

EVALUAREA MODIFICĂRILOR CARDIOVASCULARE LA COPII CU ASTM BRONȘIC SEVER ÎN FUNCȚIE DE TRATAMENT

Florin Cenușa, Adela Stamati, Petru Martalog, Adrian Rotaru, Natalia Tudos
Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Evaluation of cardiovascular modifications in children with bronchial asthma in function of treatment

Bronchial asthma (BA) is one from most frequent chronic obstructive broncho-pulmonary diseases in children. Conformable to ISAAC data (International Study of Asthma and Allergy in Children), BA affects 5-20% of children on earth. The programs of actual treatment depend from evolutionary forms and complications. The persistent severe forms need administration of combined therapy, including drugs with secondary effects on cardiovascular system. Our retrospective study aimed the analysis of cardiovascular modifications in 240 children with BA. In children with severe BA (142 (51,9%) children from total 240) arrhythmias and other modifications of repolarization processes were present in over 80% of patients, including 3 children which had signs of cor pulmonale, independent from age.

Rezumat

Astmul bronșic (AB) este una din cele mai frecvente maladii cronice bronho-pulmonare obstructive la copii. Conform datelor ISAAC (Studiul Internațional al astmului și alergiei la copii), AB afectează 5-20% din copiii de pe globul pământesc. Programele de tratament actual depind de formele evolutive și complicații. Formele severe persistente necesită administrarea terapiei combinate, inclusiv de medicamente cu efecte secundare asupra sistemului cardiovascular. La copii cu AB sever (142 (51,9%) copii din 240 pacienți total) aritmii și alte modificări ale proceselor de repolarizare au fost prezente în peste 80% dintre pacienți, inclusiv 3 copii care au avut semne de cord pulmonar, independent de vârstă.

Actualitatea

Astmul bronșic (AB) este una din cele mai răspândite maladii bronhopulmonare obstructive cronice (BPOC) la copii, care debutează adesea la o vârstă fragedă, se exprimă prin hipersensibilitate bronșică la stimuli variați, se manifestă prin obstrucție, limitarea debitului aerian (prin bronhoconstricție, dopuri de mucus și infiltrat inflamator) și necesită un tratament complex. Frecvența acestei maladii continuă să crească în ultimele decenii. Conform datelor ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Children*), AB afectează 5-20% din copiii de pe întregul glob pământesc, acest indice variind în diferite țări (în SUA – 5-10%, în Canada, Marea Britanie – 25-30%, în Grecia, China – 3-6%.) [1,2,8,11].

În Republica Moldova AB la copii, de asemenea, este în creștere și, conform datelor statistice oficiale (1995 – 2007), incidența AB la copii constituie 1,4 – 2,46 la 10.000 de copii, iar prevalența în perioada respectivă este de 8,0 - 15,4 la 10.000 de copii [1,2].

Studiile largi au demonstrat că AB este o maladie care debutează frecvent în copilărie și progresează ulterior (60 – 80%) în perioada adultului, fiind o cauză semnificativă de dizabilitate. Conform CNSM (Centrul Național al Statisticii Medicale) din 1255 copii cu AB înregistrați pentru anul 2008 în Republica Moldova, 434 copii (34,6%) au grad de invaliditate [13].

Abordarea problemei AB este semnificativă și din considerente că se constată o întinerire tot mai frecventă a AB în populația pediatrică. Problema AB este actuală din punct de vedere medical și socio-economic. Vârsta de debut implică anumite impacte în depistarea oportună a acestei patologii, deoarece simptomele maladii nu alarmează părinții care consideră că tusea și respirația șuierătoare pot fi simptome firești ale unei infecții virale banale tranzitorii [8].

Strategia tratamentului farmacologic de fond al astmului (tratament pe termen lung pentru controlul bolii). Procesul inflamator cronic de la nivelul peretelui bronșic reprezintă

elementul central morfopatologic al AB și, în același timp, substratul consecințelor clinice și funcționale ce caracterizează această boală. Drept consecință, tratamentul antiinflamator este un tratament patogenetic și deține rolul dominant în tratamentul farmacologic de control al AB.

