

NOVIJI PRISTUP LIJEČENJU ZATAJENJA SRCA DJECE

DALIBOR ŠARIĆ*

Liječenje zatajenja srca djece je zahtjevno zbog heterogene etiologije i nepostojanja opće prihvaćenih smjernica. Strategija liječenja zatajenja srca u djece zasnovana je na studijama u odrasloj populaciji, kliničkom iskustvu i ograničenim studijama u djece. Tijekom posljednja dva desetljeća učinjen je značajan napredak u razumijevanju patofiziologije, evaluaciji i liječenju zatajenja srca. Dijagnoza zatajenja srca se danas zasniva na novim tehnikama slikovnog prikaza srca i biološkim biljezima. Modulacija neurohormonalnih putova važnih u patofiziologiji zatajenja srca, cilj je djelovanja većine novih lijekova za liječenje zatajenja srca. Samo je pitanje vremena kada će novoootkriveni lijekovi postati uobičajena terapija zatajenja srca djece. Napretkom tehnologije, u djece s terminalnim stadijem zatajenja srca, sve više se rabe mehaničke naprave za potporu funkcije klijetki. U tijeku su studije koje će ocijeniti valjanost resinhronizacijske terapije u djece s poremećajem sinhronije klijetki. U ovom članku ćemo sažeti današnje stavove o liječenju i izložiti pravce razvoja novih strategija liječenja rastuće populacije djece sa zatajenjem srca.

Deskriptori: ZATAJENJE SRCA U DJECE, REMODELIRANJE MIOKARDA, B-TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA, DIURETICI, INOTROPI, ACE INHIBITORI, BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA, B-BLOKATORI, MEHANIČKE NAPRAVE ZA POTPORU SRCA

UVOD

Tijekom proteklih 25 godina saznanja o patofiziologiji, dijagnostici i liječenju zatajenja srca su doživjeli značajne promjene. Otkrivene su nove tehnike slikovnog prikaza srca i biološki biljezi zatajenja srca, u liječenju su uvedeni novi lijekovi a učinjen je napredak u mehaničkoj potpori i transplantacijskom liječenju srca. Iako većina novih saznanja o zatajenju srca dolazi iz studija na odraslima, primjenjuju se i u pedijatriji. Patofiziologija zatajenja srca je složena i uključuje pobudu neurohormonalnog i imunološkog sustava koja vodi strukturnim i funkcionalnim promjenama miokarda (remodeliranje miokarda) i napredovanju bolesti. Dugoročni cilj liječenja zatajenja srca je zaustavljanje remodeliranja miokarda. Preporuke za liječenje zatajenja srca odraslih sadržane su u nacionalnim smjernicama proizašlim iz velikih multi-

centričnih studija (1). Liječenje zatajenja srca djece je zahtjevno zbog heterogene etiologije i potrebe za individualiziranim pristupom. Iako postoje brojni pregledni članci o liječenju zatajenja srca u djece, ne postoje opće prihvaćene smjernice za liječenje zatajenja srca djece koje bi bile rezultat kontroliranih kliničkih studija (2-9). U praksi se liječenje zatajenja srca djece zasniva na kliničkom iskustvu, rezultatima malih studija provedenih na djeci i primjenom saznanja proizašlih iz studija na odraslima. Cilj ovog pregleda je osvrst na novija saznanja o patofiziologiji, dijagnostici i liječenju zatajenja srca djece i smjerove istraživanja koja u skoroj budućnosti mogu unaprijediti liječenje zatajenja srca.

ETIOLOGIJA ZATAJENJA SRCA DJECE

Za razliku od odraslih, prirodene greške srca su najčešći uzrok zatajenja srca djece. Zatajenje srca zbog prirodene greške može nastati u bilo kojoj dobi, no najčešće je tijekom prvih mjeseci života. Nakon prve godine života zatajenje srca je značajno rjeđe i uzrokovano je različitim uzrocima od kojih su najčešći kardiomiopatije, miokarditis, poremećaji

srčanog ritma, strukturne lezije zaostale nakon ranijeg kardiokirurškog zahvata ili nekorrigirane prirodene valvularne mane srca. Virusni miokarditis (adeno i coxsacki virusi) i dilatacijska kardiomiopatija razne etiologije najčešći su uzroci zatajenja srca djece bez strukturne mane, neovisno o dobi.

