

NOI PERSPECTIVE TERAPEUTICE IN INSUFICIENTA CARDIACA CONGESTIVA LA COPIL

Rodica TOGANEL^{1,2}, Carmen SUTEU²

1 - Universitatea de Medicina si Farmacie Tg.Mures, 2 - Institutul de Boli Cardiovasculare si Transplant, Clinica Cardiologie Pediatrica, Tg.Mures

Rezumat

Prevalenta insuficientei cardiace congestive (ICC) este in crestere progresiva in ciuda tratamentelor moderne, demonstrand nevoia continua de noi strategii terapeutice eficiente. In prezent noi metode terapeutice sunt in plin proces de cercetare, incluzand agenti inotropici noi, antagonisti neurohormonali, anticytokine si agenti antiinflamatori, terapii hormonale. Medicatia inotropica curenta, ca Dobutamina si inhibitorii de fosfodiesteraza produce efecte proaritmogene, insa agentii inotropi noi s-au dovedit a fi lipsiti de aceste efecte secundare. Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei s-au dovedit a fi tratamentul de prima linie in ICC, impreuna cu blocantii receptorilor angiotensinei la pacientii care nu tolereaza tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. O serie de noi antagonisti neurohormonali au fost recent investigati, Eplerenona demonstrandu-si beneficiale clinice. Noile terapii hormonale, anticytokine, antiinflamatorii si-au dovedit beneficiul in studii de mica amploare, insa rezultatele obtinute in urma studiilor largi au fost descurajatoare. Alte noi strategii terapeutice sunt in prezent testate prin studii clinice largi, care vor clarifica rolul lor.

Summary

The prevalence of congestive heart failure is progressively increasing and despite recent advances in therapeutics, there is a continuing need for novel effective therapies. New, investigational treatment strategies include inotropic drugs, neurohormonal antagonists, anticytokine and anti-inflammatory strategies, hormonal therapies. Current positive inotropes (eg, dobutamine and phosphodiesterase inhibitors) provide symptomatic relief, but newer agents may have a better adverse effect profile. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors should remain first-line treatment with angiotensin receptor blockers used in ACE inhibitor-intolerant patients. Many new neurohormonal antagonists have recently been investigated and eplerenone has demonstrated clinical benefit. New hormonal, anticytokine, and anti-inflammatory therapies have shown benefit in small trials, but results in larger trials have been disappointing. Other approaches are currently being tested in large trials that will clarify their role.

In prezent noi agenți medicamentoși se adaugă arsenalului terapeutic al insuficiență cardiacă congestivă (ICC) la bolnavii pediatrici. Având în vedere metabolismul, excreția și distribuția particulară la pacientul pediatric, administrarea lor în practica curentă impune evaluarea atentă a datelor existente și studii clinice noi. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei s-au dovedit a fi tratamentul de prima linie în ICC, împreună cu blocanții receptorilor angiotensinei la pacienții care nu tolerează tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei. O serie de noi antagoniști neurohormonali au fost recent investigați, Eplerenona demonstrându-si beneficiul clinic. Noile terapii hormonale, anticytokine, antiinflamatorii și-au dovedit eficiența în studii de mică amploare, însă rezultatele obținute în urma studiilor largi au fost descurajatoare. Alte noi strategii terapeutice sunt în prezent testate prin studii clinice largi, care vor clarifica rolul lor. Cunoașterea noilor terapii și abilitatea medicului în aplicarea lor practică în ICC la bolnavul pediatric este de o importanță majoră.

Tratamentul cu beta blocante

Initial mecanismele compensatorii în ICC includ activarea sistemului nervos simpatic și creșterea nivelurilor catecolaminelor circulante. Pe termen lung creșterea nivelului catecolaminelor, și în mod particular a norepinefrinei, contribuie la progresia insuficienței cardiace (IC) prin multiple mecanisme, incluzând fibroza miocardică și apoptoza, vasoconstricție periferică și restricție hidrosalină (4,6,38). Rationamentul pentru utilizarea antagoniștilor adrenergici în IC constă în antagonizarea efectelor negative ale activării simpatică asupra miocardului.

Rapoartele privind utilizarea beta-blocantelor la copiii cu IC sunt limitate, neexistând studii largi controlate placebo.

Intr-un studiu multiinstituțional, Shaddy și colaboratorii a evaluat rezultatele administrării de Metoprolol la 15 copii cu cardiomiopatie de diferite etiologii. Evaluarea administrării de Metoprolol în doză inițială de 0,2-0,4mg/kg/zi cu creșterea dozei treptat la max. 1,1mg/kg/zi, la 23 luni de la inițierea terapiei a demonstrat îmbunătățirea semnificativ statistic a fracției de ejecție de la 27% la 41%.(35)

Metoprololul s-a dovedit a crește fracția de ejecție și fracția de scurtare la copiii cu cardiomiopatie dilatativă de diferite etiologii (1), de asemenea Metoprololul a fost utilizat la pacienții aflați pe lista de transplant cardiac datorită ICC severe. La evaluarea după 1 an de tratament cu Metoprolol, atât fracția de ejecție cât și fracția de scurtare s-au îmbunătățit, 2 din 4 copii aflați în studiu au devenit asimptomatici (45).