Astmul intermitent nu necesită un tratament cronic. Bronhospasmul ocazional caracteristic acestei trepte de severitate poate fi tratat prin administrarea unor medicamente bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, precum β_2 -adrenomimeticele (ca tratament simptomatic), care de asemenea previn episoadele de exacerbare declanșate de efortul fizic. Având în vedere raritatea exacerbărilor și gravitatea lor mică, nu este indicat un tratament de fond al bolii [1,11,12].

Tabelul 1. Influența medicamentelor antiastmatice asupra sistemului cardiovascular

Preparatul	Efecte adverse	Interacțiunea cu alte preparate	Supradozare
Salbutamol (Ventolin)	Tahicardie, hipokalemie, hipotensiune arterială, colaps	Corticosteroizii măresc efectul salbutamolului, betablocantele îl reduc	Tahicardie, hipokalemie, <i>Tratament:</i> β -blocante cardioselective, săruri de potasiu
Fenoterol (Berotec, Partusisten)	Tahicardie, palpitații	β -mimeticele, anticolinergicele, xantinele și CS intensifică efectele farmacologice și cele adverse ale fenoterolului. β -blocantele reduc considerabil efectul fenoterolului.	Cazuri de supradozare nu au fost descrise
Seretide (Salmeterol + Fluticazonă propionat)	Palpitații, aritmii cardiace (inclusiv fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară și extrasistolie)	Ritonavirul și ketoconazolul potențează acțiunea preparatului	Tahicardie, HTA, hipokalemie, <i>Tratament:</i> β -blocante cardioselective
Teofilină	Palpitații, aritmii, insuficiență cardiacă, creșterea frecvenței crizelor anginale, mărirea diurezei	Supresorii enzimelor hepatice (cimetidină, eritromicină, claritromicină, ș.a.) scad inactivarea teofilinei, potențează efectele adverse și durata acțiunii. Inductorii acestor enzime (fenobarbital, carbamazepina ș.a.) majorează metabolismul hepatic.	Dacă concentrația serică depășește 30 mcg/ml pot apărea aritmii cardiace severe, care dispar pe măsura eliminării și descreșterii concentrației serice
Corticosteroizii sistemici (Dexametason, Prednisolon)	HTA, hipokalemie, IC (în terapia de durată)	Diureticele tiazidice cresc riscul hipokalemiei	Insuficiență cardiacă

Astmul persistent poate fi mai bine controlat prin administrarea zilnică a unor medicamente de control (tratament patogenetic). Printre aceste medicamente corticosteroizii (CS) sunt cei mai eficienți în controlul bolii având potență antiinflamatorie cea mai mare. Administrarea zilnică a (CS) pe cale inhalatorie în dozele minime necesare care realizează controlul bolii, constituie prima alternativă de tratament AB persistent indiferent de treapta de severitate. CS sistemici (pe

cale orală și, mai rar, parenterală) se folosesc doar în tratamentul exacerbărilor care nu răspund la bronhodilatatoare (cure scurte), sau în cazul de astm persistent sever care nu poate fi controlat prin asociații maxime de alte medicamente antiastmatice. Alte medicamente utilizate pe un termen lung pentru obținerea controlului bolii (efect antiinflamator mai mic versus CS): cromonele, metilxantinele, β_2 -adrenomimeticele cu durată lungă de acțiune și antileucotrienele. Antileucotrienele sunt recomandate în AB persistent ușor (ca alternativă la CS inhalatorii) și moderat și sever pentru completarea acțiunii antiinflamatorii ale CS.

Cromonele sunt administrate pentru prevenirea crizelor de AB declanșate de efortul fizic, precum și drept alternativă a CS inhalatorii în AB persistent ușor, în special de cauză atopică.

β_2 -agoniștii cu durată lungă de acțiune constituie prima alegere de asociere în AB moderat și sever, în scopul controlului bolii (necontrolată doar cu CS inhalatorii) și pentru reducerea dozei de CS inhalatorii, fiind eficiente în controlul simptomelor nocturne [1,11].