PATOFIZIOLOGIJA ZATAJENJA SRCA

Srce djeteta može zatajiti zbog volumnog ili tlačnog opterećenja, smanjene kontraktilnosti miokarda ili smetnji punjena srca. Smanjeno punjenje cirkulacije (hipotenzija, hipoperfuzija bubrega) kompenzatorno pobuđuje simpatički nervni sustav (SNS) i sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) koji otpuštaju norepinefrin, angiotenzin II i aldosteron. Povišena je serumska razina i drugih vazokonstriktora (vazopresin, endotelin). Ovi neurohormoni su privremeno učinkoviti u održanju perfuzije perifernih tkiva putem vazokonstrikcije, pozitivnog inotropnog i kronotropnog učinka te retencije vode i soli. Dugotrajna pobuda RAAS i SNS povećava opterećenje miokarda, djeluje izravno toksično na miokard i nepovoljno mijenja strukturu i

*Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Dalibor Šarić
Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

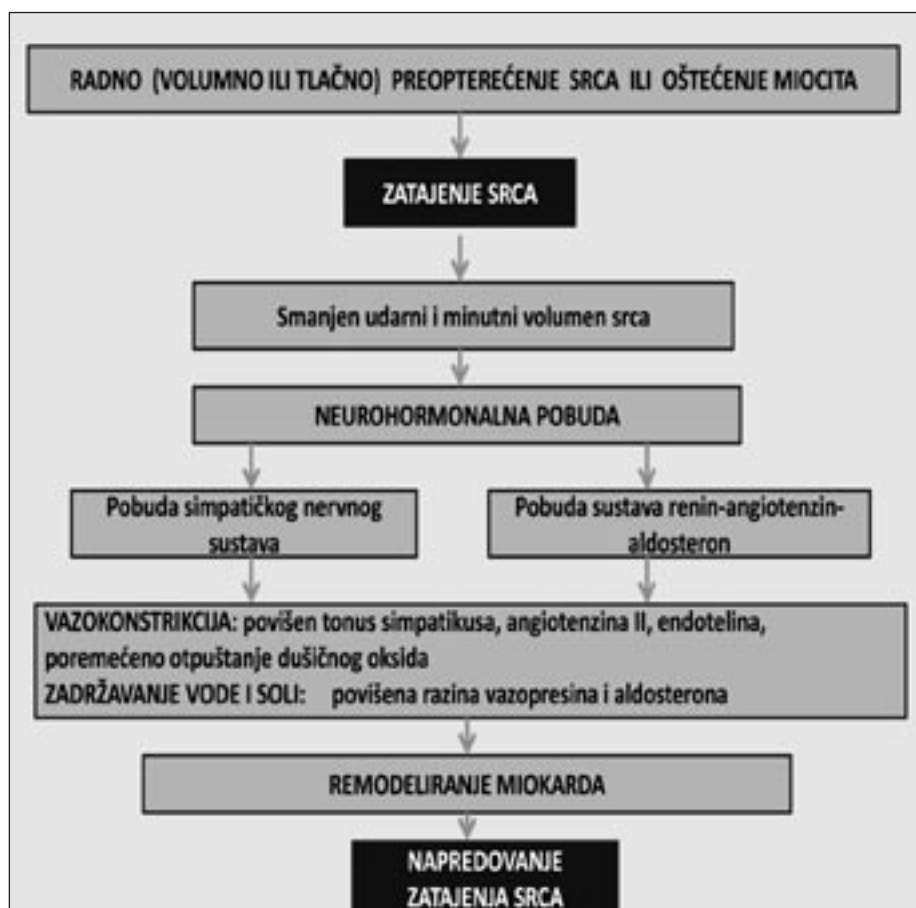
funkciju miokarda na staničnoj i molekularnoj razini (remodeliranje miokarda). Remodeliranju miokarda pridonosi i pobuda imunološkog sustava s produkcijom citokina i slobodnih radikala koji potiču apoptozu. Učinak RAAS nije ograničen na bubrege i krvne žile. Dokazano je da oštećeni miokard pojačano stvara enzim koji pretvara angiotenzin (ACE) i angiotenzinske receptore (10). Angiotenzin II uzrokuje hipertrofiju i fibrozu miokarda (11, 12). Neurohormonalna pobuda u konačnici dovodi do hipertrofije miokarda, gubitka miocita, intersticijske fibroze i pogoršanja funkcije miokarda.