Experiența cu Carvedilol la pacienții pediatrici cu ICC este de asemenea limitată. Burns și colaboratorii a evaluat 46 de copii în 6 centre medicale diagnosticați cu cardiomiopatie (80%) sau malformații cardiace congenitale (20%) la care s-a administrat Carvedilol (2). Pacienții au urmat tratamentul standard cu Digoxin, diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei înainte de începerea tratamentului cu Carvedilol. Carvedilolul a fost inițial administrat în doză de 0,08mg/kg/zi, ulterior doza s-a crescut treptat până la 0,92mg/kg/zi. După 3 luni de terapie s-a constatat îmbunătățirea clasei NYHA în cazul a 67% din pacienți; fracția de ejecție s-a îmbunătățit ușor de la 16,2% la 19,0%. Efectele adverse, ca hipotensiune, cefalee au fost raportate la 54% din pacienți, însă au fost bine tolerate.

Rusconi și colaboratorii au evaluat 24 de pacienți pediatrici cu cardiomiopatie dilatativă, la care s-a asociat la tratamentul standard Carvedilol, în doză max. de 1mg/kg/zi. Efectele adverse au apărut în cazul a 5 pacienți; medicația a fost bine tolerată de către 22 de pacienți. S-a constatat îmbunătățirea fracției de ejecție a ventriculului stâng de la 25% la 42%; clasa NYHA s-a îmbunătățit în cazul a 15 pacienți, 1 pacient a decedat iar 3 au fost transplantați (33).

Administrarea unei doze scăzute de Carvedilol poate fi de asemenea eficientă sugerează Azeka într-un studiu care a înrolat 22 copii diagnosticați cu cardiomiopatie dilatativă, la care s-a constatat creșterea fracției de ejecție și îmbunătățirea statusului clinic după 6 săptămâni de tratament cu doze de 0,2mg/kg/zi de Carvedilol.

În 2002 Shaddy și colaboratorii au evaluat eficiența administrării de Carvedilol în două prize/zi timp de 8 luni în cazul copiilor cu disfuncție sistolică ventriculară simptomatică și IC, efectele fiind comparate cu placebo. Concluziile studiului au demonstrat îmbunătățirea statusului clinic, parametrilor ecocardiografici și a nivelurilor neurohormonale la pacienții pediatrici cu IC tratați cu Carvedilol (36).

N Gachara a evaluat eficiența și siguranța administrării de Carvedilol la copiii cu cardiomiopatie dilatativă, concluzionând faptul că, Carvedilolul reprezintă o medicație bine tolerată

care îmbunătățește semnificativ statusul funcțional și fracția de ejecție a ventriculului stâng la pacienții care nu au răspuns la terapia convențională. Criteriul de selectare al pacienților, timpul optim de inițiere a terapiei, doza optimă precum și efectele pe termen lung necesită a fi investigate prin studii multicentrice pe un număr larg de pacienți (11).

Beta-blocanțele de nouă generație, cum ar fi Nebivololul sunt în plin proces de cercetare. Nebivololul reprezintă un beta-blocant selectiv, cu efecte blocante pe receptorii adrenergici beta1, producând relaxare endotelială și efecte vasodilatatorii, efecte nedocumentate la nici un alt agent beta-blocant. Mecanismul vasorelaxării se datorează sintezei de oxid nitric, posibil prin interacțiunea cu un receptor de estrogen (13), astfel Nebivololul s-a dovedit a avea proprietăți antioxidante și antiproliferative. Două studii largi efectuate pe populația adultă la care s-a administrat Nebivololul au relatat faptul că Nebivololul este un medicament bine tolerat, capabil să îmbunătățească fracția de ejecție a ventriculului stâng la pacienții cu semne de ICC (9).

Beneficiul administrării de Metoprolol și Carvedilol la copiii cu ICC este deja recunoscut. În viitor e nevoie de studii randomizate largi care să stabilească rolul și eficacitatea Nebivololului în tratamentul ICC la copil.

