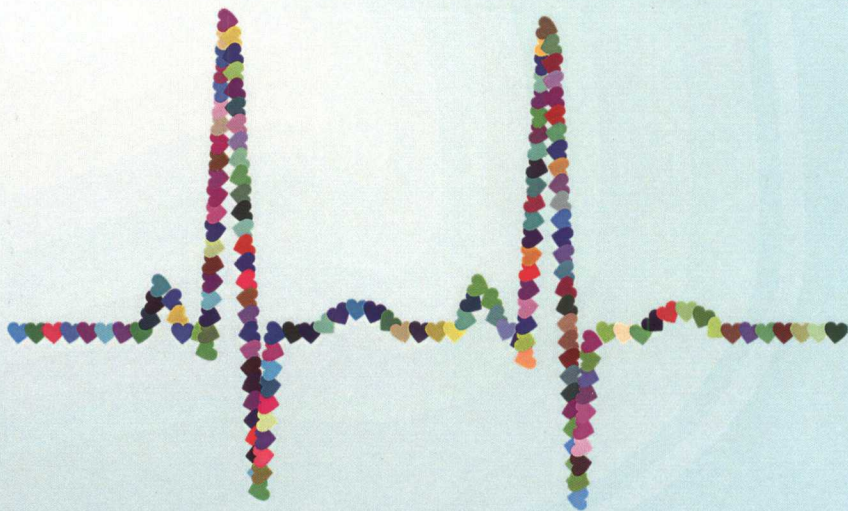


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII  
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Adela Stamati

# BETA-BLOCANTELE ÎN CARDIOLOGIA PEDIATRICĂ



Chișinău, 2019

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

**Adela Stamati**

## **Beta-blocantele în cardiologia pediatrică**

754401

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”  
*Biblioteca Științifică Medicală*

SL2

**Chișinău**  
**Centrul Editorial-Poligrafic Medicina**  
**2019**

CZU: 616.12-053.2

S 75

Monografia a fost discutată și recomandată pentru publicare în ședința Senatului  
Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
(proces verbal nr. 9/16 din 21.12.2017)

**Autor:** *Adela Stamati* – dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Pediatrie

**Recenzenți:**

*Mihu Ion* – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

*Carauș Alexandru* – dr. hab. șt. med., prof.- cercetător, IMSP Institutul de Cardiologie

Monografia este destinată medicilor pediatri, cardiologilor pediatri, pediatriilor departamentelor de urgență, cardiologilor, medicilor de familie și medicilor rezidenți

**Redactor:** *Silvia Donici*

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII**

**Stamati, Adela.**

Beta-blocantele în cardiologia pediatrică / Adela Stamati, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: Medicina, 2019. – 131 p.

Bibliogr.: p. 115-117 (44 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-82-138-4.

616.12-053.2

S 75

ISBN 978-9975-82-138-4

© CEP *Medicina*, 2019

© A. Stamati, 2019

## CUPRINS

<b>Cuvânt introductiv</b> .....	4
<b>Abrevieri</b> .....	5
<b>Capitolul 1. Scurt istoric</b> .....	9
<b>Capitolul 2. Proprietățile farmacologice ale beta-blocantelor</b> .....	12
2.1 Mecanisme de acțiune și farmacocinetică.....	12
2.2 Principii de clasificare și impactul clinic.....	20
2.3 Indicații și contraindicații.....	22
2.4 Reacții adverse.....	24
<b>Capitolul 3. Beta-blocantele și bolile cardiovasculare – repere conceptuale actuale</b> .....	31
<b>Capitolul 4. Utilizarea beta-blocantelor în cardiologia pediatrică</b> .....	42
<b>Generalități</b> .....	42
4.2. Caracteristica $\beta$ -blocantelor frecvent utilizate la copii.....	45
4.3 Aritmii.....	62
4.4 Hipertensiunea arterială.....	75
4.5 Insuficiența cardiacă.....	79
4.6 Malformații cardiace congenitale.....	90
4.7 Sarcina și alăptarea.....	92
<b>Capitolul 5. Impactul beta-blocantelor în tratamentul cardiomiopatiei dilatative la copii</b> .....	102
<b>Concluzii generale</b> .....	118
<b>Recomandări</b> .....	119
<b>Ghid practic al terapiei cu beta-blocante în ICC</b> .....	121
<b>Anexe</b> .....	122

## CUVÂNT INTRODUCȚIV

Antagoniștii beta-adrenoreceptorilor, denumiți curent beta-blocante ( $\beta$ -blocante), sunt una dintre cele mai controversate clase de medicamente din arsenalul impunător al remediilor farmacologice utilizate în cardiologie. Prima mențiune despre efectele benefice ale  $\beta$ -blocantelor asupra cordului aparține scoțianului Sir James W. Black, care pentru sinteza, în 1988, a Propranololului și Cimetidinei, a devenit laureat al Premiului Nobel.

Actualmente  $\beta$ -blocantele, deși sunt incluse în grupa substanțelor antiaritmice (clasa a II-a), se folosesc comparativ rar în redresarea aritmiilor, fiind recomandate, în baza efectelor farmacologice dovedite, în tratarea altor afecțiuni cardiovasculară ale adultului precum: cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, cardiomiopatiile, sindromul de insuficiență cardiacă, disfuncțiile miocardice. Efectele asociate ale  $\beta$ -blocantelor argumentează includerea lor în managementul pacienților cu diverse patologii neurologice, psihiatrice, leziuni posttraumatice, vasculare etc. Propranololul rămâne actual în prescripțiile medicale, dar cel mai utilizat  $\beta$ -blocant în practica medicală generală este Metoprololul.

Principiile terapeutice generale de administrare a  $\beta$ -blocantelor sunt bazate pe respectarea schemelor de titrare treptată a dozelor (*"low and slow"*). Pe lângă beneficiile evidente, această clasă de medicamente prezintă și efecte adverse importante, pacienții necesitând o monitorizare personalizată.

Particularitățile organismului în creștere, contraindicațiile și efectele adverse dovedite în studiile randomizate la adulți, explică indicațiile restricționate ale  $\beta$ -blocantelor în pediatrie. Încercările de extrapolare a experienței cardiologiei adultului în pediatrie nu au dat rezultate similare. Totuși, interesul față de  $\beta$ -blocante în managementul copiilor cu diverse boli cardiovasculare a crescut simțitor în ultimele decenii. Controversele studiilor pediatrice și lipsa dovezilor necesare explică utilizarea încă limitată a acestora în cardiologia pediatrică. Elaborarea indicațiilor și schemelor terapeutice ajustate rămâne o problemă nesoluționată, motiv pentru care studiile pediatrice cu acest generic sunt binevenite și actuale.

În contextul celor menționate am considerat oportună elaborarea acestei monografii, care cuprinde cunoștințele actuale asupra rolului  $\beta$ -blocantelor în cardiologia pediatrică și experiențele de utilizare a acestora în diverse afecțiuni cardiovasculare. Sper că lucrarea va fi utilă atât pediatrilor, cât și medicilor rezidenți, medicilor de familie, cardiologilor, medicilor unităților de urgență și terapie intensivă, întrucât conține recomandările actualizate cu referire la indicațiile  $\beta$ -blocantelor în acordarea asistenței medicale copiilor cu diverse patologii cardiovasculare.

## ABREVIERI

ACC	– Colegiul American de Cardiologie ( <i>American College of Cardiology</i> )
AHA	– Asociația Americană a Inimii ( <i>American Heart Association</i> )
AR	– adrenoreceptori
ASI	– activitatea simpatomimetică intrinsecă
AV	– atrioventricular
BAV	– bloc atrio-ventricular
β-blocante	– beta-blocante
BCV	– boli cardiovasculare
BD	– biodisponibilitate
BNP	– peptidul natriuretic tip B ( <i>brain natriuretic peptide</i> )
BPCO	– boală pulmonară cronică obstructivă
Ca	– calciu
CAVD	– cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept
CF	– clasa funcțională
CMD	– cardiomiopatie dilatativă
CMH	– cardiomiopatie hipertrofică
CMP	– cardiomiopatie
DTDVS	– diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTSVS	– diametrul telesistolic al ventriculului stâng
DVS	– disfuncția ventriculului stâng
EcoCg	– ecocardiografie
ECG	– electrocardiografie
ex	– de exemplu
SEC	– Societatea Europeană de Cardiologie
FC	– frecvența cardiacă
FE	– fracție de ejecție a ventriculului stâng
FA	– flutter atrial
FDA	– Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al SUA ( <i>US Food and Drug Administration, FDA</i> )
FEr	– fracția de ejecție redusă
FiA	– fibrilație atrială
FV	– flutter ventricular
FiV	– fibrilație ventriculară
FS	– fracție de scurtare a ventriculului stâng i
IC	– insuficiență cardiacă
IECA	– inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei
IÎ	– interval de încredere, de confidență
IM și C	– Institutul Mamei și Copilului
IPM	– indicele de performanță a miocardului
IVM	– insuficiență a valvei mitrale
i.v.	– intravenos

HTA	– hipertensiune arterială
hTA	– hipotensiune arterială
K	– potasiu
MBE	– medicina bazată pe evidențe
MCC	– malformație cardiacă congenitală
MSC	– moarte subită cardiacă
Na	– sodiu
NAV	– nodul atrio-ventricular
NE	– norepinefrină
NYHA	– Asociația Inimii din New York ( <i>New York heart Association</i> )
p.o.	– peroral
SPA	– presiune sistolică în artera pulmonară
ptc	– pacienți
SC	– suprafață corporală
SIV	– septul interventricular
SQTL	– sindromul QT lung
SNC	– sistemul nervos central
SNS	– sistemul nervos simpatic
SRAA	– sistemul renin-aldosteron-angiotensină
TA	– tensiune arterială
TAD	– tensiune arterială diastolică
TAS	– tensiune arterială sistolică
TAE	– tahicardie atrială ectopică
TAVNR	– tahicardie atrioventriculară nodală prin reintrare
TAVR	– tahicardie atrioventriculară prin reintrare
TEVS	– tractul de ejecție a ventriculului stâng
T <sub>1/2</sub>	– timpul de înjumătățire
TIAR	– tahicardie intratrială prin reintrare
TJE	– tahicardie joncțională ectopică
T max	– timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime
TPSV	– tahicardie paroxistică supraventriculară
TSV	– tahicardie supraventriculară
TV	– tahicardie ventriculară
TVPC	– tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică
VS	– ventriculul stâng
vs.	– versus
WPW	– sindromul Wolff-Parkinson-White

*Dedic această carte părinților mei, soțului și copiilor  
cărora le datorez ceea ce sunt*



**Motto:**

*All substances are poisons;*

*There is none which is not a poison.*

*The right dose differentiates a poison from a remedy.*

**Paracelsus (1493–1541)**

**Motto**  
„Actualitatea presupune să fii contemporan  
cu trecutul și cu viitorul”  
**La Fontaine**

## CAPITOLUL 1

### Scurt istoric

Realizările medicinei moderne sunt datorate, în mare parte, descoperirilor din domeniul cardiologiei. Cercetările inițiale în acest domeniu au fost motivate, în mod special, de necesitatea combaterii bolilor cardiovasculare, ultimele constituind cauza principală de deces la nivel global.

În șirul preparatelor folosite în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare se înscriu și  $\beta$ -blocantele. Aceste preparate au parcurs o perioadă controversată și anevoioasă de la elaborări teoretice până la aplicare clinică (*figura 1, Anexe*). La baza sintetizării  $\beta$ -blocanților a stat ipoteza existenței substanței/substanțelor cu proprietăți de recepționare a semnalelor terminațiilor nervoase de la suprafața țesutului muscular scheletic. La scurt timp după publicarea acesteia de către fiziologul britanic Langley J.N., considerat fondator al *Teoriei receptorului* (în 1906), conaționalul său, Sir Henry H. Dale, a confirmat-o experimental și a publicat lucrarea fundamentală *Fiziologia neurotransmisiei* pentru care a devenit laureat al Premiului Nobel (în 1936).

Cercetările fundamentale în fiziologia umană de la începutul sec. XX au completat foarte reușit lucrările savanților farmacologi. În 1948, farmacistul american Raymond Perry Ahlquist a elaborat pentru prima dată ipoteza existenței în organism a două tipuri de adrenoreceptori ( $\alpha$  și  $\beta$ ) cu funcții distincte. Această ipoteză a servit ca suport metodologic în elaborarea medicamentelor cu efecte de blocare selectivă a efectelor adrenergice. Din aceste considerente, spre deosebire de diuretice sau Clonidină, antagoniștii  $\beta$ -adrenergici sunt un model de "medicamente planificate rațional". Acest raționament nu a fost atribuit însă și primei substanțe sintetizate cu un atare efect, denumită *dicloroisoproterenol* (DCI), descrisă în 1958 de Eli Lilly. Din cauza efectelor adiționale de activare simpatomimetică intrinsecă marcată DCI nu a fost acceptat pentru testarea clinică. Primul  $\beta$ -blocant cu efecte benefice dovedite scontate a fost *Pronetalolul*. Dar și acest  $\beta$ -blocant s-a compromis ca urmare a efectelor cancerigene adiționale importante, manifestate în studiile experimentale pe animale.

Scopul sintetizării produselor noi cu acțiune de blocare a adrenoreceptorilor a fost un preparat „ideal”, cu beneficii certe, administrare facilitată și efecte secundare

neglijabile. Un rol deosebit în realizarea acestui scop au avut cercetările farmacologului britanic James Whyte Black (*figura 2, Anexe*) care a sintetizat și testat *Propranololul*. (Inderal®) - primul  $\beta$ -blocant acceptat pentru testarea clinică în anii 60 ai sec. XX. Propranololul a revoluționat conduita pacienților cu angor pectoral și hipertensiune arterială (HTA). Această descoperire este considerată drept cea mai importantă contribuție în medicina sec. XX, iar J. W. Black inventatorul  $\beta$ -blocanților (în 1962). Pentru descoperirea efectelor benefice ale Propranololului, J. W. Black și colegii (Gertrude Elion și G. Hitchings) au fost distinși cu Premiul Nobel, în 1988.

Concomitent cu cercetările britanice, la începutul anilor '60, în Germania, în laboratoarele companiei *Boehringer Ingelheim* (Germania), a fost sintetizată substanța *Lg32* (inventator - Dr. G. Ludwig). Acest compus chimic în experimente bloca efectele de cardiostimulare ale epinefrinei și noradrenalinei, asemenea Propranololului. Din motive necunoscute, cercetările cu substanța dată nu au fost continuate.

Interesul pentru remediile  $\beta$ -blocante nu diminuează, multe dintre pozițiile formulate anterior fiind revizuite și verificate. Personalități notorii ale cardiologiei moderne au dedicat capitole importante în lucrările lor beneficiilor  $\beta$ -blocanților în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare. Profesorul Finn Waagstein și colab., de exemplu, au revoluționat tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă. În 1975 au fost publicate rezultatele unui studiu pe 7 pacienți cu cardiomiopatie dilatativă congestivă avansată, care au urmat un tratament combinat cu asocierea unui  $\beta$ -blocant (*Practolol* sau *Alprenolol*). În pofida doctrinei preexistente cu referire la proprietățile inotrop negative ale  $\beta$ -blocanților, au fost aduse dovezi clinice ale efectelor benefice la această categorie de pacienți. Distinsul cardiolog american Eugene Braunwald, autorul „Cărții cărților” de Cardiologie [*Braunwald's Heart Disease*], a publicat o serie de lucrări, care au suplinit dovezile în favoarea beneficiilor remediilor  $\beta$ -blocante. Packer și colab., au demonstrat rolul *Carvedilolului* în scăderea mortalității printre pacienții cardiaci. Rezultate similare au fost obținute și pentru *Bisoprolol* și *Metoprolol*.

Studiile randomizate largi au confirmat efectele benefice ale  $\beta$ -blocanților în diverse afecțiuni cardiovasculare, inclusiv pentru formule noi, dotate cu proprietăți adiționale celor cunoscute anterior. În pofida avantajelor dovedite, persistă rezerve în administrarea  $\beta$ -blocanților, subutilizate nejustificat. Dezbaterile privind efectele  $\beta$ -blocanților și locul lor în cardiologie nu și-au pierdut din actualitate. Constatarea este viabilă și pentru cardiologia pediatrică, unde experiența de utilizare a  $\beta$ -blocanților este destul de modestă.

Farmacologia clinică nu cunoaște altă clasă de medicamente cu un istoric atât de controversat și anevoios precum agoniștii blocanților adrenoreceptorilor: de la remedii considerate nocive la indicații largi în recomandările ghidurilor actualizate în diverse afecțiuni cardiovasculare. Beta-blocanțele pot fi numite doctorii vechi, dar cu perspective istorice inedite.

## Bibliografie:

1. Black JW, Duncan WAM, Shanks RG. Comparison of some properties of prothanol and propranolol. *Br J Pharmacol*, 1965;25:577-591.
2. Epstein SE, Braunwald E. The effect of beta adrenergic blockade on patterns of urinary sodium excretion: studies in normal subjects and in patients with heart disease. *Ann Intern Med*, 1966; 65:20-27.
3. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The task Force on Beta-Blockers of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1341-1362.
4. Fowler MB. Beta-blockers in heart failure. Do they improve the quality as well as the quantity of life? *Eur Heart J*, 1998;19(suppl P):P17-25.
5. Heath A. Beta-adrenoreceptor blocker toxicity:clinical features and therapy. *Am J Emerg Med*, 1984;2:518-525.
6. <http://www.britannica.com/biography/James-Black;>
7. <http://www.kcl.ac.uk/aboutkings/history/famouspeople/sirjamesblack.aspx>
8. Ibáñez B, Raposeiras-Roubin S, García-Ruiz JM. The Swing of  $\beta$ -Blockers Time for a System Reboot. *JACC*, 2017;69(22): 2722-2724.
9. Packer M. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 1996;334:1349-1355.
10. Schlossmacher MG. The life of Eugene Braunwald: a remarkable journey that began in Vienna. *Wien Klin Wochenschr*, 1998;110:27-34.
11. Scholz H. Some historical aspects of the development of cardiovascular drugs. *Z Kardiol*, 2002; 91, Suppl 4: IV/34–IV/42.
12. Stapleton MP. Sir James Black and Propranolol. *Tex Heart Inst J*, 1997; 24:336-342.
13. Waagstein F, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *BHJ*, 1975; 37:S1022-1035.
14. Wenger NK, Greenbaum LM. From adrenoceptor mechanisms to clinical therapeutics: Raymond Ahlquist, PhD, 1914–1983. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3(2): 419-421.

## Proprietățile farmacologice ale beta-blocantelor

### 2.1. Mecanismul de acțiune și farmacocinetica

Studiile fundamentale de farmacologie au permis explicarea legăturii dintre substanță și efect. Astfel, substanța, pentru a produce anumite efecte asupra unui sistem biologic, trebuie să posede cel puțin două proprietăți: *afinitate* (capacitatea substanței de a se cupla cu anumiți receptori) și *activitate intrinsecă* (capacitatea substanței de a activa receptorii). Numai în aceste condiții se va produce efectul scontat. Toate substanțele care au afinitate și activitate intrinsecă se numesc *substanțe agoniste*.

Lefkowitz R J și colab., la mijlocul anilor '80 ai sec. XX, au reușit să cloneze gena pentru un tip de receptor  $\beta$ -adrenergic și au descris structura și funcțiile adrenalinei (epinefrină) și noradrenalinei (norepinefrină). Această descoperire a permis argumentarea ipotezei că structura moleculară și mecanismele de acțiune ale  $\beta$ -receptorilor sunt foarte asemănătoare.

Proprietățile farmacologice ale  $\beta$ -blocantelor se rezumă la antagonizarea efectelor  $\beta$ -adrenoreceptorilor ( $\beta$ -AR) realizate prin anularea sau blocarea activității catecolaminelor (*adrenalina* și *noradrenalina*). Noradrenalina (norepinefrina, NE) este stocată în *granulele de stocare* (vezicule), localizate la nivelul terminațiilor nervoase ale sistemului nervos simpatic (SNS). Eliberarea NE în circulație este corelată cu puterea impulsului exercitat. Concomitent cu eliberarea serică, o anumită cantitate de NE este preluată repetat de terminațiile nervoase, proces repetitiv, până la următoarea serie de stimulare a SNS. AR, ca structuri specifice, sunt localizați în diferite organe și sisteme ale organismului. Agoniștii produc blocarea selectivă a anumitor  $\beta$ -AR, în funcție de localizarea lor anatomică. În așa fel, stimularea SNS și interacțiunea cu receptorii  $\beta$ -adrenergici postsinaptici la nivelul cordului, de exemplu, produce efecte inotrop și cronotrop pozitive. Stimularea concomitentă a  $\alpha$ -receptorilor la nivelul arterelor cauzează vasoconstricție și creșterea presiunii arteriale.

Se cunosc două tipuri de receptori adrenergici, alfa ( $\alpha$ ) și beta ( $\beta$ ), localizați în celulele efectoare ale diferitor organe și cu efecte diferite. La rândul lor, atât  $\alpha$ -, cât și  $\beta$ -receptorii se divizează în câteva subtipuri. Studiile farmacogenetice au delimitat 3 subtipuri de receptori  $\beta$ -adrenergici, cu un impact clinic relativ cunoscut:  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - și  $\beta_3$ -.  $\beta$ -blocantele blochează selectiv  $\beta$ -AR, producând antagonismul competitiv și reversibil al efectelor de stimulare al receptorilor, dislocați în diferite organe și sisteme ale organismului uman (*tabelul 2.1.1*).

**Tabelul 2.1.1 Efectele mediate de receptorii  $\beta$ -adrenergici**  
*(ESC Expert Consensus document, 2004)*

Țesut	Receptor	Efecte
<b>Cordul</b>		
Nodul SA	$\beta_1, \beta_2$	Crește frecvența contracțiilor cardiace
Nodul AV	$\beta_1, \beta_2$	Crește viteza de conducere
Atrii	$\beta_1, \beta_2$	Crește contractilitatea
Ventricule	$\beta_1, \beta_2$	Crește contractilitatea, viteza de conducere și automatismul centrului idioventricular
<b>Artere</b>	$\beta_2$	Vasodilatare
<b>Vene</b>	$\beta_2$	Vasodilatare
<b>Mușchi scheletici</b>	$\beta_2$	Vasodilatare, crește contractilitatea, glicogenoliza, consumul de $K^+$
<b>Ficat</b>	$\beta_2$	Glicogenoliză și gluconeogeneză
<b>Pancreas (celulele <math>\beta</math>)</b>	$\beta_2$	Secreție de insulină și glucagon
<b>Țesut adipos</b>	$\beta_1$	Lipoliză
<b>Bronhii</b>	$\beta_2$	Bronhodilatare
<b>Rinichi</b>	$\beta_1$	Secreție de renină
<b>Vezi ca biliară și ducturi biliare</b>	$\beta_2$	Relaxare
<b>Vezi ca urinară</b>	$\beta_2$	Relaxare
<b>Uter</b>	$\beta_2$	Relaxare
<b>Sistemul gastrointestinal</b>	$\beta_2$	Relaxare
<b>Terminații nervoase</b>	$\beta_1, \beta_2$	Relaxare
<b>Paratiroida</b>	$\beta_2$	Activează secreția de noradrenalină
<b>Tiroidă</b>	$\beta_1, \beta_2$	Secreția de parathormon
	$\beta_2$	Transformarea $T4 \rightarrow T3$

*Notă: SA-sinoatrial; AV-atrioventricular;  $K^+$  ioni de potasiu*

La nivelul sistemului cardiovascular sunt bine cunoscute ponderea și repartizarea AR  $\beta_1$  și  $\beta_2$ . Astfel, în cordul uman coexistă adrenoreceptori  $\beta_1$  și  $\beta_2$ , cu predominarea de  $\beta_1$ -adrenoreceptori. Numeric, raportul  $\beta_1 / \beta_2$  este de 70 %:30 % în miocardul atrilor și 80 %:20 % în miocardul ventriculelor. Este o constatare importantă pentru explicarea efectelor terapeutice ale  $\beta$ -blocantelor cunoscute și pentru elaborarea noilor formule de  $\beta$ -blocante. Efectele  $\beta$ -blocantelor depind nu numai de predominarea numerică propriu-zisă a subtipurii respective, ci și de polimorfismul genic al AR, care poate influența esențial răspunsul terapeutic diferit al fiecărui reprezentant în parte.

Clasa numeroasă de  $\beta$ -blocante este heterogenă după proprietățile farmacocinetice (absorbția, distribuția, metabolizarea, căile și modalitatea de eliminare) și farmacodinamice (mecanismele de acțiune, efectele la nivel de organe și sisteme ale organismului). Spre deosebire de proprietățile farmacodinamice, mecanismele de acțiune (proprietățile farmacocinetice) ale  $\beta$ -blocantelor sunt foarte diverse.

Cunoștințele actuale la acest capitol, în conformitate cu principiile medicinei bazate pe evidențe (MBE), nu sunt încă complete. Studiile specializate sunt în căutarea răspunsurilor teoretice și clinice. Unii autori, analizând istoricul controversat al aplicării clinice a  $\beta$ -blocantelor, le-au definit ca medicamente „*care continuă să ne surprindă permanent*”.

Efectele terapeutice și farmacodinamice ale  $\beta$ -blocantelor sunt similare la pacienții cu BCV: blochează receptorii  $\beta_1$  sau  $\beta_2$  (AR) și stimulează adenilciclaza (AC), ceea ce duce la creșterea intracelulară a adenozinei monofosfat ciclice (AMPC). Creșterea AMPC activează, la rândul său, proteinkinaza A (PKA) care, prin fosforilarea fosfolambanului (PHLMBN) și cu implicarea ionilor de calciu, duce la creșterea contractilității miocardice. Acest efect farmacologic este mediat de proteina G înzestrată fie cu activitate de stimulare (Gs), fie de inhibiție (Gi). Receptorii  $\beta_1$  se cuplează predominant cu Gs, în timp ce receptorii  $\beta_2$  - cu Gs și Gi (figura 2.1).

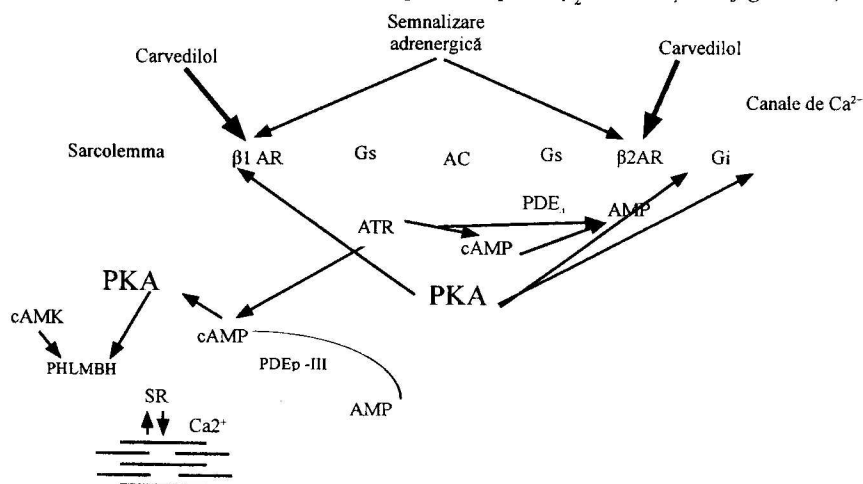


Figura 2.1.1. Efectele  $\beta$ -blocantului Carvedilol în procesul transiterii semnalului  $\beta$ -adrenergic (Greenway S C, Benson L N, 2006)

Utilizarea  $\beta$ -blocantelor a debutat cu efectele benefice obținute la pacienții cu angor pectoral, aritmii, HTA, ulterior în sindromul de IC congestivă. Explicațiile au fost căutate în mecanismele fiziopatologice ale acestor afecțiuni. Primele generații de  $\beta$ -blocante au demonstrat *efecte antiischemice*, secundare prevenirii toxicității catecolaminelor, și *efecte antiaritmice*, manifestate prin mecanisme indirecte.

S-a constatat că  $\beta$ -blocantele au și *efecte electrofiziologice* exercitate nu numai

prin mecanismul efectului de clasă, dar și prin efectul stabilizator de membrană (caracteristică pentru Clasa I de medicamente antiaritmice după Vaughan-Williams). În doze relativ mari,  $\beta$ -blocantele au acțiune de deprimare a fazei a 4 a potențialului de acțiune în celulele de tip P (*pacemaker*). Clinic această acțiune se va manifesta prin diminuarea automatismului normal al nodului sinusal sau inhibarea automatismului focarului ectopic (efect benefic în aritmiile ectopice). Un alt efect electrofiziologic suplimentar al  $\beta$ -blocantelor este *blocarea curentului lent de Ca* stimulat adrenergic. Impactul clinic al acestui efect va fi declanșarea bradicardiei, mai accentuată în situațiile patologice de dependență simpatico-mimetică sau în disfuncția nodului sinusal. La nivelul nodului atrioventricular (NAV),  $\beta$ -blocantele au proprietatea de a *prelungi timpul de conducere și perioada refractară efectivă*, cu creșterea neînsemnată a potențialului de acțiune. Acest efect se poate înregistra pe electrocardiograma (ECG) standard prin alungirea intervalului PR.

O particularitate comună tuturor  $\beta$ -blocantelor este că nici în doze mari nu influențează conducerea impulsului și refractarității în sistemul His-Purkinje (miocardul ventricular), de aceea nu se înregistrează modificări ale duratei complexului QRS la ECG standard. Concomitent,  $\beta$ -blocantele pot induce depresia intervalului QT, cu efecte proaritmice (tabelul 2.1.2).

**Tabelul 2.1.2. Proprietăți clinico-paraclinice dovedite ale beta-blocantelor utilizate la copii (Bink-Boelkens M.Th.E, 2000)**

Medicamentul	Efecte asupra funcției VS	Efecte electrofiziologice (ECG)
<b>Propranolol</b>	▼	↑ PR, bradicardie, bloc AV
<b>Atenolol</b>	▼	↑ PR, bradicardie, bloc AV
<b>Esmolol</b>	▼	↑ PR, bradicardie, bloc AV
<b>Sotalol</b>	▼	↑ PR, ↑ QT, bloc AV, bradicardie, Torsada de vârfuri

**Notă:** AV - atrioventricular; ECG - electrocardiografie; ↑ PR- alungirea intervalului PR; VS - ventriculul stâng; ↑ QT- alungirea intervalului QT; ▼ - efect inotrop negativ

O altă proprietate mai puțin studiată și dependentă de doză a  $\beta$ -blocantelor este *efectul anestezic* manifestat la doze mari.

Pe lângă aceste efecte de clasă dovedite, unele  $\beta$ -blocante au și mecanisme de acțiune specifice. Astfel, Carvedilolul posedă suplimentar și efecte de blocare a receptorilor  $\alpha_1$ , soldate cu vasodilatare sistemică și scăderea postsarcinii cardiace. Carvedilolul posedă și efecte specifice *antiproliferative* și *antioxidante*. Un alt efect particular, dovedit pentru unele  $\beta$ -blocante (ex., Carvedilol, Nebivolol), este *supresia sintezei de endotelină*, mecanism condiționat genetic.

Deși remediile  $\beta$ -blocante sunt diferite după proprietățile farmacologice multiple, beneficiul terapeutic, determinant pentru utilizare, este eficacitatea blocării



$\beta_1$  receptorilor. Intensitatea de blocare (*potența*) este diferită și se calculează pentru fiecare  $\beta$ -blocant folosind ca reper *Propranololul*. Convențional Propranololul are potența de  $\beta$ -blocare egală cu „1” (*tabelul 2.1.3*).

*Tabelul 2.1.3. Proprietățile farmacodinamice ale  $\beta$ -blocanțelor comune (Ciudin R, 2003)*

Medicament	Intensitatea $\beta$ -blocării	$\beta_1$ -selectivitate	Activitatea simpatomimetică intrinsecă	Activitate de clasa I
<b>Propranolol</b>	1	0	0	++
Esmolol	0,02	++	0	0
Acebutolol	0,3	+	+	+
Labetolol	0,3	0	+	0
Sotalol	0,3	0	0	0
Atenolol	1	++	0	0
Metoprolol	1	++	0	0
Nadolol	1	0	0	0
Pindolol	6	0	++	+
Bisoprolol	10	++	0	0
Carvedilol	10	0	0	++

Eficacitatea scontată a  $\beta$ -blocanțelor este condiționată și de proprietățile de selectivitate (*cardioselectivitate*) și activitatea simpatomimetică intrinsecă (*ASI*). Cardioselectivitatea prevede blocarea selectivă a  $\beta_1$ -receptorilor cardiaci în raport cu  $\beta_2$ -receptorii. În funcție de selectivitate,  $\beta$ -blocanțele sunt repartizate în câteva grupe (*tabelul 2.1.4*).

**Tabelul 2.1.4. Repartizarea  $\beta$ -blocanțelor în funcție de selectivitatea receptorilor**

$\beta$ -blocante nonselective	$\beta$ -blocante selective		
	$\beta_1$ -selective (cardioselective)	$\beta_2$ -selective	$\beta_3$ -selective
Propranolol	Acebutolol	Butaxamina	SR 59230A
Bucindolol	Atenolol	ICI-118.551	
Carteolol	Betaxolol		
Carvedilol	Bisoprolol		
Labetolol	Celiprolol		
Nadolol	Esmolol		
Oxprenolol	Metoprolol		
Penbutolol	Nebivolol		
Pindolol			
Sotalol			
Timolol			

Concomitent, cardioselectivitatea permite de a conserva, relativ, relaxarea bronșică și vasorelaxarea periferică, moment decisiv în situațiile clinice când pacientul suferă concomitent de o maladie asociată bronhopulmonară obstructivă sau maladii vasculare periferice.

Proprietățile suplimentare ale diferitor  $\beta$ -blocante sunt luate în considerare în indicațiile uzuale. Monitorizarea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse posibile se va face în funcție de toate proprietățile farmacologice ale remediului în speță. Cu referire la efectele asupra sistemului cardiovascular este important să se țină cont de acțiunea  $\beta$ -blocantelor asupra parametrilor clinici determinanți așa ca: frecvența cardiacă (FC), tensiunea arterială (TA), debitul și contractilitatea miocardului ș.a. (tabelul 2.1.5).

Tabelul 2.1.5. Proprietățile farmacologice ale unor beta-blocante cu acțiune vasodilatatoare

$\beta$ -blocant	Intensitatea $\beta$ -blocării	$\beta$ 1-selectivitate	Activitatea simpatomimetică intrinsecă	Activitate de $\alpha$ -blocare	Acțiune vasodilatatoare directă
Bucindolol	1,0	0	0	0	+
Carvedilol	2,4	0	0	+	0
Labetolol	0,3	0	+	+	0
Pindolol	6,0	0	+	0	0

Proprietățile farmacologice ale  $\beta$ -blocantelor au fost identificate pe parcursul elaborării și testărilor, ceea ce a permis clasificarea lor în funcție de calitățile distincte.

Farmacocinetica  $\beta$ -blocantelor este, în mare măsură, dependentă de solubilitate (liposolubile sau hidrosolubile) care are un rol important în metabolizarea și absorbția lor. Astfel,  $\beta$ -blocantele liposolubile se metabolizează preponderent pe cale hepatică și se absorb ușor din intestin, dar suferă o metabolizare intensă în prima verigă de metabolizare hepatică (*primul pasaj hepatic*). Metabolizarea la prima verigă farmacocinetică diminuează biodisponibilitatea (BD) cu 10-30 % și, ca rezultat, timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) este scurt (1-5 ore). Impactul clinic al acestor particularități farmacocinetice este exprimat prin acumularea lor excesivă la pacienții cu afecțiuni ale ficatului. În același timp, liposolubilitatea permite trecerea barierei hematoencefalice, exercitând efecte asupra sistemului nervos central.

$\beta$ -blocantele hidrosolubile nu se metabolizează în ficat, se absorb mai greu din tractul digestiv și se elimină practic nemodificate pe cale renală, iar  $T_{1/2}$  este mai lung. Avantajul lor este că nu trec bariera hematoencefalică și nu au efecte adverse asupra SNC. Aceste proprietăți farmacologice ale  $\beta$ -blocantelor hidrosolubile sunt luate în considerare, de exemplu, în managementul aritmiilor: urgențe aritmice sau tratamentul de durată. Or, eliminarea prin excreție renală impune prudență la indicarea  $\beta$ -blocantelor pacienților cu patologii renale.

Nu toate  $\beta$ -blocantele pot fi cert divizate în funcție de solubilitate. Unele manifestă solubilitate mixtă în raport diferit. Bisoprololul, Nebivololul sau Pindololul, de ex., se elimină atât la nivel hepatic, cât și renal, cu trecerea barierei hematoencefalice.

Efectele agoniștilor sunt influențate și de activitatea metabolizilor, de puterea

lor de a produce efecte suplimentare. Deși neunivoce, valorile sunt sugestive, parțial studiate clinic (tabelul 2.1.6).

Tabelul 2.1.6. **Proprietățile farmacocinetice ale beta-blocantelor reprezentative**

Medicament	BD (%)	T ½ (ore)	Metabolizare	Eliminare
<b><i>β-blocantele clasice non-selective (prima generație)</i></b>				
Nadolol	30-50	20-24	Nu se metabolizează	Renală și digestivă (nemodificat)
Pindolol	-	3-4	Hepatic(60%) în metaboliți	Renală:35-40% Digestivă:6-9%
Propranolol	30-40	3-6	4 metaboliți activi (via CY2D6, CY1A2)	Renală: 96-99%
Timolol	50	4	Hepatic în metaboliți	Renală
Sotalol	90-100	12	Nu se metabolizează	Renală
<b><i>β-blocantele β<sub>1</sub>-selective (a doua generație)</i></b>				
Acebutolol	40	3-4	1 metabolit activ	Renală : 30-40%
Atenolol	50	6-7	Hepatic neglijabil	Renală : 50%
Bisoprolol	>90	9-12	Hepatic 50% (via CY2D6, CZ3A4)	Renală :50%
Esmolol	60	9 minute	Eritrocitic	Renală
Metoprolol succinat	50	3-7	Metaboliți inactivi (via CYP2D6)	Prevalent renală
<b><i>β-blocantele non-selective cu acțiune adițională (a treia generație)</i></b>				
Carvedilol	25-35 (C <sub>max</sub> redusă în prezența alimentelor)	7-10	3 metaboliți activi slabi (via CY2D6, CYP2C9)	Prevalent digestivă
Labetolol	25	6-8	Hepatic	Renală: 55-60%
<b><i>β-blocantele β<sub>1</sub>-selective cu acțiune adițională (a treia generație)</i></b>				
Betaxolol	89	14-22	Metaboliți inactivi	Renală 50%
Celiprolol	30-70	4-5	Minimală	Digestivă 85-90%; Renală 10-15%
Nebivolol	12-96	12-19	Hepatic: metaboliți activi (via CY2D6)	Renală:38% Digestivă :44%

Efectele clinice ale β-blocantelor se manifestă și prin blocarea receptorilor β<sub>2</sub>, care provoacă vasoconstricție periferică și bronhospasm. Aceste efecte contradictorii au motivat industria farmaceutică de a elabora noi molecule, noi generații de β-blocante, cu proprietăți benefice adiționale și efecte secundare mai puțin pronunțate. Ultimile generații de β-blocante (Carvedilol, Labetolol) au efecte contrarii de vasodilatate prin blocarea α<sub>1</sub>-adrenoreceptorilor sau mediate de oxidul nitric (Nebivolol). Aceste proprietăți importante au permis lărgirea indicațiilor pentru utilizarea β-blocantelor în afecțiunile cardiovasculare.

Concomitent cu efectele fiziologice importante benefice, activarea excesivă și de durată a SNS condiționează o cascadă de procese fiziopatologice, finalizând cu epuizarea mecanismelor compensatorii ale sistemului cardiovascular și apariția efectelor nocive (figura 2.1.2).

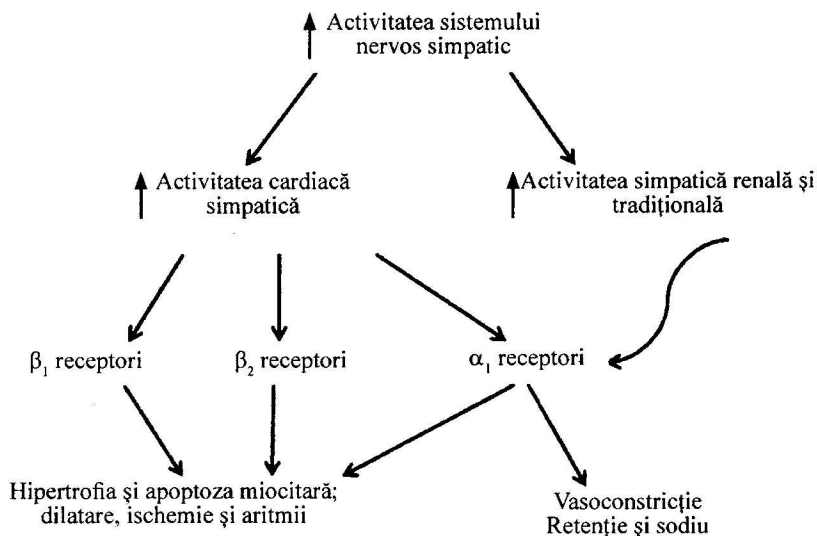


Figura 2.1.2. Efectele nocive ale creșterii activării simpatică mediate de trei receptori adrenergici ( $\beta_1, \beta_2, \alpha_1$ ). (Naccarelli GV, 2005)

Istoric se cunosc efectele *inotrop negative* ale  $\beta$ -blocantelor care au constituit un argument forte pentru contraindicarea lor în tratamentul IC congestive. Acum aceste concepții sunt revizuite fiindcă a fost dovedit că efectul inotrop negativ este mai puțin pronunțat la  $\beta$ -blocante cu ASI. Ultimile generații de  $\beta$ -blocante (Carvedilol, Labetolol) au efecte contrarii de vasodilatare prin blocarea  $\alpha_1$  adrenergicilor sau mediate de oxidul nitric (Nebivolol). Efectele antioxidante și antiproliferative ale Carvedilolului și Nebivololului pot contribui la acțiunea lor antiaterosclerotică. Sunt demonstrate și influențele pozitive ale acestora asupra metabolismului energetic. Carvedilolul are și efect antiapoptotic asupra celulelor endoteliale.

Studiile farmacogenetice sugerează că răspunsurile diferite la acțiunea  $\beta$ -blocantelor în același grup de pacienți sunt determinate nu numai de erorile medicale, dar și de variabilitatea răspunsurilor condiționate genetic. Polimorfismul genetic condiționează raționamentul de indicare diferențiată a  $\beta$ -blocantelor pacienților. Contribuția farmacogenetică este incomparabilă, reieșind din per-

spectiva de a prezice categoria de pacienți cu predispunere de răspuns bun/slab la terapia aplicată sau cu potențial de a dezvolta efecte nedorite. Studiile farmacogenomice și clinice randomizate ne dirijează spre o nouă direcție a medicinei moderne - medicina genomică.

## 2.2 Principii de clasificare și impactul clinic

Din punct de vedere istoric,  $\beta$ -blocantele sunt divizate în 3 generații, ținând cont de perioada descoperirii sau elaborării. În baza testărilor clinice, generațiile de  $\beta$ -blocante au fost categorizate și în funcție de proprietățile farmacologice, în mod special de selectivitatea de blocare a  $\beta_1$ -receptorilor și vasodilatare. Prima generație de  $\beta$ -blocante nu posedă proprietăți de cardioselectivitate sau vasodilatare. Următoarea generație, a II-a, întrunește molecule cu efecte de vasodilatare. Aceste proprietăți farmacologice sunt importante în aplicarea clinică diferențiată, luând în considerare avantajele și dezavantajele efectelor enumerate (tabelul 2.2.1).

Tabelul 2.2.1. Clasificarea istorică a beta-blocantelor reprezentative

Generațiile de $\beta$ -blocante	Proprietăți farmacologice	Reprezentanți comuni
<b>generația I</b>	Neselective „-„, vasodilatare	Propranolol, Timolol, Pindolol, Nadolol, Sotalol
<b>generația a II-a</b>	$\beta_1$ -selective „-„, vasodilatare	Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol
	$\beta_1$ -selective „+„, vasodilatare	Nebivolol, Acebutolol
<b>generația a III-a</b>	$\beta_1$ -selective „+„, vasodilatare	Carvedilol, Bucindolol

Simbolic, denumirile  $\beta$ -blocantelor au fost date după consecutivitatea literelor din alfabetul latin. Astfel,  $\beta$ -blocantele de prima generație au fost numite cu literele „p”, „s” și „t”, cu includerea ipotetică a ultimelor litere ale alfabetului;  $\beta$ -blocantele de a II-a generație au fost notate cu primele litere ale alfabetului. Această divizare convențională a fost propusă pentru recunoașterea simplificată a apartenenței de generație a medicamentelor. Această „clasificare lingvistică” a  $\beta$ -blocantelor nu a rezistat timpului, denumirile unor reprezentanți nu corespundeau cu principiul clasificării. Confuzia s-a produs pe parcursul dovezilor din studiile fundamentale, care pledează pentru clasificarea medicamentelor în funcție de proprietățile farmacologice și acțiunea asupra organelor.