Metilxantinele (teofilină retard) sunt o alternativă la β_2 -agoniștii cu durată lungă de acțiune având aceleași indicații (controlul bolii și, în special, a simptomelor nocturne, diminuând doza de CS), fiind recomandate în cazurile când pacientul are dificultăți la administrarea medicamentelor pe cale inhalatorie. Or, teofilinele au efecte secundare importante asupra sistemului cardiovascular prin stimularea concomitentă a β_1 -receptorilor, cauzând aritmii chiar în doze terapeutice. Niveluri mai ridicate pot de asemenea cauza fibrilația atrială, tahicardia multifocală atrială la pacienții, și, ocazional, tahicardia ventriculară sau fibrilația ventriculară. Hipotensiunea arterială poate apărea în supradozări severe secundar la vasodilatarea stimulată de β_2 -receptori. Ea poate fi refractară la terapia de infuzie și la folosirea vasopresorilor convenționali. Studiile randomizate mari au demonstrat că CS sistemici în tratamentul de lungă durată pot cauza hipertensiune arterială (HTA) și agrava insuficiența cardiacă (IC), fiind enunțate în topul primelor 10 medicamente cu potențial de efecte adverse severe pentru utilizare în pediatrie. De menționat că managementul terapeutic actual al AB prevede administrarea medicamentelor după trepte, în funcție de răspunsul clinic, unde metilxantinele și CS sistemici sunt indicate la nivelul treptei a 3-a, necesitând o monitorizare obiectivă ale efectelor cunoscute (tabelul 1) [3,5,6,7,9,10].

Scopul și obiectivele lucrării au vizat analiza modificărilor cardiovasculare la copii cu astm bronșic sever în funcție de programul de tratament .

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza a 240 de fișe medicale ale pacienților cu AB, tratați în secția alergologie a ICȘDOSM și C pe perioada de 12 luni (ianuarie – decembrie 2009). Copiii au fost divizați conform criteriilor de severitate al AB în 3 loturi: lotul I- AB sever persistent; lotul II- AB moderat și lotul III- copii cu AB ușor.

În conformitate cu scopul și sarcinile studiului ulterior a fost analizate efectele tratamentului asupra sistemului cardiovascular la pacienții lotului I (lotul de bază). Fișele de observare clinică ale pacienților cu AB au fost examinate conform unui chestionar. Ancheta studiului elaborat a permis aprecierea ponderii AB în dependență de vârsta copiilor și forma maladiei în lotul general și evidențierea particularităților paraclinice cardiovasculare ale în lotul de bază. S-a analizat ponderea formelor atopice și non-atopice, structura patologiei concomitente, etc. Protocolul studiului a inclus datele paraclinice: tabloul sângelui periferic, radiologia cutiei toracice, datele spirometriei, nivelul IgE totale, CIC. Concomitent, au fost evaluați parametrii cardiaci pe parcursul spitalizării: monitorizarea frecvenței contracțiilor cardiace, electrocardiografia (ECG standard în 12 derivații), ecocardiografia (Eco CG modul M, 2D și regim Doppler), radiografia cutiei toracice cu măsurarea indicelui cardio-toracic (ICT) și analiza vascularizării pulmonare. Ivestigațiile paraclinice de laborator și imagistice au fost efectuate în secțiile specializate ale ICȘDOSM și C după metode standartizate și unificate.

Pentru prelucrarea statistică a datelor obținute s-a utilizat metoda descriptivă, programul Microsoft Office Excel, versiunea 2007. Determinarea intervalelor de încredere pentru estimarea

indicatorilor statistici, cât și testarea ipotezelor statistice s-a realizat pentru un intervalul de încredere de 95% cu prag de semnificație $p < 0,05$.

Rezultate

În urma analizei datelor obținute s-a constatat ponderea formelor de AB în lotul general de 240 pacienți internați: 142 de copii sufereau de AB sever persistent (lotul I), 82 – AB moderat persistent (lotul II) și 16 copii cu AB ușor (lotul III). Astfel, majoritatea copiilor (59,1%) au constituit pacienți cu evoluție gravă de AB (figura 1), copii care au necesitat internări repetate pe parcursul anului, motivate de crize frecvente și severe, la care s-a aplicat strategia terapeutică combinată pe trepte, în conformitate cu ghidurile și protocoalele actuale [1,8,14].