Peptidele natriuretice

Peptidul natriuretic tip P (BNP) este secretat la nivelul miocardului ventricular, ca răspuns la creșterea presiunii de umplere (39). Activitatea biologică a BNP este mediată de către guanetidina monofosfatului ciclic (cGMP), acționând asupra sistemului renina-angiotensina-aldosteron, asupra sistemului arginina-vasopresina precum și asupra sistemului adrenergic (17); de asemenea BNP inhibă fibroza interstitală, hipertrofia miocitelor precum și hipertrofia fibrelor musculare netede vasculare (15). S-a demonstrat că în cazul pacienților adulți cu ICC nivelul BNP este crescut datorită efortului endogen de a produce vasodilatație și de a crește diureza, reducându-se astfel pre și postsarcina. Acest lucru a fost evidențiat și în cazul pacienților pediatrici cu ICC (18).

Peptidul natriuretic tip B este secretat ca N-terminal pro BNP, ca produs de clivaj. Determinarea BNP sau a NT-proBNP sunt utile în diagnosticarea pacienților cu risc crescut de a prezenta evenimente cardiace majore, de asemenea sunt utile în monitorizarea tratamentului IC. NT-proBNP și BNP par a fi potențiali biomarkeri de interes clinic, în managementul IC, demonstrând stadiul de severitate precum și statusul clinic.

Nivelul plasmatic al BNP sau NT-proBNP este crescut în cazul pacienților cu IC care prezintă simptome severe, asociază disfuncție miocardică ventriculară și prognostic sever. Deși în prezent există date limitate referitoare la recomandarea utilizării BNP sau NT-proBNP ca biomarkeri în managementul IC, studiile viitoare vor oferi date referitoare la acest subiect de mare interes. (2004 European Society of Cardiology. Published by Elsevier B.V.)

Nesiritide reprezintă BNP recombinant genetic, care administrat intravenos produce vasodilatație și îmbunătățește diureza, demonstrându-și eficiența în cazul pacienților cu IC.

Nu există studii controlate, randomizate referitoare la grupa de vârstă pediatrică, însă este acceptat faptul că Nesiritide își poate dovedi beneficiul la pacienții pediatrici, dovedindu-se faptul că nivelele plasmatice ale BNP la copiii cu insuficiență cardiacă sunt crescute, în mod similar cu cele ale pacienților adulți (24). Datele referitoare la pacienții pediatrici deriva din rapoartele cazuistice sau în urma evaluării pacienților aflați pe ventilație mecanică sau în șoc septic, imediat postoperator, după intervenții pe cord (7,37).

Mahle et col (22) a studiat utilizarea de Nesiritide pe un grup heterogen de pacienți pediatrici cu vârstă cuprinsă între 5 zile și 16 ani, care au beneficiat de intervenții pe cord. Majoritatea pacienților au primit un bolus de 1 microg/kg, urmat de perfuzie continuă cu 0,005-0,02 microg/kg/min. După 24 ore de terapie s-a constatat îmbunătățirea diurezei, tendința la scădere a presiunii în atriul drept. În cazul a doi pacienți a fost nevoie de întreruperea tratamentului datorită instalării hipotensiunii, principalul efect advers dovedit în urma studiilor clinice.

În iunie 2006 J.L. Jefferies și colaboratorii, pornind de la faptul că Nesiritide și-a dovedit eficacitatea în tratamentul IC la pacienții adulți, au publicat rezultatul unui studiu care a cuprins 32 copii cu IC, evaluați prospectiv. Concluziile studiului au fost că administrarea de Nesiritide la pacienții pediatrici reprezintă un tratament sigur în ICC, acesta fiind în măsură să îmbunătățească diureza și statusul funcțional (16).

E nevoie de noi studii prospective care să compare eficiența Nesiritide-ului cu a altor agenți vasoactivi, precum și care să evalueze raportul cost-eficiență în terapia cu Nesiritide în practica pediatrică. (2005 The Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies)

Agentii calciu sensibilizanti

Cu toate că medicația inotropă curentă, ca Dobutamina și inhibitorii de fosfodiesteraze ameliorează simptomatologia, siguranța administrării este dezamăgitoare. Acești agenți terapeutici conduc la creșterea adenozin monofosfatului ciclic (AMPC), ceea ce poate induce efecte proaritmice. Acest lucru a condus la cercetări pentru descoperirea unor noi agenți inotropici, care să acționeze prin mecanism molecular diferit, înălțându-se astfel efectul proaritmogen.

Agentii calciu sensibilizanti pot fi benefici în tratamentul IC prin potentarea efectelor calciului la nivel miocardic, fără să afecteze nivelul calciului miocardic, acest beneficiu poate duce la scăderea incidenței aritmiilor prin creșterea influxului ionilor de calciu (14)

Levosimendan este un nou agent inotrop, cu administrare intravenoasă și cu efecte vasodilatatorii, aparținând clasei calciu sensibilizanti, descoperit prin utilizare troponinei C ca proteină țintă, care și-a demonstrat efectele cronotropice pozitive, inotropice pozitive și vasodilatator, fără creșterea consumului de oxigen al miocardului. (40). Levosimendan se leagă de complexul calciu-troponina C saturată și stabilizează acest complex, fără să afecteze capacitatea inițială de legare a calciului de către troponina C. Levosimendan poate crește nivelul de cAMP la nivelul miocardului prin inhibarea fosfodiesterazei, însă această proprietate a Levosimendanului pare să fie un mecanism relativ minor. Efectul vasodilatator incluzând vasodilatația coronariană este mediat prin canalele K-ATP de la nivelul fibrelor musculare netede.