Din aceste considerente, habitual sunt utilizate alte principii de clasificare, care specifică proprietățile relevante ale substanțelor vizate, cu impact clinic palpabil. Astfel, în funcție de proprietățile farmacocinetice  $\beta$ -blocantele se pot diviza în:

a)  *$\beta$ -blocante liposolubile (lipofile)*

Sunt  $\beta$ -blocante (Metoprolol, Propranolol, Timolol ș.a.) rapid și complet absorbite din tractul gastrointestinal. Dezavantajul - sunt metabolizate intens la primul pasaj hepatic, ceea ce face ca doza terapeutică să varieze mult de la un pacient la altul. De aceea, la administrarea orală BD este joasă, de regulă 10-30 %. Tot din aceste motive au proprietatea cumulativă la pacienții cu afecțiuni hepatice, impunând ajustarea dozelor la această categorie de pacienți. Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) și timpul de eliminare sunt scurte (1-5 ore), de asemenea, străbat cu ușurință bariera hematoencefalică condiționând efectele adverse asupra SNC;

b)  *$\beta$ -blocante hidrosolubile (hidrofile)*

$\beta$ -blocantele cu aceste proprietăți (Atenolol, Esmolol, Nadolol ș.a.) se absorb în complet din tractul gastrointestinal fiind eliminate renal sub formă de componente nemetabolizate. Nu prezintă diferențe mari de doză de la un bolnav la altul și nu necesită prudență la pacienții hepatici. Au o durată lungă de acțiune,  $T_{1/2}$  6-24 ore, nu interacționează cu alte medicamente metabolizate preponderent în ficat. Eliminarea sa reduce dereglarea funcției glomerulare a rinichilor. Impactul clinic important este acumularea progresivă în organism, contribuind la pronunțarea efectelor toxice. Un avantaj marcant - nu trec bariera hematoencefalică;

c)  *$\beta$ -blocante cu clearance balansat*

Din această grupă de  $\beta$ -blocante fac parte: Bisoprolol, Carvedilol și Esmolol (după unii autori). Bisoprololul este metabolizat și eliminat în mod egal de ficat și rinichi (50/50). Carvedilolul are BD enterală destul de joasă și se elimină prin metabolizare hepatică. Esmololul, având acțiune ultrascurtă, administrat i.v. este hidrolizat foarte rapid de esteraza eritrocitelor.

O altă proprietate farmacocinetică „cu impact clinic comun” este acțiunea asupra  $\beta_1$ -AR, în funcție de care  $\beta$ -blocantele se clasifică în 2 categorii:

1)  *$\beta$ -blocante non-selective* - produc blocarea competitivă a tipurilor de AR  $\beta_1$  și  $\beta_2$ ;

2)  *$\beta$ -blocante selective* - au proprietatea de blocare cu afinitate mai mare pentru  $\beta_1$ -AR, comparativ cu  $\beta_2$ , de unde și o altă denumire a acestora - blocante  $\beta_1$ -cardioselective. Specificarea dată denotă acțiunea asupra cordului și a zonei juxtaglomerulare de la nivelul rinichilor. Selectivitatea este, totuși, dependentă de doză și descrește sau chiar dispare la utilizarea dozelor mari, având proprietatea de a bloca și receptorii  $\beta_2$ -adrenergici, efecte care pot agrava starea pacientului. Necunoașterea acestor subtilități poate duce la rezultate neașteptate.

Unele  $\beta$ -blocante (Pindolol, Acebutolol) sunt, de fapt, agonști parțiali, având și ASI. Deși și aceste preparate protejează cordul de acțiunea catecolaminelor endogene crescute excesiv, bradicardia produsă de ele este mai puțin importantă, decât în cazul  $\beta$ -blocantelor lipsite de ASI ceea ce este un avantaj în indicațiile pentru pacienții cu bradicardie inițială, contraindicația fiind relativă.

Unor  $\beta$ -blocante (Propranolol, Acebutolol) li se atribuie și proprietăți adițio-

nale, cum ar fi efectul chinidinic de membrană, care constă în scăderea vitezei depolarizării sistolice a fibrei miocardice. Efectul este datorat fie deschiderii unor canale de potasiu, fie blocării unor canale de sodiu. Aceste rezultate nu depind de proprietatea de  $\beta$ -antagonizare. Teoretic, efectele constatate ar aduce o contribuție suplimentară la mecanismele antiaritmice ale  $\beta$ -blocantelor. Surprinzător, dar studiile clinice nu au demonstrat ipoteza dată.

Clasificarea aprobată de Grupul de Experți al Societății Europene de Cardiologie (SEC) acum 15 ani (2004) rămâne actuală și întrunește proprietățile cu impact clinic ale  $\beta$ -blocantelor (tabelul 2.2.2).

**Tabelul 2.2.2 Clasificarea farmacologică a celor mai frecvent utilizate beta-blocante**  
(Expert Consensus Document, EHJ, 2004)

<b><math>\beta</math>-blocante</b>	<b>Activitate simpatomimetică intrinsecă</b>	<b>Liposolubilitate</b>	<b>Vasodilatare periferică</b>
<b>I. Antagoniștii adrenergici non-selectivi (<math>\beta_1 + \beta_2</math>)</b>			
Carteolol	+	Joasă	
Nadolol	0	Joasă	
Penbutolol	+	Moderată	
Pindolol	++	Înaltă	
Propranolol	0	Înaltă	
Sotalol	0	Joasă	
Timolol	0	Înaltă	
<b>II. Antagoniștii adrenergici <math>\beta_1</math> selectivi</b>			
Acebutolol	+	Moderată	
Atenolol	0	Joasă	
Betaxolol	0	Moderată	
Bisoprolol	0	Moderată	
Celiprolol	+	Moderată	+
Esmolol	0	Joasă	
Metoprolol	0	Înaltă	
Nevibolol	0		+
<b>III. Antagoniștii <math>\alpha_1</math>- și <math>\beta</math> adrenergici</b>			
Bucindolol	+	Moderată	+
Carvedilol	0	Moderată	+
Labetolol	+	Joasă	+

### 2.3 Indicații și contraindicații

Indicațiile de utilizare a  $\beta$ -blocantelor sunt țintite pe efectele cardiovasculare: reducerea frecvenței cardiace (FC), contractilității miocardului și TAS, efecte antiaritmice (micșorează automatismul focarelor ectopice), conducerea lentă

și creșterea perioadei refractare NAV. Indicațiile majore de administrare a  $\beta$ -blocantelor în afecțiunile cardiace și vasculare la adulți sunt:

- *Sindromul coronarian acut*
- *Angina pectorală stabilă*, cu excepția anginei Prinzmetal
- *Insuficiența cardiacă (IC)*, pentru toți pacienții din clasele II-IV NYHA și cu disfuncție ventriculară, cu IC stabilă de etiologie ischemică sau non-ischemică, cu FER a VS redusă ( $\leq 40\%$ ), care primesc deja tratament standard cu IECA, în absența contraindicațiilor. În cazul IC cu FER a VS redusă sunt indicate  $\beta$ -blocantele bazate pe evidențe: *Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol*
- *Aritmii cardiace*, în forme particulare de tahicardii supraventriculare (TSV) și ventriculare (TV), în special în prevenirea paroxismelor de tahicardii paroxistice supraventriculare (TPSV), fibrilație atrială (FiA), tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC), ritm idioventricular; aritmii asociate cu cardiopatii congenitale, postchirurgie cardiacă, cardiomiopatii primare, sindromul QT lung (SQTL), prolaps de valvă mitrală și în prevenirea morții subite cardiace (MSC)
- *Hipertensiunea arterială (HTA)*, inclusiv urgențe hipertensive particulare, disecția acută de aortă, terapie combinată cu alte remedii antihipertensive

Pe lângă afecțiunile cardiovasculare menționate,  $\beta$ -blocantele se utilizează în numeroase BCV precum:

- Anxietate
- Glaucom
- Migrenă
- Tremor esențial
- Hipertiroidie
- Hipertensiune portală
- Hemangiom infantil
- Feocromocitom

În cardiologia pediatrică utilizarea  $\beta$ -blocantelor nu are indicații largi similare. Incercările de utilizare a  $\beta$ -blocantelor la copii au întârziat mult comparativ cu adulții. Am ratat șansa istorică, de exemplu, de a aprecia beneficiile tratamentului cu agonistii respectivi la pacienți cu IC chiar și atunci când studiile la adulți au adus dovezi cu nivel de eficiență înalt. Efectele benefice ale  $\beta$ -blocantelor în afecțiunile cardiovasculare la copii și acum sunt discutabile. Studii clinice limitate au demonstrat beneficiile acestora în câteva situații clinice pediatrice.

Principalele indicații clinice ale  $\beta$ -blocantelor la copii sunt: *tahicardiile supraventriculare (TSV)* (în special formele cu automatism atrial), *aritmii ventriculare (TV)* induse de efort fizic considerabil (cu hipersecreție de



catecolamine) și TV secundare unor forme de SQTL mai puțin în IC (pentru Carvedilol, Metoprolol), prevenirea sindromului de MSC în anumite patologii cardiace, alternativ în urgențe hipertensive.

Deși în ultimii ani s-au lărgit indicațiile de utilizare a diferitor  $\beta$ -blocante în cardiologia pediatrică, experiența utilizării lor la copii rămâne încă modestă.

Contraindicațiile pentru utilizarea  $\beta$ -blocantelor au fost revizuite în ultimele recomandări ale ghidurilor internaționale, odată cu precizarea mecanismelor de acțiune și specificarea schemelor terapeutice ajustate pacientului și patologiei:

- Blocul atrioventricular (BAV) de grad înalt - **contraindicație absolută** (dacă nu există stimulator cardiac)
- Boala pulmonară cronică obstructivă (BRCO) - **contraindicație relativă**, se pot utiliza  $\beta$ -blocante cardioselective, dar cu respectarea titrării lente a dozei (*start low and go slow*)
- Astmul bronșic - **contraindicație relativă**
- Hipotensiunea
- Boala vasculară periferică
- Insuficiența cardiacă decompensată
- Diabetul zaharat

În cazul pacienților cu diabet,  $\beta$ -blocantele nonselective maschează simptomele unui eveniment hipoglicemic (manifestat prin tahicardie, tremor). Riscul diabetogen al  $\beta$ -blocantelor este un subiect controversat:  $\beta$ -blocantele reduc secreția de insulină, cresc rezistența periferică la insulină și stimulează glicogenoliza. Totuși, efectele terapeutice majore în BCV mențin indicațiile de utilizare a  $\beta$ -blocantelor la această categorie de pacienți.

Toate recomandările actuale susțin că  $\beta$ -blocantul poate fi indicat, dacă beneficiile scontate sunt mai importante decât riscurile cunoscute.

O contraindicație relativă pentru administrarea  $\beta$ -blocantelor în pediatrie este vârsta de sugar (copiii până la 1 an, după unii autori și până la 2 ani), din cauza dependenței funcției cardiace a sugarului de activitatea simpaticului, blocarea adrenergică putând duce la efect general de hipotensiune severă. De exemplu, conform recomandărilor practice ale unor autori americani, Metoprololul este indicat pentru copiii mai mari de 2 ani. La general, administrarea  $\beta$ -blocantelor la sugar, în special a formelor cu administrare parenterală, trebuie efectuată cu multă precauție, în condiții de unitate spitalicească specializată.

## 2.4 Reacții adverse

În linii mari,  $\beta$ -blocantele sunt relativ bine tolerate de pacienții de toate vârstele, efectele secundare (reacții adverse) manifestându-se prin blocarea excesivă a tipurilor respective de  $\beta$ -AR, în funcție de localizare în organe și țesuturi. Reacții

adverse cardiovasculare importante sunt: bradicardia marcată (bradicardie sinusală, blocurile intraatriale, BAV), hipotensiunea arterială și agravarea semnelor de IC preexistente (efect inotrop negativ). Trebuie să se țină cont și de proprietățile farmacologice ale  $\beta$ -blocantului concret, fiindcă expresivitatea acestor manifestări diferă de la un preparat la altul.

Dintre reacțiile adverse non-cardiace importante ale  $\beta$ -blocantelor se pot menționa: bronhospasmul, vasoconstricția periferică, sindromul Raynaud și inducerea hipoglicemiei la pacienții cu diabet zaharat.  $\beta$ -blocantele liposolubile au efecte nedorite asupra sistemului nervos central, manifestate prin diverse semne clinice psihoneurologice: tulburări de somn, astenie, stări depresive, agitație, fatigabilitate, cefalee etc. De regulă, reacțiile adverse sunt dependente de doză și apar la administrarea dozelor mari de  $\beta$ -blocante. Selectivitatea (preponderența de stimulare  $\beta_1 / \beta_2$ ) are importanță minimă în doze toxice. Acțiunea simpatomimetică intrinsecă, dependentă de stimularea  $\beta$ -receptorilor, dimpotrivă, are acțiune cardioprotectivă. Efectul stabilizant de membrană („quinidine-like”) le conferă unor  $\beta$ -blocante (Propranolol, Labetolol, Acebutolol, Metoprolol, Pindol, Betaxolol, Oxprenolol) proprietăți similare remediilor antiaritmice din clasa I, dotate cu risc toxic potențiat suplimentar.

Impactul clinic de toxicitate se manifestă prin sindromul cardiodepresiv important: bradicardie marcată, hipotensiune arterială până la șoc, bloc cardiac complet, disociația electromecanică. Prognostic nefavorabil, cu risc fatal major, prezintă pacienții cu patologie cardiovasculară preexistentă sau formele grave de intoxicație.

Pentru exemplificare menționăm concluziile unei revizuri analitice comparative a rezultatelor studiilor randomizate a efectelor tratamentelor cu diverse  $\beta$ -blocante la adulți cu sindromul de IC. Reacțiile adverse s-au sistematizat în conformitate cu anchetarea pacienților și medicilor, reieșind din pliantele informative și site-ul electronic, publicate în Compendiul Medicamentului (<http://www.medicines.org.uk/emc>) (tabelul 2.2.3).

Barron A. și coautorii, la revizuirea analitică a rezultatelor trialurilor mari, au determinat că numai 5 din cele 33 de efecte adverse raportate sunt cel mai frecvent întâlnite și semnificative la pacienți: *bradicardie, amețeli, diaree, claudicație intermitentă și hiperglicemie*. O analiză mai profundă a evenimentelor raportate a demonstrat interferența senzațiilor cu efectele placebo-comparate sau apariția senzațiilor care nu interesează  $\beta$ -blocantul testat. Declanșarea comei, însoțită de convulsii, poate fi determinată de unul sau mai multe dintre mecanisme: hipoxie celulară cu scăderea debitului cardiac, efect toxic direct asupra sistemului nervos central sau hipoglicemie prin inhibarea glicogenolizei.

**Tabelul 2.2.3. Lista reacțiilor adverse ale beta-blocantelor**

	<i>Reacții adverse raportate ale β-blocantelor</i>
<b>Cardiovasculare</b>	Bradycardie, interferența cu AV normală, ritm cardiac neregulat, încetinirea conducerii atrioventriculare, BAV, palpitații, IC, hTA, hTA ortostatică, angină, edem, retenție de lichide, hiperkaliemie, tulburări ale circulației periferice (extremități reci, boala vasculară periferică, exacerbarea claudicației intermitente, gangrene, fenomenul Raynaud)
<b>Respiratorii</b>	Dispnee, dificultăți de respirație, cu sau fără activitate fizică oboșitoare, bronhospasm, respirație șuierătoare, astm bronșic la pacienții predispuși, congestie nazală, rinoree, simptome asemănătoare gripei, bronșită, pneumonie, infecție a tractului respirator superior
<b>Gastrointestinale</b>	Dureri abdominale, gură uscată, greață, vărsături, constipație, diaree, dispepsie, flatulență, disconfort gastric, hepatită și enzime hepatice anormale
<b>Genitourinare</b>	Impotență, tulburări de dorință și performanță sexuală, insuficiență renală, disfuncție erectilă și anomalii ale funcției renale la pacienții cu boli vasculare difuze și/sau insuficiență renală preexistentă, tulburări de micțiune, incontinență urinară la femei, infecții ale tractului urinar
<b>Neurologice</b>	Oboseală, amețeli, depresie, stare depresivă, dureri de cap, pre-sincope, sincope, leșin, parestezie, furnicături sau înțepături, crampe musculare, slăbiciune musculară, tulburări de somn, coșmaruri, astenie, incapacitatea de a gândi clar, somnolență sau dificultăți de somn, schimbarea în personalitate, halucinații, tulburări de auz
<b>Pielea și țesutul subcutanat</b>	Reacții cutanate, ex. sensibilitate la lumină, exantem alergic, dermatită, reacții de hipersensibilitate, angioedem, transpirație crescută, urticarie, prurit, psoriazis și lichen, alopecie, agravarea psoriazisului existent
<b>Metabolismul și nutriția</b>	Dislipidemie, hipercolesterolemie, creșterea în greutate, disglucemii, alterarea controlului glicemiei la diabetici, hiperglicemie
<b>Hematologice</b>	Modificări ale hemogramei, inclusiv anemie, trombocitopenie și leucopenie, efecte asupra coagulării care provoacă cianoză inexplicabilă, ușoară agravare sau noi tulburări hematologice vasculare
<b>Musculo-scheletale</b>	Inflamație, dureri la nivelul extremităților, <i>miastenia gravis</i>
<b>Oftalmice</b>	Tulburări de vedere, scăderea secreției lacrimale și ochi uscat, iritarea ochilor, conjunctivită

Astfel, un studiu efectuat la 100 pts a stabilit ponderea următoarelor reacții adverse importante, cu diferențe statistice semnificative: amețeli în 81 % din cazuri ( $p < 0,01$ ), dintre care numai 19/100 au prezentat reacția atribuită β-blocantului; diaree – 82 % (ÎI 95 %,  $p < 0,01$ ); hiperglicemie – 83 % (ÎI 68-98 %,  $p < 0,01$ ), claudicație intermitentă - 41 % (2-81 %,  $p < 0,01$ ) și bradicardie – 33 % (ÎI 21-44 %,  $p < 0,01$ ). Date precise au fost prezentate în 6 din cele 13 studii revizuite, iar reacții

adverse grave doar în 2 din 13 studii. Randomizarea studiilor a scăzut riscul de evenimente adverse grave cu 16 % (Î 95 %,  $p = 0.01$ ). Reacția secundară listată, cu diferențe dintre cele 2 tipuri de  $\beta$ -blocante evaluate (selective și non-selective), a fost prezența edemelor, dar nici o diferență semnificativă cu placebo în toate studiile analizate nu a fost constatată (tabelul 2.2.4).

**Tabelul 2.2.4. Reacții adverse dovedite ale beta-blocantelor în insuficiența cardiacă a adultului**

<i>Reacții frecvent întâlnite</i>	
<b>Amețeli</b>	19 % dintre pacienții cu BB vs 15,3 % cu placebo, adică la 81/100 pacienți raportează cu referire la medicație, dar aceasta nu ține de medicament
<b>Hiperglicemie</b>	16,1% dintre pacienții cu BB vs 13,4 % cu placebo, adică la 83/100 pacienți raportează cu referire la medicație, dar aceasta nu este determinată de medicament
<b>Diaree</b>	21,3 % dintre pacienții cu BB vs 17,5 % cu placebo, adică la 82/100 pacienți raportează cu referire la medicație, dar aceasta nu este determinată de medicament
<b>Claudicație</b>	2,5 % dintre pacienții cu BB vs 1 % cu placebo, adică la 41/100 pacienți raportează cu referire la medicație, dar aceasta nu ține de medicament
<b>Bradycardie</b>	4,9 % dintre pacienții cu BB vs 1,6 % cu placebo, adică la 33/100 pacienți raportează amețeală cu referire la medicație, dar aceasta nu este determinată de medicament
<i>Reacții rar întâlnite</i>	
<b>Palpitații</b>	1/3 din palpitații sunt prevenite cu $\beta$ -blocante
<b>Depresie</b>	1-3 din depresii sunt prevenite cu $\beta$ -blocante
<b>Insomnie</b>	1-4 din insomnii sunt prevenite cu $\beta$ -blocante
<i>Reacții raportate cu o frecvență similară la <math>\beta</math>-blocante și placebo</i>	
Pneumonie, bronșite, vărsături, insuficiență renală, sincope, cefalee, dureri abdominale, anemie, impotență, edeme, anorexie, fatigabilitate, creșterea greutateii corporale, hTA, dispnee	

*Notă : BB -  $\beta$ -blocante*

Deși ambele clase de  $\beta$ -blocante evaluate (selective și non-selective) manifestă evenimente cardiace semnificativ mai puține decât în rapoartele anterioare, s-a observat o predominanță de reacții cu diferențe semnificative pentru  $\beta$ -blocantele non-selective.

Limita de siguranță dintre doza terapeutică și cea toxică este mare pentru majoritatea  $\beta$ -blocantelor, dar toleranța individuală este diferită. De exemplu, la bolnavii cu IC, chiar dozele mici de Propranolol pot provoca colaps.

Formele ușoare și medii de toxicitate răspund la antidotul convențional în medie după 8-10 ore de supraveghere doar în caz de pacient hemodinamic stabil.

Prognosticul depinde de răspunsul inițial la terapie, care devine cert în primele 6-12 ore după ingestie. Tratamentul inițial prevede măsuri nespecifice de limitarea absorbției și creșterea eliminării. Terapia specifică include administrarea de Glucagon sau Isoproterenol, Adrenalină, Milrinonă, iar în cazul lipsei de răspuns la tratament medicamentos – cardiostimulare electrică sau alte intervenții, în funcție de simptomatice. Disociația electromecanică beneficiază de tratament cu clorură de calciu. Hemoperfuzia sau dializa sunt indicate numai în intoxicațiile cu Atenolol, Sotalol, Nadolol sau Acebutol, adică cu  $\beta$ -blocante hidrofille.

### **Bibliografie**

1. Anderson AC. Management of beta-adrenergic blocker poisoning. *Clin Ped Emerg Med*, 2008; 9:4-16C
2. Barron A J, Zaman N., Cole GD, et al. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: Recommendations for patient information. *Int J Cardiol*, 2013 168 3572–3579
3. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007; 28:1598-1660
4. Batisse A. Cardiologie pediatrique pratique, 2e edition, Doin Editeurs, 2004, 240p.
5. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659 – 1667.
6. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659 – 1667. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomized trial, *Lancet* 1999; 353:9-13.
7. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM et al. ACCC/AHA/ESC Guideline for the management of patients with supraventricular arrhythmias. *Eur Heart J*, 2003, 24:1857-1897
8. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM et al. ACCC/AHA/ESC Guideline for the management of patients with supraventricular arrhythmias. *Eur Heart J*, 2003, 24:1857-1897
9. Braunwald E.: Heart Disease, 6th ed., W.B. Saunders Company, 2001.
10. Britt J, Moffett B S, Bronicki R A, Checchia P A. Incidence of adverse events requiring intervention after initiation of oral beta-blocker in pediatric cardiac intensive care patients, *Pediatr Cardiol*, 2014 35(6):1062-6.
11. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci*, 2006, 100: 323-337.
12. Bruns L, Chrisant M, Lamour J, Shaddy RE, Pahl E, Blume ED, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505 – 511.
13. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R et al. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial.

- Congestive heart failure in infants treated with propranolol. *Int J Cardiol*, 2001, 79(2-3):167-173.
14. Carauș A. Rolul  $\beta$ -adrenoblocadei în tratamentul modern al insuficienței cardiace cronice. Chișinău, 2000, 100p
  15. CIBIS-II Investigators and Committees, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
  16. Ciudin R., Ginghină C., Ghiotghiu I. Aritmiile cardiace la copil și adult tânăr, București, 2003, pp.321-326
  17. Denjoy I, Postma A, Lupoglazoff JM, Vaksman G et al. Catecholinergetic ventricular tachycardia in children. *Arch Mal Vaiss*, 2005, 98(5): 506-512
  18. ESC Expert Consensus document, *Eur Heart J*,2004,25: 1343
  19. Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third-Generation Beta-Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2015, 117, 5–14
  20. Fulga I. farmacologie, Editura Medicală, 2004,p.351-352
  21. Garson A Jr. Dosing the newer antiarrhythmic drugs in children: Consideration in pediatric pharmacology. *Am J Cardiol*, 1986, 57:1405-1407
  22. Greenway SC, Benson LN. The use of carvedilol in pediatric heart failure. *Cardiovasc Hematol Disorders drug Targets*, 2006; 6:35-42..
  23. Grosu A. Sincoapa. Diagnosticare și tratament. Chișinău, Universul, 2009, 304p Bink-Boelkens M.Th.E. *Pediatr Cardiol*, 2000, 21:508-515
  24. Guțu N.VI. elemente de farmacologie. Chișinău,2000,146p.
  25. Hepner DL et al. Needs analzsis for the development of a preoperative clinic protocol for perioperative beta-blocker therapy. *J Clin Anesth*, 2009; 20:580-588
  26. James J. DiNicolantonio, Carl J. Lavie, Hassan Fares, Arthur R. Menezes, James H. O'Keefe Meta-Analysis of Carvedilol Versus Beta 1 Selective Beta-Blockers (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, and Nebivolol), *AmJ Cardiol*, 2010,111(5): 765-769
  27. Kaplan NM. Beta-blockers in Hypertension. *JACC*; 2008;25 Lipworth BJ, Williamson PA.  $\beta$ -blockers for asthma: a double-edged sword. *The Lancet*, 2009;373:104-105
  28. Macarie C, Apetrei E, Ginghina C. Insuficiența cardiacă- de la mecanisme la tratament, București,2001,211p Mic tratat de cardiologie. Sub redacția Carmen Ginghina, Editura Academiei Române, București, 2010, p.591-608, p.679-710
  29. Medication Update, beta-blockers, 2014- Medscape reference, link:<http://medscape.com>
  30. Mortara A, Rovere M, Pinna G, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1612 – 1618
  31. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*;30:3631-3671
  32. Naccarelli GV, Lukas MA. Carvedilol 'antiarrhythmic properties: therapeutic implications in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Cardiol*; 2005,28:165-173;
  33. Packer M, Colucci W, Sackner-Bernstein J, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with

- moderate to severe heart failure: The PRECISE trial [Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise]. *Circulation* 1996; 94: 2793 – 2799
34. Park MK. The pediatric cardiology handbook., 3th edition, Mosby,2003, 236p.
  35. Reiffel JA. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*,1998;82:91-191
  36. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype phenotype correlation in the long QT syndrome: gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*,2001,103:89-95..
  37. Shizukuda Y, Buttric PM, Greenen D. et al. Beta-adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiology*, 1998, 275:961-968.
  38. Sorodoc L, Lionte C, Petriș OR, et al. Profilul toxic al medicației de uz cardiologic. În: *Progrese în cardiologie* 2010, T3 Info, București,p.309-323.
  39. Sullo MG, Perri D, Sibilio M, Rafaniello C, Fucile A, Rossi F, Capuano A. Hypoglycemia, polycythemia and hyponatremia in a newborn exposed to nebivolol during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(1):45-48.
  40. Wehland M, et al. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012;10:378–90.

## Beta-blocantele în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare - repere conceptuale actuale

Recomandările ghidurilor actuale sunt bazate pe dovezile aduse în trialurile mari efectuate preponderent la adulți și excepțional în studiile pediatrice. În acest sens este important de a cunoaște impactul clinic al nivelelor de evidență și claselor de recomandări în abordarea pacientului pediatric cu patologie cardiovasculară (tabelul 3.1, 3.2).

Tabelul 3.1.

### Clase de recomandări

Clase de recomandări	Definiție	Terminologie sugerată
<b>Clasa I</b>	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau o procedură este benefic, util, eficient	Este recomandat/ este indicat
<b>Clasa II</b>	Dovezi contradictorii sau divergență de opinii cu privire la utilitatea/eficacitatea unui tratament sau proceduri	
<b>Clasa IIa</b>	Majoritatea dovezilor/opiniilor sunt în favoarea utilității/eficacității	Trebuie luat în considerare
<b>Clasa IIb</b>	Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin bine stabilite de către dovezile/opinii	Poate fi luat în considerare
<b>Clasa III</b>	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este util/eficient, iar în anumite cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Tabelul 3.2.

### Nivele de evidență

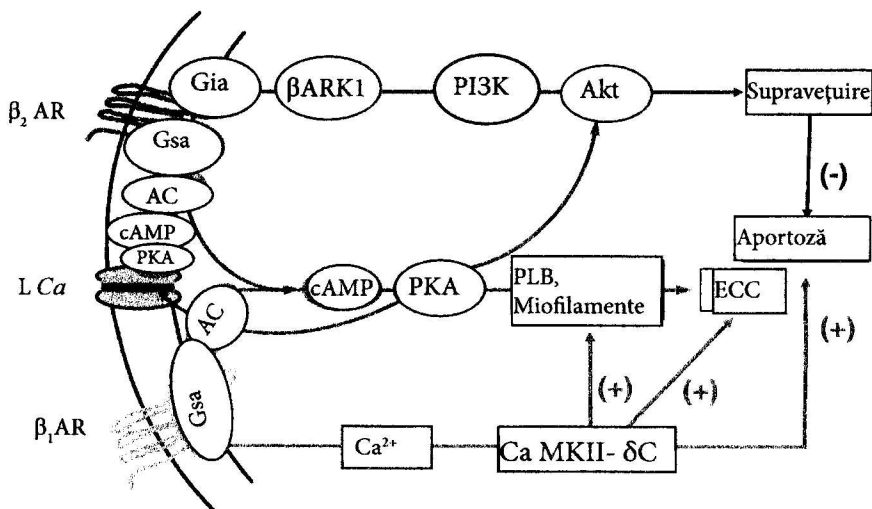
<b>Nivel de evidență A</b>	Date provenind din trialuri randomizate multiple sau metaanalize
<b>Nivel de evidență B</b>	Date provenind dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii mari nerandomizate
<b>Nivel de evidență C</b>	Consensul opiniei experților și/sau studii mici, retrospective, registre

Studiile experimentale, devenite deja clasice, au servit drept fundament metodologic argumentat în favoarea tratamentului IC. Patternul fiziopatologic de activare neurohormonală a fost piatra de temelie în demararea modelelor experimentale de IC cu substrat cauzal ischemic sau non-ischemic. Aceste modele au permis și testarea eficacității tratamentului cu  $\beta$ -blocantele (figura 3, anexe).

Un exemplu concludent în acest sens este IC secundară a cardiomiopatiei dilatative (CMD). Pierderea cardiomiocitelor ca urmare a apoptozei duce la remo-



delarea cardiacă și deteriorarea funcțională asociată - CMD. Rezultatele studiilor fundamentale au delimitat progrese majore în cercetarea proceselor fiziopatologice ale cardiomiocitelor. În mod special au fost evidențiate roluri funcționale opuse ale celor două subtipuri de  $\beta$ -AR în reglarea structurii și funcției cardiace: (1) cuplarea dublă a  $\beta_2$ -AR la proteinele Gs și Gi în cardiomiocite; (2) un rol protector cardiac al  $\beta_2$ -AR semnalizat în îmbunătățirea funcției cardiace și viabilitatea miocitelor; (3) calea-PKA independentă, CaMKII, mediată  $\beta_1$ -AR de apoptoză, și semnalizarea de remodelare maladadaptivă a cordului. Aceste constatări sugerează prin dovezi clare că stimularea selectivă a  $\beta_1$ -AR activează căi de semnalizare proapoptotice (+), în timp ce stimularea selectivă a  $\beta_2$ -AR este antiapoptotică (-) (figura 3.1).



**Figura 3.1. Subtipurile specifice de cuplare de proteina G și funcția  $\beta_1$ -AR și  $\beta_2$ -AR în miocitele cardiace (Zeng M, 2007)**

**Notă:**  $\beta_2$ -AR are dublă cuplare a Gs și Gi, care activează semnale de supraviețuire celulară prin calea Gs-cAMP- PKA-Akt și calea Gi-Gbg-PI3K-Akt, respectiv. Cuplarea exclusivă de  $\beta_1$ -AR la Gs, care activează PKA-independent, mediată CaMKII, semnalizează calea apoptotică; ECC - cuplarea excitație-contrației)

Descoperirile menționate au reiterat interesul față de explorarea posibilităților de stimulare farmacologică a  $\beta_2$ -AR pentru tratamentul IC. În conformitate cu rezultatele numeroaselor studii clinice largi au fost specificate indicațiile de administrare a  $\beta$ -blocanților în câteva BCV, având clasă de recomandări și nivel de evidență cert determinate: boala coronariană, IC, aritmii, HTA.

**Boala coronariană.** Studiile largi multicentrice au demonstrat efectul lor benefic în limitarea extinderii infarctului, scăderea riscului de aritmii și reducerea durerii toracice. Administrarea lor din primele ore reduce per total mortalitatea cardiacă. Concomitent au fost dovedite beneficiile  $\beta$ -blocantelor în perioada postinfarct, contribuind la îmbunătățirea calității vieții și supraviețuire. Beta-blocantele reduc mortalitatea și evenimentele de reinfarct cu 20-25 % la recuperare după primul episod. Administrate enteral,  $\beta$ -blocantele trebuie luate în considerare pentru toți pacienții cu infarct miocardic ST (STEMI), în lipsa contraindicațiilor (*clasa IIa, nivel B*). Indicațiile țin de pacienții cu STEMI și IC sau disfuncție a ventriculului stâng (*clasa I, nivel A*).

În boala coronariană cronică stabilă,  $\beta$ -blocantele sunt indicate la pacienții simptomatici, în monoterapie sau în terapie combinată. Beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu sunt remedii de prima linie în controlul simptomelor în angina pectorală (*clasa I, nivel A*).

**Insuficiența cardiacă.** Cele mai spectaculoase efecte benefice ale  $\beta$ -blocantelor au fost observate în tratamentul sindromului de IC. Primul care a subliniat rolul antagonizării efectelor beta-adrenergice la pacienții cu IC a fost medicul savant F. Waagstein într-o perioadă în care  $\beta$ -blocantele erau contraindicate în orice situație clinică însoțită de scăderea contractilității miocardice.

Concluziile, deduse din studiile fundamentale, au fost bazate pe următoarele mecanisme de acțiune ale  $\beta$ -blocantelor:

- Scăderea consumului miocardic de oxigen (reducerea frecvenței ventriculare în repaus și la efort, inhibarea stimulului inotrop pozitiv);
- Ameliorarea umplerii ventriculului stâng (prin prelungirea diastolei ca urmare a bradicardizării și prin ameliorarea relaxării miocardice);
- Protejarea miocardului de cardiotoxicitatea directă a nivelelor crescute de catecolamine;
- Antagonizarea efectelor aritmogene ale catecolaminelor;
- Prevenirea remodelării miocardice (hipertrofie, dilatare), mediată catecolaminic;
- Protecția receptorilor  $\beta$ -adrenergici miocardici față de nivelele circulante crescute de catecolamine, cu contracararea fenomenului de *down regulation*;
- Inhibarea apoptozei celulelor miocardice mediate prin activarea  $\beta$ -adrenoreceptorilor;
- Inhibarea agregării plachetare;
- Reducerea efectului de stres oxidativ.

Deși efectul de clasă al  $\beta$ -blocantelor este incontestabil, există unele diferențe între diferite generații de medicamente. Concluziile metaanalizelor denotă că de răspunsul pozitiv la tratament sunt responsabile nu doar particularitățile farmacologice ale  $\beta$ -blocantelor, dar și o serie de factori ce țin de patologie și pacient. Specificul situației clinice, tipul de IC, etiologia, evoluția, complicațiile sindro-

mului precum și vârsta pacientului, complianța la tratament, stările comorbide ș.a., toate influențează prognosticul.

Studiile comparative cu referire la beneficiile  $\beta$ -blocantelor în tratamentul IC au dovedit atât efectele de clasă, cât și avantajele și dezavantajele reprezentanților acestei clase de medicamente. Similitudinile și diferențele reprezentanților clasei au permis elaborarea și suplینirea recomandărilor cu referire la beneficiile  $\beta$ -blocantelor în conduita pacienților cu IC, diferențiate după etiologie, vârstă, gen, patologii asociate și alte particularități clinice (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3.

### Beneficii potențiale ale $\beta$ -blocantelor

	Beneficii dovedite
1.	<b>Efecte asupra miocardului:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenirea toxicității catecolaminelor</li> <li>• Reducerea ischemiei miocardice</li> <li>• Prevenirea rupturii plăcii și trombozei coronare</li> <li>• Reducerea aritmiilor</li> </ul>
2.	<b>Efecte hemodinamice (tratament cronic):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducerea FC, creșterea FE și DC (Metoprolol)</li> <li>• Reducerea FC, PA neschimbată, creșterea DC (Bucindolol)</li> <li>• Reducerea FC, scăderea PA, RVP și FE, creșterea DC (Carvedilol)</li> </ul>
3.	<b>Efecte neurohormonale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducerea ARP și NE plasmatice (Metoprolol)</li> <li>• Reducerea ARP, efecte variabile asupra NE plasmatice (Bucindolol)</li> </ul>
4.	<b>Alte efecte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocarea <math>\alpha_1</math>-receptorilor cu vasodilatație (Carvedilol, Bucindolol)</li> <li>• Acțiune antiproliferativă (Carvedilol)</li> <li>• Efecte antioxidante (Carvedilol)</li> </ul>

*Notă: FC - frecvență cardiacă; FE - fracție de ejeție a VS; PA - presiune arterială; DC - debit cardiac; RVP - rezistența vasculară periferică; NE - noriprenifrină; ARP - activitatea reninei plasmatice*

O metaanaliză comparativă în baza a 21 de studii randomizate placebo-controlate, pe un lot total de 23122 pacienți, a confirmat contribuția  $\beta$ -blocantelor la scăderea semnificativă a mortalității. Concomitent, mai mulți experți (Hulkower S, 2015), comparând efectele diferitor  $\beta$ -blocante (Atenolol, Bisoprolol, Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol și Nebivolol), nu au depistat diferențe semnificative în ceea ce privește riscul de deces. Această constatare a demonstrat beneficiile net superioare ale  $\beta$ -blocantelor în reducerea mortalității cardiovasculare.

Noile formule de  $\beta$ -blocante cu acțiune vasodilatatoare asociată au efecte benefice noi asupra tratamentului de durată al pacienților: creșterea toleranței la efort, ameliorarea și prelungirea duratei calității vieții pacienților etc. Eficacitatea noilor  $\beta$ -blocante a fost testată în baza studiilor fundamentale care au confirmat conceptul activării neurohormonale în patogenia IC (figura 3, Anexa).

Studiile prospective mari, multicentrice, randomizate, placebo controlate la adulții cu IC au demonstrat beneficiile clinico-paraclinice și efectele asupra supraviețuirii pacienților tratați cu IECA,  $\beta$ -blocante, IECA, antagoniștilor de aldosteronă [SOLVD]. Principalele studii, care au confirmat eficacitatea unor  $\beta$ -blocante în sindromul de IC cronică și DVS, sunt: CIBIS II și III (Bisoprolol); MERIT-HFC (Metoprolol succinat); US *Carvedilol Heart failure Trials*, *COPERNICUS*, *CAPRICORN*, *COMET* (Carvedilol); *SENIORS* (Nebivolol) (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4.

**Studiile relevante de utilizare a beta-blocantelor la adulții cu insuficiență cardiacă**

Studiul	Nr. pct	Vârsta medie (ani)	Decăzuți din studiu	Durata medie de studiu
<b>MDC</b> , 1993 (Metoprolol)	383	49	12% Metoprolol 16% placebo	18 luni
<b>CIBIS</b> , 1994 (Bisoprolol)	641	60	23% Bisoprolol 26% placebo	1,9 ani
<b>US-HF</b> , 1996 (Carvedilol)	1094	58	5,7% Carvedilol 7,8% placebo	6,5 luni
<b>ANZ</b> , 1997 (Carvedilol)	415	67	20% Carvedilol 14% placebo	19 luni
<b>CIBISII</b> , 1999 (Bisoprolol)	2647	61	15% Bisoprolol 15% placebo	1,3 ani
<b>MERIT-HF</b> , 1999 (Metoprolol XL)	3991	64	14% Metoprolol 15% placebo	1 an
<b>COPERNICUS</b> , 2001 (Carvedilol)	2289	63	15% Carvedilol 19% placebo	10,4 luni
<b>CAPRICORN</b> , 2001 (Carvedilol)	1959	63	20% Carvedilol 18% placebo	1,3 ani
<b>BEST</b> , 2001 (Bucindolol)	2708	60	23% Bucindolol 25% placebo	2 ani
<b>CHRISTMAS</b> , 2003 (Carvedilol)	375	63	15% Carvedilol 7% placebo	6,3 luni
<b>SENIORS</b> , 2005 (Nebivolol)	2128	76	27% Nebivolol 25% placebo	21 luni

Argumentele aduse în trialuri și, ulterior, în metaanalizele relevante, au stat la baza elaborării ghidurilor de conduită a pacienților cu IC. Pe parcursul anilor, ghidurile sunt periodic reactualizate. O analiză retrospectivă a indicațiilor istorice cu referire la locul  $\beta$ -blocantelor în afecțiunile BCV ne permite să conchidem că recomandările au fost diferite, unele contravin chiar cu cunoștințele actuale despre sindromul de IC.

În prezent, remediile  $\beta$ -blocante au indicații precizate de tratament, indiferent de etiologia IC. Astfel, terapia cu  $\beta$ -blocante este considerată drept tratament de bază în IC cronică și DVS la adulți. Aceste poziții conceptuale sunt incluse în

recomandările ghidurilor actuale (*clasa I, nivel A*).

De pe pozițiile medicinei bazate pe evidențe, (MBE), ghidurile internaționale au trasat câteva recomandări în conduita pacienților adulți cu IC (tabelul 3.5).

*Tabelul 3.5.*

**Recomandările SEC (2016) de utilizare a beta-blocantelor în tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă**

<b>Recomandări de utilizare a <math>\beta</math>-blocantelor</b>	<b>Clasa de recomandări, nivel de evidență</b>
$\beta$ -blocantele ar trebui să fie utilizate la toți pacienții cu IC simptomatică și FEVS<40%, cu excepția cazurilor contraindicate sau dacă nu sunt tolerate	Clasa I, Nivel A
Pentru pacienții spitalizați, atunci când este posibil, tratamentul cu un $\beta$ -blocant trebuie inițiat cu precauție înainte de externare	Clasa I, Nivel A
Pentru pacienții spitalizați pentru agravarea IC, poate fi necesară o reducere a dozei de $\beta$ -blocante. În situațiile grave, întreruperea temporară poate fi luată în considerare. Terapia cu doze mici de $\beta$ -blocante ar trebui reluată și doza titrată treptat, cât mai curând, când permite starea clinică, preferabil înainte de externare	Clasa I, Nivel A
La pacienții simptomatici cu FER, $\beta$ -blocantele sunt recomandate suplimentar IECA, în scopul reducerii spitalizărilor	Clasa I, Nivel A
$\beta$ -blocantele ar trebui să fie utilizate la pacienții asimptomatici cu disfuncție ventriculară stânga și istoric de IMA în scopul prevenirii agravării sindromului de IC și prelungirea vieții, exacerbărilor de IC și mortalității	Clasa I, Nivel B

*Notă: FER – fracția de ejeție redusă a ventriculului stâng; IMA – infarct miocardic acut*

**Aritmii și moartea subită cardiacă.** Numeroase studii au dovedit eficacitatea  $\beta$ -blocantelor în reducerea MSC. O metaanaliză recentă a vizat rezultatele a 30 de studii randomizate efectuate la pacienții adulți (vârsta >18 ani, 24 779 pacienți) cu IC și rolul  $\beta$ -blocantelor în prevenirea MSC (tabelul 3.6).

Pozițiile experților la capitolul prevenirii MSC țin de orice BCV, care are potențial de declanșare a acestui sindrom, indiferent de vârstă și timpul apariției afecțiunii. Metodele actuale de tratament nemedicamentos permit de a recurge la implantarea dispozitivelor electrice la pacienții care nu răspund tratamentului cu  $\beta$ -blocante. Indicațiile și contraindicațiile sunt luate în considerare pentru fiecare pacient în parte.

Beta-blocantele au fost, timp îndelungat, remedii de prima linie în rezolvarea multor tulburări de ritm cardiac și de conducere (ghidul ACC/AHA/SEC, 2001). Actualmente, în opinia experților europeni (SEC, 2016), indicațiile lor s-au restrâns doar la câteva tipuri de aritmii, care au acumulat dovezi relevante în favoarea utilizării  $\beta$ -blocantelor:

**Studii randomizate mari cu utilizarea beta-blocantelor în prevenirea morții subite cardiace la adulți**

Studii	Anul	Nr. pts	$\beta$ -blocantul studiat	Control	Durata urmării (luni)	Scorul Jadad
<b>BEST</b>	2001	2708	Bucindolol	Placebo	24	5
<b>BHAT</b>	1986	3837	Propranolol	Placebo	35	5
<b>Capricorn</b>	2001	1959	Carvedilol	Placebo	15,6	5
<b>CIBIS II</b>	1999	2647	Bisoprolol	Placebo	15	5
<b>COPERNICUS</b>	2002	2289	Carvedilol	Placebo	10,4	5
<b>MERIT-HF</b>	1999	3991	Metoprolol	Placebo	12	5
<b>Packer et al</b>	1996	1094	Carvedilol	Placebo	6	5
<b>SENIORS</b>	2005	2128	Nebivolol	Placebo	21	5

- Încetinirea ritmului cardiac la pacienții cu aritmii, precum flutterul atrial și/ sau fibrilația atrială (*nivel de evidență B și C*)
- Controlul aritmiilor ventriculare legate de activarea simpatică, sindromul coronarian acut și IC; inclusiv prevenirea MSC (*nivel de evidență B și C*).

