJ, Snyder CS et al. Flecainide and sotalol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children < 1 years of age. J Am Coll Cardiol 2002 Feb 6; 39(3):517-20

8. Priori S., Aliot E. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374- 1450.

9. Saul JP, Ross B, Schaffer MS Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sotalol in a pediatric population with supraventricular and ventricular arrhythmia. Clin Pharmacol Ther 2001 Mar; 69(3):145-57

10. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drug on their action on arrhythmogenic mechanisms. Circulation 1991; 84(4):1831-1851

11. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome Barry J. Maron, MD, FACC, Chair, Michael J. Ackerman, MD, PhD, FACC, Rick A. Nishimura, MD, FACC, Reed E. Pyeritz, MD, PhD, Jeffrey A. Towbin, MD, FACC and James E. Udelson, MD, FACC, J Am Coll Cardiol, 2005; 45:1340-1345.

12. The Task Force on Beta – Blockers of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2004) 25: 1341-1362

13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use 1996: 354-381

14. Villain E, Bonnet D, Acer P et al. Recommendation for the treatment of recurrent supraventricular tachycardia in infants. Arch. Pediatr 1998 Feb;5(2): 133-8