Într-un studiu recent publicat, LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in Severe Low Output Heart Failure) care a implicat 203 pacienți cu ICC, Levosimendan a îmbunătățit debitul cardiac, a scăzut presiunea pulmonară, cauzând mai puține efecte adverse comparativ cu Dobutamina. Levosimendan este testat în faza III a studiului REVIVE (Randomized Multicentric Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Versus Placebo in the Short-term Treatment of Decompensated heart Failure) și pare a fi un agent inotrop nou capabil să scadă mortalitatea (10).

Datele referitoare la grupa de vârstă pediatrică sunt în așteptare, există doar câteva rapoarte cazuistice; farmacocinetica Levosimendanului a fost cercetată în cazul a 13 pacienți pediatrici cu vârstă cuprinsă între 3 luni și 7 ani, diagnosticați cu boli congenitale de cord. Parametrii farmacologici s-au dovedit a fi similari cu cei ai adulților cu ICC, cu o singură excepție, la sugarii cu vârstă cuprinsă între

3-6 luni s-a constatat un timp de injumatatire mai lent comparativ cu cel al pacientilor adulti.

In literatura de specialitate au fost publicate cateva cazuri izolate referitoare la tratamentul cu Levosimendan la pacientii pediatrici cu hipertensiune pulmonara severa, rezistente vasculare pulmonare crescute, cardiomiopatie dilatativa, cu insuficienta cardiaca acuta instalata postoperator dupa interventie pe cord.

Cu toate ca Levosimendan pare un agent promitator in tratamentul IC atat in patologia adulta cat si cea pediatrica necesitand studii viitoare.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

IC este asociata cu activarea cronica a sintemului renina-angiotensina-aldosteron si cresterea tonusului simpatic. Aceasta alterare, care in situatii acute poate fi benefica, contribuie treptat la progresia IC. Cresterea tonusului adrenergic duce la cresterea postsarcinii si cresterea consumului de oxigen al miocardului. Angiotensina II, pe langa activitatea vasoconstrictoare puternica, produce si hipertrofia miocitelor si fibroza la fel ca si secretia de aldosteron. Concentratiile crescute de angiotensina II si aldosteron sunt asociate cu prognostic nefavorabil in cazul pacientilor cu IC. Eficacitatea terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) in IC se datoreaza intreruperii activarii sistemului renina-angiotensina-aldosteron si scaderii tonusului adrenergic (12).

Cu toate ca inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei sunt utilizati de doua decade in tratamentul IC la grupa de varsta pediatrica, exista putine studii clinice largi concentrate asupra administrarii acestei clase de medicamente la pacientii pediatrici. Numeroase rapoarte observationale de amploare mai mica au relatat beneficiul administrarii IECA in cazul copiilor cu IC cauzata de disfunctia sistolica a ventriculului stang. Efectele asupra mortalitatii nu au fost descrise, cu exceptia unui singur raport retrospectiv, in care s-a constatat cresterea supravietuirii dupa primul an de tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (20).

Blocantii receptorilor angiotensinei

Blocantii receptorilor angiotensinei s-au dovedit a fi promitatori in tratamentul IC la adult. Acestia blocheaza receptorul angiotensinei 1, prevenind legarea angiotensinei II. Blocarea acestui receptor de asemenea previne activarea etapelor urmatoare ale cascadei neurohormonale renina-angiotensina-

aldosteron, astfel inhiba eliberarea norepinefrinei si a aldosteronului.

Initial entuziasmul legat de blocantii receptorilor angiotensinei a fost generat de studiul ELITE-1 (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) care a sugerat ca Losartan a fost asociat cu scaderea mortalitatii si scurtarea duratei zilelor de spitalizare comparativ cu terapia cu Captopril (28). Totusi, studiul ELITE-II (Losartan Heart Failure Survival Study) a demonstrat reducerea hipertrofiei ventriculului stang in mod similar cu cea indusa de IECA, toleranta similara cu cea a IECA, insa nu a confirmat beneficiul asupra mortalitatii (29). In prezent se desfasoara un studiu HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation with the Angiotensin II Antagonist Losartan) care va urmari acest obiectiv la pacientii cu ICC. Cu toate acestea, nu exista in prezent o evidenta clara care sa sustina superioritatea blocantilor receptorilor angiotensinei comparativ cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei in tratamentul IC.