Problema rămâne controversată. Studiile publicate sunt neomogene și nu ne putem pronunța despre locul  $\beta$ -blocantelor în managementul aritmiilor, iar recomandările ghidurilor nu sunt unificate sau definitive.

**Hipertensiunea arterială** este cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară care interesează populația de vârstă tânără. La ora actuală reprezintă un factor de risc cardiovascular major cu o incidență în creștere, fenomen corelat cu îmbătrânirea populației. Prevalența HTA la nivel global a atins cifra de 1 miliard de persoane.

Scopul tratamentului unui pacient cu HTA este nu numai scăderea valorilor TA, dar, în mod special, prevenirea afectării organelor-țintă și evenimentelor cardiovasculare majore. Conduita terapeutică depinde de valorile TA și riscul cardiovascular global particular al pacientului. Ghidurile recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții cu HTA gradul I cu risc scăzut sau moderat, după o perioadă de măsuri non-farmacologice (modificarea stilului de viață), care nu influențează valorile TA. Pentru pacienții cu HTA gradul I și risc adițional înalt, cu HTA gradele 2 și 3 se recomandă inițierea promptă a tratamentului.

Din setul de remedii medicamentoase propuse, efecte benefice au fost demonstrate pentru diureticele tiazidice,  $\beta$ -blocante, blocantele canalelor de calciu, IECA. Oricare dintre remediile enumerate se pot utiliza atât ca monoterapie, cât și în combinație. Recomandările ghidurilor pledează pentru o terapie medicamentoasă combinată, chiar la etapa de inițiere. În timp au fost propuse mai multe strategii de tratament medicamentos al hTA, dintre care cea de terapie individualizată este recomandarea acceptată de experții internaționali.

Terapia individualizată combinată prevede diverse asocieri ale remediilor cu efect antihipertensiv, inclusiv asocierea de  $\beta$ -blocant și blocant al canalelor

de calciu dihidropiridinic. În alegerea  $\beta$ -blocantului se iau în considerare proprietățile farmacologice ale reprezentanților clasei. De exemplu,  $\beta$ -blocantele, per ansamblu, nu se pot administra inițial la pacienții cu sindrom metabolic, dezavantajul fiind efectele dislipidemic și diabetogen al acestor remedii. Excepție fac  $\beta$ -blocantele cu efecte adiționale de vasodilatare: Nebivololul și Carvedilolul.

Beneficiile și efectele secundare ale  $\beta$ -blocantelor ca tratament antihipertensiv au fost verificate în studii mari recunoscute – LIFE, ASCOT, CAFE, ș.a. Fiecare dintre aceste trialuri au dovedit superioritatea altor clase de medicamente în tratamentul hTA vs  $\beta$ -blocante. Mai mult de atât, în studiul CAFE, la pacienții tratați cu Atenolol, valorile TA centrale aortice și presiunii pulsului erau semnificativ mai mari comparativ cu cei tratați cu Amplodipină, pentru aceleași valori ale TA.

Efectele secundare ale  $\beta$ -blocantelor observate la pacienții înscrși în studiile finalizate (efect diabetogen, scăderea toleranței la efort, creșterea rezistenței la insulină, obezitate ș.a.) au contribuit la abandonarea tratamentului antihipertensiv cu preparatele din acest grup. Rezultatele studiilor cu testarea remediilor  $\beta$ -blocante de generația a III au demonstrat beneficiile semnificative ale Carvedilolului și Nebivololului în tratamentul antihipertensiv al pacienților, inclusiv în prezența altor comorbidități cum ar fi obezitatea și sindromul metabolic. În pofida acestor rezultate părerile experților rămân împărțite. Limitările de utilizare a  $\beta$ -blocantelor țin de efectele adverse ale acestora, enumerate anterior. Unii autori sugerează că Nebivololul nu înrăutățește toleranța la glucoză comparativ cu placebo. Carvedilolul și Nebivololul au demonstrat beneficii în studii randomizate, la pacienții cu IC asociată. Recent au fost publicate datele unui studiu care a demonstrat că  $\beta$ -blocantele nu cresc, dar chiar reduc riscul exacerbărilor BPCO. Aceste  $\beta$ -blocante și-au găsit locul în tratamentul combinat cu diuretice-tiazidice a HTA la adulți nu și în monoterapie. Efectele adverse în aceste scheme antihipertensive combinate au fost mult mai puține în cazul  $\beta$ -blocantelor cu efecte vasodilatatoare. Ghidul recent al SEC (2013) recomandă utilizarea  $\beta$ -blocantelor în anumite asocieri morbide cu hTA: angor pectoral, IC, FiA, DVS.

Principiile de administrare și indicațiile de utilizare a  $\beta$ -blocantelor în BCV la adulți au fost formulate de experții SEC (2016) și publicate recent pe site-ul oficial al societății, după cum urmează:

- Beta-blocantele sunt foarte eficiente în tratamentul pacienților simptomatici cu angină pectorală sau aritmii de efort;
- La pacienții cu sindrom coronarian acut, în special în prezența DVS,  $\beta$ -blocantele reduc evenimentele cardiovasculare;
- BAV de grad înalt (fără stimulator cardiac) este o contraindicație absolută;
- Astmul bronșic este o contraindicație relativă;
- BPCO este o contraindicație relativă;
- Precauție în inițierea tratamentului cu  $\beta$ -blocante se impune la persoanele

vârstnice,

- Pacienții cu BPCO și IC, dozele trebuie fie titrate încet și treptat;
- Cele mai frecvente efecte secundare includ: hipotensiune arterială, bronhospasm, efecte la nivelul sistemului nervos central, rezistență crescută la insulină;
- În IC cu FEr utilizați  $\beta$ -blocantele *Carvedilol*, *Bisoprolol*, *Metoprolol*, *Nebivolol*;
- În IC cu FEr începeți cu doze mici, apoi creșteți doza treptat (titrare după cel puțin 2 săptămâni).
- În IC cu FEr în cazul unui episod de exacerbare a IC, începeți rata-mentul cu  $\beta$ -blocante numai după stabilizarea clinică.

### Bibliografie

1. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 128:e240-e327.
2. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013, 13:52.
3. Bristow MR.  $\beta_1$ -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 101(5), p.558-569.
4. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate 3A., et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55
5. Chesley A, Ohtani S, Asai T, et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor delivers an anti-apoptotic signal to cardiac myocytes through Gi-dependent signaling pathways. *Circ Res*. 2000; 87:1172–1179;
6. CIBIS Investigators and Committees- A randomized trial of beta-blokade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS), *Circulation*, 1994, 90, p.1765-1773,
7. CIBIS-II Investigators and Committees, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomized trial, *Lancet* 1999; 353:9-13.
8. Cice G, Tagliamonte E, Ferrara L, Iacono A. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Heart J*, 2000; 21:1259–1264
9. Coletta AP, Clark AL, Cleland JGF. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHE, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE,  $\beta$ -interferon study, BACH, and ATHENA. *European Journal of Heart Failure* (2009) 11, 214–219
10. Contini M, Apostolo A, Cattadori G, et al, et al. Multiparametric comparison of



- CARvedilol, vs. NEbivolol, vs. Bisoprolol in moderate heart failure: The CARNEBI trial. *Int J Cardiology*, 2013;168 (3): 2134–2140
11. De Sutter J, Mendes M, Franco OH. Chapter 19 Cardioprotective drugs. In: Gielen S, De Backer G, Piepoli MF, Wood D, editors. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. 2nd ed. United Kingdom: Oxford University Press, 2016.
  12. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, et al. BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail*. 2003 Oct;9(5):354-63.
  13. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
  14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012,33:1787-1847.
  15. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016; 37:2129-2200.
  16. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23, p.943-950,
  17. Fisker FY, Grimm D, Wehland M.T hird-Generation Beta-Adrenoceptor Antagonists in the treatment of hypertension and Heart Failure. *Basic Clinic Pharm Tox*, 2015;117:5–14
  18. Gibbons RJ, Gardner TJ, Anderson JL, et al. The American Heart Association's principles for comparative effectiveness research: a plicy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2009;119:2955-2962
  19. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302
  20. Hulkower S, Stigleman S, Guthmann R. What is thr best beta-blocker for systolic heart failure? *The Journal of Family practice*. 2015,vol 64 (2);122-123
  21. Kostin S, Pool L, Elsässer A, Hein S, Drexler HC, Arnon E, et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res*. 2003; 92:715–724.29-31.
  22. Kotecha D, Manzano L, Altman DG, et al. Individual patient data meta-analysis of beta-blockers in heart failure: rationale and design. *Systematic Reviews* 2013, 2:7-14
  23. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*, 1995, 92, p.1499-1506,
  24. Lindholm LH, Ibsen H, Danhof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabets in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002,359:1004-1010.
  25. Managementul hipertensiunii arteriale. Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății

- Europene de Cardiologie (ESC) Roman J Cardiol, 2013; 23, Suppl C. 2013
26. MERIT-HF study group, Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 1999; 353:2001-7
  27. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*, 2003; 362:7-13
  28. RESOLVD Investigators. Effect of Metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*, 2000, 101(4), p. 378-384
  29. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012;33:2569-2619.
  30. Store A, Gheorghiadu M. Carvedilol: beta-blockade and beyond. *Rev Cardiovasc Med*, 2004, 5 (suppl 1), S18-27)
  31. Talan MI, Ahmet I, Riu-Ping Xiao RP et al.  $\beta_2$  AR Agonists in Treatment of Chronic Heart Failure: Long Path to Translation. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 51(4): 529–533
  32. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
  33. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P, et al. Effect of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure – COMET. *Am Heart J*, 2005, 149, p.370-376,
  34. Waagstein F, Bristow MR, Sweborg K, et al. The metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1993, 342, p.1441-1446
  35. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I, Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy, *Br Heart J*, 1975; 37:1022-1036.
  36. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD investigators. Survival with oral d-sotalol. *Lancet*, 1996, 348, p.7-12,
  37. Xiao RP, Zhang SJ, Chakir K, , et al. Enhanced Gi signaling mediates the diminution of  $\beta_2$ -adrenergic contractile response in failing spontaneous hypertensive rat heart. *Circulation*. 2003; 108:1633–1639; 35.
  38. Yoshikawa T, Port JD, Asano K, et al. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J*, 1996, 17(suppl.B), p.8-16
  39. Zhu WZ, Woo AY-H, Yang D, et al. Activation of CaMKII $\delta$ c is a common intermediate of diverse death stimuli-induced heart muscle cell apoptosis. *J Biol Chem*. 2007; 282:10833–10839.
  40. Zeng M, Hahq-O, Xiao R-P. Distinct  $\beta$ -adrenergic receptor subtype signaling in the heart and their pathophysiological relevance. *Acta Physio Clinica*, 2007; 56(1): 1-145

## CAPITOLUL 4

### Utilizarea beta-blocantelor în cardiologia pediatrică

#### 4.1. Generalități

Rezultatele studiilor pediatrice de utilizare a  $\beta$ -blocantelor nu au acumulat dovezi suficiente și, în consecință, sunt și mai contradictorii decât în cazul adulților. Este o situație comună și pentru alte clase de medicamente utilizate la copii și adolescenți.

Aplicarea legilor farmacocineticii clinice pediatrice constituie fundamentul conceptului „*Copilul nu este adultul mic*” (Tetelbaum M, 2005). O problemă majoră o constituie lipsa medicamentelor în forme și doze pediatrice la nivel industrial, în special a remediilor mai rar administrate la copii, ceea ce impune ajustarea formelor farmaceutice disponibile la parametrii individuali ai pacientului mic. Forma farmaceutică, calea de administrare și interacțiunile medicamentelor influențează enorm efectele scontate la copil. Astfel, în administrarea orală capacitatea de absorbție a medicamentelor este mai lentă la sugar și copilul mic, versus copilul mare și adult. La administrarea percutană se ține cont de o suprafață/corp relativ mai mare la adulți și particularitățile cutaneo-mucoase ale copilului în funcție de vârstă. Pentru a evita efectele toxice trebuie micșorate dozele de administrare pe aceasă cale. Administrarea rectală este o soluție bună pentru sugari, dar, cu regret, puține medicamente sunt disponibile sub această formă, inclusiv  $\beta$ -blocantele. Soluțiile injectabile (intramuscular sau intravenos) sunt utilizate preferențial în stările de urgență. Întrucât implică riscuri suplimentare și experiență, în pediatrie sunt aplicabile numai în centrele specializate, dotate cu utilaj și personal instruit.

Particularități anatomo-fiziologice ale aparatului cardiovascular, variabile la etapele de creștere și dezvoltare ale copiilor, sunt: structura anatomică a miocardului, vaselor, sistemului de conducere cardiacă, mecanismele de adaptare. Imaturitatea cardiomiocitelor, funcțiile sistolică și diastolică scăzute, transportarea transmembranară a ionilor de calciu restricționată sunt doar câteva particularități funcționale caracteristice nou-născutului și sugarului.

Spre deosebire de adulți, vârful piramidei nozologice a bolilor cardiovasculare la copii îl constituie cardiopatiile congenitale, caracterizate prin mecanisme fiziopatologice distincte. Tratamentul de bază al acestor afecțiuni este corecția chirurgicală precoce a defectelor, urmată de o creștere și dezvoltare normală a copiilor, incidența complicațiilor și mortalității sunt în descreștere datorită tehnicii actuale performante.

Ponderea altor BCV dobândite în rândurile copiilor este mult mai mică, comparativ cu adulții, de aceea și experiența tratamentului medicamentos specific este modestă.

Deși sunt publicate dovezi suficiente în favoarea beneficiilor  $\beta$ -blocantelor în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la copii, acest grup de preparate rămâne subutilizat în practică. Motivele sunt proprietățile farmacologice ale  $\beta$ -blocantelor (cardioselectivitate, ASI, liposolubilitate/hidrosolubilitate, alte efecte adiționale), care cer o selectare atentă individuală a medicamentului în funcție de afecțiunea cardiovasculară de bază și comorbidități. Pe de altă parte, ajustarea dozelor în funcție de vârstă și datele antropometrice, parametrii de monitorizare a efectelor au un șir de particularități pediatrice importante.

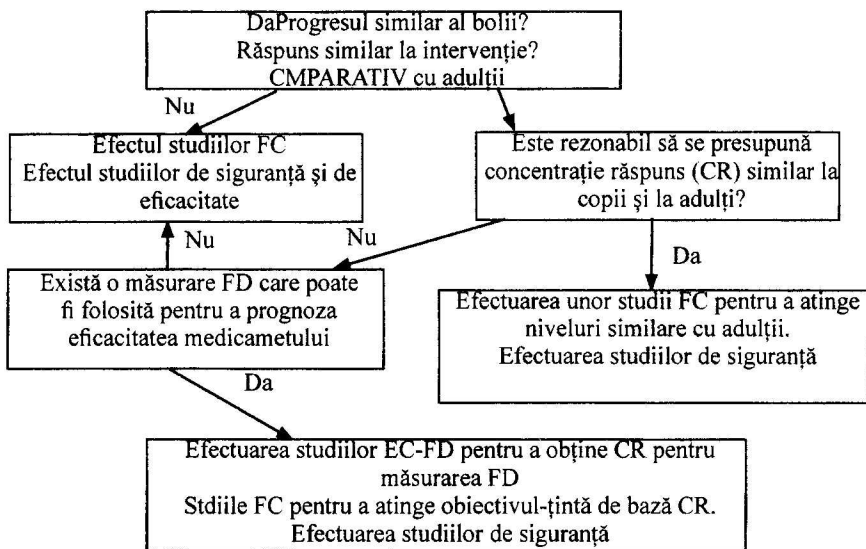
În linii generale, indicațiile de utilizare a  $\beta$ -blocantelor la copii sunt similare cu cele la adulți, dar monitorizarea efectelor este mult mai minuțioasă.  $\beta$ -blocantele se utilizează în cardiopatiile congenitale, diverse cardiomiopatii, în prevenirea MSC la copii cu boli electrice ereditare, unele forme de HTA ș.a. Propranololul, fiind cel mai vechi remediu din acest grup de medicamente, rămâne și cel mai utilizat  $\beta$ -blocant la copii.

Un șir de studii clinice au confirmat beneficiile unor  $\beta$ -blocante în tratamentul copiilor cu IC, inclusiv prin micșorarea indicilor de morbiditate și mortalitate infantilă. Aceste efecte au fost înregistrate pentru Carvedilol și Metoprolol. Există încă puțină experiență pediatrică pentru elaborarea schemelor definitive de tratament al sindromului IC la copii.

Experiența clinică curentă de utilizare a  $\beta$ -blocantelor este limitată și se bazează pe rezultatele studiilor prospective mici sau a cazurilor observaționale, retrospective. Pacienții prezentați au variații mari de vârste pediatrice, etiologie și a sindromului IC, protocoale de administrare, monitorizare și, respectiv, concluziile sunt adesea incomparabile și controversate. Mai mult de atât, unii autori au publicat rezultate negative în urma tratamentului cu  $\beta$ -blocante (deces și/sau necesitatea de transplant cardiac), ceea ce a condiționat subutilizarea neargumentată a  $\beta$ -blocantelor în practica pediatrică.

Studiile fundamentale au demonstrat că copiii răspund diferit de adulți la acțiunea medicamentelor, cauzează diferențe în farmacocinetica (absorbția, distribuția în țesuturi și organe, metabolizarea și eliminarea medicamentului) și farmacodinamica (răspunsul fiziologic la administrarea medicamentului) preparatelor administrate (*figura 4.1.1*)

Autorii algoritmului menționează că la ora actuală sunt deja acumulate dovezi în susținerea tratamentului medicamentos la copii similar adulților, doar că este principial de a respecta diferențele principiale. Se atenționează asupra dificultăților în demararea și desfășurarea studiilor la copilul mic (nou-născut, sugar), cauzate de creșterea și dezvoltarea accelerată în această perioadă a copilăriei. Perfectarea acestui model de cercetare permite elaborarea regimurilor medicamentoase individualizate la copii în funcție de vârstă, datele antropometrice, fundalul genetic, comorbidități.



**Figura 4.1.1 Algoritmul deciziilor în testarea medicamentelor pentru tipurile de studii de interacțiune farmacocinetică-farmacodinamică (FC-FD) în practica pediatrică (Johnson TN, 2005)**

*Notă:* CR – concentrație-răspuns; FC - farmacocinetică; FD - farmacodinamică

Managementul tratamentului cu  $\beta$ -blocante prevede și interacțiunea cu alte medicamente. În alegerea  $\beta$ -blocantelor se iau în considerare în primul rând proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice. În cazul copiilor trebuie să se țină cont de faptul că *Fenobarbitalul*, *Rifampicina* scad concentrațiile serice ale  $\beta$ -blocantelor liposolubile. *Cimetidina* și *Hidralazina* pot crește BD *Propranololului* și *Metoprololului*. Cu precauție deosebită se vor administra  $\beta$ -blocantele în asocieră cu alte medicamente antiaritmice. Astfel, în clinică, se evită asocierile dintre  $\beta$ -blocante și antiaritmicele din Clasa IV (*Verapamil*, *Diltiazem*), interacțiunea lor inhibând nodul sinusal și conducerea atrioventriculară. *Indometacina* și alte antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) antagonizează efectele antihipertensive ale  $\beta$ -blocantelor.

Concluziile experților despre efectele secundare ale  $\beta$ -blocantelor subliniază limitările rapoartelor pediatrice și necesitatea de a lărgi opțiunile de informatizare pentru pacienți și lucrătorii medicali pentru a putea realiza o radiografie obiectivă a problemei.

În prezent, tratamentul medicamentos în cardiologia pediatrică este ghidat de

recomandările ghidurilor internaționale, elaborate în baza dovezilor prezentate în studiile randomizate la adulți. Experiența acumulată în cercetările pediatrice deschide noi perspective în utilizarea mai sigură a remediilor moderne la copiii cu BCV. Experții atenționează că eforturile de cercetare, direcționate și coordonate de centrele de cardiologie pediatrică de referință, au șanse mai mari să realizeze și să implementeze mai rapid succesele modeste în utilizarea  $\beta$ -blocantelor la copii.

## 4.2 Caracteristica $\beta$ -blocantelor frecvent utilizate în cardiologia pediatrică

### Propranolol

Propranololul rămâne cel mai utilizat  $\beta$ -blocant la copii, inclusiv și la nou-născuți, în patologii cardiace și non-cardiace.

**Indicații.** Indicațiile pediatrice prevalente sunt aritmiile (supraventriculare, ventriculare), HTA, hemangiomul infantil.

**Mecanism de acțiune.**  $\beta$ -blocant neselectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, cu efect chinidinic de membrană (prin blocarea canalelor de sodiu).

**Farmacocinetică.** Poate fi administrat oral sau intravenos. Propranololul este foarte lipofil, cu distribuire difuză în organele și țesuturile organismului. Este metabolizat pe scară largă la prima trecere prin ficat, iar gradul de metabolizare depinde de fluxul sangvin al ficatului. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 90 %. Un metabolit echivalent, farmacologic activ, numit 4-hidroxiopropranolol, este produs odată cu inițierea terapiei orale, dar este eliminat mai repede decât medicamentul inițial. Au fost identificați cel puțin opt metaboliți ai Propranololului. În capacitatea de metabolizare a propranololului, diferențe importante pot exista între grupurile etnice ceea ce în unele cazuri poate afecta eficacitatea generală a medicamentului. Clearanceul S (-) Propranololului farmacologic activ este mai mic decât R (+) - Propranolol după doze orale și intravenoase. Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) este de 3-4 ore la sugari și de 6 ore la copii și adulți, administrarea cronică are un  $T_{1/2}$  mai lung, posibil ca urmare a saturației locurilor de legare în ficat și/sau a clearanceului sistemic. Excreția Propranololului este renală, în principal ca metaboliți, doar 1-4 % de substanță activă este eliminată nemodificată, pe cale digestivă. Traversează ușor bariera hematoencefalică, placentă și este distribuit în laptele matern. Nu este dializabil.

**Mod de administrare.** Deoarece posologia preparatului la copii este dependentă de particularitățile farmacocinetice, titrarea dozelor este efectuată treptat, până la atingerea efectului clinic, evitând efectele toxice nedorite. Problema practică, cu referire la siguranță și la doza maximă acceptată la copii, rămâne neclară. Din studiile pediatrice publicate am selectat recomandările experților incluse în ghidurile actuale, dozele fiind categorizate în funcție de vârsta pediatrică.

**Nou-născuți și sugari.** Siguranța și eficacitatea la această categorie de vârstă nu au fost stabilite. Doza necesară este dependentă de calea de administrare, de indicație și, adesea, de răspunsul clinic. Pentru tahiaritmii au fost utilizate doze de administrare orală de până la 16 mg/kg/zi (max: 60 mg/zi); 0,15 mg/kg/doză pentru administrare i.v. (max: 1 mg/doză). În HTA s-au utilizat doze orale de până la 3,5 mg/kg/doză sau 0,15 mg/kg/doză i.v., cu monitorizare atentă a FC și valorilor de TA.

**Copii și adolescenți.** Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite; doza necesară este dependentă de calea de administrare, de indicație și, adesea, de răspunsul clinic. În tahiaritmii au fost utilizate doze de până la 60 mg/zi (p.o.); i.v. - 0,25 mg/kg/doză (max: 3 mg/doză). În HTA au fost utilizate doze de până la 8 mg/kg/zi PO (p.o., max: 640 mg/zi). În crizele hipoxice (tetralogia Fallot) s-au utilizat doze orale de până la 15 mg/kg/zi PO (doze mai mari de 5 mg/kg/zi necesită monitorizare atentă a FC și TA).

**Contraindicații.** Bradicardie; BAV gradul II-III; IC decompensată; șoc cardiogen; hipersensibilitate la medicament, astm bronșic, BPCO. Se iau în considerare și alte contraindicații comune pentru  $\beta$ -blocante.

**Precauții.** La administrarea i.v. sau p.o., pacientul necesită monitorizare a FC, TA și efectuarea ECG standard, inițial și pe parcurs. Prudență deosebită la pacienții cu ICC (la doze mari poate induce exacerbarea IC); diabet zaharat, hipoglicemie, insuficiență renală. Administrarea se face doar sub control medical. Tratatamentul cu Propranolol nu se întrerupe brusc, inclusiv nu se recomandă suspendarea aleatorie.

**Interacțiunea cu alte medicamente.** Rifampicina, Fenobarbitalul, Cimetidina cresc clearanceul Propranololului. Antiacidele, ce conțin aluminiu, îi reduc absorbția.

**Reacții adverse comune.** În general este bine tolerat. Reacțiile adverse sunt, de obicei, ușoare și trecătoare.

*Cardiovasculare:* bradicardie, hipotensiune, BAV gr II-III, agravarea IC.

*SNC:* amețeli, oboseală, tulburări de somn, vise intense, cefalee, depresie;.

*Gastrointestinale:* vome, grețuri, diaree.

*Respiratorii:* bronhospasm.

*Hematologice:* agranulocitoză.

*Endocrine și metabolice:* hipoglicemie (în special la sugari) sau hiperglicemie.

*Dermatologice:* erupții cutanate.

**Toxicitate.** Dozele excesive pot provoca hipotensiune, BAV, IC, bronhospasm.

**Sarcină și alăptare.** Propranololul trebuie utilizat cu prudență la mamele care alăptează, deoarece este distribuit în laptele matern. La selectarea unui  $\beta$ -blocant în timpul alăptării trebuie să se țină cont de indicația de utilizare și de obiectivele clinice pentru mamă.

## Metoprolol

**Indicații.** Indicațiile pediatrice sunt aritmiile supraventriculare/ventriculare, HTA, IC.

**Mecanism de acțiune.** Blocant  $\beta_1$ -cardioselectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă.

**Farmacocinetică.** Metoprololul este distribuit în tot corpul, volumul de distribuție raportat 3,2 până la 5,6 L/kg. Este legat de albumina serică în proporție de la 10 % până la 12 %. Liposolubil moderat, mai mult decât Atenololul, dar mai puțin decât Propranololul sau Betaxololul. Traversează bariera hematoencefalică, 78 % din concentrația plasmatică fiind distribuită în fluidul cefalorahidian, placentă și se concentrează în laptele matern; echilibrul în placentă este atins în 4 până la 5 ore după administrare.

Metabolismul are loc, în principal, în ficat prin intermediul CYP2D6. Rata metabolizării depinde parțial de polimorfismul genetic, care determină rata de hidroxilare hepatică. Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) plasmatică variază de la 3 până la 7 ore la adolescenți și adulți, și 3-4 ore la sugari. Metabolitul nu contribuie semnificativ la efectul  $\beta$ -blocant al Metoprololului. Se elimină prin excreție renală, 95 % sub formă de metaboliți inactivi.

Deși este rapid absorbit în tractul gastrointestinal, BD orală estimată este de aproximativ 50 % ca urmare a efectului primului pasaj hepatic. Metabolismul presistemic este saturat, ceea ce duce la o creștere nesemnificativă a expunerii la o doză crescută. Efectul  $\beta$ -blocant semnificativ (măsurat prin reducerea ritmului cardiac exercitat) se produce în 60 de minute de la administrare. Durata este variabilă și dependentă de doză; o reducere de 50 % a FC maxime după doze unice de 20 mg este evidentă peste 3 ore.

Blocada  $\beta_1$ -receptorilor cauzează scăderea TA, dar mecanismul exact nu se cunoaște. Mecanismele ipotetice se reduc la blocarea stimulării simpatomimetice reflectorie a inimii, cu o scădere a debitului cardiac și o reducere tardivă a rezistenței vasculare periferice. Proprietățile farmacocinetice de eliberare rapidă în patul sangvin motivează acțiunea antihipertensivă deja peste 15 min, iar acțiunea de  $\beta$ -blocare per ansamblu se manifestă peste 1 oră. Durata de acțiune după administrarea unei prize orale este cuprinsă în limitele de 3-6 ore, efectele de durată sunt corelate cu dozele mari de Metoprolol. Efectele antihipertensive nu par a fi direct legate de concentrațiile plasmatică, efectul terapeutic complet este, în general, evident după o săptămână de tratament.

Efectele benefice ale Metoprololului în schemele de tratament combinat al copiilor cu IC au fost evaluate în numeroase studii. În trei studii pediatrice randomizate eficiența Metoprololului a fost dovedită prin îmbunătățirea funcției VS și scăderea nivelelor BNP și Norepinefrinei.

**Mod de administrare.** Referitor la copiii trecuți de vârsta de 1 an, informația



este limitată. Se recomandă administrarea Metoprololului de la doza de 0,1 până la 0,2 mg/kg/doză în 2 prize, până la atingerea dozei-țintă cuprinsă în limitele 0,25-1mg/kg/doză, în 2 prize. Metoprololul nu necesită ajustarea dozei în cazul insuficienței renale. Cât privește pacienții cu insuficiență hepatică, teoretic doza ar trebui ajustată, deoarece preparatul se metabolizează cu predilecție în ficat. Studii ținute, care ar evalua efectele Metoprololului la pacienții cu insuficiență hepatică, nu sunt.

**Copii cu vârsta de 1-5 ani.** Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Cu toate acestea, doza maximă de 6 mg/kg/zi (max 200 mg/zi) a comprimatelor cu eliberare imediată a fost utilizată în diverse patologii cardiovasculare, cu excepția HTA, iar în IC până la 2,4 mg/kg/zi.

**Copii cu vârstă de 6-12 ani și adolescenți.** Formele de administrare orală au fost studiate timp de câteva decenii, acumulându-se suficiente dovezi a eficienței acestuia. Astfel, la copiii cu HTA doza recomandată de Metoprolol cu acțiune prelungită este de 2 mg/kg/zi (max 200 mg/zi). Siguranța și eficacitatea Metoprololului cu eliberare imediată nu au fost stabilite. Doza maximă de 6 mg/kg/zi (max, 200 mg/zi) a comprimatelor cu eliberare imediată a fost utilizată într-un șir de patologii, exceptând hTA, doza de până la 2,4 mg/kg/zi a fost utilizată în IC. În urgențele hipertensive, Metoprololul s-a dovedit eficient în dozele incluse în limitele 1–5 μg/kg/min.

**Contraindicații.** Bradicardie sinusală; BAV gradul II-III; IC decompensată; șoc cardiogen; hipersensibilitate la medicament, astm bronșic, BPCO.

**Precauții.** Prudență deosebită la pacienții cu IC (la doze mari poate duce la exacerbaria IC); diabet zaharat, hipoglicemie, insuficiență renală. Tratamentul cu Metoprolol nu se întrerupe brusc, inclusiv nu se recomandă suspendarea aleatorie.

**Interacțiunea cu alte medicamente.** Interacțiunea cu alte medicamente este extrem de diversă, fapt care necesită o vigență particulară în administrările medicamentoase combinate. De exemplu, administrarea concomitentă de Amiodaronă poate produce hipotensiune, bradicardie importantă sau chiar stop cardiac. Propafenona poate declanșa efectele toxice ale Metoprololului prin încetinirea proceselor de metabolizare. Asocierea chinidinei poate cauza bradicardie, fagibilitate, dificultăți de respirație. Administrarea concomitentă cu blocantele canalelor de calciu, din grupul dihidropiridinelor, poate provoca hipotensiune sau scăderea performanței cardiace, efecte care adesea se produc la pacienții cu DV compromisă. Administrarea concomitentă cu Digoxină potențează efectele toxice ale Digoxinei și poate produce BAV în interval scurt. Insulina poate cauza hipo- sau hiperglicemie. Efecte aditive se produc cu medicamente antihipertensive, Amiodaronă, diuretice, Digoxina, remediile utilizate pentru anestezie generală. Verapamilul poate crește BD Metoprololului. Antiinflamatoare scad efectele nonsteroidene antihipertensive ale Metoprololului. Barbituratele și Rifampicina

cresc metabolizarea Metoprololului. Metoprololul poate contribui la creșterea concentrației serice a Lidocainei.

**Reacții adverse comune.** Reacțiile adverse ale Metoprololului sunt caracteristice grupului de medicamente cu acțiune de  $\beta$ -blocare.

*Cardiovasculare:* bradicardie, palpitații, edem periferic, hipotensiune, BAV gr II-III, agravarea IC.

*SNC:* amețeli, oboseală, tulburări de somn, depresie, stări de confuzie.

*Gastrointestinale:* diaree, vome, grețuri, constipații, hepatite.

*Respiratorii:* bronhospasm, dispnee.

*Hematologice:* agranulocitoză, trombocitopenie.

*Endocrine și metabolice:* hipoglicemie (în special la sugari) sau hiperglicemie.

**Toxicitate.** Supradozarea ce va manifesta prin: hipotensiune, bradicardie, șoc cardiogen, asistolie, comă, convulsii, stop respirator.

**Sarcină și alăptare.** Metoprololul se administrează la gravide doar dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt. Nu s-a evidențiat efect teratogen pentru Metoprololul administrat în timpul sarcinii. Dacă se administrează pe durata sarcinii este posibilă apariția unor efecte la nou-născut, acțiune ce persistă câteva zile după naștere: reducerea contractilității miocardice, care necesită instituirea unei terapii intensive, bradicardie, detresă respiratorie, hipoglicemie. De aceea este necesară o supraveghere medicală atentă și specializată (frecvența cardiacă și glicemia) a nou-născutului în primele 3-5 zile de viață.

Metoprololul se excretă în laptele matern, de aceea nu se recomandă administrarea în timpul alăptării. Dacă tratamentul cu Metoprolol este totuși necesar, alăptarea trebuie întreruptă.

## Atenolol

**Indicații.** Indicațiile pediatrice sunt aritmiile supraventriculare/ventriculare și HTA.

**Mecanism de acțiune.**  $\beta$ -blocant preponderent  $\beta_1$ -cardioselectiv, fără activitate intrinsecă sau alte proprietăți suplimentare. Nu traversează bariera hematoencefalică.

**Farmacocinetica.** Atenololul se administrează oral și parenteral. După administrarea orală, concentrația maximă – peste 2-3 ore;  $T_{1/2}$  9-10 ore. După administrarea orală medicamentul este absorbit rapid și BD este de aproximativ 50-60 %. Alimentele reduc BD Atenololului cu aproximativ 20 %; cu toate acestea, medicamentul poate fi luat fără a ține cont de mese. Administrarea cu suc de portocale poate reduce BD orală mai mult decât alte alimente. Metabolizare hepatică minimală, nu are metaboliți activi; se leagă de proteine serice doar în proporție de 10 %. Această particularitate și lipofilitatea scăzută pot explica unele caracteristici ale distribuției sale.

Efectele asupra TA nu coincid cu cele asupra ritmului cardiac. Nici efectul

antihipertensiv nu prezintă un răspuns liniar la doză/farmacodinamică.

Atenololul este distribuit în organism și în laptele matern. Traversează placenta, concentrațiile plasmatice la fetele se apropie de cele ale mamei. Spre deosebire de Propranolol, distribuția Atenololului în SNC la trecerea barierei hematoencefalice este minimă, iar cantitatea absorbită este eliminată, în principal, prin excreție renală. Peste 85 % din doza intravenoasă se excretă cu urina în 24 de ore, comparativ cu aproximativ 50 % pentru o doză orală. Restul dozei se excretă prin calea digestivă ca medicament nemodificat. Dializabil moderat.

După administrarea parenterală, efectul de vârf este observat în 5 minute și durează mai puțin de 12 ore.

**Mod de administrare.** Doza inițială pentru tratamentul HTA la copii: p.o. inițial 0,8-1 mg/kg/zi, o priză. Doza uzuală – 0,8.1,5 mg/kg/zi. Doza maximă - 2 mg/kg/zi.

În prevenirea paroxismelor de TSV: p.o. se poate de utilizat doze de la 0,3 până la 1,3/mg/kg, o priză zilnică, doza medie uzuală - 1mg/kg/zi (interval 0,8-2 mg/kg).

Doza maximă la copii este de 2 mg/kg/zi , iar la adolescenți – 100 mg/kg/zi (în baza recomandărilor la adulți). Înainte de a iniția tratamentul cu Atenolol se recomandă monitorizarea ambulatorie Holter a ECG și a tensiunii arteriale (MAATA) timp de 24 ore.

**Contraindicații.** Bradicardie; BAV gradul II-III; IC decompensată; șoc cardiogen; edem pulmonar; hipersensibilitate la medicament.

**Precauții.** Administrarea Atenololului se face doar sub control medical. Prudență în următoarele afecțiuni: funcție renală compromisă, afecțiuni bronhobstructive, diabet și hipoglicemie, IC, tulburări circulatorii periferice. Tratamentul cu Atenolol nu se întrerupe brusc, inclusiv nu se recomandă suspendarea înaintea intervențiilor chirurgicale.

**Interacțiunea cu alte medicamente.** Intraționează cu alte medicamente, care produc depleția catecolaminelor (ex. Rezerpina), alte antihipertensive (ex. blocanții canalelor de calciu), produc efecte hipotensive; asocierea cu alte antiaritmice sau glicozide cardiace poate provoca BAV; inversează efectele terapeutice ale Teofilinei.

**Reacții adverse comune.** În general este bine tolerat. Efectele adverse sunt aceleași ca și la majoritatea  $\beta$ -blocantelor, mai rar provoacă hipoglicemie, de aceea se poate administra la copii cu diabet zaharat, cu condiția evaluării periodice a glicemiei. Reacțiile adverse sunt, de obicei, ușoare și trecătoare.

*Cardiovasculare:* bradicardie, hipotensiune, BAV gr II-III, agravarea IC.

*SNC:* amețelă, oboseală, tulburări de somn, vise intense, cefalee.

*Gastrointestinale:* constipații, grețuri, diaree.

*Respiratorii:* bronhospasm.

**Toxicitate.** Dozele excesive pot provoca hipotensiune, asistolie, șoc cardiogen, comă, convulsii, letargie, stop respirator, hipoglicemie.

**Sarcină și alăptare.** Atenololul nu este, în general, recomandat pentru utilizare la femeile care alăptează din cauza riscului potențial de HTA și bradicardie la copilul alăptat. Nou-născuții, ale căror mame primesc Atenolol în timpul alăptării, prezintă un risc crescut de hipoglicemie. Copiii prematuri sau sugarii cu insuficiență renală pot avea mai multe șanse de a dezvolta efecte adverse. Atenololul se excretă în laptele matern la un raport de la 1,5 până la 6,8 în comparație cu concentrația plasmatică maternă. Academia Americană de Pediatrie atenționează că Atenololul ar trebui să fie administrat mamei care alăptează cu precauție din cauza riscului de cianoză și bradicardie la copil.

## **Bisoprolol**

**Indicații.** Indicațiile pediatrice IC, aritmiile supraventriculare/ventriculare, hTA, ischemia miocardică (IMA):

**Mecanism de acțiune.**  $\beta$ -blocant cu cardioselectivitate foarte înaltă pentru  $\beta_1$ -receptori (cardioselectivitate  $\beta_1:\beta_2 - 75:1$ ), fără activitate intrinsecă sau alte proprietăți suplimentare; efect cardioprotector exprimat.

Bisoprololul este un agent  $\beta$ -blocant adrenoceptor selectiv. Similar cu Metoprololul și Atenololul, Bisoprololul, în doze mici, blochează selectiv stimularea catecolaminelor de către receptorii;  $\beta_1$ -adrenergici în inimă și în mușchiul neted vascular. Consecințele farmacodinamice ale acestei activități includ: reducerea ritmului cardiac în repaus și efort (efect cronotrop negativ) și, ulterior, FC; reducerea TA sistolice și diastolice în repaus și efort; este posibilă reducerea hipotensiunii ortostatice reflexe. Studiile electrofiziologice au arătat că Bisoprololul mărește timpul de recuperare a nodului sinusal, prelungește perioadele refractare ale NAV și prelungește conducerea AV. La doze orale > 20 mg/zi, poate, de asemenea, să blocheze răspunsurile  $\beta_2$ -adrenergice în mușchii netezi bronșici și vasculari, provocând potențial bronhospasmul.

**Mod de administrare.** Sugari/copii, p.o.: inițial 0,05 mg/kg, cu creștere treptată până la doza maximă 0,2-0,3 mg/kg/zi. Experiența pediatrică este limitată.

**Farmacocinetica.** Are proprietăți de hidro- și liposolubilitate; BD cca 90 %; După administrarea orală, concentrația maximă – peste 2-3 ore;  $T_{1/2}$  -10-12 ore. Metabolizare hepatică 50 %, nu are metaboliți activi; eliminare în mod egal pe cale renală și metabolizare hepatică.

**Contraindicații.** Bradicardie; BAV gradul II-III; IC decompensată; șoc cardiogen; edem pulmonar; hipersensibilitate la medicament; boala nodului sinusal; boala Raynaud; hipotensiune; bloc sinoatrial; feocromocitom; acidoză metabolică. Contraindicație relativă – copii sub 6 ani. Nu se recomandă în sarcină și alăptare.

**Precauții.** Prudență la pacienții cu manifestări de spasm bronșic, în special în astmul bronșic; diabet; BAV gr I.

**Interacțiunea cu alte medicamente.** Interacționează cu alte medicamente

care produc depleția catecolaminelor (ex. Rezerpina), cu blocanții canalelor de calciu produc efect hipotensiv; nu se recomandă asocierea cu antiaritmice din clasa I. Asocierea cu IECA reduce efectele antihipertensive ale Bisoprololului.

**Reacții adverse comune.** Efectele nedorite pot afecta mai multe organe și sisteme.

*Cardiovascular:* bradicardie, hipotensiune, BAV gr II-III, agravarea IC.

*SNC:* vertij, fatigabilitate, astenie.

*Gastrointestinal:* grețuri, vome, constipații, diaree.

*Respirator:* bronhospasm.

**Toxicitatea** va fi exprimată prin bradicardie, BAV gr II-III, hipotensiune, bronhospasm, hipoglicemie.

**Sarcină și alăptare.** Bisoprololul este clasificat cu risc de sarcină C. Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Cu toate acestea, în studiile pe șobolani, Bisoprololul a fost fetotoxic (creșterea resorbțiilor târzii) și maternotoxic (scăderea consumului de alimente și creșterea în greutate corporală). De aceea poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

### **Carvedilol**

**Indicații.**  $\beta$ -blocant non-selectiv cu proprietăți de vasodilatare  $\alpha$ -mediată și efecte antioxidante. A fost bine studiat ca agent adițional în tratamentul standard (asociat Digoxinei, diureticelor, IECA) la adulți cu IC și DVS postinfarct, eficacitate dovedită prin introducerea în recomandările ghidurilor internaționale de specialitate.

Există date contradictorii privind eficacitatea Carvedilolului în tratamentul IC la copii și adolescenți. Deși mai multe studii clinice și serii de cazuri au raportat o îmbunătățire a funcției VS, simptomelor și/sau CF a IC la copii și adolescenți, nu s-a constatat diferență între placebo și Carvedilol în ceea ce privește ameliorarea sau agravarea IC într-un studiu randomizat, placebo-controlat (Shaddy, 2007). Concomitent, în câteva studii pediatrice mici, Carvedilolul a demonstrat un efect benefic în scăderea mortalității, necesității de spitalizare, ameliorarea CF NYHA și funcției ventriculare în IC secundară CMD.

Indicațiile pediatrice sunt: IC, aritmiile supraventriculare/ventriculare, HTA, ischemia miocardică (IMA).

**Mecanism de acțiune.** Mecanismul de acțiune dovedit este blocarea non-selectivă a  $\beta$ -AR și agonismul  $\alpha_1$ -receptorilor, ASI. Impactul clinic de blocare a  $\beta$ - și  $\alpha_1$ -receptorilor în sindromul IC duce la: scăderea presiunii pulmonare capilare și arteriale, FC, rezistenței vasculare și renale sistemice; creșterea indicelui volumului bătaie și reducerea activității reninei plasmatice. Suplimentar, Carvedilolul exercită efect de inhibare a acțiunii radicalilor liberi de  $O_2$  și, respectiv efecte proliferative la nivelul celulelor musculare netede, cu impact important la pacienții cu HTA.

**Farmacocinetică.** Impactul clinic generat de mecanismele farmacocinetice confirmă că acțiunea de  $\alpha$ -blocare intervine peste 30 min, iar de  $\beta$ -blocare în decurs de o oră după administrare. Absorbția preparatului este rapidă și extensivă, cu un efect de prim-pasaj important, motiv pentru care BD medicamentului este de 25-30 %. BD este semnificativ crescută la pacienții cu insuficiență hepatică. Se metabolizează preponderent în ficat, sub acțiunea izoenzimei citocrom P450, în principal prin oxidare și glucuroconjugare în inel aromatic, metabolizării oxidate fiind supuși conjugării prin glucuroconjugare și sulfatare.  $T_{1/2}$  este dependent de vârstă: la sugari și copii (6 luni-3,5 ani) – 2,2 ore; copii de 5,5-19 ani – 3,6 ore, vs la adulți,  $T_{1/2}$  este, de 7-10 ore. Cca 2 % din preparat se elimină nemodificat pe cale renourinară, metabolizării se excretă prin bilă în masele fecale.