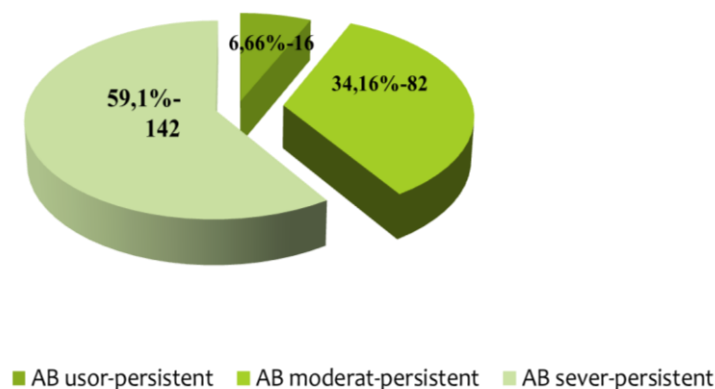


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu astm bronșic după gradul de severitate

Repartizarea pacienților după criteriul de vârstă a evidențiat predominarea în lotul general de copii cu AB (240 pacienți) a grupei de vârstă fragedă și preșcolară - 1-7 ani (102 copii-42,5%), dintre care copiii de vârstă fragedă (1- 3 ani) au constituit doar 18 (17,6%).

Analiza repartizării pacienților după loturi în corelare cu criteriile de sex și vârstă a evidențiat că în lotul I (AB sever persistent) au prevalat băieții (66,9%) cu vârstă cuprinsă în limitele 1- 17 ani. Compararea valorilor medii de vârstă dintre lotul general și lotul de bază (lotul I) nu a evidențiat diferențe statistice semnificative (vârsta medie $11,3 \pm 4,6$ ani pentru lotul general și $10,5 \pm 5,3$ ani pentru lotul I, $p > 0,05$).

Efectuarea ECG este investigația paraclinică obligatorie la copiii internați în secția de alergologie. Din numărul total de 142 de copii cu AB sever, 27 de copii (18%) nu au avut modificări la ECG efectuată în primele zile de internare. În același timp, analiza modificărilor ECG a determinat prezența ritmului sinusal la majoritatea pacienților, dintre care cca 1/3 au avut ritm sinusal neregulat, iar la 5 copii (3,6%) la ECG standard s-a determinat migrarea sursei de ritm și ritm atrial. Dintre dereglările de ritm cel mai frecvent s-au înregistrat tahicardia sinusală, bradicardia sinusală, aritmie respiratorie marcată. Concomitent, la pacienții lotului I, primar au fost diagnosticate alte tulburări de ritm și de conducere: 6 copii cu sindrom PQ scurt, 1 copil cu sindrom Wolf-Parkinson-White și 1 pacient cu extrasistolie atrială. O parte din pacienți au avut modificări electrofiziologice, preponderent al proceselor de repolarizare ale miocardului ventriculului stâng. S-a constatat ca pacienții internați în stare gravă au prezentat modificări ECG de suprasolicitare/ hipertrofie a ventriculului/atriului drept, inclusiv 3 pacienți, la care s-au stabilit semne paraclinice de cord pulmonar cronic. Per total se poate menționa că majoritatea pacienților (cca90%) au avut modificări la ECG standard, inclusiv tulburări de ritm și de conducere cu risc major de moarte subită cardiacă (tabelul 2).