Unele studii experimentale sugereaza faptul ca combinarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei cu blocantii receptorilor angiotensinei inhiba mult mai complet sistemul renina-angiotensina-aldosteron, potentand astfel beneficiile clinice. Aceasta ipoteza a dus la realizarea a doua studii. Studiul RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) realizat pe pacienti cu ICC la care s-a administrat Candesantan, Enalapril sau terapia combinata (23). S-a constatat reducerea volumelor end-sistolice si end-diastolice in cazul pacientilor la care s-a administrat Candesantan si Enalapril, comparativ cu loturile de pacienti care au beneficiat de tratament cu Enalapril, respectiv cu Candesantan., insa nu s-au constatat diferente semnificative privind mortalitatea si durata zilelor de spitalizare. Studiul Val-HeFT a evaluat eficienta administrarii Valsartan asociat cu terapia standard a IC, demonstrand reducerea semnificativa a morbiditatii si mortalitatii dupa 27 luni de tratament.(3)

Cu toate ca beneficiul tratamentului cu blocanti ai receptorilor angiotensinei a fost dovedit in tratamentul pacientilor adulti cu IC, exista putine date in literatura privitor la utilizarea lor la copiii cu ICC. Losartan a fost studiat la pacientii pediatrici cu hipertensiune, precum si la cei cu disfunctie renala.

Studiile clinice si experienta cu blocantii receptorilor angiotensinei in tratamentul insuficientei cardiace la copil constituie calea spre utilizarea de rutina a acestor agenti terapeutici in practica medicala.

Antagonistii receptorilor endotelinei

Ca și vasoconstrictor puternic și modulator al creșterii, endotelina poate avea efecte negative structurale și functionale asupra cordului și vaselor periferice. În cazul pacienților cu ICC concentrația de endotelina crește odată cu creșterea clasei NYHA, reprezentând factor predictiv al evoluției clinice nefavorabile. Endotelina plasmatică -1 acționează asupra a 2 receptori vasculari, respectiv endotelina A și endotelina B. Receptorii ETA sunt responsabili de vasoconstricție, proliferare celulară și agregare plachetară, în timp ce ETB mediază relaxarea fibrelor musculare și prin creșterea eliberării de oxid nitric și prostaciclina.

Pe modele experimentale, antagoniștii endotelinei au produs efecte hemodinamice favorabile. Atât antagoniștii selectivi cât și cei nonselectivi ai receptorilor endotelinei și-au demonstrat beneficiile în cazul adulților cu ICC. Darusentan și Sitaxsentan, ambii agenți antagoniști selectivi ETA, au fost testați la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă congestivă, Sitaxsentan inițial a fost studiat la adult, în hipertensiunea pulmonară secundară, Darusentan a fost administrat în ICC, producând nu numai vasodilatație activă cât și modulare neurohormonală.(27). Darusentan, administrat la pacienții cu insuficiență cardiacă, a îmbunătățit debitul cardiac și alți parametri hemodinamici (21).

Antagoniștii duali ai receptorilor de endotelina s-au dovedit mult mai eficienți comparativ cu antagoniștii selectivi. Bosentan, administrat pacienților cu IC și-a dovedit activitatea vasodilatatoare, dar au fost raportate efecte hepatotoxice. Tezosentan, administrat intravenos, în perfuzie de scurtă durată, a îmbunătățit parametrii hemodinamici la pacienții cu ICC, conform studiului RITZ-4.(41). Un studiu subsecvențial, utilizând doze de 2-50% din dozele utilizate în RITZ-5, a demonstrat faptul că în doze de 1-25mg/h Tozasentan este eficient în reducerea nivelului de BNP și îmbunătățește performanțele hemodinamice, însă în doze sub 1mg/h produce scăderea diurezei și creșterea nivelului plasmatic de endotelina.(5). Studiul VERITAS a elucidat rolul Tezosentanului în tratamentul insuficienței cardiace.

Există date limitate referitoare la administrarea antagoniștilor receptorilor endotelinei în tratamentul ICC la grupa de vârstă pediatrică. Nici un antagonist al endotelinei nu a fost aprobat pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive, cu toate că Bosentan este utilizat în tratamentul hipertensiunii pulmonare.

Antagoniștii aldosteronului

Datele recente demonstrează nivele ridicate ale aldosteronului la pacienții cu insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială, chiar dacă la acești pacienți s-au administrat inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în doze crescute. Eplerenone reprezintă un antagonist selectiv al receptorilor aldosteronului, demonstrându-și efectele antialdosteronice asupra rinichilor, vaselor sanguine și asupra cordului. Studiile *in vivo* au demonstrat faptul că Eplerenona și Spironolactona au efecte similare, însă efectele endocrine secundare administrării de Eplerenona sunt mai reduse, posibil datorită afinității scăzute pentru progesteron și pentru receptorii androgeni.