**Modul de administrare.** Carvedilolul trebuie administrat după mese astfel încât absorbția să fie mai lentă, iar efectele ortostatice evitate. Dozele se stabilesc individual. Tratamentul trebuie început cu doze mici, care vor fi crescute progresiv la fiecare 7-14 zile, până la atingerea efectului clinic dorit. După prima doză și fiecare creștere a dozei se recomandă măsurarea TA în ortostatism la 1 oră de la administrare, pentru a exclude posibila hipotensiune arterială ortostatică. Tratamentul cu Carvedilol se va întrerupe treptat, într-o perioadă de 1-2 săptămâni. Dacă tratamentul a fost întrerupt mai mult de 2 săptămâni, se va relua cu doza cea mai mică.

Pentru pacienții pediatrici, dozarea este raportată la valorile masă-corp. Principiile de dozare sun similare ca la adulți – se începe cu doza de inițiere, care se va titra spre doza de menținere prin creștere prudentă. Doza inițială recomandată de mai mulți autori este cuprinsă în limitele 0,03-0,08 mg/kg/doză în 2 administrări p.o., doza max inițială nu ar trebui să depășească 3,125 mg. Doza de menținere va fi, de regulă, doza inițială dublă, titrată prin creștere treptată odată la 2-3 săptămâni, sub controlul tolerabilității. Doza de menținere medie este de cca 0,3-0,95 mg/kg/doză, la care se ajunge în decurs de cca 12 săptămâni, fără a depăși doza max de 50 mg/zi, divizată în 2 prize.

Studiile clinice farmacologice au evidențiat unele particularități farmacocinetice ale preparatului la administrare copiilor de diferite vârste, distincte de experiența adultului. În perioada de nou-născut, efectele Carvedilolului nu sunt studiate, din acest motiv nu se recomandă utilizarea lui la această vârstă. Laer și coaut. au argumentat schema de administrare particulară la copii de vârstă fragedă. Din cauza eliminării mai rapide a Carvedilolului la copiii de vârstă mică (până la 3,5 ani), este argumentată administrarea preparatului în doză/kg mai mare decât la alte vârste și divizarea dozei nictimerale în 3 prize.

Problemele de eficacitate și efectele adverse în utilizarea clinică sunt influențate și de starea funcțională a organelor și sistemelor pacienților. Studiile largi nu recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu funcție renală compromisă.

Cât privește afecțiunile ficatului, e o situație mai particulară, deoarece Carvedilolul se metabolizează preponderent în ficat motiv pentru care este recomandat de a iniția tratamentul cu doză cu 20 % mai mică decât doza uzuală la pacienții cu ciroză hepatică. Studiile farmacologice au demonstrat că la pacienții cu ciroză hepatică concentrația Carvedilolului în ser e de 4-7 ori mai mare chiar după prima doză administrată. Carvedilolul nu se administrează la pacienții cu insuficiență hepatică severă

**Contraindicații.** Bradicardie; BAV gradul II-III; IC decompensată; șoc cardiogen; edem pulmonar; hipersensibilitate la medicament; boala nodului sinusal; boala Raynaud; hipotensiune; bloc sinoatrial; feocromocitom; acidoză metabolică. Contraindicație relativă – copii sub 6 ani. Nu se recomandă în sarcină și alăptare.

**Precauții.** Prudență la pacienții cu manifestări de spasm bronșic, în special în astmul bronșic; diabet; BAV gr I.

**Interacțiunea cu alte medicamente.** Interacțiunea cu alte medicamente este un capitol cu impact clinic major, în special pentru practica pediatrică. De exemplu, interacțiunea cu Amiodarona, teoretic, prin proprietățile farmacologice asumate, crește riscul de hipotensiune, bradicardie și stop cardiac. Administrarea concomitentă cu blocantele canalelor de calciu din clasa dihidropiridinelor (Nifedipină, Amlodipină, Nicardipină etc.) de asemenea poate cauza, hipotensiune severă și scăderea performanței cardiace, în special la pacienții cu funcție scăzută a VS, aritmii cardiace și stenoză aortică.

Cimetidina poate crește efectele adverse ale Carvedilolului (amețeli, insomnie, simptome gastrointestinale, hipotensiune posturală). Diclofenacul și alte AINS pot atenua efectele antihipertensive. În administrarea concomitentă cu Digoxina se pot manifesta efectele toxice ale Digoxinei, inclusiv BAV. Diltiazemul poate cauza hipotensiune, bradicardie și tulburări de conducere AV, iar insulina hipoglicemie sau hiperglicemie, sau hTA.

**Reacții adverse comune.** Reacțiile adverse severe observate la pacienți: bradicardie, dereglări de vedere, edem pulmonar, BAV, proteinurie, hiperkaliemie, bronhospasm, pancitopenie, astm bronșic, angioedem, agravarea IC, anemie aplastică, reacții anafilactice.

Reacțiile adverse ale Carvedilolului sunt, în general, ușoare și tranzitorii. Legătura causală între acest medicament și anumite reacții adverse nu este clar stabilită. Incidența anumitor reacții adverse precum amețelala, bradicardia, hipotonia și tulburările vizuale este proporțională cu mărimea dozei. Cel mai des, aceste reacții se produc la creșterea dozei sau la întreruperea bruscă a medicamentului

**Toxicitatea** Poate determina mai frecvent hipotensiune arterială (cu amețelală, posibil până la lipotimie) și bradicardie. Pentru cuparea cărora este suficient să se reducă doza sau să se întrerupă temporar tratamentul. Supradozajul poate produce dispnee ca urmarea bronhospasmului, vome, IC și, în cazurile severe, șoc

cardiogen. Se mai pot produce tulburări ale conștiinței (până la comă), convulsii generalizate, tulburări de conducere și stop cardiac.

**Sarcină și alăptare.** Datele disponibile privind utilizarea Carvedilolului la femeile gravide sunt insuficiente pentru a determina dacă există riscuri asociate utilizării medicamentului cu rezultate negative ale dezvoltării fătului. HTA necontrolată crește riscurile la mamă și făt în timpul sarcinii. Utilizarea Carvedilolului în al treilea trimestru de sarcină poate crește riscul de hipotensiune arterială, bradicardie, hipoglicemie și depresie respiratorie la nou-născut.

Nu există dovezi ale rezultatelor negative la animale la doze relevante clinic. La doze toxice materno de 50 de ori doza maximă recomandată la om (MRHD), pe modele de animale, s-au observat scăderea greutatei corporale fetale și frecvența crescută a dezvoltării scheletale fetale întârziate. Nu se va administra acest medicament la gravide decât în cazuri de urgență, atunci când potențialul beneficiu matern justifică riscul potențial fetal. Deoarece este posibilă excreția Carvedilolului în laptele uman, nu se recomandă alăptarea în timpul terapiei cu acest  $\beta$ -blocant.

## Esmolol

**Indicații.** Se utilizează în tratamentul TSV, FA și FiA (controlul frecvenței cardiace), HTA în perioada postchirurgicală.

**Mecanism de acțiune.** Agent cu acțiune preponderent  $\beta_1$ -cardioselectivă, cu efecte dovedite asupra nodului sinoatrial și joncțiunii atrioventriculare.

**Farmacocinetică.** Date cu referire la proprietățile farmacologice ale Esmololului la copii sunt foarte puține. S-a dovedit că Esmololul este metabolizat rapid în ser prin esterazele eritrocitelor. Eliminarea sa este foarte rapidă, comparativ cu adulții ( $T_{1/2}$  2,7-4,5 min), ceea ce impune administrarea repetată în bolus sau în perfuzie continuă, cu creșterea dozelor până la valori maxime pentru atingerea efectului terapeutic (antiaritmie sau antihipertensiv). Este indispensabilă monitorizarea TA, FC și ECG.

**Mod de administrare.** Dozele pediatrice nu sunt stabilite definitiv.

*Tahicardie supraventriculară.* Perfuzie i.v. *Initial:* 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  timp de 1 min; apoi 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  timp de 4 min. Dacă după 5 min nu se obține răspunsul scontat se repetă doza de încărcare, urmată apoi de perfuzie de întreținere de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  timp de 4 min. Acest procedeu se poate repeta, crescând în trepte cu 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  perfuzia de întreținere (pentru 4 min) până la atingerea FC dorite și scăderea TA. După opținerea efectului se scade doza preparatului de la 50 până la 25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  sau chiar mai puțin. Intervalele dintre titrări pot fi crescute de la 5 până la 10 min. După ce FC poate fi controlată, pacientului i se poate administra un alt agent antiaritmie. După 30 min de la prima doză de agent antiaritmie se reduce rata de perfuzie de Esmolol cu 50 %. Dacă se obține un



control satisfăcător, perfuzia de Esmolol poate fi oprită la 1 h după a doua doză de agent antiaritmie.

**Urgețe hipertensive:** 100 până la 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , administrată timp de 1 minut, urmată de o perfuzie continuă de la 25 până la 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Se titrează rata de perfuzie de întreținere: de la 50 până la 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , în funcție de obținerea răspunsului clinic.

**Tahicardie și HTA intra- sau postchirurgie cardiacă.** Pentru a prelua controlul TA – bolus cu 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.lent, urmat cu 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , apoi în perfuzie cu 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  timp de 4 min. În caz de ineficiență, peste 5 min se poate repeta doza de încărcare, urmată de perfuzie cu doza de întreținere de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

În HTA postchirurgie cardiacă: pentru *nou-născuți (0- 7 zile)* doza recomandată este de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , cu creștere treptată până la 25-50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  la fiecare 20 de minute. *Nou-născuți cu vârsta de 8 -28 de zile* - 75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , cu creștere progresivă până la 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  la fiecare 20 de minute. Doze mai mari de Esmolol sunt adesea necesare la copiii după corecția coarctației de aortă.

Dozele maximale sigure utilizate la copii:

- *Nou-născuți.* Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Au fost studiate doze de încărcare de 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{doză}$  și în perfuzii i.v. de 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .
- *Sugari, copiii și adolescenți.* Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Au fost studiate doze de încărcare de 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{doză}$  și perfuzii de 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

**Contraindicații.** Bradicardie sinusală, BAV, IC decompensată, șocardiogen.

**Precauții.** Prudent la copiii cu boli respiratorii asociate cu bronhospasm, diabet zaharat, hipoglicemie, insuficiență renală. Perfuziile se pot administra timp de 24-48 de ore. Necesită monitorizare cardiopulmonară, a semnelor vitale și ECG. Diluția recomandată 10 mg/ml, concentrațiile peste această valoare pot cauza tromboflebite.

**Interacțiuni cu alte medicamente.** Crește nivelul seric al Digoxinei și Teofilinei. Morfina crește nivelul seric al Esmololului.

**Reacții adverse comune.** Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite la copiii sunt:

- *Cardiovasculare:* bradicardie, hTA.
- *SNC:* amețeli, somnolență, confuzie, letargie, depresie, cefalee.
- *Gastrointestinale:* grețuri, vome.
- *Respiratorii:* bronhospasm.
- *Locale:* tromboflebite.
- *Alte:* transpirații.

**Toxicitate.** Manifestările de supradozare comune: bradicardie, BAV de grad important, hipotensiune, bronhospasm, hipoglicemie.

**Sarcină și alăptare.** Nu se cunoaște cu certitudine dacă Esmololul este excretat în laptele matern și, prin urmare, trebuie utilizat cu prudență la femeile care

alăptează. În baza parametrilor farmacocinetici (timpul de înjumătățire foarte scurt și BD insuficientă pe cale orală), expunerea pe termen scurt la Esmolol nu poate prezenta un risc semnificativ pentru copilul alăptat.

### **Labetolol**

Medicament cu proprietăți combinate și competitive de blocare neselectivă a receptorilor  $\beta$ - și selectivă a receptorilor  $\alpha_1$ - postsinaptici.

**Indicații.** HT și urgențe hipertensive.

**Mecanism de acțiune.** Beta-blocant neselectiv și blocant selectiv al receptorilor  $\alpha_1$ -adrenergici postsinaptici. Activitatea  $\beta$ -blocantă este de 3-7 ori mai puternică decât cea de  $\alpha$ -blocare. La animale s-a demonstrat că Labetololul are activitate  $\beta_2$ -agonistă intrinsecă cu posibil efect vasodilatator. Exerciță și efect stabilizator al membranei, similar cu cel al Chinidinei, semnificativă din punct de vedere clinic numai la doze foarte mari. Spre deosebire de alte  $\beta$ -blocante, cum ar fi Propranololul, Labetololul nu pare să diminueze rata de filtrare glomerulară sau fluxul sangvin renal, probabil din cauza acțiunilor echilibrate atât la nivelul receptorilor  $\alpha$  și  $\beta$ , cât și a efectului minimal asupra funcției cardiace.

Rezultatul acțiunilor Labetololului la nivelul receptorilor  $\alpha$  și  $\beta$  duce la vasodilatare și la scăderea rezistenței periferice totale, ceea ce induce scăderea TA fără reducerea substanțială a ritmului cardiac, debitului cardiac sau volumului accidentului vascular cerebral.

**Farmacocinetică.** Se poate administra pe cale orală și intravenoasă. După administrarea orală este absorbit rapid și aproape complet (90-100 %). Este expus metabolismului de prim pasaj hepatic și/sau mucoasa gastrointestinală, după care doar 25 % din doza orală ajunge nemodificată în circulația sistemică. Alimentarea încetinește atingerea vârfului de absorbție. Efectele hipotensive apar în 20 de minute până la 2 ore de la administrare, iar cele maxime în 1-4 ore. Durata acțiunii este direct proporțională cu doza administrată și poate fi de 8-24 ore.

La administrare intravenoasă, acțiunea hipotensivă a Labetololului are loc în decurs de 2-5 minute, vârful de concentrație apare în 5-15 minute, iar durata acțiunii este, de obicei, de 2-4 ore.

Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) la pacienții cu funcție renală normală variază de la 2,5 până la 8 ore. Este eliminat pe cale digestivă, inclusiv biliară (30 %) și urinară (55-60 % ca metaboliți și 5 % ca medicament nemodificat).

**Mod de administrare.** Datele despre utilizarea Labetololului în hTA la copii și adolescenți sunt limitate, iar recomandările extrapolate din practica adulților, dozele pediatrice fiind obținute prin consensul experților (*nivel C*).

Doza inițială p.o. recomandată este de 1-3 mg/kg/zi divizată în 2 prize, administrate în 2 minute. Apoi doza se crește progresiv, până la doza maximă de 10-12 mg/kg/zi sau 1200 mg/zi.

Administrarea Labetololului pe cale i.v. poate fi efectuată intermitent, în infuzie continuă. Dozele pentru administrare intermitentă sunt cuprinse în limitele 0,2-1 mg/kg și nu trebuie să depășească 40 mg/doză (doza maximă). Introdus în perfuzie i.v., efectele Labetololului asupra scăderii valorilor TA trebuie monitorizate foarte atent, pentru că dozele nu sunt definitive cu claritate, iar limitele variază de la 0,25 până la 3 mg/kg/oră.

În urgențele hipertensive a fost propusă următoarea schemă de conduită consensuală pentru adolescenți și adulți: se administrează inițial 20 mg timp de 2 minute pentru valori de TAS  $\geq$  160 mmHg și/sau TAD  $\geq$  110 mmHg. La scăderea valorilor TA peste 10 minute, aceasta se verifică la 10 minute, fiecare 15 minute în prima oră, apoi fiecare 30 minute pe parcursul următoarei ore și, ulterior, fiecare oră în 4 ore consecutive de urmărire.

Dacă nu se obține efectul hipotensiv din prima doză se recomandă administrarea repetată a Labetololului, respectiv 40 mg în decurs de 2 minute, apoi 80 mg peste 10 minute. În cazul ineficienței Labetololului se recomandă administrarea altui antihipertensiv.

*Doze maxime sigure* la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Recomandările bazate pe studiile retrospective stipulează doze p.o. până la 12 mg/kg/zi, maximal 1200 mg/zi) și doza i.v. de 1 mg/kg/doză, maximal 40 mg/doză; în criza de HTA - 3 mg/oră în infuzie continuă.

**Contraindicații și precauții.** Trebuie să se acorde o atenție deosebită la utilizarea pentru reducerea hTA cu valori mult crescute, fiind posibile reacții adverse severe. Reducerea valorilor TA trebuie realizată pe o perioadă de timp comparabilă cu starea clinică a pacientului. Labetololul este eliminat minim (<1%) prin hemodializă; nu sunt necesare doze suplimentare.

**Interacțiuni cu alte medicamente.** Sunt, în mare măsură, similare cu efectele descrise la alte  $\beta$ -blocante.

**Reacții adverse comune.** Reacții adverse, inclusiv infarctul cerebral, infarctul nervos optic, angină și modificările ischemice ale ECG, au fost raportate cu alți agenți atunci când TA severă a fost redusă în timp, de la câteva ore la mai mult de 1 sau 2 zile.

Întreruperea bruscă a administrării Labetololului poate duce la ischemie miocardică, infarct miocardic, aritmii ventriculare sau HTA severă, în special la pacienții cu boală cardiacă preexistentă, bradicardie, BAV, IC decompensată, șoc cardiogen, hipotensiune.

**Toxicitate.** Supradozarea Labetololului mai frecvent reduce brusc concentrația serică a reninei și generează hipotensiune ortostatică, cu toate consecințele fiziopatologice caracteristice fenomenelor. Alte manifestări, caracteristice  $\beta$ -bloccantelor, au fost mai rar raportate.

**Sarcină și alăptare.** Labetololul este clasificat în categoria C (clasificarea

FDA) pentru riscul sarcinii. Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. În conformitate cu producătorul, Labetololul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt. În pofida scăderii excreției în laptele matern (aproximativ 0,004 % din doza maternă), se recomandă utilizarea Labetololului cu prudență la femeile care alăptează. Academia Americană de Pediatrie (AAP) consideră că Labetololul este în general compatibil cu alăptarea. Mai mulți experți sunt de părere că copiilor prematuri, se va da preferință agenților hipotensivi alternativi.

### **Nadolol**

**Indicații:** aritmii atriale și ventriculare, HTA. O condiție obligatorie la indicarea Nadololului este monitorizarea TA și FC.

**Mecanism de acțiune.** Beta-blocant neselectiv, cu acțiune pe termen lung, fără activitate simpatomimetică intrinsecă și alte proprietăți (de scos). Similar Propranololului și Timololului, blochează stimularea simpatică, mediată de receptorii  $\beta_1$ -adrenergici în inimă și în mușchiul neted vascular: scăderea ritmului cardiac, valorilor TA. Poate reduce hipotensiunea ortostatică reflexă, bloca răspunsurile  $\beta_2$ -adrenergice în mușchiul neted bronic, provocând potențial bronhospasmul.

Acțiunile care fac Nadololul util în tratarea hTA includ efectul cronotrop negativ care scade ritmul cardiac în repaus și la efort, efectul inotrop negativ care scade debitul cardiac; reducerea fluxului simpatic din SNC și suprimarea eliberării reninei din rinichi.

Nadololul posedă numeroase mecanisme care pot contribui la eficacitatea sa în prevenirea migrenelor. Beta-blocada poate preveni dilatarea arterială, inhibă secreția de renină și blochează lipoliza indusă de catecolamine. Blocarea lipolizei reduce sinteza acidului arahidonic și producția de prostaglandine. Inhibarea agregării plachetare se datorează scăderii prostaglandinelor și blocării aderenței plachetelor indusă de catecolamine.

Alte acțiuni includ creșterea debitului de oxigen în țesuturi și prevenirea coagulării în timpul eliberării epinefrinei. Nadololul a fost utilizat în tratamentul tremorului esențial ereditar sau familial. Beta-blocada controlează mișcările involuntare, poate atenua simptomele fiziologice periferice ale anxietății.

**Farmacocinetică.** Nadololul se administrează pe cale orală. Se distribuie în toate organele, traversează placentă și poate trece în lapte. Este legat de proteinele plasmatică în proporție de 30 %. Spre deosebire de multe alte  $\beta$ -blocante, nu este metabolizat în ficat, fiind eliminat prin rinichi nemodificat. Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) la subiecții adulți cu funcție renală normală este de 10-24 ore, iar la copii depinde de vârstă: la sugari - 3-4 ore, la copii 7-15 ore, la adolescenți similar adulților. După administrarea orală, Nadololul este absorbit în mod variabil și incomplet (30-40 %) din tractul gastrointestinal. Alimentele nu afectează

rata sau gradul de absorbție a Nadololului. Este dializabil moderat.

**Mod de administrare.** Datele de administrare la copii sunt limitate. Doze inițială recomandată este de 0,5-1 mg/kg, într-o singură priză/zi. Doza se va crește progresiv până la cea maximă de 2,5 mg/kg/zi.

**Contraindicații.** IC decompensată, șoc cardiogen, astm bronșic, bradicardie, BAV.

**Precauții.** Prudență necesită pacienții cu IC (poate provoca agravarea IC), boli respiratorii, diabet zaharat, hipoglicemie, funcție renală compromisă.

**Interacțiunea cu alte medicamente.** Diureticele și fenotiazidele pot potența efectele hipotensive. Poate spori acțiunea blocantelor neuromusculare.

**Reacții adverse comune.**

*Cardiovasculare:* bradicardie, hipotensiune ortostatică, agravarea IC, edeme.  
*SNC:* amețeli, fatigabilitate, depresie.

*Dermatologice:* eczemă.

*Gastrointestinale:* disconfort abdominal, constipații, diaree.

*Endocrine, metabolice:* impotență

*Respiratorii:* bronhospasm.

**Toxicitate.** Manifestările de supradozare sunt marcate prin bradicardie, BAV, hipotensiune, bronhospasm, hipoglicemie, șoc cardiogen, asistolie, convulsii, comă.

**Sarcină și alăptare.** Nadololul este clasificat în categoria C conform FDA. Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Nou-născuții ale căror mame au primit Nadolol pe parcursul sarcinii, la naștere au prezentat bradicardie, hipoglicemie și alte simptome asociate. În timpul sarcinii poate fi utilizat numai dacă beneficiul potențial matern justifică riscul potențial pentru făt.

Caracteristicile  $\beta$ -blocantelor frecvent utilizate în pediatrie, posologia și unele caracteristici particulare sunt prezentate în *tabelul 1* (Anexe).

**Toxicitatea  $\beta$ -blocantelor. Considerații pediatrice.** Reacții adverse severe în urma ingestiei  $\beta$ -blocantelor la copii sunt rare (cca 2 %). Cazurile publicate au raportat efecte toxice similare adulților, cu manifestări la nivelul sistemului nervos central, inimii sau metabolismului. Cel mai frecvent a fost descrisă hipoglicemia, care nu apare la administrarea dozei terapeutice calculate corect. Pentru prevenirea modificărilor metabolice, ghidurile pediatrice de conduită prevăd măsurarea glicemiei înainte de inițierea tratamentului specific la toți pacienții, independent de patologie. Hipoglicemia se poate manifesta mai frecvent pe fondul utilizării  $\beta$ -blocantelor cardioselective, manifestă în cazul celor liposolubile (Propranolol, Oxprenolol).

Au fost evaluați factorii de risc potențiali în declanșarea efectelor toxice la copii: vârsta foarte tânără, foamea, diabetul zaharat. Unii autori propun de a administra empiric pacienților cantități mici de soluție de glucoză de 25 % i.v. (1-2 ml/kg), pentru a testa tolerabilitatea la glucoză, luând în considerare mecanismele

le de metabolizare ale  $\beta$ -blocantelor. Testul medicamentos menționat nu deține suficiente dovezi pentru a fi recomandat în mod curent.

Toxicitatea este mai greu de evaluat în serviciile pediatrice din lipsa unei experiențe importante vs practica adultului. Autorii, care au analizat frecvența evenimentelor adverse apărute la copiii tratați într-o unitate de terapie intensivă cardiovasculară, au analizat factorii de risc independenți în precizarea reacțiilor adverse. Punctul final principal în aceste studii retrospective sau descriptive a fost incidența evenimentelor adverse asociate cu administrarea enterală a  $\beta$ -blocantelor. Punctul final secundar a fost incidența de readmisie în unitatea respectivă. Un singur eveniment secundar a avut loc la 38 % dintre pacienții analizați, prezentat prin: bradicardie (11 %), hipoglicemie (19 %), precum și necesitatea de administrare a remediilor inotrope (15 %). Aceste reacții au fost prezente după administrare orală a unui singur  $\beta$ -blocant, prevalent Propranolol. 41 de pacienți (17 %) au fost spitalizați repetat în aceeași unitate spitalicească. Rezultatele studiului au demonstrat ca reacțiile adverse sunt relativ frecvente la pacienții pediatrici tratați cu  $\beta$ -blocante orale. Explicațiile autorilor au fost ghidate de particularitățile pediatrice farmacocinetice ale medicamentelor și, în acest context, necesitatea de supraveghere mai îndelungată și complexă în unitățile de terapie intensivă.

Tabelul 4.2.1.

**Algoritm de conduită în toxicitatea provocată de beta-blocante la copii** (Cole JB, Roberts DJ, 2010)

Etapele de conduită	Tratament
Etapa I <i>Resuscitare</i>	Administrarea i.v. a remediilor izotonice, fluidelor, calciului, Atropinei, Glucagonului (bolus)
Etapa a II-a <i>Stabilizare</i>	Terapie infuzională cu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doze mari de insulină/glucoză</li> <li>• Glucagon</li> <li>• Catecolamine (Epinefrină, NE, Isoproterenol)</li> <li>• Inhibitori ai fosfodiesterazei (Amrinona)</li> </ul> Cardiostimulare temporară precoce (la pacienții refractari la tratamentul medicamentos cronotropic, dromotropic) Monitorizare prin cateterizare periferică arterială și pulmonară (în hipotensiune refractară) A se lua în considerare hemodializa în cazul ingestiei $\beta$ -blocantelor hidrofobice
Etapa a III-a <i>Terapia de salvare</i>	Emulsii lipidice i.v. (ex: Intralipid) Instalarea dispozitivelor de asistență mecanică ventriculară sau bypass cardiac

Conduita aprobată nespecifică asigură eliminarea medicamentului neabsorbit. Trebuie monitorizate atent funcțiile vitale ale pacientului în condiții spitalicești, preferabil în departamentele de toxicologie. În baza datelor publicate a fost elaborat și propus un algoritm de conduită al copiilor suspecti la toxicitate medicamentoasă cu  $\beta$ -blocante, în funcție de gravitate, actualitatea căruia încă nu a fost contestată (tabelul 4.2.1).

Durata tratamentului depinde de gradul de intoxicație și severitatea consecințelor asupra organelor și sistemelor organismului. În caz de intoxicație severă, timpul de eliminare a medicamentului poate fi prelungit. Pacientul va fi ținut sub observație până la stabilizare clinică.

### 4.3 Aritmiile

Aritmiile sunt o cauză importantă de morbiditate și mortalitate infantilă. Incidența reală a aritmiilor la copii nu se cunoaște, dar, cu certitudine, este mult mai mică comparativ cu adulții. Vârsta pediatrică este caracterizată prin apariția tulburărilor de ritm pe cord structural normal, element important în necesitatea inițierii tratamentului antiaritmice. Aritmiile „benigne” ale copilului, de regulă, nu necesită administrarea medicamentelor. Particularitățile anatomo-fiziologice dependente de vârstă, în special „imaturitatea” sistemului de conducere al inimii în primii 2 ani de viață, explică predispunerea copiilor de vârstă fragedă la declanșarea tahiaritmiilor de un spectru foarte larg de factori. Structura prezentărilor clinice ale aritmiilor pediatrică este dominată de urgențe aritmice de tip tahiaritmii, inclusiv cauzate de funcționarea căilor accesorii de conducere.

O categorie separată de pacienți sunt copiii cu cardiopatii congenitale (inițial/postchirurgie cardiacă) sau dobândite, unde asocierea tulburărilor de ritm și de conducere influențează prognosticul de viață. Acest fapt este important în aritmiile ereditare (canalopatiile, sindromul QT lung, sindromul Brugada, sindroamele de preexcitare etc.), unde managementul pacienților presupune inițierea precoce a tratamentului antiaritmice în scopul prevenirii morții subite aritmice.

În pofida progreselor tehnologice recente, terapia farmacologică rămâne cea mai comună modalitate de tratament pentru aritmiile pediatrică. Alegerea agentului antiaritmice, durata tratamentului și schema de dozare depind de mai mulți factori, incluzând riscul de recurență și severitatea aritmiei (ultima determinată de efectul hemodinamic al aritmiei). Există foarte puține studii randomizate disponibile care să ghideze alegerea terapiei pentru aritmiile pediatrică. Opțiunile de tratament reflectă adesea preferințele medicului sau ale instituțiilor de referință.

Clasificarea agenților antiaritmici în funcție de locul lor de acțiune primară este utilă în selectarea tipului de preparat atriile și căile accesorii (antiaritmicele din clasele IA, IC și III); NAV ( $\beta$ -blocantele, blocantele canalelor de calciu, Digoxina și antiaritmice din clasa a III-a); ventriculii (antiaritmicele din clasele I și III).

Acțiunea antiaritmică a  $\beta$ -blocantelor se datorează, în mare parte, blocării acțiunii aritmogene a catecolaminelor circulante la nivelul  $\beta$ -AR, deprimarea NAV, diminuarea automatismului cardiomiocitelor (în doze mari). Suplimentar, unele  $\beta$ -blocante pot produce efect membrano-stabilizator de tip chinidinic. Efectele cardiace sunt preponderent vasculare, deoarece receptorii  $\beta_2$ -adrenergici au doar un rol modulator minim asupra tonusului vascular inițial, iar blocarea lor produce vasoconstricție neînsemnată. Concomitent,  $\beta$ -blocantele inhibă influențele simpatomimetice ale activității electrice cardiace, scad rata activității sinusale, viteza de conducere precum și activitatea pacemakerului ectopic. Afectează, de asemenea, potențialul de acțiune non-stimulator cardiac prin creșterea duratei potențialului de acțiune și perioadei refractare efective.

Concomitent cu Propranololul, considerat  $\beta$ -blocantul de referință ca putere de blocare, pe parcursul ultimelor decenii au fost testate numeroase molecule  $\beta$ -blocante noi, din perspectiva utilizării în aritmologie. Proprietățile farmacologice, particularitățile farmacocinetice pediatrice și dovezile obținute în studiile clinice au argumentat utilizarea doar unor  $\beta$ -blocante, preponderent ale celor ne-selective.

**Tahiaritmiile supraventriculare.** Tahiaritmiile sunt cele mai frecvente forme de aritmii în structura tulburărilor de ritm și de conducere la copii și adolescenți. Datele statistice denotă că în 95 % din cazuri tahiaritmiile sunt prezente pe cord structural normal, dar se pot asocia cu cardiopatii congenitale sau acute. Ponderea tahicardiilor supraventriculare (TSV) prevalează în topul tahiaritmiilor pediatrice, incidența raportată este, după diferiți autor, de la 1:250 până la 1:1000 de copii. Sugarii reprezintă cca 50 % din TSV pediatrice. Riscul de recurență este prezent 30-50 % din copiii de vârstă mică (0-18 luni). TSV, mediate de căile accesorii prezintă peste 70 % dintre copiii mici și cca 50 % dintre adolescenți.

Studiile electrofiziologice au demonstrat că în 90% din cazuri TSV pediatrice sunt declanșate prin mecanisme de reintrare, circuitul incluzând NAV. După mecanismul de producere și tabloul electrocardiografic, TSV sunt prezentate prin: tahicardie atrioventriculară prin reintrare (TAVR) sau tahicardie atrioventriculară nodală prin reintrare (TAVNR). Mult mai rar (cca 10 %), episoadele de paroxisme atriale pediatrice se produc prin alte mecanisme, fără implicarea NAV, așa ca: FA, tahicardia intratrială prin reintrare (TIAR), tahicardia atrială ectopică (TAE), FiA, tahicardia haotică sau multifocală atrială.

Protocoloalele actuale recomandă de a efectua studii electrofiziologice înainte de a preciza diagnosticul și de a selecta terapia optimală.

Tratamentul farmacologic acut al TSV paroxistice (TPSV) la copii este bazat pe studii randomizate controlate. În cele mai comune forme de TPSV se preferă administrarea remediilor care blochează NAV, reieșind din mecanismul de producere prevalent. Terapia de urgență se realizează cu adenozină administrată i.v.,



care determină un bloc tranzitor la nivelul NAV. La etapa prespitalică pot fi aplicate și manevrele vagale. În cazul eșecului cu adenozină se pot administra medicamentele de a doua linie: Digoxina, Verapamilul sau un  $\beta$ -blocant. Blocantele canalelor de calciu și Propranololul sunt contraindicate la sugari. Esmololul, cu acțiune de scurtă durată, este preferat clasicului Propranolol. Este important să se țină cont de faptul că  $\beta$ -blocantele introduse i.v. pot produce o depresie miocardică semnificativă, de aceea evaluarea pacientului înainte de aplicarea tratamentului medicamentos este obligatorie. În TPSV cu conducere antidromică (prezența căilor accesorii) se administrează antiaritmice din clasa IC, în special Flecainida.

Recomandările actuale stipulează utilizarea  $\beta$ -blocantelor în urgențele TSV, în monoterapie sau ca alternativă cu alte antiaritmice (*nivel IIa*) (2015 ACC/AHA/HRS STV Guideline).

Aproape toate medicamentele antiaritmice au fost probate pentru prevenirea recurențelor de TSV, însă dovezile privind eficacitatea și siguranța este nedefinitivă. Scopul tratamentului este obținerea controlului simptomatologiei, controlul/prevenirea disfuncției ventriculare. În conduita pacienților se va efectua, concomitent, tratamentul etiologic. În ultimii ani, preferințele medicamentoase pledează pentru utilizarea medicamentelor antiaritmice din clasa III (Sotalol și Amiodaronă) sau a medicamentelor din clasa Ic (Flecainida sau Propafenona), cu rate de succes comparabile cu Digoxina și Propranololul. Efectele proaritmice observate, în special pentru Flecainidă și Sotalol, restricționează recomandările în algoritmiile de conduită actuali. Diferite combinații ale medicamentelor menționate mai sus au fost documentate pentru a fi aplicate în terapia TPSV refractară la administrarea unui singur medicament. Interacțiunile medicamentoase trebuie luate în considerare în cazul combinațiilor de medicamente antiaritmice, dacă se încearcă.

Selectarea medicamentului antiaritmice este dependentă de vârsta copilului și funcția ventriculară stânga. Sub vârsta de 1 an se recomandă inițierea tratamentului profilactic chiar după primul episod, cu sau fără prezența sindromului WPW, timp de cel puțin 1 an de zile de la episodul inițial. Dacă funcția ventriculară este normală, poate fi utilizat Propranololul, alți autori preferă utilizarea Digoxinei. După vârsta de 1 an, utilizarea Digoxinei este contraindicată.

La copilul mare, tratamentul profilactic se începe, de regulă, doar după câteva recurențe de TSV, cu excepția situațiilor critice. Preparatele de uz enteral mai frecvent indicate sunt  $\beta$ -blocantele, considerate medicamente de prima linie: Propranolol (doza 1-4 mg/kg/zi în 3-4 administrări) sau Atenolol. Antiaritmicele alternative de prima linie mai sunt considerate și Digoxina, Chinidina, Verapamilul. La copiii după vârsta de 1 an cu sindrom WPW, Digoxina și Verapamilul sunt contraindicate, binevenite fiind  $\beta$ -blocantele sau antiaritmicele din clasa I. Ultimile, sunt preferabile  $\beta$ -blocantelor.

Tahicardia atrială ectopică (TAE) și tahicardia junctională ectopică (TJE) pot provoca la copii TSV persistentă și refractară medicamentos, ceea ce duce la IC și șoc cardiogen. TAE este o tulburare de ritm predominant pediatrică, diferită de tahicardiile atriale paroxistice și ectopice la adult. Tahicardiile nesuținute nu sunt mai puțin frecvente în pediatrie, provocând disfuncție ventriculară și cardiomiopatii dilatative secundare.

Studiile pediatriche au demonstrat că Digoxina și Propranololul au efecte similare în TSV în absența sindroamelor de preexcitație, mai ales la sugari. La copilul mare și adolescent,  $\beta$ -blocantele sunt preferabile ca antiaritmice de prima linie. În mod curent,  $\beta$ -blocantele sunt administrate mai frecvent pentru prevenirea recurențelor paroxismelor de TSV, decât în ajutorul de urgență. Testările clinice ale antiaritmicelelor la copii cu TAE au demonstrat eficacitatea  $\beta$ -blocanțelor la majoritatea copiilor de vârstă fragedă (remedii de linia 1-a), dar autorii au menționat că o parte dintre copii au necesitat administrarea antiaritmicelelor de linia a 2a: Amiodaronă, Sotalol sau Flecainidă. Deși seriile de cazuri nu au fost numeroase, autorii au menționat că o parte dintre copii au necesitat tratament antiaritmice combinat (tabelul 4.3.1).

Tabelul 4.3.1.

**Managementul medicamentos în tahicardia atrială ectopică la copii de vârstă fragedă ( $\leq 3$  ani) (Bonney WJ, et al, 2013)**

Autor	Anul	Nr pts	Medicamentul utilizat		Necesitatea de medicamente	
			Beta-blocant, Digoxină, Verapamil (de unul singur)	Flecainidă, Sotalol și/sau Amiodaronă	Unul singur	Multiple
Mehta	1988	9	56%	44%	67%	33%
Salerno	2004	22	36%	64%	32%	68%
Toyohara	2011	12	75%	25%	33%	67%

În urgențele aritmice, Esmololul este indicat adesea pentru cuparea acceselor în diverse tahiaritmii (ex., TSVP, FA și FiA), în scopul controlului frecvenței cardiace. Eficacitatea Esmololului se explică prin sediul predominant de acțiune – nodul sinoatrial și NAV. La sugari și copii mai mari se utilizează i.v. doze de la 100 până la 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  timp de 1 minut, în perfuzie continuă, în doză inițială de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Dacă nu se obține răspunsul scontat, se permite bolus i.v. adițional, crescând doza până la atingerea dozei maximele de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Este foarte important de a preveni extravazarea Esmololului în administrarea perfuzională continuă. Diluțiile utilizate se titrează cu atenție, astfel încât concentrația Esmololului să fie de 10 mg/ml, concentrațiile peste această doză recomandată pot cauza tromboflebită! (tabelul 4.3.2).

**Beta-blocantele în tahicardia supraventriculară la copii**

(Escudero C. et al, 2013)

<b>β-blocant</b>	<b>Farmacocinetica</b>	<b>Dozare/Posologie</b>	<b>Comentarii</b>
<b>Esmolol</b>	<i>Atac:</i> 2-10 min <i>Durata:</i> 10-30 min <i>Eliminare:</i> esteraze serice $T_{1/2}$ : 0,5-5 min	<i>Inițial:</i> 50-100 μcg/kg/min cu creștere fiecare 5-10 min până la 50-100 μcg/kg/min <i>Menținere:</i> 300-1000 μcg/kg/min	<b>i.v. exclusiv</b> Risc de tromboflebită!
<b>Propranolol</b>	<i>Atac:</i> 1-2 ore <i>Durata:</i> 6 ore <i>BD:</i> 26% <i>Eliminare:</i> metabolizare hepatică $T_{1/2}$ : 3,9-6,4 ore	<b>p.o.</b> 0,5-1 mg/kg/zi/ 3-4 prize <i>Titrare:</i> majorare la 3-5 zile <i>Menținere:</i> 2-4 mg/kg/zi <i>Max:</i> 60 mg/zi sau 16 mg/kg/zi <b>i.v.</b> 0,01-0,15 mg/kg la 10 min <i>Max:</i> sugari: 1 mg/doză, copii: 3 mg/doză	<b>i.v. sau p.o.</b> Utilizați formula <b>i.v.</b> cu prudență la sugarii cu TSV din cauza debutului al întârziat a accesului
<b>Metoprolol</b>	<i>Atac:</i> <b>i.v.</b> 20 min <b>p.o.</b> 1 oră <i>Durata:</i> 3-6 ore <i>BD:</i> 50% <i>Eliminare:</i> metabolizare hepatică prin citocromul sistemului enzimatic P450 2D6 Metabolizatori slabi ai metabolitului CYP2D6: 7,5 ore Metabolizatori extensivi ai CYP2D6: 2,8 ore $T_{1/2}$ : nn 5-10 ore	<b>p.o.</b> 1-2 mg/kg/zi divizat în 2 prize <b>i.v.:</b> 1mg <b>i.v.</b> =2,5 mg	<b>i.v. * sau p.o.</b> Durata acțiunii este dependentă de doză • $T_{1/2}$ depinde de farmacogenomica ptc (sistemului enzimatic citocrom 2D6) • Interacțiuni medicamentoase suplimentare: inhibitori ai sistemului enzimatic al citocromului P450 2D6, inductori și substraturi (exemple: Metilfenidat, Teofilină, Rifampicină, Propafenonă)
<b>Nadolol</b>	<i>Durata:</i> 24 ore <i>BD:</i> 40% <i>Eliminare:</i> renal $T_{1/2}$ copii: 3,2-7 ore	<b>p.o.</b> <i>Inițial:</i> 0,5-1 mg/kg într-o singură priză <i>Max:</i> 2,5 mg/kg/zi	<b>p.o.</b> A utiliza doze mai mici în disfuncție renală Eliminarea depinde de vârstă!!
<b>Atenolol</b>	<i>Atac:</i> 1 oră <i>Max efect:</i> 2-4 ore <i>Durata:</i> 24 ore <i>BD:</i> 50% <i>Eliminare:</i> renală (40%) fecală (50%) $T_{1/2}$ nn 16-35 ore copii: 3,5-7 ore	<b>p.o.</b> <i>Inițial:</i> 0,3-1,4 mg/kg într-o singură priză <i>Titrare:</i> creștere cu 0,5 mg/kg/zi în 2-3 zile dacă necesită <i>Max:</i> 2, mg/kg/zi într-o singură priză	<b>p.o.</b> A utiliza doze mai mici în disfuncție renală

**Notă :** \*-Nu sunt date certe la copii; BD - biodisponibilitate; i.v. -administrare intravenoasă; Max -doza maximă; p.o. - administrare per os

Pacienții cu episoade simptomatice de TSV, în lipsa sindroamelor de preexcitație, pot fi abordați similar pacienților cu TAVNR. Dacă acești pacienți se confruntă cu episoade rare și puțin simptomatice de TSV, pot fi supravegheați fără medicație antiaritmică. Concomitent pacienții se instruiesc în însușirea manevrelor vagale, pe care le pot aplica la apariția recurențelor. Dacă pacientul sau părintele nu sunt cooperanți, se preferă inițierea tratamentului antiaritmie. Preferabili vor fi agenții antiaritmici cu mecanisme de blocare a NAV. Inițial se poate încerca Flecainida, Propafenona sau Sotalolul.

Sunt disponibile mai multe opțiuni terapeutice, inclusiv în cazurile refractare la tratamentul medicamentos: ablația căii accesorii sau a focarului ectopic (intervenție chirurgicală sau prin cateterism și aplicarea ablației locale prin unde de radiofrecvență sau laser). Protocoalele clinice uzuale ale centrelor de referință de aritmologie recomandă aplicarea ablației prin radiofrecvență ca metodă terapeutică de prima linie în majoritatea tipurilor de TSV. Metoda este aplicabilă pentru copii cu masă corporală >15 kg. Spre deosebire de adulți, la care ablația prin cateter în TSV este tratamentul „de aur” cu rata de succes de 94-100 %, la copii rata de succes este mai modestă. Seriile pediatrice au raportat eficacitate în 63-78 % din cazuri cu rata de complicații postprocedură, după diferiți autori, în limitele 0,9-8 %. Particularitatea de vârstă constă în faptul că deși TSV este mai frecventă la copiii mici, ablația intervențională la acest grup de pacienți este limitată. Parametrii antropometrici mici ai corpului, peretele ventricular subțire, diametrul mic al arterelor nu permit efectuarea procedurii. Opțiunea terapeutică pentru acest grup de pacienți rămâne tratamentul medicamentos, cel puțin până la atingerea masei corporale necesare.

**Aritmiile la copii cu cardiopatii congenitale.** Publicațiile centrelor de referință în domeniul chirurgiei cardiovasculare denotă că majoritatea tahiaritmiilor care apar la copii în perioada imediat postoperatorie sunt cauzate de alterarea electromorfologică, secundară defectelor inițiale și/sau consecințelor tehnicilor chirurgicale aplicate.

La copii, în perioada postchirurgie cardiacă, au fost raportate diferite dereglări de ritm și de conducere, cu impact clinic și prognostic important. TJE este cea mai frecventă aritmie în perioadele intra- și postoperatorie imediată. Publicațiile pediatrice denotă că TJE este o cauză majoră de morbiditate postoperatorie după corecția totală a tetralogiei Fallot (22-29 %). După alți autori, TJE poate să apară și după plastia defectelor congenitale: după închiderea defectelor de sept ventricular (4 %), a defectelor atrioventriculare (2 %).

Propranololul este  $\beta$ -blocantul utilizat curent la pacienții cu tetralogie Fallot în prevenirea și controlul crizelor hipoxice. Există însă puține informații despre relația dintre utilizarea preoperatorie a Propranololului și incidența TJE în perioada postoperatorie. Nozzi K și colabib, într-un studiu prospectiv, randomizat,

dublu-orb, placebo-controlat, a evaluat efectele Bisoprololului în disfuncția ventriculară dreaptă la copiii operați cu tetralogia Fallot. Rezultatele studiului nu au dovedit niciun beneficiu al  $\beta$ -blocantului la această categorie de pacienți.