Analiza tabloului radiologic a copiilor bolnavi de AB a demonstrat următoarele: din 142 copii suferinzi de AB sever radiografia cutiei toracice a fost efectuată la 137 copii (96,5%). Semne radiologice ale sindromului obstructiv s-au depistat la 129 copii (91%, majoritatea absolută). Concomitent cu hipertransparența pulmonară, accentuarea desenului arborelui bronșic,

aplatizarea diafragmei și orizontalizarea coastelor la 3 copii s-au determinat valori supranormale ale ICT în raport cu valorile de referință după vârstă, cardiomegalia fiind preponderant din contul cordului drept, care sunt semne ale cordului pulmonar cronic (CPC). Rezultatele examenului radiologic s-au confirmat ulterior prin examinările instrumentale cardiovasculare: semne indirecte de hipertensiune arterială și dimensiuni la valori normal-înalte ale cavităților drepte ale cordului determinate la ecocardiografie și modificări sugestive la ECG standard: tendința spre verticalizarea axului electric al cordului, modificări ale undei T și segmentului PQ (scurtarea intervalului PQ), micșorarea amplitudinii complexului QRS, subdenivilarea segmentului ST. Dat fiind faptul că examenul ecocardiografic s-a efectuat selectiv, la un număr mic de copii, nu am avut posibilitate de a efectua o analiză comparativă ale parametrilor ecocardiografici dintre loturi.

Tabelul 2. Modificările electrocardiografice la copii cu AB sever persistent (nr 137)

Modificări ECG	Numărul abs, (%)
Tulburări de ritm și de conducere, inclusiv	89 (64,9)
Ritm sinusal neregulat	48 (35)
Tahicardie sinusală	8 (5,8)
Bradycardie sinusală	16 (11,7)
Aritmie respiratorie	11 (8)
Migrarea sursei de ritm	4 (2,9)
Aritmie extrasistolice	1 (0,7)
Ritm din atriul drept	1 (0,7)
Sindrom de repolarizare precoce, inclusiv	7 (5,2)
Sindromul PQ scurt	6 (4,4)
Sindromul WPW	1 (0,7)
Alte modificări, inclusiv	64 (46,6)
Modificări de repolarizare	30 (21,9)
Semne de hiperfuncție/hipertrofie al VS	21 (15,3)
Semne de hiperfuncție /hipertrofie al VD, AD	8 (5,8)
AE tip „tip înapoi”	5 (3,6)

Notă: AD- atriul drept, VD- ventriculul drept, VS- ventriculul stâng; sindromul WPW- sindromul Wolf-Parkinson-White

Bolile parenchimului pulmonar și ale căilor respiratorii sunt adesea cauza cea mai frecventă a dezvoltării CPC, care se manifestă în timp cu decompensarea mecanismelor de adaptare a performanței VD și AD (inițial) și, ulterior, al VS, cu progresarea IC. Semnele inițiale ale mecanismelor descrise se pot obiectiviza prin modificările ECG. Datele din tabel denotă, că la copiii lotului de bază din studiul nostru aceste modificări sunt marcate prin prezența semnelor de hiperfuncție/hipertrofie al VD, AD și VS, AE tip „vârf înapoi”, tulburărilor minore de conducere în VD, prezența sindromului PQ scurt și modificărilor de repolarizare (segmentului ST), în lotul de 137 de copii cu AB sever, care au prezentat modificări ECG, independent de vârstă (peste 80%). În același timp, menționăm că copiii cu manifestări de IC gr II după NYHA au fost examinați și evaluați și tratați conform recomandărilor actuale respective (vasodilatatoare, diuretice, suplimente de potasiu). Analiza modificărilor ECG în funcție de tratament a decelat că pacienții care administrau preperatele din grupa Metilxantinelor (teofilină retard, 9 pacienți) și CS sistemici (5 pacienți) au manifestat modificări mai pronunțate pe traseele ECG: hipertrofie VD, AD, VS, ritm atrial drept, modificări mai pronunțate ale proceselor de repolarizare.

Limitările studiului se motivează prin protocolul unui studiu retrospectiv, care nu include examenul cardiovascular complex cu monitorizarea indicilor hemodinamicii centrale pentru toți

pacienții cu AB indiferent de evoluție, inclusiv testarea medicamentelor antiastmatice prin aprecierea concentrației serice ale medicamentelor cu efecte adverse cardiovasculare.

Discuții

Orice boală care afectează structura și funcția sistemului respirator poate conduce la complicații cardiovasculare. La copii AB este cea mai frecventă BPOC, deaceia evaluarea modificărilor cardiovasculare pe fondalul tratamentului „pe trepte” este o condiție indispensabilă în managementul pacienților, în special la copii cu AB sever persistent [1].