Într-un studiu dublu orb, controlat placebo, în care au fost înrolați 6632 pacienți cu infarct miocardic complicat cu disfuncție de ventricul stâng și IC, EPHEBUS (Evaluation the Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients with Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction) în care s-a evaluat incidența mortalității și durata zilelor de spitalizare, s-a demonstrat că asocierea Eplerenonei reduce mortalitatea, incidența hiperkaliemiei fiind mai redusă comparativ cu administrarea de Spironolactona (30).

Eficiența administrării unei singure doze de Eplerenona la 18 pacienți cu vârstă cuprinsă între 2 ani și 16 ani a fost demonstrată într-un studiu clinic, această observație face din Eplerenona unul din drogurile de viitor în tratamentul ICC la copil.

Inhibitorii factorului de necroză tumorală

TNF-alfa, cunoscut și ca factor depresor miocardic reprezintă, o citokină proinflamatorie asociată cu disfuncția cardiacă la adulții cu ICC (19,42). Nivelele crescute ale TNF-alfa și a altor factori inflamatori miocardici au fost asociate cu ICC la copiii cu malformații cardiace congenitale(25). Efectele TNF-alfa sunt secundare în principal mecanismului de inhibare a eliberării de oxid nitric la nivel endothelial, astfel prin inhibarea TNFalfa vasoreactivitatea poate fi restabilită.

Două studii RECOVER (Research into Etanercept:Cytokine antagonism in Ventricular dysfunction trial) și RENAISSANCE (Randomized Embrel North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines) au examinat efectele Etanercept (Embril), un fragment solubil recombinat al receptorului TNF-alfa, demonstrându-se faptul că este bine tolerat, administrarea acestuia reduce simptomele și îmbunătățește funcția ventriculului stâng, de asemenea îmbunătățește vasoreactivitatea (8).

Infliximab, anticorp monoclonal anti TNF-alfa, care a fost de asemenea evaluat la pacienții cu ICC,

s-a constatat creșterea incidenței evoluției nefavorabile a IC și creșterea mortalității. Implicațiile acestui studiu sunt încă dezbătute, întrebările care se ridică sunt legate de doza de administrare și populația țintă ideală pentru acest tratament. Studiul ATTACH reprezintă un studiu randomizat, placebo-controlat prin care s-a evaluat eficiența Infliximab-ului administrat la 150 pacienți cu IC NYHA III sau IV. Nici unul dintre acești agenți nu sunt aprobați pentru tratamentul IC, cu toate acestea alți agenți farmacologici care manipulează TNF-alfa își pot dovedi eficiența în viitor în tratamentul IC.

Inhibitorii vasopectidazelor

Scăderea degradării vasodilatatoarelor endogene în IC reprezintă o altă țintă terapeutică prin utilizarea inhibitorilor vasopectidazelor, care inhibă atât inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei cât și endopeptidazele neutre. Aceste droguri cresc fluxul sanguin renal și excreția de sodiu în IC și reduc presiunea sistolică și rezistența vasculară renală. Două studii au comparat inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei cu inhibitorii endopeptidazelor, respectiv Omapatrilat. În studiul IMPRESS (Inhibition of Metaloprotease by Omapatrilat in the Randomized Exercise and Symptoms Study of Heart Failure), s-a constatat că administrarea de Omapatrilat îmbunătățește toleranța la efortul fizic, reduce mortalitatea și durata zilelor de spitalizare comparativ cu Lisinopril (32). Cu toate acestea studiul OVERTURE (Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) nu a pus în evidență diferențe între grupul de pacienți tratat cu Omapatrilat comparativ cu cel tratat cu Enalapril în ceea ce privește mortalitatea și durata zilelor de spitalizare (26). Eficiența inhibitorilor endopeptidazelor în IC nu este clară. Cu toate că mecanismul neurohormonal implicat în producerea IC este elucidat, în prezent rolul terapeutic al inhibitorilor endopeptidazelor nu este bine definit.

Antagoniștii receptorilor vasopresinei

În cazul pacienților cu IC, debitul cardiac scăzut determină activarea baroreceptorilor de la nivelul sinusului coronar și creșterea nivelului plasmatic de arginina-vasopresină. Vasopresina activează receptorii V1 de la nivelul fibrelor musculare netede vasculare producând vasoconstricție, în timp ce activarea receptorilor V2 mediază retenția hidrică prin creșterea reabsorbției apei la nivelul tubulilor colectori. Antagoniștii vasopresinei reprezintă cei mai noi agenți farmacologici capabili să combată aceste efecte adverse prin blocarea

receptorilor V1 și V2. Efecte benefice ale antagoniștilor vasopresinei au fost demonstrate experimental pe animale de laborator cu ICC, doar câteva studii de mică amploare efectuate pe oameni au raportat efecte similare.