Un studiu prospectiv important, efectuat de un grup de cercetători, a evaluat incidența și factorii de risc asociați cu apariția TJE la 336 de pacienții, evaluați timp de 1 an după intervenție chirurgicală cardiacă. Prin analiza multivariată s-a stabilit că perioada de ischemie a fost singurul factor asociat cu apariția TJE ( $p=0.0014$ ). Prezența TJE nu s-a corelat cu anomaliile electrolitice. Astfel a fost demonstrat că declanșarea TJE nu este neapărat legată de o intervenție chirurgicală efectuată în apropierea căilor de conducere sau ca manifestare de hipomagneziemie. Recomandările autorilor au vizat prevenirea preoperatorie a fenomenelor de ischemie prin toate metodele posibile.

Un studiu pediatric recent pe un lot de 580 de copii operați a determinat apariția în perioada postchirurgicală precoce mai frecvent a episoadelor de TSV, mai puțin a TV. Concomitent, 15 copii au decedat în urma aitmiilor fatale, în pofida asistenței de urgență aplicată. Concluzia autorilor a fost că aritmiile postchirurgicale la etapele precoce sunt corelate, în primul rând, cu tehnica chirurgicală aplicată, mai puțin cu tipul aritmiei și efectele antiaritmice.

Aritmiile atriale postchirurgicale, declanșate la etapele tardive după procedură, au fost observate mai frecvent după intervențiile tip Fontan, Mustard, Sening și tehnicile aplicate copiilor cu tetralogia Fallot. Au fost identificați o serie de factori care contribuie la apariția aritmiilor supraventriculare la această categorie de pacienți așa ca: complexitatea anomaliilor, reintervențiile, statutul hemodinamic intra- și postintervențional, tehnicile de intervenție aplicate.

Conduita aritmiilor la copii cu aritmii postchirurgie cardiacă este similară, în mare parte, cu conduita copiilor cu aritmii pe cord structural normal.

**Tahiaritmiile ventriculare.** Aritmiile ventriculare sunt afecțiuni rare la copii, iar incidența tahicardiilor ventriculare (TV) a fost estimată, după diferiți autori, în limitele valorilor de 0,2-0,8 % / 10 000 copii. Multe forme de TV pediatrice survin pe cord structural normal, fără manifestări clinice importante. Dintre cauzele comune ale aritmiilor ventriculare la copii pot fi menționate boala electrică primară, în absența cardiopatiilor congenitale (ex., sindromul QT lung, sindromul Brugada) și afecțiunile miocardice: miocarditele, tumorile cardiace, cardiomiopatiile primare (CAVD, CMH), maladia Kawasaki, anomaliile de origine ale arterelor coronariene. Anomaliilor cardiace le revin 50 % în structura TV pediatrice, cu predominarea la copii după intervenții chirurgicale corective.

Nu toate TV, odată depistate, necesită instalarea tratamentului. Majoritatea TV (54 %), independent de vârstă, se pot rezolva spontan pe parcursul perioadelor de creștere și dezvoltare a copiilor (Roggen A., 2008).

Tipurile frecvent întâlnite de TV pediatrice sunt prezentate prin ectopie ven-

triculară, ritm idioventricular accelerat, tahicardie ventriculară monomorfă. Spectrul clinic este foarte variat. Formele asimptomatice sunt diagnosticate la examenul clinic de rutină și nu necesită o medicație imediată. Studiile pediatrice au demonstrat că în 50-60 % din cazuri TV se poate însoți cu compromitere hemodinamică, manifestată clinic prin palpitații, stări sincopale și chiar MSC.

Conduita copiilor cu TV depinde de tipul aritmiei, vârstă, etiologie, mecanismul de producere, consecințele hemodinamice și riscul relativ de MSC. În funcție de situația clinică, măsurile terapeutice vor fi aplicate după 2 scenarii: (1) stări de urgență aritmice pentru tahicardiile cu complex QRS lărgit (TV comună), unde asistența copiilor este determinată de gradul de compromitere hemodinamică, și (2) tratament antiaritmie medicamentos cronic sau intervențional indicat copiilor cu TV persistente și agresive.

Câteva studii pediatrice au evaluat eficacitatea diverselor  $\beta$ -blocante în prevenirea MSC la copii cu TV. Grupurile pacienților din seriile pediatrice s-au dovedit a fi necomparabile după vârstă, substrat morfologic, asocieri patologice, medicație etc. Astfel, unii autori afirmă că Pindololul este indicat în asocierea TV cu bradicardie sinusală nocturnă, contribuind la prevenirea MSC. Autorii au explicat eficacitatea prin durata scurtă de acțiune și ASI, proprietăți farmacocinetice specifice, care contribuie la tolerabilitatea bună a preparatului, fără efecte adverse declarate. Acebutololul a fost testat cu succes la o serie de copii sugari (soluție buvabilă) cu TSV și TV, la care răspunsul la tratament a fost diferit: în 55 % din cazuri pacienții au răspuns bine la tratament, 20 % nu au fost receptivi. Comentariile autorilor nu pot fi sistematizate, întrucât studiul a fost retrospectiv, observațional, pe un alt grup de pacienți heterogen după vârstă, tipul aritmiei, comorbidități. Bisoprololul s-a dovedit a fi eficient în tratamentul disfuncției cardiace refractare și tulburărilor de ritm cu component adrenergic. Autorii au conchis că demiviața relativ lungă, cardioelectivitatea și formele farmacologice variate disponibile pe piață (comprimate de 5 mg, 10 mg) facilitează utilizarea acestui  $\beta$ -blocant la copiii de orice vârstă, inclusiv la pacienți cu hiperreactivitate bronșică. Datele unui studiu descriptiv au demonstrat eficacitatea Esmololului în tratamentul copiilor cu TV și HTA, instalate după postchirurgie cardiacă.

Studii anterioare ale pacienților cu sindrom de QT lung (SQTL) și bloc atrioventricular (BAV) 2:1 au raportat o rată de mortalitate de peste 50 % în copilărie. Un studiu retrospectiv de la patru centre pediatrice specializate au urmărit pacienții cu SQTL de la vârsta de nou-născut și au constatat că diagnosticul și tratamentul precoce cu  $\beta$ -blocante permite ameliorarea prognosticului la majoritatea copiilor (75 % din cazuri), chiar și în tipurile genetice cu risc crescut de MS.

Conform unor autori (Von Alvensleben, et al. 2017), Nadololul este un  $\beta$ -blocant cu efect bun și durabil în conduita pacienților cu diverse forme de TV primare. Acțiunea sa este manifestă cca 4 ore după prima priză și durează 3-4 zile

după stoparea tratamentului. Din declarațiile cercetătorilor, Nadololul nu are efect simpatomimetic ceea ce ar permite aprobarea ca medicament de elecție în SQTL congenital și tahicardie ventriculară polimorfă catecolinergică (TVPC). Utilizarea lui preferențială a fost confirmată parțial într-un studiu francez, unde Nadololul a fost testat la pacienții cu SQTL în scheme terapeutice cu durată lungă de timp. La administrarea de durată a Nadololului s-au înregistrat și efecte secundare la adolescenți: hipoglicemie, gastroenterită, tulburări de somn și perturbarea metabolismului lipidic. Apariția acestora a fost explicată prin lipsa experienței de monitorizare a tratamentului pe termen lung, o supraveghere mai aleatorie decât a fost preconizată în protocol, utilizarea de către pacienți a altor  $\beta$ -blocante, cu/fără prescripții medicale ș.a. Experții anglo-saxoni recomandă implantarea precoce a cardiodefibrilatorului automat la copii cu TV simptomatică în favoarea unui tratament  $\beta$ -bloccant.

Cu toate avantajele dovedite,  $\beta$ -blocantele au demonstrat și efecte proaritmice în managementul antiaritmie cronice. Recomandările ghidurilor recente pledează tot mai mult pentru metode invazive de tratament,  $\beta$ -blocantele fiind doar o etapă predecesoare de scurtă durată.

Recomandările recente ale HRS/EHRA/APHRS (2013), ale experților americani atenționează că managementul pacienților cu SQTL include tratamentul cu remedii  $\beta$ -blocante pentru toți pacienții simptomatici și pentru pacienții asimptomatici, la care intervalul QT corijat (QTc) este  $\geq 479$ ms (*clasa de recomandări I*).

**Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică.** Este o formă particulară de TV declanșată de efort, descrisă de Coumel în 1975, care poate determina moarte subită în copilărie. Tratamentul cu  $\beta$ -blocante se instalează de la stabilirea diagnosticului, dar poate fi pusă în discuție implantarea cardiodefibrilatorului în scopul prevenirii MSC precoce. Studiile pediatrice au dovedit eficiența  $\beta$ -blocantelor în urgențele aritmice declanșate de patologia dată, dar eficiența lor în tratamentul cronic de prevenire a recurențelor nu a fost dovedită.

Recomandările recente ale HRS/EHRA/APHRS (2013) insistă ca  $\beta$ -blocantele să fie administrate la toți pacienții simptomatici cu TVPC (*clasa de recomandări I*). De o clasă mai joasă sunt recomandările care precizează că  $\beta$ -blocantele pot fi utilizate la pacienții cu anumite forme patogenice de TVPC sau se pot combina cu Flecainida, dacă pacienții rămân simptomatici în pofida tratamentului  $\beta$ -bloccant inițiat anterior (*clasa de recomandări IIa*). Utilizarea  $\beta$ -bloccantelor este indicată la copii cu diverse forme de TV, în special în SQTL și TVPC (*figura 4, Anexe*).

**Prolapsul de valvă mitrală și ectopia ventriculară la copii** este asociată cu risc crescut de MSC, administrarea de  $\beta$ -bloccante fiind indicată la pacienții simptomatici. Acest tratament nu este recomandat pacienților cu sindromul Marfan. Rezultatele studiului autohton placebo-controlat, care a inclus 237 de copii cu prolaps de valvă mitrală simptomatic, denotă efectele benefice ale Bisoprololului

prin reducerea semnificativă a durerilor precordiale și palpitațiilor (Romanciuc L., Revenco N. 2011, 2012)

**Cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept (CAVD).** Această cardiomiopatie primară este o afecțiune cardiacă rară, cu determinism predominant genetic, asociată cu aritmii ventriculare și risc crescut de MSC. Rar este manifestată clinic în copilărie, dar riscul de MSC persistă independent de simptomatologie, atingând rata de 0,08-9 % din cazurile anuale de decese subite. Survine adesea la tinerii de gen masculin prin tahiaritmii ventriculare induse de efort. TV cu aspect de bloc de ram stâng susținută sau nesusținută este considerat drept criteriu de diagnostic al CAVD.

Tratamentul rămâne controversat, recomandări unificate nu au fost aprobate. Strategiile de tratament al TV neamănitoare de viață includ utilizarea  $\beta$ -blocanțelor (la copii și tineri), Propafenonei sau Amiodaronei. Ghidurile recente ACC/AHA/ESC și ACC/AHA/HRS au formulat recomandări pentru managementul pacienților, orientat pentru prevenirea MSC și în care implantarea cardiodefibrilatorului este indicația principală (*clasa I*).

**Cardiomiopatia hipertrofică (CMH).** Studiile populaționale și genetice largi au schimbat conceptual abordarea pacienților cu CMH. Experții abordează CMH ca termen de „umbrelă”, care cuprinde un spectru larg și complex de tulburări genetice și dobândite. Prevalența patologiei este legată de vârstă, registrele pediatrie indicând o incidență de 0,3-0,5/100 000 de populație. Pe lângă mutațiile genelor sarcomerice, considerate cauza prevalentă a CMH, 5-10 % dintre cazurile pediatrie pot fi consecința altor afecțiuni genetice: boli metabolice și neuromusculare moștenite, anomalii cromozomiale, sindroame genetice. Realizarea unui arbore genetic cu 3-4 generații contribuie la confirmarea etiologiei genetice.

Diagnosticul și tratamentul CMH necesită o serie de abilități și competențe, realizabile doar la evaluarea ptc cu CMH într-o echipă multidisciplinară. Momentul cheie în conduita pacientului cu CMH este estimarea riscului de MSC. Ca și la adulți, diagnosticul de CMH la copil va fi stabilit atunci când va fi confirmată hipertrofia VS peste 2 derivații standard din valoarea prezisă (scorul  $Z > 2$ ).

Simptomatologia este dependentă de prezența obstrucției tractului de ejecție a VS (TEVS), aritmiilor, disfuncției VS, ischemiei miocardului. Vârsta pediatrică este mai puțin prezentată prin simptomatologie marcantă, dar fenomenul de obstrucție a TEVS sau aritmiile pot fi motivele de adresare primară la medic. Mulți dintre pacienții pediatrie cu CMH sunt asimptomatici, diagnosticul stabilindu-se întâmplător la un examen EcoCg de rutină.

Riscul de MSC este mai mare la copiii cu boli metabolice moștenite și sindroame malformative. Spre deosebire de adulți, nu există studii clinice cu referire la necesitatea implantării cardiodefibrilatorului la copii mai mici de 8 ani. Managementul medicamentos al pacienților cu CMH include și administrarea



$\beta$ -blocantelor în anumite situații clinice, aprobate la adulți. Aceste preparate și-au dovedit eficacitatea în reducerea obstrucției în TEVS, controlul alurii ventriculare, redresarea durerilor anginoase și tratamentul IC în asociere cu alte remedii. Unii autori menționează că  $\beta$ -blocantele ar trebui luate în considerare la nou-născuți și copii cu obstrucție în TEVS. Din toate  $\beta$ -blocantele cunoscute, majoritatea autorilor recomandă la copiii cu CMH utilizarea orală a Propranololului, mai puțin a Metoprololului.

În toate variantele clinice de CMH, abordarea copiilor va fi similară adulților. Ghidul SEC (2014) stipulează indicațiile de utilizare, formulând următoarele recomandări:

- utilizarea beta-blocantelor non-vasodilatatoare, titrate până la doza maximă tolerată ca terapie de prima linie pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții cu obstrucție în TEVS în repaus sau provocat (*clasa I, nivel B*);
- beta-blocante sau Verapamil pot fi luate în considerare la copiii și adulții asimptomatici cu obstrucție în TEVS în repaus sau provocat, pentru reducerea presiunilor în VS (*clasa Iib, nivel C*);
- beta-blocante și vasoconstrictoare, în administrarea orală sau i.v., ar trebui luate în considerare la pacienții cu obstrucție în TEVS provocată severă, cu hipotensiune arterială și edem pulmonar (*clasa IIa, nivel C*);
- un beta-blocant ar trebui administrat, în asociere cu un IECA (sau un blocant al receptorilor de angiotensină dacă IECA nu este tolerat), pacienților fără obstrucție în TEVS și care au FEVS < 50 %, pentru a ameliora simptomele și a reduce riscul de spitalizare pentru IC și moarte prematură (*clasa IIa, nivel C*);
- beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu ar trebui administrați pacienților cu durere toracică de tip anginos, în absența obstrucției în TEVS, sau cu boala coronariană obstructivă pentru ameliorarea simptomatice (*clasa IIa, nivel C*);
- beta-blocantele și/sau Amiodarona sunt recomandate pacienților cu CDI care au aritmii ventriculare simptomatice sau primesc șocuri recurente în pofida tratamentului optim și reprogramării dispozitivului (*clasa I, nivel C*);
- beta-blocantele, Verapamilul și Diltiazemul sunt recomandate pentru controlul alurii ventriculare la pacienții cu FiA permanentă sau persistentă (*clasa I, nivel C*).

Recomandarea generală privind urmărirea de rutină a pacienților cu CMH este bazată pe ideea că fiecare necesită monitorizare pe tot parcursul vieții în vederea detectării modificărilor simptomatice, riscului de reacții adverse, obstrucției în TEVS, funcției VS și a ritmului cardiac. La orice modificare a situației clinice, conduita pacientului se ajustează în funcție de situație.

**Sincopa** este o urgență relativ comună în pediatrie, cca 30-50 % din copiii sub

18 ani au suferit cel puțin odată în viață un episod de sincopă. Incidența maximă a fost observată la fetițe, cu vârste de 15-19 ani. Spre deosebire de adulți, cauzele sincopelor pediatrice sunt afecțiunile neurologice (75%), mai rar aritmiile. La sugarii până la 6 luni cu cardiopatii cianogene sincopa poate surveni în contextul stărilor de „rău hipoxic” (*breath-holding spells*) sau în timpul efortului emoțional (plâns). O altă cauză comună a sincopei la copiii de vârstă fragedă (< 2 ani) poate fi manifestarea precoce a sincopei vasovagale. Datele statistice, bazate pe un sondaj epidemiologic în Statele Unite ale Americii, denotă că aproximativ 15 % dintre copii cu istoric de sincopă suferă de consecințe mintale și somatice importante care au influențat puternic calitatea vieții. Sincopa vasovagală, de exemplu, la copiii mai mari de 3 ani și adolescenți este însoțită de bradicardii importante și asistolie prelungită, predictorii de MSC.

Conduita copiilor cu stări sincopale de origine cardiacă rămâne o provocare pentru cardiologia pediatrică. Cauzele sincopei cardiace la copii includ cardiopatii congenitale (anomalie de origine a arterei coronariene stângi, stenoza aortică), aritmii ereditare (sindromul QT lung, sindromul Brugada, tahicardie ventriculară catecolaminergică, sindromul WPW, tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică), cardiomiopatii primare (CMH, cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept), afecțiuni însoțite de disfuncția miocardică (miocardita acută, cardiomiopatia dilatativă, tumori cardiace). Algoritmul de diagnostic al copiilor cu sincopă cardiacă presupune evaluarea riscului de MSC, cu selectarea metodei de tratament în funcție de cauză.

Locul și rolul  $\beta$ -blocantelor în conduita terapeutică a copiilor cu stări sincopale cardiace sau noncardiace nu este definitivată. Un studiu, care a inclus 103 copii cu sincopă cardiacă (tahicardie posturală) și vasovagală, a demonstrat eficacitatea tratamentului cu *Metoprolol* în peste 60 % dintre cazuri, independent de originea sincopei, vs loturile de control.

Ghidul experților americani (*PACES/HRS, 2014*) stipulează necesitatea supravegherii TV simptomatice în vederea prevenirii MSC, în special la pacienții cu substrat ereditar așa ca: sindromul QT lung, sindromul QT scurt, sindromul Brugada, tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC), cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept (CAVD). Alte tipuri de TV includ tahicardiile fasciculare, mult mai rar întâlnite în practica pediatrică. Autorii menționează și unele particularități pediatrice precum: impactul clinic al aritmiei asupra creșterii și dezvoltării, substratul aritmogen și evaluarea riscului de MSC diferit comparativ cu adulții. Recomandările experților americani cu referire la utilizarea  $\beta$ -blocantelor include dovezi de nivelul C în favoarea utilizării lor în anumite situații clinice (*tabelul 4.3.3*).

**Recomandările PACES/HRS de utilizare a beta-blocantelor  
în tahicardiile ventriculare la copii (2014)**

<b>Categoria de pacienți</b>	<b>Clasa de recomandări/Nivel de evidență</b>
Sugari și copii asimptomatici cu complexe de TV frecvente și ectopii polimorfe	Clasa IIa, Nivel C
Copii simptomatici cu TV idiopatice cu origine din tractul de ejecție ventricular sau TV corelată cu simptomatologia indusă de ectopie ventriculară sau ritm ventricular accelerat	Clasa IIa, Nivel C
Sugari cu formă de TV intrafasciculară produsă prin mecanismul de reintrare sensibilă la administrarea de Verapamil	Clasa IIa, Nivel C
Sugari și copii cu complexe ventriculare frecvente, polimorfe, la care alte tratamente antiaritmice (din clasa I sau III) nu au fost eficiente	Clasa IIb, Nivel C

Studiile clinice au confirmat că eficacitatea tratamentului cu  $\beta$ -blocant depinde de genotipul sindromului. Pacienții cu genotipul LQTS1 răspund de obicei bine la această schemă de monoterapie.

Experții americani, în ultima revizuirea a Ghidului de evaluare și management a pacienților cu sincope (2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope), recomandă utilizarea  $\beta$ -blocantelor ca remedii de prima linie în anumite situații clinice dovedite, inclusiv la pacienții pediatrici (tabelul 4.3.4)

Tabelul 4.3.4.

**Recomandările ACC/AHA/HRS de utilizare a beta-blocantelor  
în prevenirea morții subite cardiace la copii (2017)**

<b>Recomandări</b>	<b>Clasa de recomandări/Nivel de evidență</b>
Prevenirea recurențelor și MSC la copiii cu sindrom QT lung	Clasa I, Nivel B
Pacienților cu tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică	Clasa I, Nivel B
$\beta$ -blocantele nu sunt recomandate copiilor cu sincope vasovagale	Clasa III

În conformitate cu tendințele actuale, conform opiniilor experților, copiii de orice vârstă, în ineficiența sau intoleranța tratamentului medicamentos, cu respectarea indicațiilor, sunt supuși metodelor chirurgicale sau intervenționale de implantarea a cardiodefibrilatorului în scopul prevenirii MSC. Procedurile de ablație sunt eficiente în tratarea multor tahiaritmii, preponderent la copiii mai

mari de 10-12 ani, refractari la tratamentul medicamentos; condiția indispensabilă pentru ablație este nevoia de a continua tratamentul medicamentos inițiat înainte de procedură (*Anexe, figura 4*).

Eficacitatea  $\beta$ -blocantelor este condiționată de mecanismele de acțiune asupra receptorilor  $\beta_1$ ,  $\beta_2$   $\alpha$  și proprietățile suplimentare ale preparatelor generației noi. Aceste constatări au motivat inițierea studiilor prospective de introducere a diverselor  $\beta$ -blocante în conduita aritmiilor pediatrice. Unii autori au raportat efecte secundare cardiovasculare într-o serie de cazuri pediatrice, care au motivat limitarea lor în implimentarea ulterioară. S-a observat că interacțiunile  $\beta$ -blocantelor cu alte clase de antiaritmice (ex., blocantele canalelor de calciu sau Sildenafil) produc efecte adiționale antihipertensive importante, iar asocierea concomitentă cu Amiodaronă, Lidocaină, Propafenonă sau Digoxină produc bradicardii importante.

În utilizarea  $\beta$ -blocantelor la copii este important să se respecte indicațiile și posologia. Manifestările clinice în blocarea excesivă a influențelor normale simpatomimetice asupra cordului pot cauza bradicardie, BAV, hipotensiune, reducerea toleranței de efort și chiar agravarea IC. Efectele adverse electrofiziologice sunt mai importante decât supradozarea și includ: *prelungirea intervalului PR, lărgirea complexului QRS și blocul cardiac*.

#### **4.4. Hipertensiunea arterială**

Hipertensiunea arterială (HTA) a fost și rămâne o problemă sociomedicală importantă a civilizației. Impactul major al HTA în mortalitatea cardiovasculară este argumentat prin faptul că cauzează circa o jumătate din decesele adultului. În pofida realizărilor medicinei moderne, statisticile internaționale denotă o creștere a incidenței HTA cu circa 25 % pe parcursul ultimului deceniu. Strategiile naționale de sănătate vizează elaborarea ghidurilor de combatere și prevenire a acestui factor de risc major potențial modificabil.

Deși HTA pediatrică are particularitățile sale, de la definiție, cauze și abordare practică, ipotezele științifico-practice denotă importanța depistării valorilor ridicate de tensiune arterială (TA) din copilărie. Studiile populaționale au raportat valori de prevalență a HTA cuprinse în limitele de la 2 % până la cca 20 % în rândul copiilor și adolescenților. Datele studiilor pediatrice sunt, de regulă, neomogene după criteriile de includere, vârstă, gen, factori asociați și chiar metodele de măsurare a valorilor TA. Tradițional s-a considerat că HTA la vârsta de copil este prevalent secundară. Astăzi tot mai multe studii confirmă ipoteza că HTA esențială se depistează la copii în lipsa cauzelor organice cunoscute. Predispoziția genetică și asocierea altor factori de risc cardiovascular ar fi argumente plauzibile în creșterea prevalenței HTA pediatrice. Studiile genetice denotă un istoric familial pozitiv la pacienții hipertensivi adulți, moștenirea fiind estimată la o pondere între 35 % și 50 %.

Istoricul  $\beta$ -blocantelor în schemele de tratament al HTA a suportat perioade controversate atât la adulți, cât și la copii. Efectele antihipertensive ale  $\beta$ -blocantelor sunt utilizate în anumite situații clinice ale adultului: angina pectorală, IC, fibrilație atrială permanentă, sarcină, ateroscleroză ș.a. În urgențele antihipertensive, Labetololul este remediul frecvent utilizat. Argumentele de utilizare a  $\beta$ -blocantelor în HTA reies din efectele farmacologice de reducere a debitului cardiac și eliberarea de renină din sistemul renal. Studiile largi au dovedit că  $\beta$ -blocantele nu au un impact important în prevenirea accidentului vascular cerebral, comparativ cu alte clase de medicamente. În același timp sunt avantajoase în anumite situații clinice, precum pacienții cu risc de diabet zaharat, în special în combinație cu diuretice. Unele  $\beta$ -blocante, cum ar fi Celiprololul, Carvedilolul și Nebivololul, sunt utilizate pe scară largă în tratamentul HTA la adult, datorită efectelor farmacologice suplimentare ale generațiilor noi de  $\beta$ -blocante. În același timp, efectele secundare particulare ale reprezentanților  $\beta$ -blocantelor antihipertensive stau la baza selectării lor individuale.

Actualmente, în tratamentul HTA la adulți sunt acceptate cinci clase de medicamente cu efect antihipertensiv (diuretice tiazidice, antagoniștii canalelor de calciu, IECA și  $\beta$ -blocantele), utilizate în monoterapie sau în scheme combinate. (*clasa I, nivel A*).

Tratamentul copiilor cu HTA este coordonat cu cauzele confirmate și începe cu modificarea stilului de viață. Când aceste măsuri nu sunt suficiente se recurge la tratamentul farmacologic. Medicamentele sunt recomandate în afectarea organelor-țintă, în mod special la copii cu dereglări ale metabolismului lipidic și glucidic. Ținta terapeutică la copiii cu HTA este reducerea valorilor TA sub percentila 95 sau 90, dacă alți factori de risc cardiovascular sunt prezenți. Spectrul de medicamente antihipertensive și criteriile de indicații sunt actualmente apropiate de practica adultului. Studiile pediatrice au evaluat eficacitatea claselor de medicamente în vederea atingerii rezultatelor scontate cu referire la valorile TA. Nu mai puțin importante sunt remediile la care au fost evaluate tolerabilitatea și efectele adverse.

Comparativ cu adulții, managementul copiilor cu HTA esențială sau secundară este însoțit de unele dificultăți în selectarea inițială a medicamentului, evaluarea obiectivă a eficacității și determinarea duratei de tratament. Copiii, spre deosebire de adulți, nu pot să monitorizeze valorile TA și să-și aprecieze obiectiv starea de sănătate în mod curent. Principiile tratamentului antihipertensiv - utilizarea remediilor cât mai inofensive organismului în creștere. La atingerea valorilor dorite ale TA, unii autori recomandă stoparea tratamentului, prevenind efectele secundare nedorite, fără a consolida efectele obținute.

**Urgențele hipertensive.** Nicardipina și Labetololul sunt agenți antihipertensivi de prima linie, cu administrare i.v., utilizați în crizele hipertensive la copii și adolescenți.

Labetololul este un blocant  $\alpha_1$  și  $\beta$ -adrenergic care determină o reducere a re-

zistenței vasculare periferice cu efect redus asupra debitului cardiac, care poate fi administrat pe cale orală sau intravenoasă. Prin blocarea receptorilor  $\alpha_1$ , provoacă vasodilatarea. În crize hipertensive trebuie utilizată doar calea i.v. Din cauza efectelor inotropice negative, acesta nu trebuie utilizat la persoanele cu bronhospasm sau IC congestivă. De asemenea, poate masca simptomele hipoglicemiei, cum ar fi creșterea ritmului cardiac sau tremor și, prin urmare, nu ar trebui să fie utilizat la pacienții diabetici. Labetololul are un efect rapid de acțiune – 2-5 minute; vârful de acțiune apare timp de 5-15 minute, iar efectul se menține 2-4 ore. Thomas și colegii au raportat rezultatele unui studiu comparativ pe 27 de copii de vârstă mică (<24 de luni) cu HTA severă, care au primit 37 perfuzii continue cu Labetalol și Nitroprusid sau Nicardipină. Toate medicamentele au avut efecte antihipertensive în primele 6 ore de la administrare – reducerea valorilor de TAS cu 20%. Pacienții cu leziuni cerebrale ischemice sau traumatice au avut mai multe șanse de a dezvolta hipotensiune arterială cu Labetalol în comparație cu Nitroprusid și Nicardipină, ceea ce a necesitat întreruperea perfuziei. Astfel, autorii au sugerat prudență la prescrierea Labetalolului acestei populații de pacienți.

Într-un raport retrospectiv pe 41 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani (vârsta medie 7,97 ani), autorii au analizat efectele hipotensive ale Labetololului în doze de 1-3 mg/kg/oră. Scăderea valorilor TA s-a obținut la o treime din pacienți în primele 24 de ore, 16 copii au avut nevoie să administreze pe lângă Labetolol și Nitroprusid de sodiu i.v., asocierea remediilor normalizând TA. Autorii au concluzionat că în unele situații clinice este binevenită aplicarea schemelor de terapie combinată.

Esmololul, mai rar utilizat, date pediatrice publicate sunt puține, este un blocant cardioselectiv cu acțiune foarte rapidă (mai puțin de 1 minut) și un timp de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) de 10-20 minute. Este recomandat persoanelor cu insuficiență multiorganică deoarece metabolizarea este independentă, atât cea hepatică, cât și cea renală. În criză hipertensivă secundară, excesul de catecolamine, Esmololul nu trebuie utilizat deoarece HTA este propagată prin stimularea persistentă a receptorilor  $\alpha$ . La doze mari, selectivitatea  $\beta_1$  este pierdută și receptorii  $\beta_2$  se activează în bronhii și vasele periferice. Efectele adverse includ bradicardia, hipoglicemia și bronhoconstricția. Tabbutt și colegii au raportat rezultatele unui studiu multicentric randomizat, dublu-orb care a evaluat eficacitatea Esmololului la 116 copii care au suportat intervenție chirurgicală pentru coarctația de aortă. Pacienții au fost randomizați în trei loturi în funcție de doza administrată: 1) 125  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 2) 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  sau 3) 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , urmată de perfuzii continue la aceeași doză per minut. Toate grupele au prezentat o scădere semnificativă a valorilor TAS în primele 6 ore de tratament, fără diferențe semnificative între vârste sau doze. Efectele adverse raportate au inclus hipotensiune arterială, respirație șuierătoare, bradicardie și reacții la locul injectării.

Într-un studiu efectuat la pacienți copii cu vârsta mai mare de 1 lună și adoles-

cenți, doza medie de Esmolol, necesară pentru controlul TA, a fost mai mare la pacienții după corecția coarctăției de aortă, comparativ cu alte cardiopatii congenitale (respectiv 830  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  vs 570  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $p = 0,01$ ), demonstrând eficacitate în HTA de această etiologie.

Propranololul și Atenololul sunt cele mai vechi remedii  $\beta$ -blocante aprobate pentru utilizare la copii, dar seriile pediatrice istorice nu au demonstrat efecte antihipertensive ale acestor remedii în HTA pediatrică primară.

Câteva studii au demonstrat eficacitatea Metoprololului în tratamentul HTA primare la copii și adolescenți. Într-un studiu placebo-controlat, efectuat pe 144 pacienți pediatrici (cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani) cu HTA, Metoprololul succinat a demonstrat efectul antihipertensiv la 4 săptămâni de administrare. Dozele aplicate au fost dependente de vârstă, efectele mai importante s-au observat la doze de cca 2,0 mg/kg/zi, dar nu au fost corelate cu vârsta.

Bisoprolol fumarat/hidroclorotiazidă (B/HT) este un antihipertensiv combinat care nu a reușit să obțină aprobarea în FDA pentru HTA pediatrică din lipsă de eficacitate. Într-un studiu pediatric ( $n = 94$ ), procentul de pacienți din grupul B/HT, care au atins controlul tensiunii arteriale (TAS și TAD  $<90\%$ ), nu a fost semnificativ diferit față de placebo (45 % pentru B/HT, 34 % pentru placebo). Întreruperea B/HT din cauza evenimentelor adverse a fost rară (1,6 %) și în general mai puține evenimente adverse au fost raportate pentru grupul B/HT, comparativ cu placebo.

Efectele antihipertensive ale Bisoprololului și Metoprololului cu eliberare prelungită (XR) au fost evaluate în 2 studii populaționale pediatrice din care copiii cu astm bronșic au fost excluși. Analiza comparativă a rezultatelor acestor studii a demonstrat efectele antihipertensive semnificative doar pentru Metoprolol, motiv pentru care FDA a aprobat, din 2007, doar acest  $\beta$ -blocant în tratamentul copiilor și adolescenților cu HTA esențială pe continentul american. Într-un studiu american (Chu PY, 2014), Metoprololul a redus semnificativ TAS comparativ cu placebo, dar fără efect de răspuns la doză. Numai dozele mari de Metoprolol XR (2 mg/kg) au demonstrat reduceri semnificative ale TAD comparativ cu placebo. Rata de răspuns la finele studiului Metoprololului a fost de 46 % (II 95 %: 37 %-55 %). Efectele antihipertensive ale Metoprololului au fost independente de vârstă. Autorii au menționat tolerabilitatea bună a medicamentului, iar dintre reacțiile adverse comune s-au înregistrat cefaleea (la 30 % ptc) și bronhobstrucția (20 %).

Carvedilolul a fost, de asemenea, studiat în populațiile pediatrice, dar eficacitatea lui nu a fost demonstrată, deși este acceptat în tratamentul HTA la adulți. Există date care susțin că efectele depind de dozarea corectă a  $\beta$ -blocantului, de aceea testările trebuie continuate, luând în considerare acțiunea vasodilatatoare benefică dovedită în alte BCV la copii.

Rezultatele metaanalizei, publicate în baza de date Cochrane, cu referire la tratamentul farmacologic al HTA la copii arată că în cele 2 studii randomizate mici efectuate la copii, s-a înregistrat o scădere modestă a valorilor TA sistolice

și nicio influență asupra valorilor TA diastolice.

Principiul general de utilizare a  $\beta$ -blocantelor în tratarea HTA este inițierea în doze mici, cu titrare treptată, cu evaluarea tolerabilității și efectelor adverse. În schemele de tratament antihipertensiv au fost aprobate principiile de monoterapie, iar tratamentul medicamentos combinat este mai puțin recomandat în tratamentul inițial al HTA la copii. Astfel, asocierea dintre diuretice (Hidroclortiazida) și Bisoprolol se poate utiliza la copii numai în cazuri speciale de refractivitate la monoterapie. Studiile pediatrice au arătat că dintre remediile antihipertensive diuretice  $\beta$ -blocantele mai frecvent produc efecte adverse la copii, în special la copiii mici.

Ghidul SEC de management al HTA la copii și adolescenți (Lurbe et al, 2009) stabilește beneficiile tratamentului cu trei  $\beta$ -blocante (*Atenolol*, *Metoprolol*, *Propranolol*) dor în câteva situații clinice, inclusiv la copii cu anomalii aortice (coarctația de aortă) și asocierea sindromului de IC congestivă. *Esmololul* și *Labetololul* sunt recomandate în urgențele hipertensive.

În recomandările recente, experții americani (Flynn JT, et al, 2017) menționează beneficiile net superioare ale altor clase de medicamente în tratamentul cronic al HTA la copii: IECA (Lisinopril, Enalapril, Fosinopril), blocanții receptorilor de angiotensină (Valsartan, Losartan, Irbesartan) și blocanții canalelor de calciu (Amlodipina, Nifedina). Eficacitatea medicamentelor antihipertensive menționate a fost dovedită în studii randomizate controlate, efectuate pe diverse populații pediatrice. Similar recomandărilor experților europeni, locul  $\beta$ -blocantelor în conduita copiilor cu HTA a fost limitat la câțiva reprezentanți, indicați în anumite situații clinice (anomalii aortice, DV, IC etc.) și în urgențele hipertensive (Labetolol, Esmolol).

#### 4.5. Insuficiența cardiacă

Structura cauzală a sindromului de IC este semnificativ diferită în raport cu IC la adulți. Datele epidemiologice ale țărilor economic dezvoltate și în curs de dezvoltare (SUA, țările Europei) denotă că malformațiile congenitale ale cordului (MCC) rămân prima cauză a IC la copiii de vârstă fragedă (cca 80 %), iar la copiii mai mari predomină CMP și aritmiile (Massin MM, 2008). Impactul socio-economic al acestui sindrom este agravat și prin faptul că în pofida avantajelor chirurgiei cardiace, IC este una dintre cauzele principale ale mortalității infantile la nivel mondial, unde 2/3 reprezintă copiii sugari (Schmaltz AA. 2015). În SUA și în Europa, mortalitatea spitalicească a copiilor cu IC este de cca 7 %, aproape de două ori mai mare decât la adulți.

Etiologia IC la copil este strâns dependentă de vârstă. Perioada de debut a manifestărilor de IC poate indica factorul cauzal al sindromului. Majoritatea cazurilor de IC pediatrică (80-90%) sunt prezente la sugar și copilul mic. Frecvența mare a sindromului de IC la aceste vârste pediatrice este cauzată preponderent de MCC necorectate (tabelul 4.5.1).



**Etiologia insuficienței cardiace la copii în funcție de vârsta de debut manifest**

<b>Vârsta debutului IC</b>	<b>Factorii cauzali</b>
<b>Făt</b> <i>Afectări cardiace</i>  <i>Afectări non-cardiace</i>	Regurgitare tricuspidiană secundară anomaliei Ebstein Insuficiență AV severă în CAV complet Tahicardia supraventriculară paroxistică BAV important Defecte cardiace severe Miocardita acută Anemii severe (hemolitice, aplastice, infecția cu parvovirusul B19)
<b>Nou-născut, 1 zi</b> (nou-născuți la termen) <i>Afectări cardiace</i>  <i>Afectări non-cardiace</i>	Sindromul hipoplaziei de cord stâng Supraîncărcare de volum (IVT severă, IVP severă, fistule arteriovenoase sistemice cu debit mare) Persistarea circulației fetale Disfuncție miocardică secundară asfixiei, stărilor septice, hipoglicemiei Anemii severe sau transfuzia placentară fetomaternă
<b>Prima săptămână</b> <i>Afectări cardiace</i>  <i>Afectări non-cardiace</i>	Transpoziția de vase mari (TVM tip D) CAP la prematuri mici (greutate <1500g) Sindromul hipoplaziei de cord stâng cu anatomie mai favorabilă Întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală Fistule arteriovenoase sistemice Stenozele valvulare critice (SAo sau SP strânsă) Defecte cardiace majore (VU, TAC ș.a.) Disritmii (tahiaritmiile, BAV complet) Disfuncție miocardică metabolică Insuficiența suprarenală în deficite enzimatice genetice Boala membranelor hialine Hemoragii pulmonare Anemii severe ș.a.
<b>După a 2-a săptămână</b> <i>Afectări cardiace</i>  <i>Afectări non-cardiace</i>	Coarctația de aortă (productală și cu anomalii asociate) SAo critică Alte MCC severe, care devin simptomatice din cauza reducerii presiunii în AP (CAP, DSV – la 6-8 săptămâni) Șunturile stânga-dreapta cu debit mare (DSV și CAP) la prematuri Insuficiența suprarenală în deficite enzimatice genetice

**Notă:** AP – artera pulmonară; AV – atrioventriculară; BAV – bloc atrioventricular; CAP – canal arterial permeabil; DSV – defect septal interventricular; IVP – insuficiența valvei pulmonare; IVT – insuficiența valvei tricuspide; MCC – malformație congenitală de cord; SAo – stenoză aortică; TAC – trunchi arterial comun; TVM – transpoziția de vase mari; VU – ventricul unic

Dilema conceptuală în explicarea fenomenului de IC: poate fi aplicat sau nu conceptul fiziopatologic actual de activare neurohormonală a sindromului în practica pediatrică? Mai mulți experți pledează pentru ipoteza că modelul poate fi aplicat în special la copilul mare. Unanim se acceptă că există diferențe esențiale între miocardul matur al adultului și miocardul copilului, considerat imatur, aflat în creștere și diferențiere pe perioadele copilăriei. O particularitate fiziologică importantă este complianța mai puțin exprimată a miocardului infantil, care explică mecanismele compensatorii de a crește debitul cardiac prin accelerarea FC, independent de creșterile de presiune, mecanisme comune pentru adult. Tahicardia, la rândul său, duce la epuizarea rezervelor fiziologice ale organismului copilului cu decompensare cardiacă globală rapidă. IC la adult se declanșează, în majoritatea cazurilor, în urma disfuncției sistolice de origine ischemică, hipertensivă sau modificărilor de vârstă. IC pediatrică este și ea secundară disfuncției sistolice, declanșată pe fundalul MCC, cardiopatiilor primare sau dobândite acute sau, mai rar, cronice. Astfel, sugarii, născuți cu un singur ventricul funcțional, sunt modelul clasic de IC pediatrică.

În pofida acestei diferențe dintre etiologiile IC la copil și adult, există dovezi importante care vorbesc despre modificările neurohormonale în patogenia sindromului la sugar și copil, similare adultului. Conceptul fiziopatologic comun a stat la baza principiilor de clasificare, care reprezintă, în fond, modificările CF NYHA la adult, unde sunt incluse criteriile pediatrice de creștere și dezvoltare ale copiilor. Ross RD, pe parcursul a 25 de ani, a completat clasificările și gradațiile IC la copii, elaborând așa-numitul scor Ross, implementat în practica clinică cotidiană pediatrică. Rosenthal D și coaut. au publicat, în 2004, un ghid practic de diagnostic și tratament al IC la copii, unde a fost expus sistemul de stadializare a IC adaptat pentru copii.

Eficacitatea  $\beta$ -blocantelor a fost testată în baza studiilor fundamentale care au demonstrat conceptul activării neurohormonale în patogenia IC. Terapia cu  $\beta$ -blocante este considerată tratament de bază în IC cronică și DV stângă la adulți, fiind inclusă în recomandările ghidurilor actuale de *clasa I, nivel A*.

Terapia de rutină a IC pediatrice se reduce la asocierea următoarelor medicamente: IECA, diuretice (de ansă sau antagonștii aldosteronici), în stadiile mai avansate se asociază Digoxina și, eventual,  $\beta$ -blocantele. Experiența de utilizare a  $\beta$ -blocantelor la pacienții pediatrice cu insuficiență cardiacă este mult mai modestă vs experiența la adulți. Testările clinice în IC și DVS pediatrică vizează preponderent Carvedilolul și, mai puțin, Metoprololul. Primele publicații, care au raportat rezultatele studiului privind utilizarea Carvedilolului la copii, au apărut acum cca 15 ani. Ulterior, mai mulți autori au raportat rezultatele studiilor clinice mici, în care au fost incluși copii de diferite vârste, avantajele și efectele secundare ale terapiei cu  $\beta$ -blocante în IC de diversă etiologie. Bruns LA și coaut. au

publicat rezultatele tratamentului cu Carvedilol combinat cu alte remedii la copii (vârstă 3 luni-19 ani) cu IC din 6 centre de referință pe parcursul a 3 luni. Pe durata perioadei de observație s-a înregistrat îmbunătățirea clinică și paraclinică a stării pacienților cu IC independent de etiologie. Astfel, la 67 % dintre pacienți s-a atestat ameliorarea CF după NYHA. Cele mai spectaculoase beneficii ale Carvedilolului și Metoprololului au fost raportate la copiii cu IC și DVS (copii cu CMD), inclusiv creșterea ratei de supraviețuire, care a permis amânarea transplantului de cord.

În ceea ce privește utilizarea  $\beta$ -blocantelor în IC congestivă secundară MCC, experiența pediatrică este modestă, luând în considerare perioada scurtă de timp de la primele încercări de administrare și heterogenitatea grupurilor studiate. Rezultatele studiilor randomizate raportate nu au dat un răspuns echivoc despre la eficacitatea  $\beta$ -blocantelor în redresarea morbidității și mortalității infantile. Numărul redus de studii prospective randomizate, neomogenitatea criteriilor de includere în studiu și de evaluare a rezultatelor schemelor de administrare și a reprezentanților  $\beta$ -blocantelor nu au permis elaborarea unor recomandări de utilizare a acestei clase de medicamente la copiii cu MCC, similar adulților.

Buchhorn R a selectat doar 4 studii relevante, unde au fost aduse dovezi comparabile dintre diferite terapii uzuale aplicate la copiii cu IC și MCC (pre- și postchirurgie), dintre care doar 2 vizează  $\beta$ -blocantul Propranolol (Tabelul 4.5.2).

Tabelul 4.5.2.

**Studii prospective randomizate pediatrice de tratament al insuficienței cardiace secundare cardiopatiilor congenitale (Buchhorn R.2010)**

	CHF-PRO-INFANT (2001)	US-Enalapril (2010)	VSD-PHF (2013)	Elkiram et al (2013)
<b>Tipul de studiu</b>	UC, deschis	MC, dublu-orb		UC, deschis
<b>Grupuri de studiu</b>	Propranolol/ Digoxină+diur	Enalapril/ Placebo	Propranolol/ Digoxină+diur	Digoxină+ enal+diur/ enal+diur
<b>Nr. ptc Total/studiu</b>	20/10	230/115	80	37
<b>Vârsta med.</b>	0,2	20,1±8,9 luni	0,5	0,3 ani
<b>Diagnostic</b>	SSD/VU	VU	DSV	SSD/VU
<b>Biomarkeri (valori medii) Inițial/final</b>	Renină 1061±769/ 284±319 $\mu$ U/ml	82	?	NT-BNP 13962/325
<b>Mortalitatea (%)</b>	20	13	3,7	?