Studiul nostru a vizat analiza modificărilor cardiovasculare la copii cu AB sever, luând în considerație că această grupă de pacienți beneficiază de un protocol clinico-paraclinic complex, inclusiv examinarea cardiovasculară. Repartizarea pacienților după criteriul de vârstă a evidențiat predominarea în lotul general de copii cu AB a grupei de vârstă mică și preșcolară 1-7 ani (102 copii-42,5%), dintre care copiii de vârstă fragedă (1- 3 ani) au constituit doar 18 (17,6%). Datele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu rezultatele altor studii, care au demonstrat o pondere mai mică a AB depistat la vârsta fragedă, motivată, în mare măsură, de dificultățile în stabilirea diagnosticului și efectuării testelor diagnostice funcționale la copii până la 5 ani [5]. Repartizarea pacienților după criteriul de gender a determinat atât pentru în lotul general (240 copii), cât și pentru lot de bază (142 copii) predominarea sexului masculin (63,4% și 66,9%, respectiv). Rezultatele obținute sunt de asemenea concordate cu datele altor studii clinice și fundamentale, care au evidențiat particularitățile anatomo-fiziologice al aparatului respirator la pacienții de sex masculin [2,8,11].

Concomitent cu hipertransparenta pulmonară, accentuarea desenului arborelui bronșic, aplatizarea diafragmei și orizontalizarea coastelor la 3 copii s-au determinat semne de CPC: valori supranormale ale ICT în raport cu valorile de referință după vârstă, cardiomegalia fiind preponderant din contul cordului drept. Examinările instrumentale cardiovasculare (ecocardiografia, ECG) au confirmat ulterior diagnosticul radiologic. CPC reprezintă reacțiile inimii drepte față de o hipertensiune pulmonară cronică. Mecanismele care detrmnă modificările ECG în CPC sunt explicate prin modificările fiziopatologice ale inimii: se produce verticalizarea inimii prin coborârea diafragmului din cauza emfizemului pulmonar; se produce rotația orară din cauza verticalizării, a supraîncărcării și, ulterior, al dilatării VD, rotația tip „vârf înapoi” din cauza emfizemului pulmonar, care împinge vârful inimii pe un plan mai posterior, se produce supraîncărcarea de presiune a VD (parțial și de volum), un grad moderat de hipertrofie a VD, semne de hipoxie miocardică cu micșorarea amplitudinii complexului QRS, tahicardiei sinusale, aritmii atriale, aspect de „de pseudo-infarct”, tulburări minore de conducere în VD [4]. La copiii lotului de bază din studiul nostru de asemenea au fost prezente modificările ECG menționate. Examenul ecocardiografic s-a efectuat la un număr limitat de copii, dar în această metode de investigații are limitări obiective în examinarea pacienților cu AB (vizualizare limitată din cauza hipertransparenței pulmonare). Astfel, per total, au fost depistate diverse tulburări de ritm și de conducere au fost prezente în cca 90% dintre pacienți, majoritatea având concomitent și dereglări pronunțate ale proceselor de repolarizare. Rezultatele modificărilor ECG depistate la pacienții noștri ar putea fi explicate prin interacțiune dintre procesele fiziopatologice ale AB sever, care presupune progresarea procesului cronic bronhopulmonar cu complicațiile cardiace inevitabile, pe de o parte, cu acțiunea tratamentului antiastmatic cronice. În același timp, putem să evidențiem particularitățile pediatrice ale evoluției AB la pacienții din studiul nostru, pe care le-am selectat din lotul general analizat, care au demonstrat: stabilirea diagnosticului preponderent la vârsta peste 5-6 ani, nerespectarea recomandărilor terapeutice de control al AB la etapa postspital (de copii și părinți), internările preponderente în timpul crizelor/status astmaticus (peste 90% dintre motivele de internare), care necesitau aplicarea tratamentului pe trepte, cu administrarea medicamentelor cu efecte secundare asupra sistemelor și organelor, inclusiv asupra sistemului cardiovascular, independent de vârstă, dar corelat cu treapta terapeutică aplicată.