Într-un studiu pe 142 pacienți cu IC clasa NYHA III și IV administrarea de Conivaptan, antagonist dual al receptorilor vasopresinei V1 și V2, a demonstrat creșterea semnificativă a diurezei și reducerea presiunii în atrul drept. Deși rezultatele acestui mic studiu sunt încurajatoare, stabilirea pe termen lung a efectelor Conivaptan-ului asupra pacienților cu IC trebuie evaluate prin extinderea studiilor. Cercetările viitoare vor stabili locul acestor agenți în arsenalul de medicamente folosite în tratamentul insuficienței cardiace. Studiile referitoare la grupa de vârstă pediatrică vor urma (43,44).

Este doar o problemă de timp până ca noii agenți farmacologici care au fost descriși să fie utilizați și în tratamentul insuficienței cardiace la copil. Rezultatele optime obținute prin studiile efectuate pe populația adultă constituie precursorul investigării acestor droguri la grupa de vârstă pediatrică.

Bibliografie:

1. Brady, S., Moffett, A., Anthony, C., Chang. 2006, Future Pharmacologic Agents for Treatment of Heart Failure in Children, *Pediatr Cardiol*, 27: 533-551.
2. Burns, L.A., Chrisant, M.K., Lamour, J.M., et al. 2001, Carvedilol as therapy in pediatric heart failure, *J Pediatr*, 138: 505-511.
3. Cohn, J.N. 2001, A randomized trial of the angiotensinogen-receptor blocker valsartan in chronic heart failure, *N Engl J Med*, 345: 1667-1675.
4. Communal, C., Singh K., Pimentel, D.R., Colucci, W.S. 1998, Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*, 98: 1329-1334.
5. Cotter, G., Kaluski, E., Stangl, K., et al. 2004, The hemodynamic and neurohormonal effects of low doses of tezosentan in patients with acute heart failure, *Eur J Heart Fail*, 6: 601-609.
6. Elhaway, A.M., Pang, C.C. 1994, Alpha 1b-adrenoreceptors mediate renal tubular sodium and water reabsorption in the rat. *Br J Pharmacol*, 111: 819-824.
7. Feingold, A.M., McTiennan, C. 2004, Use of nesiritide in pediatric patients with

- congestive heart failure, *J Heart Lung Transplant*, 23: 1455-1459.
8. Fichtischerer, S., Rossing, L., Breuer, S., et al. 2001, Tumor necrosis factor antagonism with Etenarcept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure, *Circulation*, 104: 3023-3025.
 9. Flather, M.D., Shibata, M.C., Coats, A.J., et al. 2005, SENIORS Investigations. randomized trial to determine the effect of nebulolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS), *Eur Heart J*, 26: 215-252.
 10. Follath, F. et al. 2002, Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure: a randomised double-blind trial, *Lancet*, 360: 196-202.
 11. Gachara, N., Prabhakaram, S., Srinivas, S., Farzana, F. 2001, Efficacy and Safety of Carvedilol in infants with Dilated Cardiomyopathy: A Preliminary Report Indinan, *Heart J*, 53: 74-78.
 12. Gilbert, E.M., Sandoval, A., Larrabee, P., Renlund, D.G., O'Connell, J.B., Bristow, M.R. 1993, Lisinopril lowers cardiac adrenergic drive and increase beta-receptor density in the failing human heart, *Circulation*, 88: 472-480.
 13. Graban, H.J., Bunga, G.M., Ignarro, L.J. 2004, Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebulolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation, *J Cardiovasc Pharmacol*, 439: 638-644.
 14. Haikala, H., Linden, I.B. 1995, Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 26 (Suppl 1): S10- S19.
 15. Itoh, H., Pratt, R.E., Dzau, V.J. 1990, Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells, *J Clin Invest*, 86: 1690-1697.
 16. Jefferies, J.L., Denfield, S.W., Price, J.F., et al. A prospective Evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure, *Pediatric Cardiol*, 27: (4) 402-407.
 17. Koller, K.J., Goeddle, D.V. 1992, Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors, *Circulation*, 86: 1081-1088.
 18. Law, Y.M., Keller, B.B., Feingold, B.M., Boyd, G.J. 2005, Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease, *Am J Cardiol*, 95: 474-478.
 19. Levine, B., Kalman, H., Mayer, I., et al. 1900, Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure, *N Eng J Med*, 323: 236-241.
 20. Lewis, A.B., Charbot, M. 1993, The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy, *Pediatr Cardiol*, 14: 9-12.
 21. Luscher, T.F., Enselin, F., Pacher, R., et al. 2002, Hemodynamic and neurohormonal effects of selective endothelin A ETA receptor blockade in chronic heart failure, *Circulation*, 106: 2666-2672.
 22. Mahle, W.T., Caudralo, A.R., Kinshorn, P.M., Kanter, K.R., Simic, J.M. 2005, Nesiritide in infants and children with congestive heart failure, *Pediatr Crit Care med*, 6: 543-546.
 23. McKelvin, R.S., et al. 1999, Comparison of candesantan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigations, *Circulation*, 100: 1056-1064.
 24. Mir, T.S., Marohn, S., Laer, S. et al. 2002, Plasma concentrations of N-terminal pro-bain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congenital heart failure, *Pediatrics*, 110: e76.
 25. Mou, S., Haudek, S., Lequier, L., et al. 2002, Myocardial inflammatory activation in children with congenital heart disease, *Crit Care Med*, 30: 827-832.
 26. Packer, M., et al. 2002, Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomised Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE), *Circulation*, 106: 920-926.
 27. Philipp, S., Monti, J., Pagel, I., et al. 2002, Treatment with darusertan over 21 days improve cGMP generation in