*Notă: enal – enalapril; diur – diuretic; med – medie; Nr – număr; ptc-pacienți; SSD – sunt stânga-dreapta; VU – ventricul unic*

În studiile pediatrice ulterioare nu au fost obținute rezultate similare despre

eficacitatea remediilor utilizate în tratamentul IC la copii. Rezultatele controversate au fost explicate, pe de o parte, prin diversitatea cauzelor IC vs adulți, eșantiioanele mici și imposibilitatea de omogenizare a acestora după vârstă. Elementul esențial, probabil, sunt diferențele răspunsului terapeutic în funcție de vârstă, care influențează farmacologia medicamentelor.

Un studiu pediatric multicentric, randomizat, placebo-controlat, a inclus 161 de copii cu ICC simptomatică (Shaddy, 2007). Datele au fost colectate din 26 de centre de profil timp de 5 ani. Cauza ICC în 60 % din cazuri a fost CMD. Majoritatea copiilor prezentau semne de ICC de gradul II după NYHA/Ross. Analiza obiectivului primar nu a demonstrat diferențe semnificative privind eficiența tratamentului IC cu Carvedilol vs placebo, deși îmbunătățirea clinică s-a observat la peste 50 % dintre pacienți. În a 2-a fază, care a trasat punctele finale secundare (decesul sau transplantul de cord), s-au obținut rezultate similare în ambele loturi – au decedat doar 5 % dintre pacienți.

Diferențele de rezultate obținute în studiul nominalizat, spre deosebire de studiile similare la adulți, se explică prin numărul mic de copii incluși în studiu. O analiză statistică a confirmat că pentru a fi comparabile, studiul pediatric ar trebui să includă > 6000 de pacienți, cu durata de observare de 2 ani. O altă particularitate specifică studiilor pediatrice este stabilirea punctelor finale surogat suplimentare (*surrogate end point*). De exemplu, în studiul nominalizat au fost incluși pacienți cu diferite modele hemodinamice de ventriculul sistemic (copii cu MCC și copii cu CMD), iar în evaluarea eficacității Carvedilolului nu s-au analizat separat particularitățile acestora. Or, autorii au respectat un protocol, apropiat protocoalelor la adulți, și cerințele inițiale. Revizuirea altor criterii, care ar specifica diferențiat parametrii modelelor, ar putea demonstra eficacitatea Carvedilolului în tratamentul IC pediatrice în modelul CMD. Concomitent, datele vor fi comparabile pentru toate vârstele. Ipotetic este clar, dar la modul practic sunt condiții greu sau chiar imposibil de realizat din motive obiective.

Publicațiile pediatrice comparative denotă, pe lângă efectele benefice ale Carvedilolului, și rezultate mai puțin încurajatoare, fără beneficii semnificative în evoluția stării copiilor cu IC. Ultimele și explică, probabil, cifrele modeste de utilizare a  $\beta$ -blocantelor la copii în ultimile decenii. La aceasta a contribuit și constatarea că deși Carvedilolul este bine tolerat, cu efecte minime negative, necesită monitorizare atentă. Un alt studiu, efectuat pe 21 de copii cu CMD și ICC care au administrat Carvedilol timp de 12 luni, a demonstrat îmbunătățirea semnificativă a FEVS și a semnelor clinice de ICC.

Efectele  $\beta$ -blocantelor și dozarea lor la copii nu sunt definitivate, medicamentele fiind încă la etapa de verificare și testare clinică, iar protocoalele de cercetare nu sunt unificate (*tabelul 4.5.3*).

## Studiile pediatrice de utilizare a Carvedilolului la copiii cu IC

Autor, an	Nr. ptc	BCV	Vârsta	BB	Doza inițială, mediemg/kg/zi	Doza max	IC	Efecte adverse(%)
Williams et al., 2002	12	10/CMD 2/MCC	0,4-16,4 ani	M (6) C (6)	NR	0,7±0,2 mg/kg/zi	NR	NR
Rusconi et al., 2004	24	CMD	3,0 ani	C	0,15±0,09	0,98±0,26 mg/kg/zi	+	21
Bruns et al., 2001	46	37/CMD 9/MCC	0,25-19 ani	C	0,16±0,1	0,92±0,8 mg/kg/zi	+	54
Läer et al., 2002	15	10/CMD 5/MCC	0,12-19,3 ani	C	0,18	50 mg/zi	+	30
Azeka et al., 2002	22	14/CMD 8/placebo	2,1 ani	C	0,13	0,2mg/kg/zi	+	NR
Li R et al., 2008	11	FEE	5 luni	C	0,01	0,9mg/kg/zi	NR	NR

**Notă:** BB – beta-blocant; BCV – boli cardiovasculare; C – carvedilol; CMD – cardiomiopatie dilatativă; IC – insuficiență cardiacă; FEE – fibroelastoză endomiocardică; MCC – malformație cardiacă congenitală; NR – neraportat; ptc – pacienți

Studiul multicentric, desfășurat pe teritoriul Statelor Americii de Nord și Canadei (*The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure*), a dovedit, în baza analizei comparative pe două loturi de studiu, că utilizarea  $\beta$ -blocanților la copii a crescut de la 4 % (1990-1995, lotul retrospectiv) la 18 % în lotul prospectiv (2000-2006). Este o tendință doar, sub așteptările cercetătorilor.

O metaanaliză recentă, efectuată de Alabed și colab., a avut drept scop analiza complexă a studiilor pediatrice randomizate placebo-controlate cu referire la efectele tratamentului cu  $\beta$ -blocante în ICC la copii. Au fost analizate rezultatele a 7 studii conformate criteriilor MBE, care au inclus în total 420 de copii. În 6 studii s-a înregistrat o îmbunătățire a IC pe fundalul terapiei cu  $\beta$ -blocante. Cel mai amplu s-a dovedit a fi studiul în care copiii au fost supuși tratamentului cu Carvedilol, efectuat de Shaddy și colab. Rezultatele studiilor nu au evidențiat diferențe semnificative în rata mortalității sau rata transplantului cardiac între grupele de studiu cu  $\beta$ -blocant vs control. Concomitent nu s-au raportat evenimente adverse semnificative la tratamentul cu  $\beta$ -blocant, cu excepția unui episod de blocardiac. Analiza funcției sistolice a VS prin parametrii EcoCg (FEVS și FSVS) a arătat o îmbunătățire nesemnificativă în grupele de studiu (Alabed, 2016).

Una dintre dilemele cardiologiei pediatrice în problema tratamentului IC congestive este utilitatea  $\beta$ -blocanților în conduita copiilor cu MCC în funcție de tipul ventriculului sistemic (VS sau VD). Astfel, o metaanaliză a 17 studii pediatrice (476 pct total), efectuată de Cho și colab., (2015) denotă că tratamentul cu oricare dintre 3  $\beta$ -blocante analizate (Carvedilol, Bisoprolol și Metoprolol succinat) s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativă a parametrilor ecocardiografici la copiii cu DVS (dimensiunile camerale, FEVS, FSVS). Nu s-au obținut rezultate

similare pentru pct cu disfuncție sistemică de tip VD. În pofida acestor constatări, autorii concluzionează că  $\beta$ -blocantele pot fi eficiente la copiii cu IC congestivă secundară MCC, contribuind la prevenirea deteriorării clinice. Dintre  $\beta$ -blocantele de generație nouă utilizate în pediatrie, Carvedilolul a devenit  $\beta$ -blocantul de referință timp de câțiva ani, fiind indicat în tratamentul disfuncției cardiace refractare. Utilizarea prudentă, în doze progresive, s-a dovedit a fi eficientă, uneori chiar spectaculoasă. Efectele sale antiaritmice la copii nu sunt încă cunoscute.

Remodelarea este un aspect important în progresul IC. Studii clinice pediatrice au analizat eficacitatea diverselor medicamente în IC, dar nu s-a raportat corelarea cu remodelarea cardiacă. Rezultatele studiilor pediatrice sunt controversate, motivate de neomogenitatea patologiilor cardiace, grupelor de vârstă, reprezentanților clasei de  $\beta$ -blocante, posologiei lor, criteriilor de evaluare, duratei de studiu ș.a.

Într-un studiu mic, la 5 sugari cu CMD (Tsuda E, 2016), au fost evaluate efectele Carvedilolului asupra procesului de remodelare patologică a VS. S-a observat o înrăutățire a IC la majoritatea pacienților la etapa „acută”, inițială a studiului, corelată cu concentrația serică a BNP. În același timp, autorii menționează beneficiile Carvedilolului în acest grup de pacienți la distanță (24 luni) și recomandă utilizarea dozelor mici, cu majorarea lor prudentă și lentă, în funcție de markerul seric specific. Corelările obținute sunt similare altor studii clinice, inclusiv la adulți.

Modelul adultului de IC a fost extrapolat copiilor cu cardiomiopatii primare, însoțite cu disfuncții cardiace. Se poate face o similitudine cu CMD, dar o serie de boli miocardice pediatrice nu pot fi comparate cu cele la adulți. Bolile miocardului, reprezentative vârstei pediatrice, sunt cardiomiopatiile primare de origine genetică, dobândită sau mixtă, caracterizate prin patternul fiziopatologic comun – disfuncția cardiacă. Formele pediatrice de cardiomiopatii primare, spre deosebire de adulți, sunt în multe cazuri expresia erorilor metabolice înăscute. Conduita copiilor cu suspexie de cardiomiopatie primară prevede consultul genetic obligatoriu și screening-ul familial în vederea depistării erorilor metabolice și inițierii precoce a tratamentului enzimatic de substituție.

În funcție de tipul de disfuncție cardiacă (sistolic/diastolic/mixt), copiii cu afecțiuni ale miocardului sunt supuși tratamentului medicamentos etiopatogenic specific. În cardiomiopatiile însoțite de disfuncție sistolică (CMD, VSNC, CAVD, miocarditele) sunt binevenite clasele de medicamente care ameliorează pre- și postsarcina cardiacă, cu efecte de cardioprotecție, aprobate pentru utilizare la copii (*JCS Ghideline for Drug Therapy in Pediatric Patients with CVD, 2014*):

- cardiotonice (digitalice, Digoxină);
- diuretice (Furosemid, Spironolactonă, Tolvaptan);
- IECA (Enalapril, Lisinopril);
- antagoniștii receptorilor de angiotensină II (Candesartan, Valsartan);
- **$\beta$ -blocantele (Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol)**;
- antagoniștii aldosteronei (Spironolactonă);
- vasodilatatoare periferice (Amlodipina, Felodipina, Milrinonă).

În afecțiunile miocardului, caracterizate prin disfuncție diastolică (CMH

obstructivă sau non-obstructivă), sunt binevenite medicamentele care acționează prin mecanisme de inhibarea contractilității și excitabilității miocardului, dintre care  $\beta$ -blocantele sunt remedii de prima linie:

- **$\beta$ -blocantele (*Propranolol, Bisoprolol, Metoprolol*);**
- blocantele canalelor de calciu (Verapamil, Diltiazem);
- antiaritmice (Flecainidă, Disopiramină, Amiodaronă).

Tratamentului cu  $\beta$ -blocante în CMD idiopatică a fost argumentat prin discrepanța dintre necesitatea și aprovizionarea cu oxigen a miocardului/porțiunii miocardului afectat. Importanța ischemiei subclinice în progresarea maladiei și necesitatea redresării acestui fenomen patofiziologic a fost confirmată în câteva studii la adulți, unde efectele benefice ale  $\beta$ -blocantelor au fost dovedite prin metode clinice și imagistice moderne.

Experiența de utilizare a  $\beta$ -blocantelor la pacienții suspecți cu miocardită acută este limitată de contraindicațiile remediilor, care prevăd evitarea lor la pacienții hemodinamic compromiși. Studiile fundamentale și clinice nu au acumulat suficiente dovezi în favoarea  $\beta$ -blocantelor, dar și rezultatele raportate în urma acestor studii sunt contraversate. O situație diferită este în cazul miocarditei autoimune, unde  $\beta$ -blocantele pot avea beneficii scontate.

Într-un studiu (Yuan Z, et al, 2004) efectuat pe modele de animale (șoareci), Carvedilolul a contribuit la suprimarea FSVS și, în același timp, la scăderea frecvenței cardiace, micșorarea grosimii peretelui ventricular și expresiei citochinelor inflamatorii în grupul experimental. Kinderman et al. (2008), într-un studiu retrospectiv pe 181 de pacienți adulți cu miocardită, a demonstrat că tratamentul cu  $\beta$ -blocante, concomitent cu criteriile clinice (CF NYHA), poate fi considerat ca predictor al prognosticului de supraviețuire, contribuind la micșorarea mortalității și necesității de transplant cardiac. Autorii au observat că asocierea clasei avansate de IC, imunohistologie pozitivă și abținerea de la tratamentul cu  $\beta$ -blocantele, categorizează pacienții într-un grup cu risc înalt de moarte cardiacă. În concluzie autorii menționează că aceste constatări necesită confirmare în studii clinice prospective, care ar definitiva rolul și locul  $\beta$ -blocantelor în schemele de tratament al miocarditei la copii.

Recomandările actuale stipulează ca pacienții pediatrici cu miocardită și IC cu DVS trebuie să urmeze tratament combinat cu IECA, diuretice,  $\beta$ -blocante ș.a., similar adulților cu IC (ESC,2014, AHA/ACC, 2016).

Beta-blocantele au demonstrat un beneficiu semnificativ în supraviețuire și au devenit terapia standard pentru adulții cu CMD, în timp ce eficacitatea lor la copii și adolescenți nu este clarificată. Dintre toate  $\beta$ -blocantele încercate în tratamentul CMD la copii, Carvedilolul deține întâietate atât prin numărul de studii, cât și prin beneficiile dovedite la această categorie de pacienți. Mai mulți autori au pornit de la ipoteza că Carvedilolul poate avea la copii mecanisme de acțiune similare cu cele la pacienții adulți. Mecanismele de acțiune ale Carvedilolului în IC congestivă sunt complexe și includ: inversarea remodelării ventriculare induse prin mecanisme de stimulare adrenergică; ameliorarea funcției

ventriculare intrinsec; vasodilatate; scăderea stimulării sistemului neurohumoral și, suplimentar, efecte antioxidante. Ameliorarea simptomelor și similitudinea cu rezultatele studiilor la adulți încurajează administrarea Carvedilolului în managementul CMD la copii. Studiile finalizate au arătat că tratamentul cu  $\beta$ -blocante scade riscul de spitalizare și de deces la copiii cu CMD. Efectul benefic al Carvedilolului este sugerat de modificarea scorului clinic Ross. Laer și coaut. au raportat o îmbunătățire a scorului clinic de la 5 la 3 puncte după șase luni de tratament cu Carvedilol. Un alt studiu clinic a confirmat ameliorarea scorului în medie de la 5.3 la 1.1 puncte, cu excepția perioadei de titrare a dozei. Mai multe studii au demonstrat efectele favorabile ale Carvedilolului asupra micșorării dimensiunilor camerale ale VS (DTDVS), ameliorării funcției (FEVS, FSVS, indice Tei) și, concomitent, scăderii valorilor TAS.

Unii cercetători sugerează că Carvedilolul poate avea un efect benefic suplimentar asupra redresării aritmiei asociate CMD, puțin studiate la copii. Un studiu efectuat pe 21 de pacienți pediatrici (vârsta medie  $64 \pm 55$  luni), la care s-a efectuat și monitorizarea Holter la toți pacienții înainte și după tratament, a confirmat eficacitatea Carvedilolului în controlul extrasistolilor ventriculare.

Rezultatele unor studii, care au vizat interacțiunea dintre Carvedilol și Digoxină, au indicat că absorbția intestinală a Digoxinei este influențată de doza Carvedilolului: creșterea dozei Carvedilolului crește concentrația serică și riscul de toxicitate a Digoxinei la copiii cu CMD. De aici importanța determinării concentrației plasmatică a Digoxinei la administrarea concomitentă a Carvedilolului, în special în tratamentul de lungă durată.

Impactul markerilor neurohumorali a fost dovedit în prognosticul ICC la adulți și copii. Studiile recente au raportat că terapia cu Carvedilol este asociată cu o scădere semnificativă a nivelului de peptide natriuretice tip B (BNP). Deși aceste efecte au fost studiate la un număr limitat de pacienți pediatrici cu CMD și ICC, scăderea nivelului plasmatic de BNP a fost înregistrată chiar de la inițierea tratamentului cu Carvedilol. De asemenea a fost demonstrată corelarea directă dintre valorile BNP și FEVS în observările de durată ale pacienților.

Rapoartele pediatrice au menționat și efectele adverse ale Carvedilolului. Rata evenimentelor adverse s-a dovedit a fi de 30 % în studiul lui Bruns și coaut. Un alt studiu a menționat 10 efecte secundare diferite ale Carvedilolului: hipoglicemie, bradicardie, diaforeză, agravarea IC, fibrilație atrială, debit cardiac scăzut, simptome de gastrită, infecții ale tractului respirator superior, simptome neurologice. Publicațiile ulterioare au atenționat asupra examenelor clinice complexe ale pacienților, importante în diferențierea exactă a efectelor Carvedilolului vs alte medicamente sau stări morbide asociate.

Sumarizând rezultatele și recomandările studiilor pediatrice putem sublinia că terapia cu Carvedilol trebuie inițiată în doze mici și ulterior titrată (crescută) treptat, pe o perioadă de 2 săptămâni, pentru a asigura tolerabilitatea pacientului. Așadar, Carvedilolul pare a fi benefic la copii cu CMD, chiar dacă și există unele efecte secundare.



**Studiile pediatrice de comparare a eficacității Carvedilolului vs tratament convențional la copii cu insuficiență cardiacă cronică secundară disfuncției ventriculare sistolice sisteme**

Autori	Tipul studiului	Nr. ptc	Vârsta med (luni)	Dg	CF NYHA/Ross inițial	B-blocant Doza Iniț/max (mg/kg/zi)	Durata (luni)	Criterii de evaluare/ rezultate
<b>Buchhorn 2001</b>	UC	20	< 3 luni	MCC s-d	8,3±1,9	1/1,6	17 zile	Scorul Ross
<b>Azeka E 2002</b>	UC Dublu-orb RPC	22	44,4 luni	CMD	IV	Carvedilol 0,01/0,2	6	CF NYHA Mortalitatea/ TC
<b>Blume E 2006</b>	MC Prosp	44	24 luni	CMD MCC	II-III	Carvedilol 0,01/0,8	6	Rezultate clinice complexe
<b>Shaddy 2007</b>	MC Dublu-orb RPC	161	33,25 luni	CMD MCC	II-III	Carvedilol 0,01/0,4 0,01/0,8	8	Rezultate clinice complexe
<b>Li 2008</b>	O singură instituție RPC	21	12 ani	FEE	II-IV	Carvedilol 0,01/0,47	6	CF NYHA Mortalitate
<b>Ghader 2009</b>	RPC	30	31 luni	MCC s-d		Metoprolol 1,0	3	Rezultate clinice complexe
<b>Kantor 2010</b>	O singură instituție Retrospectiv	122	1,0 an	CMD	NR	Carvedilol NR/1,0	≤24	Mortalitatea/ TC
<b>Kwon 2012</b>	O singură instituție RPC	23	13 ani	DM	NR	Carvedilol 0,075/1,0	20±9	Mortalitatea
<b>Huang 2013</b>	MC RPC	77	52,5 luni	CMD	II-III	Carvedilol 0,1/0,8	6	Rezultate clinice complexe
<b>Ahuja 2013</b>	UC Rand deschis	80	5,33 luni	DSV	NR	Propranolol 1/2	7	Mortalitate/ Chirurgie Efecte adverse
<b>Saxena 2013</b>	O singură instituție Prosp	33	26 luni	CMD	II-IV	Carvedilol 0,1/0,47	21	Rezultate clinice complexe
<b>Xiaohui 2014</b>	O singură instituție Retrospectiv	46	NR	FEE	I-III	Carvedilol 0,1/0,4	6	CF NYHA Rata de vindecare/ Mortalitate
<b>Ontoseno 2014</b>	RPC	30	NR	MCC s-d	NR	Carvedilol 0,1/0,4	3	FCC ECG

*Notă: CMD – cardiomiopatie dilatativă; DSV – defect septal ventricular; Dg – diagnostice; DM – distrofia musculară; FEE – fibroelastoză endomiocardică; Iniț – inițial; max –*

*maximal; MC – studiu multicentric; MCC – malformații cardiace congenitale; NR – neraportat; RPC – randomizat, placebo-controlat; Prosp – prospectiv; ptc – pacienți; s – d – sunt stânga-dreapta; Retrosp – retrospectiv; Rand – randomizat; TC – transplant de cord; UC – studiu unicentric; V – EE : broelastoză endomicanaco*

Pe parcursul a peste 2 decenii de experiență pediatrică în utilizarea  $\beta$ -blocanțelor, mai mulți pediatri au avut curajul și perseverența de a evalua, pas cu pas, efectele acestora. Ca rezultat s-a reușit „răsturnarea” ipotezei „nihilismului” preconcepțuit, astfel încât astăzi sunt recunoscute beneficiile  $\beta$ -blocanțelor în salvarea copiilor cardiaci. Mai mult decât atât, terapia cu  $\beta$ -blocante este o direcție cu mari perspective în cardiopediatrie preclinice și clinice de dimensiuni mici, care respectă criteriile metodologice respective (tabelul 4.5.4).

Ultimele publicații denotă că aceste realități, specifice cercetării în pediatrie, trebuie luate în considerare. Studiile prospective ulterioare includ rezultatele studiilor de dimensiuni mici, din registrele tematice naționale/internaționale care, per total, pot furniza date importante complementare.

Carvedilolul rămâne  $\beta$ -blocantul cel mai recomandat în tratamentul copiilor cu IC și disfuncție sistolică a VS. Studiile fundamentale au demonstrat diferențele farmacocinetice ale medicamentului pentru copii, care au stat la baza elaborării protocoalelor pediatrice de administrare a Carvedilolului vs adulți (tabelul 4.5.5)

Tabelul 4.5.5. Carvedilol: caracteristici comparative adulți vs copii în ICC (JCS, 2014)

	Adulți	Copii
<b>Prezența/absența dovezilor</b>	Aprobat	Dovezi în studii randomizate mici
<b>T<sub>1/2</sub></b>	7-10 ore	Dependentă de vârstă: Sugari – 2,2 ore, Copii 5-19 ani – 3,6 ore
<b>Dozare</b>	25-50 mg/zi în 2 prize	Inițial 0,1mg/kg; Max 0,2-1,0 mg/kg/zi

Rezumând **obiectivele tratamentului medicamentos** în IC pediatrică putem creiona câteva dovezi fiziopatologice în favoarea utilizării  $\beta$ -blocanțelor, acceptate unanim în practica cardiopediatrică:

1. Controlul ritmului cardiac pentru a îmbunătăți raportul consumul de oxigen (miocardic) necesității în vederea a prelungirii timpului de umplere ventriculară diastolică :  **$\beta$ -blocant specific ( $\beta_1$ -cardioselective).**
2. Diminuarea apoptozei și necrozei miocitare :  **$\beta$ -blocant specific ( $\beta_1$ -cardioselective).**
3. Reducerea fibrozei interstițiale prin blocarea sistemului simpaticomimetic și SRAA: 3 grupe de remedii de prima linie, inclusiv  **$\beta$ -blocantele.**
4. Reducerea postsarcinii cardiace (*afterload*), concomitent cu prezervarea presiunii de perfuzie coronariană prin umplerea fluxului intravascular adecvat (*preload*), în special a umplerii arteriale (evitarea diureticelor,

dar aplicarea dozelor eficiente de IECA și  $\beta_1$ -*blocant*, cu păstrarea funcțiilor  $\beta_2$  receptorilor ).

5. Strategii de bază suplimentare pentru restabilirea sincronizării ventriculare și interacțiunii ventriculo-ventriculare, o condiție premergătoare în regenerarea miocardică: 3 grupe de remedii de prima linie, inclusiv  *$\beta$ -blocantele*.
6. Respectarea raportului risc/beneficiu scăzut și a complianței parentale înalte, obținute prin: administrarea unei singure doză/zi și, concomitent, cu dozarea treptată a medicamentelor de bază recomandate.
7. Tratamentul IC depinde nu numai de etiologie, evoluție, dar și de tipul și stadiile disfuncției cardiace. Obiectivele majore ale tratamentului vizează ameliorarea simptomelor, reducerea spitalizărilor și prevenirea progresării bolii. În controlul mecanismelor patogenice specifice sunt utilizate măsuri generale nonfarmacologice, remedii farmacologice și tratamente speciale intervenționale sau chirurgicale.

Studiile prospective se bazează pe rezultatele studiilor pediatrice de dimensiuni mici, registrelor tematice naționale/internaționale care furnizează doar date generale, orientative.

Unii autori susțin că acumularea datelor după un protocol pediatric unificat poate fi echivalat cu studiile randomizate largi la adulți. Ipoteza dată a fost argumentată prin calcule statistice valide, necunoscute în rândurile pediatrilor. Recomandările experților vizează mai multe boli pediatrice cu incidență mult mai mică decât la adulți, așa ca sindromul de IC. Conceptul lor declarat este că eficacitatea terapeutică să nu se bazeze exclusiv pe studiile randomizate largi, ci pe dovezile din studiile preclinice și clinice, de dimensiuni mici care respectă criteriile metodologice unificate. Ultimele publicații confirmă că aceste realități specifice cercetării în pediatrie trebuie luate în considerare în orice inițiere de proiect.

#### 4.6. Malformații cardiace congenitale

Beta-blocantele sunt binevenite la copiii cu MCC nu numai din perspectiva tratamentului sindromului de IC. Efectele lor de reducere a FCC, consumului de  $O_2$  și ameliorare a disfuncției cardiace contribuie la micșorarea complicațiilor postoperatorii. În cardiopatiile însoțite de fenomenul de hipertrofie miocardică (Xetralogia Fallot, stenoză valvulară),  $\beta$ -blocantele sunt indicate pentru reducerea hipercontractilității miocardice. Beneficiile  $\beta$ -blocanțelor la această categorie de pacienți sunt confirmate prin următoarele efecte:

- antiaritmie (activitate ventriculară ectopică);
- cardioprotector (toxicitate indusă de catecolamine);
- prevenirea fenomenului de *down-regulation* la nivelul  $\beta_1$ -receptorilor;

- sinergie cu IECA (în inhibarea SRAA).

Doze mai mari de Esmolol sunt adesea necesare după repararea coarctației de aortă. Într-un studiu randomizat, efectuat la nou-născuți după repararea coarctării aortei, efectele terapeutice au fost obținute la o doză de încărcare de 125, 250 sau 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  /doză, administrată timp de 10-20 de secunde, urmată de o perfuzie de întreținere de 125, 250 sau 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Esmololul a fost utilizat și într-un studiu randomizat de dozare ( $n = 118$ , 26 de nou-născuți) pentru controlul hipertensiunii după repararea chirurgicală a coarctației de aortă. Tensiunea arterială sistolică a scăzut semnificativ la 5 min după administrarea Esmolului, comparativ cu valoarea inițială, în toate grupele de dozaj, diferențe semnificative în numărul pacienților în grupele de dozaj nu au existat (34 % în total). Într-un studiu efectuat la pacienți copii cu vârsta mai mare de 1 lună și adolescenți doza medie de Esmolol necesară pentru controlul TA a fost mai mare la pacienții după repararea coarctației de aortă (830  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minut}$  IV față de 570  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minut}$  IV,  $p = 0,01$ ), în alte defecte cardiace congenitale. La nou-născuți s-au studiat doze de până la 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minut}$  IV.

Tabelul 4.6.1.

**Indicațiile relative de utilizare a beta-blocantelor la copii după chirurgie cardiacă**  
(Klauwer, 2017)

Indicații	Medicamentul beta-blocant
Monitorizarea FC postintervențională	Esmolol sau Metoprolol
Activitate ventriculară ectopică	Metoprolol
Monitorizarea FCC de durată	Bisoprolol
Tratamentul IC și hipervascularizării pulmonare	Bisoprolol
Hipercontractilitate	Bisoprolol, Propranolol
TSV	Propranolol
Ischemia miocardului	Metoprolol

*Notă:* FC- frecvența cardiacă; IC – insuficiența cardiacă; TSV- tahicardie supraventriculară

Sunt preferate  $\beta_1$ -blocantele selective, cu condiția ca puterea de selectivitate să fie luată în considerare: Bisoprolol>Esmolol>Metoprolol. Selectarea unei anumite molecule depinde și de scopul terapiei, și de efectele prevalente, dovedite în studiile clinice (tabelul 4.6.1).

Deși nu sunt elaborate protocoale de conduită unificate de utilizare a  $\beta$ -blocantelor la copiii cu MCC, medicii pediatri și cardiologii centrelor de referință susțin necesitatea implementării acestora, argumentând prin rezultatele studiilor clinice publicate în revistele de specialitate.

Sloganul actual în contextul beneficiului  $\beta$ -blocantelor în tratamentul ICC la copii a fost și rămâne:

***Chiar o doză mică de un beta-blocant este mai bună decât nici un beta-blocant!***

#### 4.7. Sarcina și alăptarea

Statisticile internaționale denotă că actualmente 0,2-4 % dintre toate sarcinile din țările dezvoltate sunt complicate cu BCV. Cele mai frecvente afecțiuni în sarcină sunt complicațiile hipertensive, cardiopatiile congenitale cu șunt și valvopatiile reumatismale în țările subdezvoltate (tabelul 4.7.1).

Tabelul 4.7.1.

#### Recomandări pentru utilizarea beta-blocantelor în timpul sarcinii și alăptării (Ghid ESC, 2013)

Medicamentul beta-blocant	Categoria FDA*	Permiabilitatea placentară	Transferul prin laptele matern	Efecte adverse
Atenolol	D	Da	Da	Hipospadias (primul trimestru); anomalii congenitale; greutate mică la naștere; bradicardie și hipoglicemie fetală (trimestrul II și III)
Bisoprolol	C	Da	Da	Bradycardie și hipoglicemie fetală
Labetolol	C	Da	Da	Retard în creșterea intrauterină (trimestrul II și III); bradicardie și hipotensiune (mai aproape de naștere)
Metoprolol	C	Da	Da	Bradycardie și hipoglicemie fetală
Propranolol	C	Da	Da	Bradycardie și hipoglicemie fetală
Sotalol	B	Da	Da	Bradycardie și hipoglicemie fetală (experiență limitată)

**Notă:** # Clasificarea US Food and Drug Administration – Clasificarea Departamentului de sănătate și Serviciu Uman al SUA; **Categoriile:** **A** – cel mai sigur; **B** – niciun studiu privind reproducerea la animale nu a demonstrat un risc fetal, dar nu există studii controlate la femeile gravide sau studiile pe animale gestante au arătat un efect advers care nu a fost confirmat în studii controlate la femei însărcinate; **C** – fie studiile pe animale au arătat efecte adverse asupra fătului și nu există studii controlate la femei însărcinate, fie studiile la femei sau animale nu sunt disponibile; **D** – există dovezi de risc asupra fătului uman, dar beneficiile aduse de utilizare la femeile gravide pot fi acceptabile, în pofida riscurilor (ex: afecțiuni amenințătoare de viață); **X** – pericol cunoscut, studiile pe animale sau oameni au demonstrat anomalii fetale - a nu se utiliza!

Ghidurile actuale de conduită a gravidelor cu afecțiuni cardiovasculare preexistente sau gestaționale au ca scop de a minimaliza riscurile majore potențiale pentru femeile însărcinate și făt în perioada peripartum. Studii prospective randomizate la acest capitol lipsesc, majoritatea recomandărilor actuale corespund nivelului de evidență C. Managementul gravidelor cu BCV presupune urmărirea, terapia medicală și intervențiile specifice în funcție de situația clinică concretă. Indicațiile în administrarea β-blocantelor sunt limitate în funcție de efectele hemodinamice importante pe care le exercită asupra sistemului cardiovascular al femeilor însărcinate și asupra fătului în dezvoltarea intrauterină.

**Recomandări de utilizare a  $\beta$ -blocantelor în managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii și alăptării**

Recomandări	Clasă	Nivel
<b>Valvulopatii</b>		
<b>Stenoză mitrală</b>		
- La pacientele simptomatice sau cu hipertensiune pulmonară sunt recomandate restricționarea activității și $\beta$ -blocantele $\beta_1$ selective	I	B
- Diureticele sunt recomandate când simptomele de congestie persistă în timpul terapiei cu $\beta$ -blocante	I	B
<b>Cardiomiopatii și insuficiența cardiacă</b>		
- Femeile cu IC în timpul sarcinii trebuie tratate conform ghidurilor actuale pentru non-gravide, cu respectarea contraindicațiilor pentru unele medicamente	I	B
- Nașterea la pacientele cu CMH trebuie să aibă loc sub protecția cu $\beta$ -blocante	IIa	C
- $\beta$ -blocantele ar trebui luate în considerare la toate pacientele cu CMH care prezintă obstrucție mai mult decât ușoară la nivelul tractului de ejecție al VS și/sau grosimea peretelui ventricular >15 mm pentru a preveni congestia pulmonară	IIa	C
<b>Aritmii</b>		
<b>Tahicardii supraventriculare</b>		
- Pentru managementul pe termen lung al TSV sunt recomandate Digoxina sau Metoprololul/Propranololul <sup>1,2</sup>	I	C
- Pentru conversia acută a TSV paroxistică, Metoprololul i.v. sau Propranololul ar trebui luate în considerare	IIa	C
Pentru managementul pe termen lung al TSV Sotalololul sau Flecainida oral ar trebui luate în considerare când terapia cu Digoxină sau $\beta$ -blocante nu dă rezultate	IIa	C
- Atenololul nu ar trebui folosit pentru nicio aritmie	III	C
<b>Tahicardii ventriculare</b>		
- Pentru managementul pe termen lung al sindromului QT lung congenital, $\beta$ -blocantele sunt recomandate în timpul sarcinii și, de asemenea, postpartum, când au un efect benefic	I	C
Pentru managementul pe termen lung al TV susținute idiopatic este recomandat tratamentul oral cu Metoprolol, Propranolol sau Verapamil <sup>1</sup>	I	C
<b>Hipertensiune arterială</b>		
- În HTA severă se recomandă administrarea i.v. de Labetolol sau administrarea orală de Metildopa sau Nifedipină	I	C

*Notă:*<sup>1</sup> – medicamentele care blochează nodul atrioventricular nu trebuie folosite la pacientele cu sindrom de preexcitație pe ECG – de repaus; <sup>2</sup> –  $\beta$ -blocantele trebuie folosite în primul trimestru de sarcină

Categorizarea medicamentelor în conformitate cu clasificarea propusă de către Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al SUA (US Food and Drug Administration (FDA), 2003) atenționează că doar unele  $\beta$ -blocante (Bisoprolol,

Labetolol, Metoprolol, Propranolol, Sotalol) pot fi utile în anumite afecțiuni cardiovasculare la gravide, cele din categoriile C și D. Toate  $\beta$ -blocantele posedă proprietăți de permeabilitate placentară și transfer prin laptele matern, ceea ce explică efectele adverse și riscul de dezvoltare fetală, și necesitatea monitorizării administrării acestora (tabelul 4.7.2).

În conformitate cu recomandările Ghidului SEC, remediile  $\beta$ -blocante sunt utile în câteva boli cardiace congenitale și dobândite. Pentru pacienții cu boli aortice în cadrul sindromului Marfan și altor sindroame cu risc crescut de disecție, Grupul de lucru recomandă utilizarea  $\beta$ -blocantelor pe perioada sarcinii pentru prevenirea disecției, Celiprololul fiind cel mai recomandat la gravidele cu sindromul Ehlers-Danlos tip IV. Tratatamentul trebuie continuat și după naștere.

Datele din tabelul 4.7.2. relevă că toate gravidele cu cardiomiopatie și semne de insuficiență cardiacă trebuie să urmeze tratamentul cu  $\beta$ -blocante în conformitate cu indicațiile pentru severitatea IC, similar non-gravidelor. Blocantele  $\beta_1$  selective (Metoprolol) sunt preferabile, iar Atenololul trebuie evitat. Nou-născuții trebuie monitorizați în vederea excluderii hipoglicemiei, bradicardiei, insuficienței respiratorii în primele 24-48 ore după naștere. Managementul aritmiilor gestaționale și congenitale preexistente prevede utilizarea  $\beta$ -blocantelor în managementul pe termen lung al TSV și unele forme de TV în cadrul sindromului QT lung. Această clasă de medicamente practic nu se regăsește în conduita gravidelor cu HTA cu excepția Labetololului în crizele hipertensive.

O categorie separată reprezintă gravidele cu CMH. Managementul acestor paciente presupune utilizarea  $\beta$ -blocantelor în formele cu obstrucție în TEVS sau cu grosimea PPVS >15 mm. Utilizarea  $\beta$ -blocantelor nu este inofensivă în timpul sarcinii, fiind medicamente din categoria C din clasificarea FDA din cauza riscurilor raportate de expunerea *in utero*, având ca rezultat retardul creșterii fetale, defecte cardiace, bradicardie fetală și neonatală, hipoglicemie neonatală și depresie respiratorie neonatală. Au fost raportate studii observaționale de caz, unde administrarea  $\beta$ -blocantelor a avut efecte benefice asupra feților cu CMH familială (ex., mutație MYH7), asociată cu disfuncție diastolică fetală și efecte secundare mai puțin importante. Datele studiilor neomogene confirmă diversitatea genetică și fiziopatologică a CMH fetale și pediatrice, și încurajează încercările de aplicare țintită a  $\beta$ -blocantelor.

Concomitent cu respectarea recomandărilor stipulate în ghid experții menționează necesitatea unei evaluări complexe a femeilor de vârstă fertilă la care se suspectează o afecțiune cardiacă înainte de apariția sarcinii, cu implicarea echipei multidisciplinare în vederea constatării riscului matern și fetal, și realizarea unui tratament optimal posibil.

Astăzi, răspunsul la întrebarea principală *via Shakespeare*

✓ ? „Utilizăm sau nu  $\beta$ -blocantele la copii?” este

✓ ! „Cu certitudine – da!”

✓ **NB** doar că posologia necesită monitorizare cu acuratețe

## Bibliografie

1. Abinader EG. Intrauterine Beta Blockade. *Pediatr Cardiol*, 2016;37:428.
2. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013;128:e240-e327
3. Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, et al Mutations in Cytoplasmic Loops of the KCNQ1 Channel and the Risk of Life-Threatening Events: Implications for Mutation-Specific Response to  $\beta$ -Blocker Therapy in Type I Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2012;125:1988-1996
4. Adamson PC, Rhodes LA, Saul JP, et al. The Pharmacokinetics of esmolol in pediatric subjects with supraventricular arrhythmias. *Pediatr Cardiol*, 2006; 27:420–427.
5. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013, 13:52.
6. Anderson PAW, Breitbart RE, McCrindle BW, et al. The Fontan Patient: Inconsistencies in medication therapy across seven pediatric heart network centres. *Pediatr Cardiol*, 2010;31:1219-1228.
7. Askari H, Semizel E, Bostan OM, Cil E. Carvedilol therapy in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Turk J Pediatr*. 2009;51(1):22-7.
8. Azeka E, Ramires JA, Valler C, Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038.
9. Bajcetic M, Kokic NA, Djukic M, et al.. Effects of carvedilol on left ventricular function and oxidative stress in infants and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a 12-month, two-center, open-label study. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):702-14
10. Barton AL, Moffet BS, Valdes SO, et al. Efficacy and safety of high-dose propranolol for the management of infant supraventricular tachyarrhythmias. *J Pediatr*, 2015; 166:115-118.
11. Bassreo PP, Miercuro G. Pediatric hypertension: An update on a burning problem. *Word J Cardiol*, 2014;6(5):253-259.
12. Batsky DL, Sorof JM, Sugg J, et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr*, 2007; 150:134-139.
13. Batra AS, Chun DS, Johnson TR, et al. A prospective analysis of the incidence and risk factors associated with junctional ectopic tachycardia following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2006;27(1):51-6.
14. Bauman JL, Talbert RL. Pharmacodynamics of beta-blockers in heart failure: lessons from the Carvedilol or Metoprolol European Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004;9(2):117-28.
15. Benedetti MS, Blates EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fund Clin Pharmacol*, 2003;17:281-299.
16. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M. The role of  $\beta$ -adrenergic receptors in heart failure: Differential regulation of cardiotoxicity and cardioprotection. *Progr Ped Cardiol*, 2011, 31(1): 35–38.
17. Blume ED, Canter CE, Spicer R, et al. Prospective single-arm protocol of carvedilol in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol*, 2006, 27(3):336-342.
18. Bonney WJ, Shah MJ. Incessant SVT in children: Ectopic atrial tachycardia and



- permanent junctional reciprocating tachycardia. *Progr Ped Cardiol* 35 (2013) 33–40.
19. Brembilla-Perrot B, Tatar C, Suty-Selton C. Risk factors of adverse presentation as the first arrhythmia in Wolff–Parkinson–White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1074-81.
  20. Bristow MR.  $\beta_1$ -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 101(5), p.558-569.
  21. Brugada J, Georgia B, Sarquella- Brugada C, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmias Working Group joint consensus statement. *EP Europace*, 2013,15:1337-1382.
  22. Bruns LA, Canter CE. Should beta-blockers be used for the treatment of pediatric patients with chronic heart failure? *Paediatr Drugs*. 2002;4(12):771-8.
  23. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience, *J Pediatr*,2001, 138(4):505-511.
  24. Buchhorn R, et al. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease:The CHF-PRO-INFANT Trial. *Int J Cardiol*,2001;79:167-173.
  25. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Ruschewski W, et al. Effects of therapeutic beta blockade on myocardial function and cardiac remodelling in congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2003; 13(1):36-43.
  26. Calvillo L., Spazzolini C., Vullo E. et al. Propranolol prevents life-threatening arrhythmias in LQT3 transgenic mice: Implications for the clinical management of LQT3 patients. *Heart Rhythm* 2014; 11:126–132.
  27. Cardiomiopatii. Miocardite. Insuficiența cardiacă. Sub redacția L.Gherasim, Ș. Bănescu, I.I. Bruckner.București, Editura Medicală,2010. 434p.
  28. Catalá-López F, et al. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants *J Hypertens*. 2012;30(1):168-76.
  29. Chantepie A, Soule N, Poinso J, et al. Cardiomyopathy induced by premature ventricular contractions. *Arch Padiatr*, 2016;23(7):742-747.
  30. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate 3A., et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*, 2013;346:f55.
  31. Chaturvedi S, Lipszuc DH, Licht C, et al. Pharmacological intervention for hypertension in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Review*, 2014;2, CD008117. doi: 10.1002/14651858.CD008117.pub2.
  32. Chen L, Du JB, Zhang QY, et al. A multicenter study on treatment of autonomous nerve-mediated syncope in children with beta-receptor blocker. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2007 Dec;45(12):885-8.
  33. Chu P, Campbell MJ, Miller SG, Hill K. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol*, 2014; 6(5):234-244.
  34. Cice G, Tagliamonte E, Ferrara L, Iacono A. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Heart Journal*, 2000; 21:1259–1264.
  35. Cools E, Missant C. Junctional ectopic tachycardia after congenital heart surgery. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65(1):1-8.
  36. Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement

- on the Evaluation and Management of Ventricular Arrhythmias in the Child with a Structurally Normal Heart. *Heart Rhythm*, 2014; 11:e55-278.
37. de Cock Roosmarjin FW, et al. The role of population PK-PD modeling in pediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011; 67 (suppl 1): S1-S16
  38. Dobson CP, Eide M, Nylund CM, et al. Hypertension prevalence, cardiac complications and antihypertensive medication use in children. *J Pediatr*; 2015; 167:92-97.
  39. Dorostkar PC, Silka MJ, Morady F, Dick Li M. Clinical course of persistent junctional reciprocating tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(2):366-375.
  40. Durani Z, Egan M, Bahha M, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*, 2009; 27:942-947.
  41. Erdogan I, Özer S., Karagöz T., et al. Treatment of dilated cardiomyopathy with carvedilol in children. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 354-360. *Turkish J Pediatr*; 2009; 51: 354-360.
  42. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016; 37:2129-2200.
  43. Escudero C, Carr R, Sanatani S. Overview of antiarrhythmic drug therapy for supraventricular tachycardia. *Progr Pediatr Cardiol*, 2013; 35:55-63.
  44. Fazio G, Vernuccio F, Lo Re G, Grutta G, Mongioli M. Role of bisoprolol in patients with long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013; 18(5):467-470.
  45. Flynn JT, Kaelber DC, Baker/Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 2017; 140(3): e20171904.
  46. Flynn JT. Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58:111-120.
  47. Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Lær S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1):CD007037.
  48. Ghidul ESC management al bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii. *Roman J Cardiol*, 2013, 23(1):343-402.
  49. Giardini A, Formigari R, Bronzetti G et al. Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young*, 2003; 13: 333-336.
  50. Glinborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalized patients-frequent but most clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005; 61-675-681.
  51. Guidelines for drug Therapy in Pediatric Patients With Cardiovascular Diseases (JCS 2012). *Circ J*, 2014; 78:507-533.
  52. Guțu N VI., Ciachir NV. Elemente de farmacologie. Tipografia Academiei de Științe a Republicii Moldova, Chișinău, 2000, 146p.
  53. Hill MM, Sekhon MK, Reed KL, Anderson CF, et al. Intrauterine Treatment of a Fetus with Familial Hypertrophic Cardiomyopathy Secondary to MYH7 Mutation. *Pediatr Cardiol*, 2015; 36:1774-1777.
  54. Horenstein MS, Ross RD, Singh TP, Epstein ML. Carvedilol reverses elevated pulmonary vascular resistance in a child with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*, 2002; 23: 100-102.
  55. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children. Part II: diagnosis, treatment, and future direction. *Circ Heart Fail*, 2009; 2:490-498.