Concluzii

1. Analiza comparativă pe loturi a repartizării pacienților după forma maladiei a evidențiat predominarea lotului cu AB sever (59,1%, lotul de bază).
2. Analiza reaprtizării pacienților după loturi în corelare cu criteriile de sex și vârstă a evidențiat că în lotul I (AB sever persistent) au prevalat băieții cu varstă cuprinsă în limitele 1- 17 ani. Compararea valorilor medii de vârstă dintre lotul general și lotul de bază (lotul I) nu a evidențiat diferențe statistice semnificative (vârsta medie 11,3±4,6 ani pentru lotul general și 10,5±5,3 ani pentru lotul I, p>0,05).
3. Majoritatea pacienților (cca 90%) au avut modificări la ECG standard, inclusiv tulburări de ritm și de conducere (64,9%), dereglări moderate/marcate ale proceselor de repolarizare (peste 43,1% dintre pacienți).
4. Datele studiului denotă, că la 137 de copii (80%) din lotul de studiu de bază, independent de vârstă, s-au depistat modificări ECG caracteristice AB sever, sugestive unor procese incipente de remodelare a structurilor cardiace, așa ca: prezența semnelor de hiperfuncție/hipertrofie al VD, AD și VS, AE tip „vârf înapoi”, tulburărilor minore de conducere în VD, prezența sindromului PQ scurt și modificărilor de repolarizare (segmentului ST). Analiza modificărilor ECG în funcție de tratament a decelat că pacienții care administrau preparatele din grupa Metilxantinelor (teofilină retard, 9 pacienți) și CS sistemici (5 pacienți) au manifestat modificări mai pronunțate pe traseele ECG: hipertrofie VD, AD, VS, ritm atrial drept, modificări mai pronunțate ale proceselor de repolarizare..
5. La o parte dintre pacienții cu AB sever persistent (3 copii) au fost confirmate semne paraclinice de cord pulmonar cronic CPC (semne radiologice ECG și ecocardiografice), asociat cu IC gr II după NYHA, care au necesitat suplimentarea tratamentului antismatic cu tratament anticoagestiv.

Bibliografie

1. Botnaru V. și coautorii. Astmul bronșic la copil. Protocol clinic național, Chișinău, 2008, 59p.
2. Cenușa F. și coautorii Astmul bronșic la copii. Indicații metodice pentru rezidenți. Chișinău: CEP *Medicina*, 2011. -35p.
3. Consuelo H., Lanes SF., Rodriguez G., Luis A. respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology*, 2005, 16(3), p.360-366.
4. Dudea C. Atlas de electrocardiografie clinică, vol II, Editura Medicală, București, 2006, p.299-309.
5. Holstege CP, Dobmeier S. Cardiovascular challenges in toxicology. *Emerg Med Clin North Am*. Nov 2005;23(4):1195-217.
6. Matcovsci C., Safta V. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău: ”Vector V-N”SRL, 2010. 1296p.
7. Munoz R., Schmitt CG, da Cruz E. handbook of pediatric cardiovascular drugs. Springer-Verlag London limited, 2008, 356p.
8. Sur G., Miu N. Astmul bronșic la copil, Cluj Napoca, 1997, 78p.
9. Unni Jeesson C. IAP Pediatric Drug Formulary 2009 with IAP Recommendations on Drug Therapy for Pediatric Illnesses 2nd edition, 2009, 536p.
10. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. Sep 2005;23(5):589-666.
11. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: “Медицина”, 2003, 320 с.
12. Детская аллергология. Под ред. Баранова А.А., Балаболкина И.И. М.: “ГОЭТАР – Медиа”, 2006, с. 298 – 372.
13. [www.cnms.md/_files/10856- Indicatori%2520preliminari%2520%2520anii%25202010-2011.pdf](http://www.cnms.md/_files/10856-Indicatori%2520preliminari%2520%2520anii%25202010-2011.pdf)
14. www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp. (Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011).