- patients with chronic heart failure, *Clin Sci*, 103:2495-2535.
28. Pitt, B., et al. 1997, Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure, *Lancet*, 349: 747-752.
 29. Pitt, B., et al. 2000, Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the losartan heart failure survival study ELITE II, *Lancet*, 355: 1582-1587.
 30. Pitt, B., Reichek, N., Metscher, B., et al. 2002, Efficacy and safety of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in patients with left ventricular hypertrophy, *Am J Hypertens*, 15 (part 2): 23A.
 31. Rosenthal, D., MD, Chrisant, M.R., MD, Edens, E., MD, Canter, C., MD, et al., dec.2004, International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children, *Heart and Lung Transplantation*, vol.23, pg:1313-1333.
 32. Rouleau, J.L., et al. 2000, Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and mortality in patients with heart failure: IMPRESS randomized trial, *Lancet*, 356: 615-620.
 33. Rusconi, P., Gomez-Marin, O., Rossique-Gonzalez, M., et al. 2003, Carvedilol in children with cardiomyopathy, *J Heart Transplant*, in press.
 34. Shaddy, R.E., Tandi, L.Y., Gidding, S.S., et al. 1999, Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children (a multi-institutional experience), *J Heart Lung Transplant*, 18: 269-274.
 35. Shaddy, R.E., Curtin, E.L., Sower, B., Tani, L.Y., et al. The pediatric Randomized Carvedilol Trial in Children with Heart failure: rationale AND DESIGN, *Am Heart J*: 144 (3): 383-9.
 36. Shaddy, R.E., Curtin, E.L., Sower, B., Tani, L.Y., et al. The pediatric Randomized Carvedilol Trial in Children with Heart failure: rationale and Design, *Am Heart J*, 144 (3): 383-9.
 37. Simsic, J.M., Reedy, V.S., Kanter, K.R., et al. 2004, Use of nesiritide in infants following cardiac surgery, *Pediatr Cardiol*, 25 (6): 668-670.
 38. Smith, K.M., Macmillan, J.B., McGrath, J.C. 1997, Investigation of alpha 1-adrenoreceptor subtypes mediating vasoconstriction in rabbit cutaneous resistance arteries. *Br J Pharmacol*, 122: 825-832.
 39. Sudoh, T., Kangawa, K., Matsumoto, M. 2003, Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect, *Pediatr Int*, 45: 249-254.
 40. Tassani, P., Schad, H., Heimisch, W., et al. 2002, Effect of the calcium sensitizer levosimendan on the performance of ischemic myocardium in anesthetized pigs, *Cardiovasc Drugs Ther*, 16: 435-441.
 41. Torre, A. 2002, A pilot safety trial of prolonged infusion of the dual endothelin receptor antagonist tezosentan in patients with advanced heart failure, *Chest* 120: 460-466.
 42. Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C., et al. 1996, Proinflammatory cytokine levels in depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of ventricular dysfunction (SOLVD), *J Am Coll Card*, 27: 1201-1206.
 43. Tsukada, J., Tahara, A., Tomura, Y., et al. 2002, Pharmacological characterization of YM471, a novel potent vasopressin V (1A) and V(2) receptor antagonist, *Eur Pharmacol*, 446: 129-138.
 44. Udelson, J.E., Smith, W.B., Hendrix, G.H., et al. 2001, Acute hemodynamic effects of canivaptan a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure, *Circulation*, 104: 2417-2423.
 45. Yue, T.L., Cheng, H.Y., Lysko, P.G., et al. 1992, Cvasodilator and beta adrenoreceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger, *J Pharmacol Exp Ther*, 263: 92 - 98.