56. Johnson TN. Modeling approaches to dose estimation in children. *Br J Clin Pharmacol*, 2005;59:663-669.
57. Kachaner J, Villain E. Les troubles du rythme cardiaque chez l'enfant. Flammarion Médecine-Sciences, 2006, Paris, 180p.
58. Kearns GL, et al. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*,2003;349:1157-1167.
59. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*,2008;118:639-648.
60. Klauwer D, Neuhaeuser C, Thul J, et al. A practical handbook on pediatric cardiac Intensive Care Therapy. 2017, Springer Nature,pp.99-100.
61. Klein WS, Merz CN, Jenkins MR. Guidelines for managing high blood pressure. *JAMA*. 2014, 16; 312(3):294-295.
62. Laer S, Mir TS, Behn F et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J*, 2002, 143:916-922.
63. Lambert V, Losay J, Touchot-Kone A. et al. Insuffisance cardiaque de l'enfant. Nouvelles approches physiopathologiques. *Arch Malad Cœur Vaiss*, 2005 ; 98 ( 5 ) : 561-565.
64. LaRosa C, Meyers K. Epidemiology of hypertension in children and adolescents. *J Med Liban*, 2010;58(3):132-136.
65. Lindinger A, Heisel A, von Bernuth G, et al. Permanent junctional re-entry tachycardia. A multicentre long-term follow-up study in infants, children and young adults. *Eur Heart J* 1998; 19(6):936-942.
66. Lipshultz SE, et al. Clinical research directions in pediatric cardiology. *Curr Opin in Pediatr*, 2009; 21(5):585-593
67. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Progr Pediatr Cardiol*, 2000; 12:1-28.
68. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypert*, 2009;27:1719-1742.
69. Mahony L. Development of myocardial structure and function. In: *Moss and Adams'Heart Disease in Infants, Children and adolescents*, 6th ed, Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins,2001:24-40.
70. Mancia G, et al 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013; 34:2159-2219.
71. Marik PE, Varon J. Hypertensive Crises: Challenges and Management. *Chest*. 2007; 131:1949-62.
72. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C. et al. Contemporary definition and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific statement from the council on clinical cardiology, Heart transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and transplantational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*, 2006; 113: 1807-1816.
73. Meiltz A, Weber R, Halimi F, et al. Permanent form of junctional reciprocating tachycardia in adults: peculiar features and results of radiofrequency catheter

- ablation. *Europace*, 2006;8:21–28.
74. Moffet BS, Lupo PJ, Delauz CM, et al. Efficacy of digoxin in comparison with propranolol for treatment of infant supraventricular tachycardia: analysis of a large, national database. *Cardiol Young*, 2015; 25(6):1080-1085.
  75. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitation of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation*, 2000, 101, p.616-620.
  76. Munoz R, Schmitt CG, Roth SJ, da Cruz E. Handbook of pediatric cardiovascular drugs, Springer-Verlag London Limited, 2008, p.17-32.
  77. Nozzi K, Bahlmann J, Rabb B, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled of beta-blockade patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*, 2007; 17(4):372-379.
  78. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros PE et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *New Engl J Med*, 2003; 348: 1639-1646.
  79. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649–654.
  80. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2010;376:1476-1486.
  81. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld TA. Cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34(6):1813–1822.
  82. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2016;13:e136-e221.
  83. Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:239-144.
  84. Pfammatter JP, et al. Efficacy and proarrhythmia of oral sotalol in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol*, 1995;26:1002-1007.
  85. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*, 2003; 362:7-13.
  86. Priori SG, Wilde A, Horie M, et al HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmias Syndrome. *Heart Rhythm*, 10(12); 2013:1932-1958.
  87. Ratnapalan S, Griffiths K, Costei AM, Benson L, Koren G. Digoxin-carvedilol interactions in children. *J Pediatr* 2003; 142: 572-574.
  88. RESOLVD Investigators. Effect of Metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*, 2000, 101(4), p. 378-384.
  89. Rodrigues A, et al. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. *Int J Gener Med*, 2013; 6: 57-66.
  90. Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3. 125(1):e2-e22.
  91. Romanciuc L, Revenco L. The influence of Beta-blocker (Bisoprolol) on Heart Rate

- Variability in Children With Mitral Valve Prolapse. *Arch Dis Child*, 2012;97(Suppl 2):A146
92. Romanciuc L, Revenco N. Influența betablocantului bisoprolol asupra simptomatologiei clinice la copii cu prolaps de valvă mitrală. *Buletin de perinatologie*, 2013;1(57):3-7.
  93. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*, 2012;18:459-470.
  94. Rusconi P, Gomez-Marin O, Rossique-Gonzales M, et al. Carvedilol in children with cardiomyopathy: 3-year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23, p.832-838.
  95. Santinelli V, Radinovic A, Manquso F, et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:275-280.
  96. Saqan R, Thiabat H. Evaluation of safety and efficacy of metoprolol infusion for children and adolescents with hypertensive crises: a retrospective case series. *Pediatr Nephrol*, 2017;32:2107-2113.
  97. Schranz D, Voelkel NE. « Nihilism » of chronic heart failure therapy in children and why effective therapy is withheld. *Eur J Pediatr*, 2016;175:445-455.
  98. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Pediatric Carvedilol Study Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 298:1171-1179.
  99. Shaddy RE, Olsen SL, Bristow MR, et al. Efficacy and safety of metoprolol in the treatment of doxorubicin-induced cardiomyopathy in pediatric patients. *Am Heart J*, 1995, 129(1): 197-199.
  100. Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al. Beta blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(3):269-274.
  101. Shady RE, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 298:1171-1179.
  102. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:e39-110.
  103. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome in women with heart disease. *Circulation*, 2001;104:515-521.
  104. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 436-442.
  105. Store A, Gheorghiane M. Carvedilol: beta-blockade and beyond. *Rev Cardiovasc Med*, 2004, 5 (suppl 1), S18-27.
  106. Strauss A., Lock J.E. Pediatric Cardiomyopathy – a long way to go. *The New England Journal of Medicine*, 2003; 348 (17): 1703-1705.
  107. Stump AL, Mayo T, Blum A. Management of grapefruit-drug interactions. *Amer Family Physicians*, 2006;74:605-608.
  108. Sullo MG, Perri D, Sibilio M, et al. Hypoglycemia, polycythemia and hyponatremia in a newborn exposed to nebivolol during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother*,

- 2015; 6(1):45-48.
109. Tabbutt S, Nicolson SC, Adamson PC, et al. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of esmolol for blood pressure control immediately after repair of coarctation of the aorta in infants and children: a multicenter, double-blind, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136(2): 321–8
  110. Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*,2003;24:761-781.
  111. Tetelbaum M, et al. Understanding drug in children:pharmacokinetic maturation. *Pediatr Rev*,2005;26:321-327.
  112. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*,2004;114:555-576.
  113. Thomas CA, Moffett BS, Wagner JL, et al. Safety and efficacy of intravenous labetalol for hypertensive crisis in infants and small children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(1):28–32.
  114. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006; 296:1867-1876.
  115. Toyohara K, Fukuhara H, Yoshimoto J., et al. Electrophysiologic studies and radiofrequency catheter ablation of ectopic atrial tachycardia in children. *Pediatr Cardiol* 2011; 32(1):40–46.
  116. Vaksman G, D'Hoinne C, Lucet V, et al. Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicentre study on clinical profile and outcome. *Heart*, 2006; 92(1):101–104.
  117. Vataman E, ș.a. Hipertensiunea arterială la adult Protocol clinic național. PCN-1, Chișinău, 60p.
  118. Vignati G. Treatment of arrhythmias in children without heart disease. *G Ital Cardiol.* 2014; 15(12):678-84.
  119. Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J*, 2004, 25, p.1405-1411.
  120. Von Alvensleben, LaPage MJ, Caruthers R, et al. Nadolol for treatment of supraventricular tachycardia in infants and young children. *Pediatr Cardiol*,2017;38:525-530.
  121. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I, Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1975; 37:1022-36.
  122. Weber MA, et al Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*, 2014; 7:1-60.
  123. Wide A, Ackerman M. Beta-blockers in the treatment of congenital long QT syndrome. *JACC*,2014; 64:1359-
  124. Wren C. Sudden death in children and adolescents. In: Mills P Education in Heart, , *BMJ Books*, London, vol.3; 2003:144-149.
  125. Zeigler VL, Gillette PC. Practical management of pediatric cardiac arrhythmias. Armonk, NY: Futura Publishing Co;2004, 422p.
  126. <https://www.pdr.net>

« Cea mai mare plăcere în viață este  
de a face ceea ce oamenii spun că nu se poate face »  
**Walter Bagehot, jurnalist**

## CAPITOLUL 5

### **Impactul beta-blocantelor în tratamentul cardiomiopatiei dilatative la copii (studiu original)**

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) este cardiomiopatia primară cel mai frecvent întâlnită și cauza principală a sindromului de insuficiență cardiacă (ICC) la copiii. Studiile regionale/naționale, indică o incidență foarte variabilă a CMD la copiii din diferite regiuni geografice. Astfel, la general, incidența anuală a CMD la copii este cuprinsă între 0,57-2,6/100 000 populație pediatrică, fiind mai mare pentru copiii de până la 1 an, cu predominarea băieților. Etiologia CMD la copii implică o varietate heterogenă de factori. În majoritatea cazurilor este consecința tardivă a miocarditei acute virale (20-40 %) mediată, probabil, printr-un mecanism imun/autoimun. Conform rezultatelor unor studii largi, formele familiale de CMD constituie circa 30 % din totalul cazurilor în populația generală.

Studiile tematice au estimat că în 20 % din cazurile de CMD, factorul etiologic nu poate fi determinat, în pofda aplicării tehnicilor moderne de diagnostic. Mecanismele patogenice implicate în apariția acestei entități nu sunt încă pe deplin elucidate, modelul hemodinamic fiind comun în toate formele de CMD. Momentul-cheie clinic al acestui model nozologic este disfuncția sistolică primordială a ventriculului stâng (DVS), cu sau fără disfuncție diastolică. Clinic, CMD se caracterizează printr-o diversitate simptomatologică, dintre IC reprezentând cea mai frecventă formă a primei manifestări. Simptomele IC sunt, de regulă, nespecifice și se întâlnesc în numeroase alte afecțiuni la adulți și copii. Paralel cu evoluția insidioasă uzuală a CMD au fost descrise forme fulminante rare de CMD la copii. Evoluția progresivă și ireversibilă a modificărilor structural-funcționale este comună pentru orice vârstă și, în pofda tratamentului medicamentos complex, CMD rămâne una dintre cele mai frecvente indicații pentru transplant cardiac.

Evaluarea pacienților cu CMD este strâns corelată cu aprecierea DVS, independent de etiologie și manifestări clinice. În prezent nu este elaborat un consens la capitolul criteriilor diagnostice și gradare a fenomenelor de IC și DVS la copii. În publicațiile de specialitate se duce o discuție permanentă în vederea elaborării unui test/markeri, preferabil noninvaziv, care ar aprecia real performanța miocardică în cazurile de CMD la copii vs adulți. Un rol aparte în acest sens îl are ecocardiografia (EcoCg). Au fost încercate diverse metode de apreciere a performanței miocardice, printre care și *indicele de performanță miocardică* (IPM, *indicele Tei*). Cu toate acestea, recomandările publicate în literatura de specialitate nu sunt promovate în depistarea și evaluarea copiilor cu CMD.

**Scopul studiului** a fost evaluarea clinico-hemodinamică a funcției ventriculului stâng la copiii cu CMD. Un alt obiectiv al studiului vizat – aprecierea valorii predictive a semnelor ecocardiografice în aprecierea riscului de deces la copiii cu CMD.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși consecutiv 45 de copii (lotul I, de bază), cu vârsta cuprinsă între 3 luni -18 ani, cu diagnosticul clinic de CMD, cu/fără simptome de IC, aflați sub tratament convențional (IECA, diuretice, glicozide cardiac, Carvedilol). Disfuncția ventriculară stânga (DVS) a fost verificată prin: 1) criteriile clinice, inclusiv aprecierea clasei funcționale de IC NYHA, modificat pentru utilizarea la copii (*Symptom score: Modification of New York Heart Association Class for use in childhood*) (4); 2) imagistice: cardiomegalie și congestie pulmonară (radiografia cardiotoracică); 3) criteriile EcoCg: diminuarea fracției de ejeție (FE), fracției de scurtare (FS) și dilatarea cavității ventriculului stâng (VS), fiind utilizate metodele M,B și Doppler. Concomitent a fost calculat indicele de performanță al VS (IPM), utilizând metoda de calculare propusă de autor (Tei, 1995). Valori normale ale IPM s-au considerat măsurările acceptate pentru practica cardiologică pediatrică ( $0,33\pm 0,05$ ).

Materialul clinic a fost selectat în Serviciul de cardiologie pediatrică al CHU Nantes (Franța) și ICȘDOSM și C după acelaș protocol. Examenul inițial și supravegherea pacienților cu CMD a inclus evaluarea semnelor clinice de IC și măsurărilor ecocardiografice la intervalele de 1 și 3 luni.

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație R. Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați dintre loturi s-a determinat utilizând criteriul t-Student. Pentru toate valorile au fost calculați coeficienții de corelare ANOVA nonparametrică Spearman, gamma (*Rr*). Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7,0.

## Rezultate

Loturile de studiu au fost comparabile după criteriile de vârstă și sex, cu predominarea copiilor de vârstă fragedă (3 luni - 3 ani).

Colectarea direcționată a datelor anamnestice confirmat legătura dintre CMD și miocardita acută de etiologie virală, suportată relativ recent de 19 pacienți (42 %). Testele virusologice de izolare și identificare virală au confirmat prezența virusurilor la circa 1/3 dintre pacienții cu CMD, cu predominarea adenovirusului și virusului Cocksackie B. La doi pacienți a fost presupusă forma familială de CMD (cazuri de moarte subită cardiacă pe fundal de diagnostic cunoscut de CMD la rude de gr. I). La 1 pacient examinările genetice suplimentare au confirmat deficiența de carnitină. Astfel, în circa 50 % din cazuri factorul etiologic nu a fost determinat cu certitudine.



Cardiomegalia și disfuncția miocardului VS inițial au fost prezente la toți pacienții lotului de bază: majorarea indicelui cardiotoracic la radiografia toracelui și a dimensiunilor camerale ale VS precum și micșorarea FE, FS apreciate prin metodele ecocardiografice standard. Manifestările clinice de IC au fost clasate în conformitate cu scala NYHA pentru copii (Bruns, 2001), astfel încât majoritatea pacienților s-au inclus în CF III (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1.

**Caracteristica clinică inițială a pacienților cu CMD**

Indici	Valoarea
<b>Vârsta medie (ani)</b>	4,3±0,57
<b>Sexul (M:F)</b>	19/13
<b>Insuficiența cardiacă NYHA</b>	0,56±0,14
Clasa II	15 (43%)
Clasa III	19 (56%)
<b>Indicele cardiotoracic (M±m)</b>	0,56±0,14
<b>Măsurări Eco CG:</b>	
DTDVS (mm, M±m)	39,2±1,2
DTSVS (mm, M±m)	26,86±1,2
FE (%)	28 (11-48)
FS (%)	18 (8-26)
IPMVS	0,48 (0,36-0,56)
Modificări de cinetică segmentară a VS	25 (56%)
<b>Tratament medicamentos</b>	
IECA	45 (100%)
Diuretice	37 (82%)
Digoxină	34 (70%)
β-blocante	18 (41%)
Antiagregante	12 (25%)

*Notă:* DTDVS – diametrul telediastolic al VS; DTSVS – diametrul telesistolic al VS; FE – fracția de ejeție; FS – fracția de scurtare; – IPM Tei; IECA – inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II

Inițial majoritatea pacienților au manifestat diverse semne și simptome nespecifice, sugestive pentru sindromul IC la copii, inclusiv intoleranță la efort obișnuit, dispnee de efort, dificultăți la alimentare și stagnare în dezvoltarea fizică (sugari), dureri abdominale, grețuri și vomă, semne de infecție virală acută, mult mai rar dureri toracice și senzații de „disconfort”, palpitații cardiace (adolescenți).

Numai un singur pacient s-a prezentat inițial cu tulburări de ritm ventriculare (tahicardie ventriculară nesuștinută), în restul cazurilor au fost prezente tulburări de ritm supraventriculare, inclusiv tahicardie sinusală în 30 de cazuri (89 %).

Conform măsurărilor EcoCg (regim Doppler), o parte dintre pacienți prezentau regurgitații la nivelul valvelor atrioventriculare (preponderent al valvei mitrale), iar circa 1/3 diferite grade de hipertensiune pulmonară. În 15 % din cazuri s-a determinat mărirea dimensiunilor atriului drept. Atât inițial, cât și pe parcursul

evaluării nu au fost depistați pacienți cu trombi intracavitari. Revărsat pericardic a fost depistat inițial la 5 (14,7 %) copii, la 19 (56 %) au fost vizualizate modificări ale cineticii ventriculare, exprimate prin: hipokinezie globală a VS, akinezie/hipokinezie regională a VS (preponderent la nivelul apexului) și SIV. Fenomenul de akinezie segmentară a VS și SIV a fost observat la 2 pacienți, primar depistați în pofida unui debut acut, cu forme de CMD postmiocarditice virale.

Deși nu sunt dovezi ale tratamentului standard cu remedii antiagregante la copiii cu CMD, o parte au urmat suplimentar tratament cu aspirină cardiacă (copiii cu tahiaritmii și dilatarea atriului drept).

Evaluarea clinică a pacienților pe fundal de tratament combinat la interval de 1 și 3 luni a arătat ameliorarea semnelor de IC, respectiv a CF după NYHA, astfel încât peste 3 luni circa 1/3 dintre pacienți nu prezentau semne de IC și numai 23 (68 %) de pacienți au necesitat continuarea tratamentului medicamentos în funcție de gradul de IC (tabelul 5.2).

Tabelul 5.2.

#### Evaluarea copiilor cu cardiomiopatie dilatativă în funcție de gradul de insuficiență cardiacă după NYHA

IC (CF NYHA)	Inițial	La o lună	La 3 luni
Clasa I		2(6%)	11(32%)
Clasa II	15 (44%)	25(74%)	21(62%)
Clasa III	19 (56%)	7(20%)	2(6%)

Notă: IC – insuficiență cardiacă; CF NYHA – clasa funcțională după NYHA

Ameliorarea concludentă a CF de IC se datorează, în marea măsură, efectelor tratamentului convențional aplicat. Părinții copiilor CMD au menționat ameliorarea manifestărilor de dispnee, dificultăților la alimentare (sugari) sau mărirea toleranței la efort (copii mari), transpirațiilor abundente, excitației nervoase, durerilor toracice și altor semne nespecifice. Analiza evaluării clinico-hemodinamice a pacienților lotului de bază a determinat majorarea valorilor FE și FS a VS deja la 1 lună, dovada îmbunătățirii funcției de contracție a miocardului VS, mai semnificativ la interval de 3 luni după inițierea tratamentului (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3.

#### Evaluarea parametrilor clinico-hemodinamici la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă (M±m)

Parametri	Inițial	La 1 lună	La 3 luni
IC după NYHA	2,8±0,8	2,6±0,3	2,1±0,4**
FE (%)	28,1±8,1	32,2±4,2*	49,1±1,1**
FS (%)	18,2±4,3	24,2±3,1*	33,7±3,4**
IPT VS	0,48±0,03	0,46±0,1	0,36±0,02*

Notă: comparativ cu valorile inițiale : \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; FE – fracția de ejeție; FS – fracția de scurtare; IT – indicele Tei; IC – insuficiență cardiacă; CF NYHA – clasa funcțională după NYHA

Valoarea medie a IPM la etapa inițială s-a dovedit a fi semnificativ superioară în lotul de bază comparativ cu copiii din lotul de referință ( $0,48 \pm 0,03$  pentru lotul I versus  $0,31 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$  pentru lotul de bază). În dinamică am observat că IPM nu avut o evoluție de ameliorare la fel de importantă ca în cazul FE și FS al VS, decât la interval de 3 luni de supraveghere. Rezultatele obținute se pot datora schemelor de tratament aplicate, dar nu se pot exclude și cazurile de vindecare spontană, observate în studiile tematice pediatrice. La reevaluarea EcoCg peste 3 luni, doar 23 % din pacienți au avut dimensiuni peste valori normale ale VS (DTSVS, DTDVS). Calcularea IPM a determinat valori IPM supranormale ale acestui indice la 17 (50 %) pacienți, iar valorile FE și FS au fost în limitele normale la 2/3 dintre pacienți. Aceste date pot fi explicate, probabil, prin prisma etapelor evolutive ale CMD, inclusiv a persistării unui anumit grad de DVS, independent de terapia aplicată.

Evaluarea anomaliilor cineticii segmentare a pacienților a determinat păstrarea mișcărilor hipokinetice ale pereților VS la 15 copii, preponderent a VS, și la 2 copii a SIV. Fenomene de akinezie nu au fost observate la nici un pacient.

Datele obținute de noi confirmă rezultatele studiilor cu referire la limitările și imperfecțiunea aplicării clasificării IC după NYHA în practica pediatrică și divergențele în obiectivizarea evaluării clinice a pacienților cu DVS cu sau în absența semnelor de IC. Aceste date necesită verificări prin supravegherea ulterioară a pacienților. Trebuie analizată influența mai multor factori care ar putea explica ipotezele actuale cunoscute în CMD la copii și relația cu DVS: vârstă, etiologie, scheme de tratament, criteriile de evaluare a sindromului de IC versus DVS sistolică în raport cu modelul hemodinamic particular etc.

Pentru aprecierea corelațiilor parametrilor EcoCg cu severitatea manifestărilor de IC după CF NYHA/Ross, în funcție de vârstă, grupul total de copii a fost divizat, în funcție de varianta evolutivă, în 2 loturi: lotul I – 7 copii decedați/aflați în așteptarea transplantului de cord, și lotul II – 38 supraviețuitori aflați sub tratament convențional, fără criterii clinice de necesitate de transplant.

Loturile de studiu au fost comparabile după prezentările clinice inițiale (manifestările de IC, mediile de vârstă și ponderea reprezentării după gen). Astfel, în ambele loturi au prevalat copii de vârstă fragedă (54,2 %), vârsta medie pe grup constituind  $73 \pm 1,23$  luni, cu prevalarea băieților (16 copii). Perioada de supraveghere a fost cuprinsă în limitele 3 luni -10 ani.

Analiza statistică a eșantionului de date în loturile de studiu (I și II) a arătat că în lotul I inițial a fost mult mai exprimată scăderea FE, în comparație cu lotul II ( $34,2 \pm 0,017$  versus  $47,6 \pm 0,021$ ,  $p < 0,001$ ). Aceeași tendință a fost determinată și în FS ( $15,4 \pm 0,07$  versus  $22,6 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ). În cazul grosimii SIV s-au obținut valori contrapuse: la pacienții din lotul II grosimea SIV a fost statistic semnificativ ( $p < 0,01$ ) mai mare ( $7,6 \pm 0,04$ ) decât la pacienții din lotul I ( $6,62 \pm 0,05$ ), coeficientul de încredere F fiind de valoare importantă ( $F < 2,5$ ), ceea

ce conferă o înaltă confidență statistică valorilor analizate. Gradul de expresie al insuficienței valvei mitrale (IVM) la pacienții lotului I, IVM a atins valori semnificativ crescute ( $1,96 \pm 0,02$ ) în comparație cu cei din lotul II ( $1,55 \pm 0,03$ ,  $p < 0,01$ ). Indicele Tei (IPM) în lotul I de pacienți a înregistrat valori medii semnificativ crescute ( $0,76 \pm 0,008$ ,  $p < 0,01$ ) în comparație cu lotul II, ceea ce se confirmă prin cea mai pronunțată conjugare F, care tinde maximal spre 1,0 dintre toate datele analizate (tabelul 5.4).

Tabelul 5.4.

### Compararea măsurărilor ecocardiografice inițiale pe loturi

	Media (lotul I)	Media (lotul II)	p	Deviația standard	F
FEVS, %	34,2	47,6	0,000000	10,798	1,131425
FSVS, %	15,4	22,6	0,000000	5,196	1,277099
SIV, mm	6,62	7,6	0,0026637	1,425	2,072351
IVM (grad)	1,96	1,55	0,001543	0,789	1,569801
IVT (grad)	0,76	0,54	0,001346	0,351	1,022556

Analiza Box-Ploturilor ne-a permis să stabilim legăturile asociative între valoarea IT și riscul de deces sau supraviețuire, posibilă în baza scorului F maximal apropiat de valoarea 1,0 (Figura 5.1).

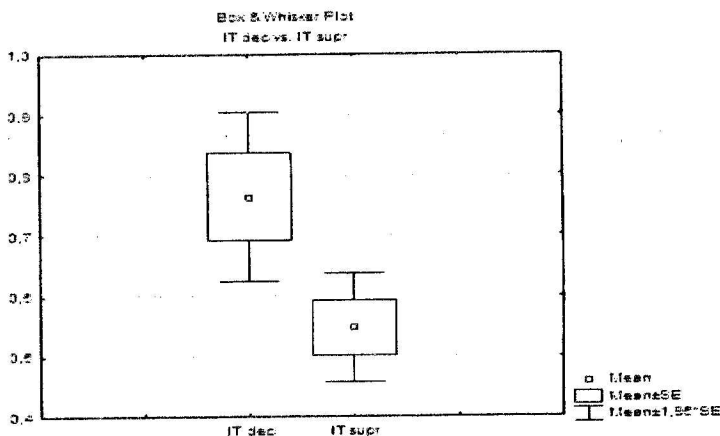


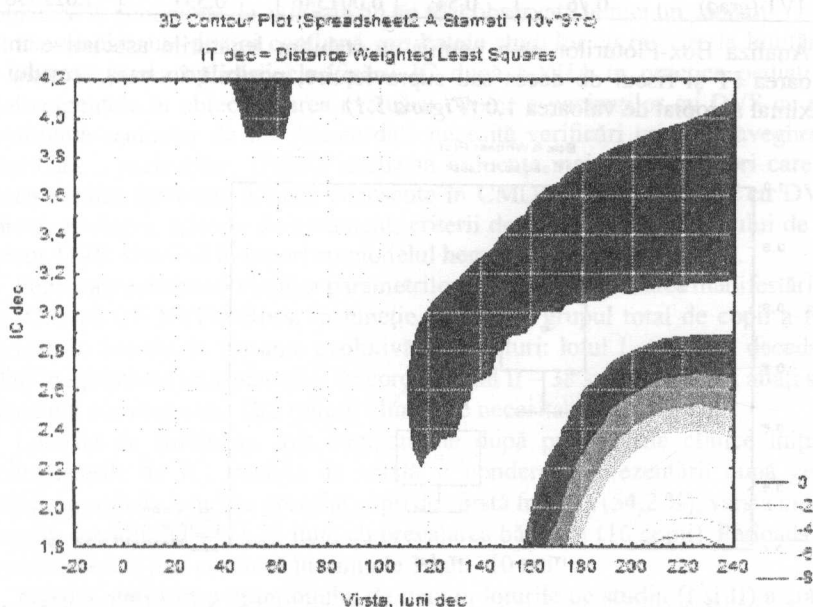
Figura 5.1. Legături asociative ale valorii IPM și riscului de deces sau supraviețuire

**Notă:** IT dec – IPM în lotul pacienților decedați/necesitate de transplant; IT supr – IPM în lotul supraviețuitorilor; Mean – Media; SE – eroarea standard

După cum observăm din figură 5.1, valoarea asociativ-integrală a indicelui IPM a fost semnificativ crescută la pacienții din lotul I. Datele reprezentative ale valorilor IPM, cât și congruența înaltă cu scorul F, permit analiza acestui

indice în baza valorii predictive cu alți indici, decât cei cu semnificație statistică, între loturile I și II. Pentru alegerea indicilor de examinare predictivă încrucișată cu valorile IPM, în baza examenului corelațional factorial multiplu (ANOVA Spearman, gamma ( $Rr$ )), au fost aleși indicii vârstei pacientului și gradul de expresie al IC. Deoarece între acești indici nu s-a determinat nici o corelare statistic semnificativă, rezultatul nu va purta erori de apreciere. Cu ajutorul acestei analize s-a obținut o conjugare importantă a IPM cu riscul de deces în funcție de vârsta pacientului și gradul de expresie al IC.

Din imaginea grafică (figura 5.2) se evidențiază trei perioade de risc pentru viață. Prima perioadă este estimată în intervalul vârstei 40-65 luni cu grad înalt de IC (mai mult de 3,8); a doua perioadă, sub aspect oblic, de interdependență, pornind de la vârsta de 110 luni până la 240 luni și avansarea (oblică sectorială) ICC de la gradul 2,2 la 4,0. A 3 perioadă include (în modalitate circulară) vârstele de la 160 luni, cu scădere a debutului riscului la 180 luni, până la 240 luni și continuarea lui (circulară), cu creșterea gradului IC (Figura 5.2).



**Figura 5.2. Legăturile asociative ale IPM al ventriculului stâng cu gradul de insuficiență IC cardiacă și vârsta**

*Notă: IT dec – IPM în lotul I*

Analiza corelațională factorială multiplă (ANOVA) la fel a prezentat un grad înalt al corelării între vârsta și datele antropometrice (SC) ale pacienților lotului I și semnele EcoCg (Tabelul 2, Anexă). Datele expuse în Tabelul 2

denotă că parametrul IPM este cel mai important pentru predicția riscului de deces în cazurile analizate. IPM corelează strâns, statistic semnificativ ( $p < 0,01$ ), cu valoarea FEVS ( $R=0,87$ ) ( invers proporțional), cu grosimea SIV ( $R=0,70$ ), PSAP ( $R=0,76$ ) și gradul de IVM ( $R=0,66$ ), fapt care atribuie și parametrilor EcoCg importanță în aprecierea gradului de risc pentru deces.

### Sinteze și discuții

Definiția și clasificarea actuală a cardiomiopatiilor (AHA, 2006) specifică că cardiomiopia dilatativă (CMD) este o formă de cardiomiopatie *primară*, de etiologie *mixtă* (genetică și non-genetică), caracterizată prin dilatarea cavităților ventriculare și prezența DVS.

CMD reprezintă circa 1% din toate afecțiunile cardiace la copii și o cauză importantă a mortalității infantile, inclusiv în cadrul sindromului de moarte subită infantilă. Incidența anuală a SMD în diferite studii naționale constituie în medie 0,56/100 000, fiind de circa 10 ori mai mică vs adulți. Variabilitatea datelor în studiile epidemiologice cu referire la incidența SMD la copii este motivată, parțial, de regiunea geografică și de criteriile eligibile utilizate. Cu regret, protocoalele acestor studii finisate s-au dovedit a fi mult heterogene și, deci, incomparabile pentru o metaanaliză concludentă și concluzii pentru aplicarea clinică. Deși afecțiunea se întâlnește în toate grupele de vârstă, studiile finisate la copii sugerează o incidență mai înaltă pentru copiii sugari (până la 1 an de viață) și adolescenți „the two peaks of age”.

În studiul nostru de asemenea au fost incluși copii de diferite vârste, prevalând copiii de vârstă fragedă (58 %) și adolescenții (24 %), cu predominarea sexului masculin. Miocardita acută a fost estimată în 42 % din cazuri. Datele obținute sunt în concordanță cu datele studiilor finisate care au raportat că vârsta fragedă adesea corelează cu un istoric de infecție virală, suportată relativ recent, sugerând ipoteza de CMD de etiologie postmiocarditică

Testele virusologice de izolare și identificare virală, efectuate la pacienții lotului de bază, au confirmat prezența virusului numai la 1/3 din copii. Conform datelor din literatură, în multe cazuri, chiar în prezența unui istoric cert de infecție acută virală suportată, virusul nu se identifică, stabilindu-se, în final, diagnosticul clinic de CMD idiopatică. Determinarea cauzei CMD rămâne în continuare o provocare în managementul CMD la copii, care, spre deosebire de adulți, grație particularităților de vârstă, pot avea o rată înaltă de vindecare spontană la orice etapă a bolii.

Indiferent de cauză, acești pacienți dezvoltă sindromul de IC progresivă. DVS este, în fond, o insuficiență miocardică, care definește o funcție sistolică compromisă. La copii, modelul fiziopatologic al IC secundară DVS cauzată de CMD, se apropie de modelul adultului în aceeași entitate. Strategiile de cercetare a CMD la copii și încercările de implementare practică a metodelor cunoscute de diagnostic și tratament sunt axate pe depistarea cât mai precoce a semnelor de DVS, inclusiv la etapele asimptomatice ale bolii. Mai multe studii nesistematizate au analizat

rolul și importanța diferitor markeri de confirmare a DVS la copiii cu CMD, inclusiv prin testarea diferitor formule de tratament. Astfel, beneficiul tratamentelor încercate a fost apreciat prin criterii clinice, obiectivate prin explorări de laborator și tehnici instrumentale invazive și noninvazive. În studiul nostru au fost apreciate atât scăderea contractilității VS prin micșorarea FE și FS, cât și schimbări de motilitate: hipokinezie/akinezie parietale a VS, SIV. Studiile efectuate la adulți au confirmat semnificația diagnostică a indicelui de performanță miocardică în aprecierea DVS, independent de prezența semnelor clinice de IC. Rolul și importanța parametrilor EcoCg (dimensiunile și volumul VS, FE, FS, gradul de regurgitație la nivelul valvelor atrioventriculare) sunt cunoscute și utilizate pe larg în practica pediatrică ca criterii de evaluare a pacienților.

Alți parametri de apreciere a funcției sistolice/diastolice a miocardului la copii sunt în faza de cercetare. În aceste condiții, IPM în pediatrie este un parametru hemodinamic care estimează atât funcția sistolică, cât și cea diastolică ventriculară, valorile fiind dependente de vârstă, modelul hemodinamic, ventriculul primar afectat și gradul de afectare a acestuia.

Sunt publicate rezultatele unor studii mici care au apreciat IPM ca marker obiectiv în evaluarea pacienților pediatrici cu DVS. IPM a devenit un parametru EcoCg de largă utilitate în estimarea funcției ventriculare globale în diverse cardiopatii, inclusiv și cu CMD de diferite etiologii. La moment, valoarea predictivă a acestui indice în raport cu măsurările EcoCg clasice la copiii cu CMD nu este încă clar conturat. Astfel, Azeka E. și coautorii, în baza unui studiu clinic retrospectiv pe 148 de copii, au estimat corelarea cu moartea subită la copiii cu CMD a câtorva parametri hemodinamici predictivi independenți. La finele unui studiu hemodinamic în care au fost incluși pacienți tineri (vârsta medie  $30,5 \pm 17,6$  ani) afectați de CMD, s-au determinat valori scăzute ale FE și FS la 10 % din pacienți, iar dimensiuni largite ale VS la 21 %. La calcularea IT s-a depistat persistența DVS a VS în 42 % din cazuri. În baza datelor obținute, autorii atrag atenția la utilitatea calculării IPM în cazurile de CMD în diagnosticul primar și în evaluarea pacienților.

Datele obținute în studiul nostru confirmă aceste rezultate. Astfel, conform măsurărilor ecocardiografice efectuate după 3 luni de evaluare, doar 23 % din pacienți au avut dimensiuni ale VS (DTSVS, DTDVS) peste valori normale, iar calcularea IPM a determinat valori supranormale ale acestui indice la 17 (50 %) pacienți.

Regurgitațiile atrioventriculare la interval de 3 luni au fost observate la 26 (76 %) de pacienți: gradul I - 6; gradul II-III - 28. Regurgitații concomitente la nivelul valvei tricuspide de gradul I au fost determinate la 14 (41 %) pacienți. Insuficiența mitrală se explică prin dilatarea inelului valvular, secundar persistării dimensiunilor majorate ale VS la o parte dintre copii, dar cu o dinamică pozitivă de micșorare a gradului de insuficiență valvulară. Insuficiențele valvulare persistente pot fi explicate, parțial, prin particularitățile de vârstă și gen (sugari, gen masculin), independent de afecțiunea discutată, ceea ce corespunde datelor altor

studii. Monitorizarea modificărilor respective pe o perioadă mai îndelungată de timp ne va permite să tragem concluzia respectivă, corelând cu perioadele fiziologice de creștere și de dezvoltare ale copiilor luați în studiu.

Aprecierea gradului de deteriorare a performanței miocardului este importantă la etapa de debut, obiectivizând informația despre o DVS incipientă/asimptomatică. Algoritmul de diagnostic și de tratament al CMD la copii rămâne incert, inclusiv criteriile de evaluare a semnelor și simptomelor de IC, secundare DVS la etapele precoce. Numai în prezența unei DVS semnificative s-a stabilit o corelație cu manifestările de IC. Din acest punct de vedere sunt principiale și criteriile de apreciere a gradului de DVS, rolul IPM nefiind încă bine stabilit. Datele unor studii denotă informativitatea și utilitatea aprecierii IPM la copii și importanța în evaluarea pacienților în supravegherea de durată. Însă valoarea predictivă a acestui indice pentru implementare largă în practica cardiologică pediatrică nu și-a găsit suficienți adepți. Totodată, există divergențe și între valorile IPM normale la copii și variabilitatea lor în funcție de modalitatea EcoCg acceptată pentru determinarea acestuia. Spre exemplu, mai mulți cardiologi pediatri susțin că modul M poate fi superior regimului Doppler, deoarece calculele efectuate prin modul M sunt mai puțin supuse variabilității la măsurările repetate.

Evaluarea pacienților cu CMD este strâns corelată cu aprecierea disfuncției ventriculare. Delimitarea formei sistolice de disfuncție de cea diastolică permite monitorizarea curativă adecvată. Particularitățile vârstei de copil au motivat efectuarea cercetărilor clinico-experimentale în vederea aprecierii tipurilor de disfuncție ventriculară și corelarea lor cu sindromul de IC la copii cu diverse cardiopatii. Lischultz S,E. și coaut. Au propus delimitarea a 3 tipuri de disfuncție ventriculară la copii : 1) *insidiosă* (asimptomatică) ; 2) *congestivă* (*low output*) și 3) *avansată, refractară* (severă). Autorii menționează că manifestările clinice ale DV la copii sunt dependente, în primul rând, de modelul fiziopatologic (hemodinamic) al cardiopatiei, de vârstă, de ventriculul primar afectat și de gradul de afectare a performanței ventriculare.

Prognosticul copiilor cu CMD și sindrom de IC depinde de natura afecțiunii de bază, factorii predispozanți corijabili și receptivitatea la tratament. În pofida avantajelor farmacologiei contemporane, circa 50 % dintre copiii cu CMD simptomatică supuși tratamentului medicamentos cronic în final necesită transplant cardiac, care nu exclude decesul pacientului.

În clinică, exacerbările de IC agravează evoluția și prognosticul copiilor cu CMD, aceștia necesitând internări repetate și reevaluarea tratamentului. Reieșind din rezultatele obținute în studiile largi randomizate la adulți, managementul copiilor cu CMD se probează, în studii mai puțin numeroase, cu elaborarea criteriilor valide de obiectivizare a funcției ventriculare în concordanță cu principiile medicinei bazate pe evidențe (MBE).

Independent de cauză, CMD evoluează cu un sindrom de IC progresivă. De regulă, semnele de IC sunt cauza adresării la medic, manifestările fiind dependente de vârstă. În studiul nostru, toți pacienții prezentau semne de IC (100 %),



necesitând inițierea tratamentului suportiv de la prima spitalizare, cu evaluarea eficacității acestuia. Protocolul de supraveghere a pacienților cu CMD presupune efectuarea obligatorie a examenului EcoCg care permite compararea măsurărilor respective în evoluție, cu evidențierea semnelor de prognostic nefavorabil. În recomandările OMS pentru evaluarea pacienților adulți cu CMD sunt prezentate criteriile EcoCg de prognostic nefavorabil, dintre care o importanță majoră prezintă calcularea funcției sistolice și dimensiunilor ventriculului stâng. În studiile pediatrie s-au efectuat încercări de apreciere a valorilor predictive ale diferitor parametri EcoCg. Rezultatele acestor studii nu sunt omogene, motivul fiind utilizarea diferitor metode statistice de analiză. Studiile recente au demonstrat că evaluarea EcoCg la copii este concordată cu datele antropometrice dependente de vârstă și indicele de SC.

În studiul nostru, analiza statistică a datelor din loturile de comparare (I și II) a arătat că în lotul I inițial a fost mult mai exprimată disfuncția miocardică, confirmată prin: scăderea FE ( $34,2 \pm 0,017$  versus  $47,6 \pm 0,021$ ,  $p < 0,001$ ) și FS ( $15,4 \pm 0,07$  versus  $22,6 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ). Grosimea SIV a fost statistic semnificativ ( $p < 0,01$ ) mai mare la pacienții din lotul II ( $7,6 \pm 0,04$ ) decât la cei din lotul I ( $6,62 \pm 0,05$ ). Acest fapt poate fi explicat prin implicarea acestei structuri cardiace la etapa inițială în procesul de inflamare acută, iar evoluția pozitivă a acestui parametru în lotul copiilor supraviețuitori poate fi considerată, ipotetic, un semn de prognostic favorabil, confirmând efectele benefice ale tratamentului medicamentos. Date similare au fost obținute și în alte studii clinice la copii, cu menționarea particularităților etiologice ale CMD.

Publicațiile tematice au estimat valoarea predictivă negativă la copii cu CMD a următoarelor măsurări EcoCg: FE, FE și gradul de IVM. În studiul nostru, analiza gradului de expresie al IVM a demonstrat că la pacienții lotului I IVM a atins valori semnificativ crescute ( $1,96 \pm 0,02$ ) în comparație cu lotul II ( $1,55 \pm 0,03$ ,  $p < 0,01$ ). Deci, CMD, ca patologie cu evoluție progresivă, este asociată cu creșterea dimensiunilor cordului stâng și, secundar, cu gradul de regurgitare mitrală, acesta din urmă fiind un semn EcoCg de prognostic negativ. Rezultatele studiului nostru concordează cu publicațiile autorilor, care au demonstrat rolul acestui parametru în prognosticul nefavorabil al pacienților cu CMD.

În studiul nostru am estimat semnele EcoCg de prognostic negativ la copiii cu CMD, în special în grupul de pacienți decedați (lotul I). În acest scop am folosit analiza factorială corelațională ANOVA care stabilește gradul de interacțiune dintre factori și ponderea procentuală a diferitor factori (independenți) în sursa de variație a altui factor (dependent). Acest test, spre deosebire de testul Student, are avantajul că poate compara concomitent valorile mai multor loturi. Examenul corelațional factorial multiplu a prezentat un grad înalt al corelării între valorile vârstei, datele antropometrice (SC) și parametrii EcoCg. Valoarea IPM s-a dovedit a fi foarte importantă în predicția riscului de deces în lotul I de studiu. Concomitent, IPM corelează strâns, statistic semnificativ ( $p < 0,01$ ), cu valoarea FE ( $R=0,87$ ) (invers proporțional), cu grosimea SIV ( $R=0,70$ ), PSAP ( $R=0,76$ ),

gradul de IVM ( $R=0,66$ ), fapt care atribuie și acestor valori importanță în aprecierea gradului de risc de deces sau de transplant cardiac.

**Prognostic și perspective terapeutice.** Prognosticul copiilor cu CMD și sindrom de IC poate fi influențat de natura afecțiunii de bază, factorii predispozanți corijabili și receptivitatea la tratament. Majoritatea pacienților au o evoluție nefavorabilă, cu rată mare de mortalitate în primii 5 ani de la debut. În pofida avantajelor farmacologiei contemporane, circa 50 % din copiii cu CMD simptomatică supuși tratamentului medicamentos cronic, în final necesită transplant cardiac. Prognosticul acestor pacienți în perioada posttransplant rămâne incert. Atât tratamentul medicamentos, cât și experiența transplantului cardiac la copiii cu CMD este departe de a fi rezolvat.

Studiile multicentrice randomizate finisate la adulți au demonstrat deja eficacitatea mai multor scheme terapeutice. În această ordine de idei, studiile efectuate la copii sunt axate pe testarea preparatelor care și-au demonstrat beneficiile la pacienții adulți. Mai multe studii au demonstrat beneficiul cert al combinării preparatelor în tratamentul de durată al CMD. Întrucât transplantul cardiac nu este o metodă bine definită, una din direcțiile de cercetare în cardiologia pediatrică rămâne aprecierea eficacității noilor formule farmaceutice în schemele de tratament al CMD. Deși IECA și diureticele ocupă un loc deosebit și conceptual argumentat în tratamentul IC, studiile de durată au demonstrat că în mai multe situații clinice este binevenită asocierea  $\beta$ -blocantelor, inclusiv în tratamentul CMD și sindromului de IC la copii. Un loc aparte în supravegherea copilului cu CMD, asociat cu IC și DVS, îl ocupă utilizarea precoce a remediilor  $\beta$ -adrenoblocante de ultimele generații. Elocvente și promițătoare sunt rezultatele studiilor de utilizare a Carvedilolului în tratamentul complex al copiilor cu CMD de origine diferită, efect dovedit și prin amânarea transplantului de cord.

Exacerbările IC agravează evoluția și prognosticul CMD, necesitând reevaluarea tratamentului. Reieșind din rezultatele benefice obținute în studiile largi randomizate la adulți, în ghidarea copiilor cu CMD se încearcă, pas cu pas, implementarea noilor medicații și tehnici chirurgicale, cu elaborarea criteriilor valide de obiectivizare a funcției ventriculare, în scopul reducerii ratelor necesității de transplant și mortalității infantile de cauză cardiacă. Din aceste perspective se propune Algoritmul de conduită a DVS la copiii cu CMD (*figura 5. Anexă*).

Ghidurile practice recente, elaborate de experții SEC și societățile americane de cardiologie (AHA/ACC), au trasat câteva momente-cheie în conduita pacienților cu CMD, inclusiv pentru populațiile specifice. Recomandările în efectuarea testelor de diagnostic sau de tratament sunt bazate pe rezultatele studiilor randomizate largi la adulți. Studiile pediatrice nu au un nivel de evidență similar, de aceea recomandările experților pentru populația pediatrică cu fenotip de CMD sunt neechivoce, bazate pe studii prospective pediatrice mici.

Un document recent, de consens al Grupului de experți americani (*AHA Scientific Statement, 2016*), conține câteva puncte strategice în diagnosticul și tratamentul CMD la copii, categorizate în funcție de nivelul de evidență.

În loc de concluzie generală se poate afirma că fenotipurile de CMD sunt o cauză importantă de DVS la copiii de orice vârstă. Conduita copiilor cu CMD prezintă dificultăți în stabilirea diagnosticului la etapele precoce ale afecțiunii și în elaborarea unui tratament personalizat. Managementul terapeutic prevede utilizarea claselor noi de medicamente, dintre care  $\beta$ -blocantele s-au dovedit a fi benefice în ameliorarea prognosticului pacienților, în special în țările care nu au posibilitatea de a efectua transplantul de cord la copii, cu respectarea obligatorie a regulilor de utilizare practică a  $\beta$ -blocantelor (*Ghid practic al terapiei cu beta-blocante în IC, p.126*).

### Concluziile studiului original

1. Etiologia CMD la copii este heterogenă, datele studiului nostru confirmând forma idiopatică în 50 % din cazuri și forma postmiocardică în 42 %.
2. CMD este mai frecvent întâlnită la copiii de vârstă fragedă (până la 3 ani), 58 % de cazuri în studiul nostru, cu prevalarea băieților în circa 2/3 din cazuri.
3. Conduita copiilor cu sindrom de insuficiență cardiacă necesită determinarea prezenței și gradului disfuncției sistolice a ventriculului stâng folosind criterii clinice (clasificarea NYHA/Ross), imagistice (ECG, EcoCg). Rezultatele obținute permit inițierea precoce a tratamentului etiopatogenic medicamentos, asociat tratamentului etiologic.
4. Programul de evaluare clinică a copiilor cu CMD implică monitorizarea disfuncției ventriculare stângi, în care EcoCg joacă rolul primordial.
5. Indicele de performanță miocardică (IPM) este un parametru ecocardiografic informativ, ușor de calculat și util pentru aprecierea performanței miocardului în disfuncția ventriculară stângă la copiii cu CMD. IPM s-a prezentat ca factor predictiv în toate cazurile studiului nostru, cu valoare importantă în aprecierea riscului de deces, în funcție de vârsta pacientului și gradul de expresie al insuficienței cardiace.
6. Examenul ecocardiografic inițial a arătat o disfuncție miocardică mai exprimată în lotul de pacienți cu prognostic nefavorabil: scăderea FEVS ( $34,2 \pm 0,017$  versus  $47,6 \pm 0,021$ ,  $p < 0,001$ ) și FSVS ( $15,4 \pm 0,07$  versus  $22,6 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ).
7. S-au evidențiat trei perioade de risc de deces, cel mai pregnant manifestându-se în intervalele de vârstă 40-65 luni și 120-240 luni, asociat cu creșterea gradului de IC.
8. Analiza corelațională factorială multiplă a demonstrat un grad înalt de corelare strânsă, statistic semnificativă ( $p < 0,01$ ), între IMP și parametrii EcoCg: FEVS ( $R=0,87$ ) (invers proporțional), grosimea SIV ( $R=0,70$ ), PSAP ( $R=0,76$ ), gradul IVM ( $R=0,66$ ), ceea ce denotă importanța parametrilor enumerați în aprecierea gradului de risc de deces la copii cu CMD.

## Bibliografie

1. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*, 1992, vol.116, p.888-895.
2. Alvarez JA, Wilkinson JD, Lipshultz SE, et al. Outcome predictors for pediatric dilated cardiomyopathy: a systematic review. *Progress Pediatr Cardiol*, 2007, vol.23, p.25-32.
3. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, et al. Epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in children and adolescents. *Am J Epidemiol*, 1997; vol.146, p.385-393.
4. Azavedo VM, Albenesi FM, Santos MA et al. How can the echocardiogram be useful for predicting death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol*, 2004, vol.82, p.505-514.
5. Azeka E, et al. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40:2034-2038.
6. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and Treatment strategies for Specific Dilated cardiomyopathies: A Scientific Statement From The American Heart Association. *Circulation*,2016;134: published online November 3,2016.<http://circ.ahajournal.org/content/erly/2016/11/03/CIR>
7. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*,2005; 45:969-981.
8. Calabrese F, et al Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children: clinicopathologic features and prognostic implications. *Diagn Molec Pathol*, 2002; 11(4):212-221.
9. Carvalho JS, Silva CM, Scinebourine EA, et al. Prognostic value of posterior wall thickness in childhood cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J*, 1996, vol.17, p.1233-1234.
10. Chatuverdi V., Saxena A. Heart failure in children: Clinical aspects and management. *J Pediatr*, 2009, vol.76 (2), p.195-205.
11. Colan S. Classification of the cardiomyopathy. *Progr Pediatr Cardiol*, 2007; 23:5-15.
12. Cui W., Roberson D. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue doppler imaging, pulsed wave doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006, vol.19, p.1438-1445.
13. Elliot P., et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of cardiology Working Group on Myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2008;29:270-276.
14. English RF, Janosky JE, Ettedgui JA et al. Outcomes for children with acute myocarditis. *Cardiol Young*, 2004;14:488-493.
15. Feigenbaum's Echocardiography, 2005, p.523-541.
16. Fenton M, Burch M. Understanding chronic heart failure. *Arch Dis Child*, 2007; 92:812-816.
17. Friedberg MK, Silverman NH. Cardiac ventricular diastolic and systolic duration in children with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2006; 97:101-105.
18. Giardini A, Formigari R, Bronzetti G et al. Modulation of neurohormonal activity

- after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young*. 2003; 13: 333-336.
19. Hare JM. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In: Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Saunders Elsevier, 2008; 1739-1762.
  20. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2011;57(16):1641-1649.
  21. Hong ZM. Cardiomyopathies in children. *Korean J Pediatr*; 2013;56(2):52-59.
  22. Jayaprasad N. Heart failure in children *Heart Views*, 2016;17:92-99.
  23. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 2010;375:752-762.
  24. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* ,2000; vol.83, p.667-672.
  25. Leucuța SE, Butnariu A, et al. Pharmacokinetics of carvedilol in children with congestive heart failure. *Farmacia*, 2010;58(6):703-710.
  26. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of United States. *N Engl J Med*, 2003, vol.348 (17), p.1647-55.
  27. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Progr Ped Cardiol*, 2000, 12:1-28.
  28. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescent. *J of Hypertens*, 2016;34: 000-000
  29. Maron BJ, et al. Contemporary definition and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific statement from the council on clinical cardiology, Heart transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and transplantational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*, 2006; 113:1807-1816.
  30. McMahon CJ, et al. Ecocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart*, 2005; 90: 908-915.
  31. McMahon CJ, Naguch SF, Eapen RS, et al. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart*, 2004, vol.90, p. 908-915.
  32. Menon SC, et al. Genetic of familial dilated cardiomyopathy. *Progr Pediatr Cardiol*, 2008; 25:57-67.
  33. Nugent AW, Daubeney PE, Towbin JA, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*, 2003, vol.348, p.1639-1646.
  34. Shaddy RE, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure. *JAMA*, 2007; 298(10):1171-1179.
  35. Simmonds J, Franklin O, Burch M. Understanding the pathophysiology of pediatric heart failure and its treatment. *Currents Pediatrics*, 2006; 16: 398-405.
  36. Spenser K., Kirkpatrick J., Mor-Avi V., et al. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, vol. 17, p.350-352.

37. Stamati A., et al. Aspecte clinico-hemodinamice în evaluarea copiilor cu cardiomiopatie dilatativă. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2008; 4 (18):124-131.
38. Strauss A., Lock J.E. Pediatric Cardiomyopathy – a long way to go. *N Engl J Med*, 2003; 348 (17): 1703-1705.
39. Tei C., Ling L., Hodge D., et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; vol. 26, p.357-366.
40. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006, vol.296, p. 1867-1876.
41. Venugopalan P, Houston AB, Agarwaj AK. The outcome of idiopathic dilated cardiomyopathy and myocarditis in children from the west of Scotland. *Int J Cardiol*, 2001, vol.78, p.135-141.
42. Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individual with cardiomyopathy. *Heart*, 2004, vol.90, p.707-712.
43. Zilberman MV., et al. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. *Pediat Cardiol*, 2005; 26:356-360.
44. Герасимов А. Медицинская статистика. Москва: МИА, 2007, 473с

## CONCLUZII GENERALE

1. Beta-blocantele sunt nejustificat subutilizate în cardiologia pediatrică.
2. Pediatrii-cardiologi trebuie încurajați să prescrie remedii beta-blocante copiilor cu diverse afecțiuni cardiovasculare, în conformitate cu recomandările ghidurilor actualizate, luând în considerare clasa de recomandări și nivelul de evidență.
3. Inițierea tratamentului cu beta-blocante se va face în condiții spitalicești, preferabil la nivelul III de asistență medicală, cu verificarea indicațiilor și contraindicațiilor, și după consultul pediatrului-cardiolog.
4. Copiii tratați cu beta-blocante necesită respectarea protocoalelor de dozare, în funcție de agentul beta-blocant selectat, monitorizarea minuțioasă a efectelor clinice, reacțiilor adverse, cu informarea ulterioară a instituțiilor de profil în cazuri de reacții severe.

**RECOMANDĂRI PIRIVIND UTILIZAREA BETA-BLOCANTELOR LA  
COPIII CU AFECȚIUNI CARDIOVASCULARE**  
(conform recomandărilor ghidurilor și studiilor elaborate pe principiile  
medicinii bazate pe evidențe)

Recomandări	Clasa de recomandări, nivel de evidență
<b>Aritmii și moartea subită (după PACES/HRS 2014; ACC/AHA/HRS, 2017)</b>	
Sugari și copii asimptomatici cu complexe de TV frecvente și ectopii polimorfe	<i>Clasa IIa, Nivel C</i>
Copii simptomatici cu TV idiopatică, cu origine din tractul de ejecție ventriculară, sau TV corelată cu simptomatologia indusă de ectopie ventriculară sau ritm ventricular accelerat	<i>Clasa IIa, Nivel C</i>
Sugari cu formă de TV intrafasciculară produsă prin mecanismul de reintrare sensibilă la administrarea de Verapamil	<i>Clasa IIa, Nivel C</i>
Sugari și copii cu complexe ventriculare frecvente, polimorfe, la care alte tratamente antiaritmice (din clasa I sau III) nu au fost eficiente	<i>Clasa IIb, Nivel C</i>
Prevenirea recurențelor și MSC la copiii cu sindrom QT lung	<i>Clasa I, Nivel B</i>
Pacienților cu tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică	<i>Clasa I, Nivel B</i>
β-blocantele nu sunt recomandate copiilor cu sincope vasovagale	<i>Clasa III</i>
Este aprobată utilizarea β-blocanțelor în urgențele pediatrice la copii cu paroxisme de tahicardie supraventriculară, în monoterapie sau ca alternativă cu alte antiaritmice	<i>Clasa IIa</i>
<b>Cardiomiopatie hipertrofică (după Ghidul SEC, 2014)</b>	
Beta-blocantele non-vasodilatatoare, titate până la doza maximă tolerată, ca terapie de prima linie pentru a îmbunătăți simptomele la pacienții cu obstrucție în TEVS în repaus sau provocat	<i>clasa I, Nivel B</i>
Beta-blocante sau Verapamil pot fi luate în considerare la copii și adulți asimptomatici cu obstrucție în TEVS în repaus sau provocat, pentru reducerea presiunilor în ventriculul stâng	<i>clasa IIb, Nivel C</i>
Beta-blocante și vasoconstrictoare în administrarea orală sau i.v. ar trebui să fie luate în considerare la pacienții cu obstrucție în TEVS provocată severă, care se prezintă cu hipotensiune arterială și edem pulmonar	<i>clasa IIa, Nivel C</i>
Un β-blocant ar trebui administrat, în asocieri cu un IECA (sau un blocant al receptorilor de angiotensină dacă IECA nu este tolerat), pacienților fără obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng și care au FEVS<50%, pentru a ameliora simptomele și a reduce riscul de spitalizare pentru IC și moarte prematură	<i>clasa IIa, Nivel C</i>
Beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu ar trebui administrate pacienților cu durere toracică de tip anginos, în absența obstrucției în TEVS sau a bolii coronariene obstructive pentru ameliorarea simptomaticii	<i>clasa IIa, Nivel C</i>
Beta-blocantele și/sau Amiodarona sunt recomandate pacienților cu cardiodefibrilator care au aritmii ventriculare simptomatice sau primesc șocuri recurente în pofda tratamentului optim și reprogramării dispozitivului	<i>Clasa I, nivel C</i>



<b>Cardiomiopatie dilatativă (după ESC,2014, AHA/ACC, 2016)</b>	
<b>I. Recomandări cu nivel ridicat declarat prin Consens</b>	
Pacienții pediatrici cu fenotip de cardiomiopatie de cauze cunoscute, cum ar fi aritmiile primare, cardiotoxine, cardiopatii congenitale sau alte anomalii structurale, așa ca anomalie de origine a arterei coronariene stângi din artera pulmonară, trebuie excluși din categoria CMD idiopatică	<i>Nivel de evidență B</i>
Teste genetice complete sau țintite (LMNA și SCN5A) se recomandă pacienților cu CMD și tulburări de conducere semnificative (ex., BAV de gradul I,II sau III) sau istoric familial de moarte subită prematură	<i>Nivel de evidență A</i>
Este recomandată testarea genetică mutație-specifică pentru membrii familiei și rudele apropiate după identificarea mutației cauzale de CMD indicată	<i>Nivel de evidență B</i>
În CMD cu IC acută severă, dispozitivele de asistență mecanică și oxigenare extracorporală cu membrană sunt benevenite ca etapă de pregătire pentru transplant de cord	<i>Nivel de evidență B</i>
Transplantul de cord este recomandat copiilor cu IC severă terminală, secundară CMD, refractară la tratament	<i>Nivel de evidență B</i>
La copiii cu CMD trebuie respectată terapia medicală recomandată în ghidurile de IC la adulți, cu utilizarea diureticelor, β-blocantelor, IECA și altor medicamente apropiate, deoarece evidențele în populația pediatrică sunt limitate	<i>Nivel de evidență C</i>
<b>II. Recomandări cu nivel mediu declarat prin Consens</b>	
Testarea genetică poate fi utilă la pacienții cu CMD familială pentru confirmarea diagnosticului, facilitarea screeningului familial și asistența în planificarea familiei	<i>Nivel de evidență A</i>
Pentru rudele de gradul I al copiilor cu fenotip de CMD sunt binevenite efectuarea screeningului de ECG, EcoCg	<i>Nivel de evidență C</i>
Cardiodefibrilatorul implantabil poate fi util la pacienții cu CMD cu risc înalt pentru prevenirea morții subite	<i>Nivel de evidență C</i>
<b>III. Recomandări cu nivel incert declarat prin Consens</b>	
În cazul de suspjecție de miocardită, poate fi rezonabilă examinarea virusologică a frotiului nazofaringian și scaunului, similar probei serice de reacție de polimerază în lanț	<i>Nivel de evidență C</i>
La pacienții tineri cu semne clinice de miocardită care nu se recuperează, BEM poate fi recomandată pentru ghidarea terapeutică ulterioară	<i>Nivel de evidență C</i>
La pacienții tineri cu miocardită clinică sau confirmată prin biopsie, poate fi luat în considerare tratamentul i.v. cu imunoglobulină; totuși evidențele pediatrice sunt limitate	<i>Nivel de evidență C</i>
La pacienții pediatrici cu fenotip de CMD și simptome musculoscheletale, așa ca hipotonie, biopsia musculară poate suplimenta diagnosticul; trebuie efectuate și testările genetice	<i>Nivel de evidență C</i>
La pacienții pediatrici cu fenotip de CMD este rezonabil să se efectueze teste serice de măsurare a nivelului de peptide natriuretice pentru evaluarea clinică	<i>Nivel de evidență C</i>
La pacienții pediatrici cu semne clinice de miocardită, terapia antiinflamatorie cu steroizi nu are beneficii, după datele din literatură pediatrică	<i>Nivel de evidență C</i>

## Ghid practic al terapiei cu beta-blocante în IC

(adaptat conform recomandărilor ghidurilor ESC, 2014, AHA/ACC, 2016:  
Alabed S, et al, 2016)

1. Alegerea unui  $\beta$ -blocant de generația a II-a sau a III-a
2. Stabilitate clinică și terapeutică 2 săptămâni înaintea terapiei cu  $\beta$ -blocante
3. Identificarea contraindicațiilor folosirii  $\beta$ -blocantelor
4. Evaluare clinică și paraclinică înaintea inițierii  $\beta$ -blocantelor:
  - Măsurarea FC, TA, greutatei corporale
  - Examen ECG: verificarea FC, tulburărilor de ritm și de conducere majore, modificări morfologice
  - Examen EcoCg: dimensiunile camerale (diametrele atriale și ventriculare, volumele VS, parametrii funcției sistolice și diastolice (FE, FS, IPM), cineticii parietale, vizualizarea trombilor
  - Examen biologic: hemoleucograma, glicemia, transaminazele serice (ALT, AST), ureea, creatinina, BNP, troponina cardiacă, PCR, ionograma serică
  - Radiografia toracică
5. Testul de mers 6 minute pe coridor (*6 minute working test*)\*
  - Evaluarea clinică (FC, TA) și ECG înainte și după 2-3 ore de la creșterea dozelor
6. Stoparea sau amânarea creșterii dozelor în caz de hipotensiune, bradicardie sau creștere în greutate
7. În următoarele 3-6 luni se vor efectua:
  - Evaluarea clinică lunară (FC, TA, greutate corporală)
  - ECG
  - Examen de laborator (hemoleucograma, glicemia, transaminazele serice (ALT, AST), ureea, creatinina, BNP, troponina cardiacă, PCR, ionograma serică
  - Depistarea efectelor secundare (reacțiilor adverse)
8. În perioada de menținere a terapiei, la intervale de 3-6 luni se vor evalua:
  - Simptomele și semnele de IC (CF NYHA/Ross)
  - ECG standard (la necesitate ECG monitorizarea Holter (12 ore)
  - EcoCg- : dimensiunile camerale (diametrele atriale și ventriculare, volumele VS, parametrii funcției sistolice și diastolice (FE, FS, IPM), cineticii parietale, vizualizarea trombilor intracavitari

*Notă:* \* - valabil pentru copii după vârsta de 5 ani

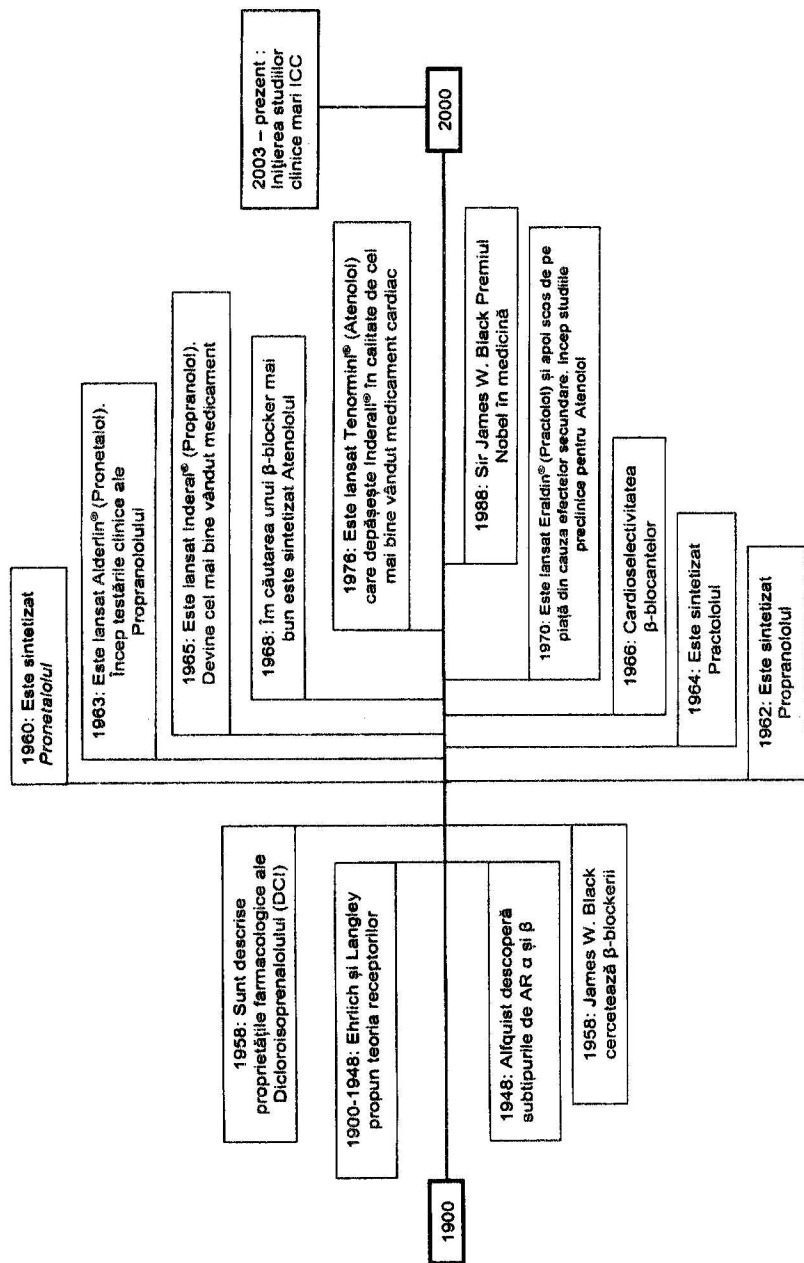
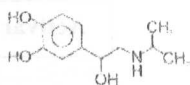


Figura 1. Istoricul beta-adrenoblocantelor

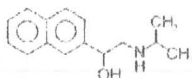
(adaptat și completat după [https://en.wikipedia.org/wiki/Discovery\\_and\\_development\\_of\\_beta-blockers](https://en.wikipedia.org/wiki/Discovery_and_development_of_beta-blockers))



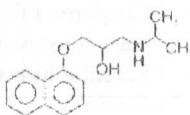
**A**



**Isoprenaline  
or  
Isoproterenol**



**Pronethalol**



**Propranolol**

**B**

**Figura 2. A. Sir James W. Black (1924 – 2010). Laureat al Premiului Nobel, 1988; B. Etapele de sintetizare a Propranololului**

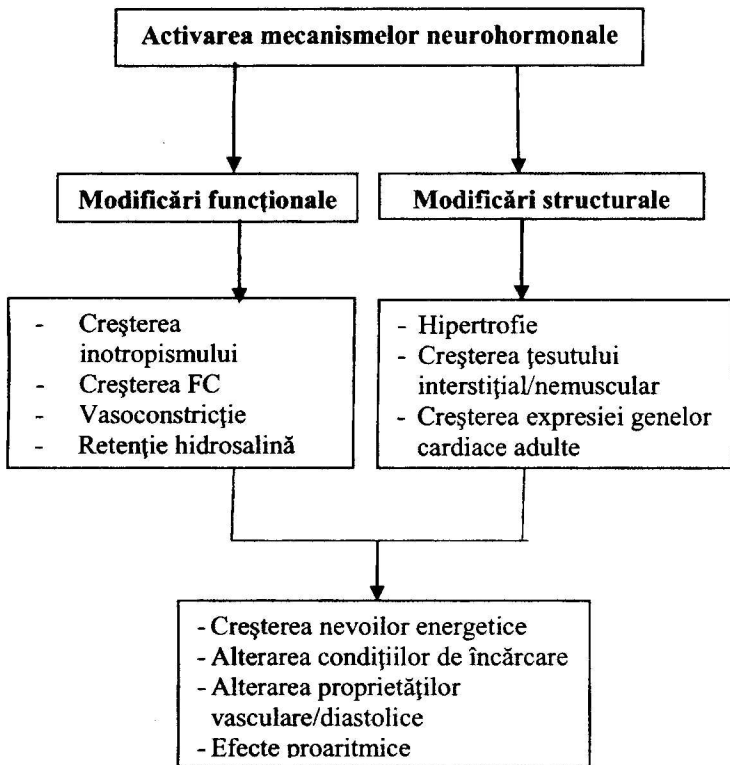


Figura 3. **Modificările funcționale și structurale determinate de stimularea neurohormonală în insuficiența cardiacă**  
(adaptat după Prof.dr. L.Gherasim, 2010)

*Notă: FC – frecvența cardiacă*

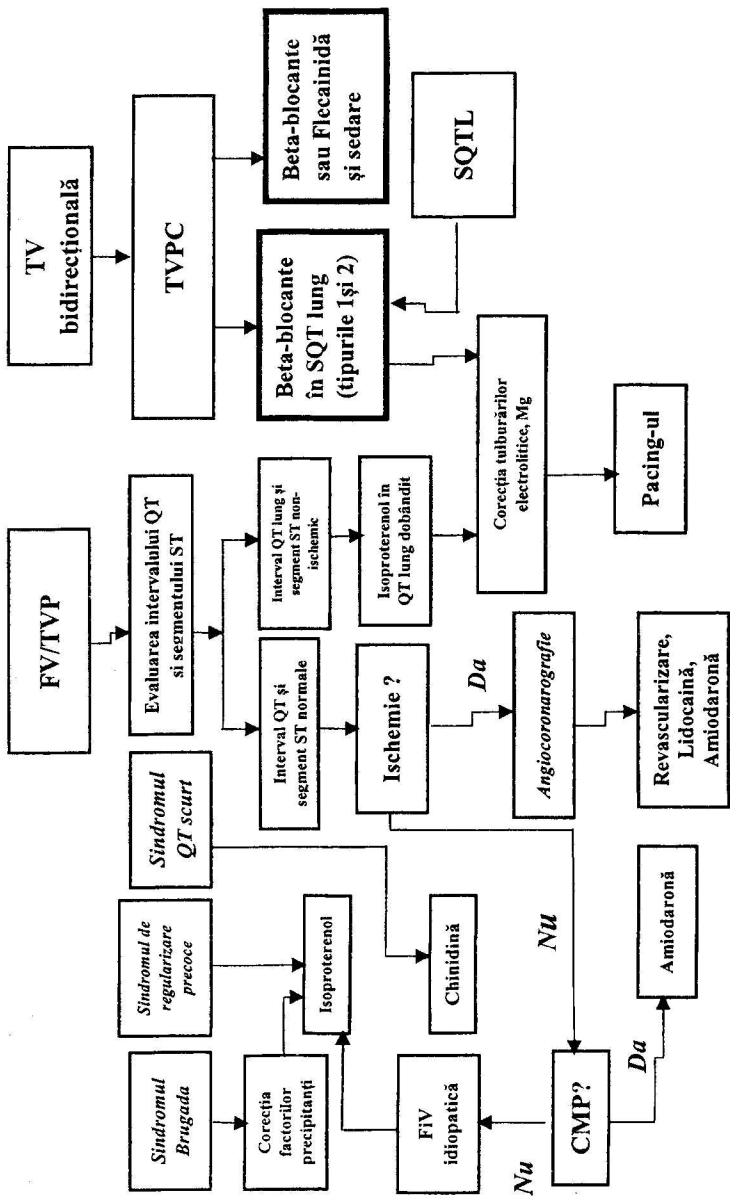


Figura 4. Algoritm de conduită în urgențe aritmice la copiii cu aritmii primare ereditare

Notă: CMP – cardiomiopatie primară; FIV - fibrilație ventriculară ; Mg – magneziu; SQT -sindromul QT lung; TV – tahicardie ventriculară; TVP – tahicardie ventriculară polimorfă; TVPC – tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică

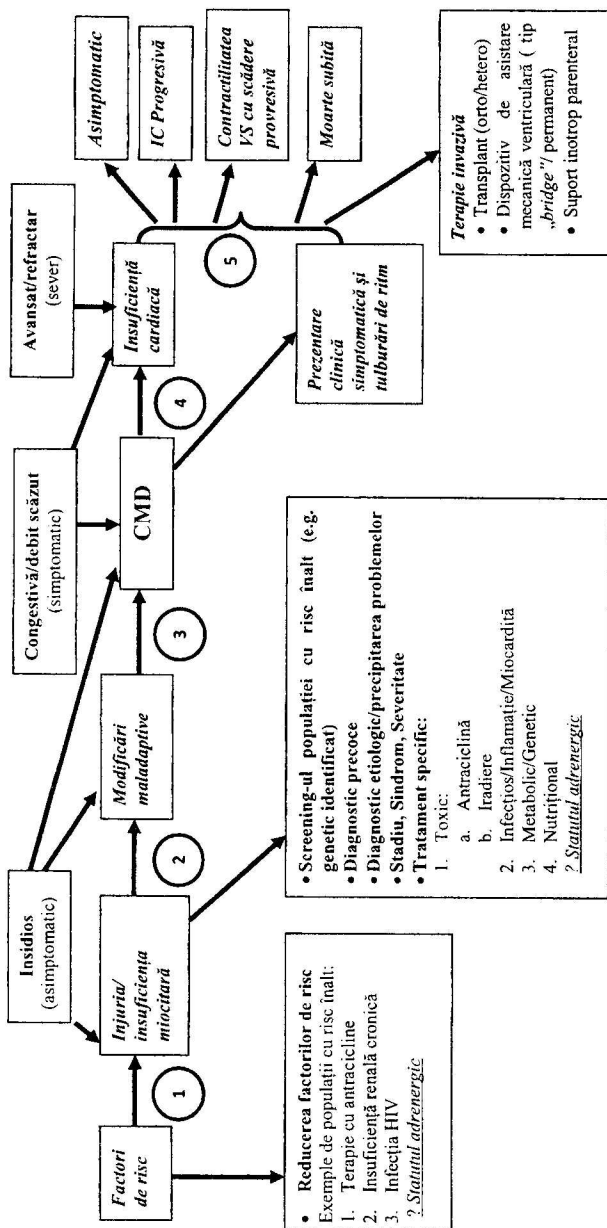


Figura 5. Etapele evolutive și algoritmul de conduită a disfuncției ventriculare stângi la copii cu CMD (adaptat după Lipshultz SE, 2014)

Notă: *Tratamentul medicamentos este aplicat la etapele simptomatice (etapele 3,4,5), cu rata de succes variabilă. Diagnosticul disfuncției ventriculare la etapele precoce (1,2), inclusiv determinarea populației cu risc înalt, permite inițierea precoce a tratamentului etiopatogenic, cu impact clinic semnificativ în prevenirea complicațiilor majore*

Tabelul 1. Beta-blocantele frecvent recomandate pentru utilizare la copiii cu diverse afecțiuni cardiovasculare

Medicament	Indicații	Proprietăți farmacologice	Mod de administrare și doze	Comentarii
Atenolol	<i>Aritmii</i> <i>HTA</i>	$\beta_1$ cardioselectiv, fără activitate intrinsecă sau alte proprietăți suplimentare, cu durată lungă de acțiune; <b>BD</b> - 50-60% <b>T<sub>1/2</sub></b> - 9-10 ore <i>Tempul apariției efectelor:</i> <b>p.o.</b> -peste 60-120 min <b>i.v.</b> - peste 5 min	<b>p.o.</b> și <b>i.v.</b> <i>Doza de încărcare:</i> 0,3-0,5 mg/kg/zi, 1-2 prize <i>Doza medie:</i> 1 mg/kg/zi (0,8-2 mg/kg/zi), 1 priză <i>Doza maximă:</i> la copii 2 mg/kg/zi ; la adolescenți 100 mg/kg/zi, 1-2 prize	Se poate administra, la necesitate, pacienților cu bronhospasm (foarte atenți!) Nu se recomandă în sarcină și alăptare
Bisoprolol	<i>IC</i> , <i>Aritmii</i> <i>HTA</i>	$\beta$ -blocant cu cardioselectivitate foarte înaltă pentru $\beta_1$ AR (cardioselectivitate $\beta_1/\beta_2$ - 75:1), fără activitate intrinsecă sau alte proprietăți suplimentare; <b>BD</b> >90%; <b>T<sub>1/2</sub></b> -10-12 ore <i>Tempul apariției efectelor:</i> peste 3-4 ore	<b>p.o.:</b> <i>Doza de încărcare:</i> 0,05 mg/kg/zi, 1 priză <i>Doza maximă:</i> 0,2-0,3 mg/kg/zi, 1-2 prize	Nu posedă acțiune inotrop-negativă semnificativă. Experiența pediatrică este limitată Nu se recomandă la copii <12 ani Nu se recomandă în sarcină și alăptare
Esmolol	<i>Urgențe aritmice</i> <i>Urgențe hipertensive</i>	$\beta$ -blocant cu cardioselectivitate foarte înaltă pentru $\beta_1$ receptori; cu durata de acțiune ultrarapidă <b>BD</b> -60% <b>T<sub>1/2</sub></b> - 2,7-4,5 min	<b>i.v.</b> exclusiv <i>Doze de încărcare:</i> 100-500 $\mu$ g/kg/corp <b>i.v.</b> lent timp de 1-2 min în bolus, urmat de infuzie <b>i.v.:</b> 50 $\mu$ g/kg/min, se titrează progresiv <i>Doza maximă:</i> 200-500 $\mu$ g/kg/min <i>În HTA poschirurgie cardiacă:</i>	Efecte dovedite asupra nodului sino-atrial și joncțiunii atrio-ventriculare. <i>Durată de utilizare:</i> scurtă (< 48 ore) <b>Soluție foarte acidă</b>



		<p><i>Timpul apariției efectelor:</i> 2-6 min</p>	<p><b>Nou-născuți de 0-7 zile:</b> 50-75 μg/kg/min bolus, apoi infuzie 25-50 μg/kg/min <i>Doza maximă:</i> 500 μg/kg (pentru nou-născuți) – 1000 μg/kg (sugari, copii) pentru doze de încărcare și perfuzii i.v.</p>	<p><i>(risc ↑ de necroză cutanată)</i> Diluție recomandată -10 mg/ml, concentrațiile peste aceste valori pot cauza trombolflebite!</p>
<p><b>Carvedilol</b></p>	<p><b>ICC</b> <b>DVS</b> <b>HTA,</b> <b>Ischemie miocardică</b></p>	<p>β-blocant nonselectiv cu proprietăți de vasodilatare α-mediata și efecte antioxidante <b>BD</b> - 25-35% <b>T<sub>1/2</sub></b> la sugari și copii (6 luni -3,5 ani) – 2,2 ore copii și adolescenți - 3,6 ore <i>Timpul apariției efectelor:</i> de α-blocare – peste 30 min de β-blocare - în decurs de 1 oră</p>	<p><b>p.o.</b> <i>Doza de încărcare:</i> 0,03-0,08 mg/kg/doză, în 2 prize, doza max inițială nu ar trebui să depășească 3,125mg <i>Doza de menținere medie:</i> 0,3-0,9 mg/kg/doză <i>Doza maximă</i> de 50 mg/zi, în 2 prize</p>	<p>Tratamentul trebuie început cu doze mici, care vor fi crescute prin titrare, progresiv la fiecare 7- 14 zile, până la atingerea efectului clinic dorit Nu se recomandă în sarcină și alăptare</p>
<p><b>Labetolol</b></p>	<p><b>HTA</b> <b>Urgețe hipertensive</b></p>	<p>β-blocant cu proprietăți combinate și competitive de blocare neselectivă a βAR și selectivă a receptorilor α<sub>1</sub> <b>BD</b> la copii 10-25% <b>T<sub>1/2</sub></b> : 3-8 ore <i>Timpul apariției efectelor:</i> i.v. peste 2-5 min <b>p.o.:</b> peste 20-120 min</p>	<p><b>p.o.</b> <i>Doza de încărcare:</i> 2-3 mg/kg/zi/ 2 prize <i>Doza maximă:</i> 10-12 mg/kg/zi, prin titrare până la 1200gr/ în 2 prize i.v. <b>Urgețe hipertensive:</b> <i>Doza de încărcare:</i> 0,25-1 mg/kg/doză în bolus; continuat cu infuzie 0,4-1 mg/kg/oră <i>Doza maximă:</i> 3 mg/kg</p>	<p>Poate fi utilizat în sarcină, la necesitate Compatibil cu alăptarea</p>

<p><b>Metoprolol succinat</b></p>	<p><b>ICC</b> <b>HTA</b></p>	<p>β-blocant cardioselectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, dar cu activitate slabă membrano-stabilizatoare, cu durată lungă de acțiune <b>BD:</b> 50-70% <b>T<sub>1/2</sub></b> la sugari -3-4 ore, copii și adolescenți -5-7 ore <i>Timpul apariției efectelor:</i> <b>p.o.:</b> peste 6-12 ore</p>	<p><b>p.o.</b> <i>Doza de încărcare:</i> 0,1-0,2 mg/kg/zi, în 2 prize <i>Doza de menținere:</i> 1-3 mg/kg/zi, în 2 prize <i>Doza maximă:</i> 6 mg/kg/zi, a nu depăși 200 mg/zi</p>	<p><b>Utilizat la copii &gt; 1 an!</b> Traversează bariera hematoencefalică Nu se recomandă în sarcină și alăptare</p>
<p><b>Nadolol</b></p>	<p><b>Aritmii</b> <b>HTA</b></p>	<p>β-blocant nesectiv, cu acțiune pe termen lung, fără activitate simpatomimetică intrinsecă și alte proprietăți <b>BD</b> - 30% <b>T<sub>1/2</sub></b> : la sugari -3-4 ore, la copii și adolescenți -7-15 ore <i>Timpul apariției efectelor</i> peste 3-4 ore</p>	<p><b>p.o.</b> <i>Doza de încărcare:</i> 0,5-1 mg/kg, într-o singură priză/zi. <i>Doza maximă:</i> 2,5 mg/kg/zi.</p>	<p>Experiența pediatrică este limitată Indicat în SQT Nu se recomandă în sarcină și alăptare</p>
<p><b>Propranolol</b></p>	<p><b>Aritmii</b> <b>HTA</b> <b>CMH</b> <b>Tetralogia Fallot</b> <b>(cuparea și prevenirea crizelor hipoxice)</b></p>	<p>β-blocant nesectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, cu efect chinidinic de membrană; <b>BD</b> - 26%; <b>T<sub>1/2</sub></b> la sugari -3-4 ore, la copii- 6 ore <i>Timpul apariției efectelor:</i> <b>i.v.:</b> peste 30 min <b>p.o.:</b> peste 1-3 ore</p>	<p><b>i.v.</b> <u>Nou-născuți:</u> <i>Doza de încărcare:</i> 0,01 mg/kg/doză încet, în 10 min în bolus, se poate repeta la fiecare 6-8 ore, cu creșterea treptată și încet! până la <i>Doza maximă:</i> 0,15 mg/kg/doză <u>Sugari, copii:</u> <i>Doza de încărcare:</i> 0,01-0,1 mg/kg/zi, încet în 10 min în bolus, divizat în 3-4 administrări <i>Doza maximă:</i> la sugari</p>	<p>Indicat în SQT Nu se recomandă în sarcină și alăptare</p>

			<p>1 mg/kg/doză, la copii 3 mg/kg/doză</p> <p><b>p.o.</b></p> <p><u>Nou-născuți:</u></p> <p><i>Doza de încărcare:</i> 0,25 mg/kg/doză, repetat la fiecare 6-8 ore sau 0,5 mg/kg/zi, divizat în 3-4 prize</p> <p><i>Doza uzuală:</i> 1-2 mg/kg/zi, în 3-4 prize</p> <p><i>Doza maximă:</i> 5mg/kg/zi, în 3-4 prize</p> <p><u>Sugari, copii:</u></p> <p><i>Doza de încărcare:</i> 0,5-1 mg/kg/zi, divizat în 3-4 prize</p> <p><i>Doza uzuală:</i> 2-4 mg/kg/zi, divizat în 3-4 prize</p> <p><i>Doza maximă:</i> sugari - 8 mg/kg/zi, copii -16 mg/kg/zi, divizat în 3-4 prize</p>	
--	--	--	---	--

**Notă:** BD - biodisponibilitate; CMH - cardiomiopatie hipertrofică; DVS - disfuncție ventriculară stângă; ICC - insuficiența cardiacă cronică; i.v. - intravenos; HTA - hipertensiune arterială;  $\mu\text{g}$  - micrograme; p.o. - per os (oral);  $T_{1/2}$  - timpul de înjumătățire

Tabelul 2. Corelările asociative ale parametrilor Eco Cg la pacienții lotului I ( $p > 0,1$ )

Correlations (Spreadsheet A Stamati) Marked correlations are significant at  $p < ,01$   $N=24$  (Casewise deletion of missing data)

	Virsta luni	Masa, kg	Talia, m	Ao mm	DAS mm	FEVS%	FSVS %	DTDVS, mm	DTS VS, mm	DVD mm	PPVS mm	SIV mm	PSAP mm Hg	IT mm	IVM gr
Virsta, luni	-	0,99	0,99	0,74	0,92	-0,52	-0,39	0,91	0,89	0,93	0,59	0,73	0,25	0,22	0,30
Masa, kg	0,99	-	0,99	0,76	0,92	-0,51	-0,38	0,92	0,89	0,91	0,58	0,70	0,23	0,16	0,26
Talia, m	0,99	0,99	-	0,75	0,91	-0,47	-0,37	0,89	0,85	0,93	0,67	0,72	0,27	0,15	0,22
Ao mm	0,74	0,76	0,75	-	0,76	-0,57	-0,53	0,80	0,75	0,82	0,41	0,66	0,14	-0,04	0,19
DAS mm	0,92	0,92	0,91	0,76	-	-0,71	-0,62	0,94	0,92	0,92	0,51	0,72	0,34	0,34	0,54
FEVS%	-0,52	-0,51	-0,47	-0,57	-0,71	-	0,94	-0,71	-0,74	-0,55	-0,07	-0,52	-0,36	-0,87	-0,70
FSVS%	-0,39	-0,38	-0,37	-0,53	-0,62	0,94	-	-0,57	-0,59	-0,49	-0,13	-0,45	-0,39	-0,39	-0,66
DTDVS mm	0,91	0,92	0,89	0,80	0,94	-0,71	-0,57	-	0,97	0,85	0,33	0,60	0,26	0,20	0,46
DTSVS mm	0,89	0,89	0,85	0,75	0,92	-0,74	-0,59	0,97	-	0,84	0,25	0,60	0,22	0,28	0,49
DVDmm	0,93	0,91	0,93	0,82	0,92	-0,55	-0,49	0,85	0,84	-	0,63	0,77	0,27	0,20	0,28
PPVSmm	0,59	0,58	0,67	0,41	0,51	-0,07	-0,13	0,33	0,25	0,63	-	0,63	0,56	0,06	-0,06
SIVmm	0,73	0,70	0,72	0,66	0,72	-0,52	-0,45	0,60	0,60	0,77	0,63	-	0,22	0,70	0,25
PSAP mmHg	0,25	0,23	0,27	0,14	0,34	-0,36	-0,39	0,26	0,22	0,27	0,56	0,22	-	0,76	0,31
ITVS	0,22	0,16	0,15	-0,04	0,34	-0,87	-0,39	0,20	0,28	0,20	0,06	0,70	0,76	-	0,66
IVM, gr	0,30	0,26	0,22	0,19	0,54	-0,70	-0,66	0,46	0,49	0,28	-0,06	0,25	0,31	0,66	-

Notă: Ao - diametrul aortei la înel; DAS - diametrul atrilului stâng; FEVS - fracția de eiecție a ventriculului stâng; FSVS - fracția de scurare a ventriculului stâng; DTDVS/DTSVS - diametrele telediastolic/teleistolice a ventriculului stâng; DVD - diametrul ventriculului drept; PPVS - grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng; SIV - grosimea septului interventricular; PSAP - presiunea sistolică în artera pulmonară; ITVS - indicele de performanță (indicele Tei) al ventriculului stâng; IVM - gradul de insuficiență valvulară mitrală