NOVI BIOLOŠKI BILJEZI ZATAJENJA SRCA

Potruga za biološkim biljezima zatajenja srca koji će se podudarati s kliničkom slikom i ocjenom funkcije miokarda na temelju slikovnog prikaza dovela je do određivanja serumske razine B-tipa natriuretskog peptida (BNP). To je postao standard u dijagnozi, kontroli učinka liječenja i prognozi zatajenja srca (13-16). BNP je srčani neurohormon kojega luče klijetke kao odgovor na volumno ili tlačno opterećenje. Cijepanjem njegovog prethodnika u sintezi (engl. pro-B-type natriuretic peptide, pro BNP) nastaje aktivni hormon (BNP) i neaktivni protein NT-pro BNP (engl. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) koji je zbog stabilne strukture i duljeg poluživota prikladniji određivanju. U plazmi odraslih i djece sa zatajenjem srca, ali i u drugih pacijenata s viškom tekućine (zatajenje bubrega, ciroza jetre), povišena je razina BNP. Iako ima ograničenu specifičnost, serumska razina NT-proBNP odražava težinu simptoma i stupanj oštećenja funkcije srca i može biti vodič u kontroli učinka liječenja. Razina BNP u serumu >500 pg/ml ima 90% prediktivnu vrijednost za postojanje zatajenja srca.

NOVOSTI U SLIKOVNOM PRIKAZU

Tijekom prethodne tri godine, *trodimenzijska ehokardiografija* se razvila u praktičnu metodu za određivanje volumena i frakcije izbačaja lijeve klijetke. Rezultati ocjene valjanosti ove metode u odraslih i djece s biventrikulskim i univentrikulskim srcem su ohrabrujući (17-19). Metoda je reproducibilna i pri-



Slika 1.
Patofiziološka zbivanja u zatajenju srca

Figure 1
Pathophysiology of the heart failure

kladna za kliničko okruženje (20). Osobito je vrijedna za ocjenu poremećaja usklađenosti gibanja miokarda lijeve klijetke što može poboljšati liječenje resinhronizacijom miokarda.

Tei index (index radnih svojstava miokarda) je relativno novi dopplerski pokazatelj koji istodobno odražava sistoličku i dijastoličku funkciju miokarda. Ne ovisi o geometriji klijetki, frekvenciji srca, opterećenju miokarda ili insuficijenciji zalistaka. *Tei* indeks je omjer izovolumnog (vrijeme izovolumne kontrakcije + vrijeme izovolumne relaksacije) i izbačajnog vremena klijetki. Zdrav miokard, za razliku od oštećenog, troši više vremena na izbačaj nego na izovolumni rad. Normalna vrijednost *Tei* indeksa u djece za lijevu klijetku srca iznosi $0,35 \pm 0,03$ a za desnu klijetku $0,32 \pm 0,03$ (21). Pouzdan je u ocjeni funkcije miokarda u sindromu zatajenja srca, prirođenim

greškama srca, valvularnim manama i nakon transplantacije srca (22-24).

LIJEČENJE ZATAJENJA SRCA

Uklanjanje simptoma kongestije i normalizacija hemodinamike imaju prednosti u liječenju akutnog zatajenja srca pred neurohormonalnom modulacijom. Farmakološkim i nefarmakološkim mjerama liječenja nastojimo poboljšati funkciju miokarda i smanjiti njegovo opterećenje. Zahvatne točke farmakološkog liječenja akutnog zatajenja srca su: kontraktilnost, relaksacija miokarda, preopterećenje i zaopterećenje srca. Lijekovi koje rabimo u akutnom zatajenju srca su: diuretici, inotropi i vazodilatatori. Poznavanje osnovnog uzroka i patofizioloških zbivanja koji su doveli do zatajenja srca ključno je za ispravan izbor terapije, osobito za strukturne mane, metaboličke i infektivne uzroke zatajenja.

Cilj liječenja kroničnog zatajenja srca pomaknut je s hemodinamske stabilizacije prema hemodinamskoj i neurohormonalnoj modulaciji odnosno poništavanju nepoželjnih učinaka kompenzatorne pobude neurohormonalnog sustava. Lijekovi koji imaju modulatorni učinak na neurohormonalni sustav osnova su liječenja kroničnog zatajenja srca (ACEi i blokatori β -adrenergičnih receptora) a diuretici i inotropni lijekovi se daju u fazama akutnog pogoršanja. Poremećaj funkcije bubrega je često prisutan u djece i odraslih sa zatajenjem srca. Udruženost zatajenja srca i bubrega nazivamo *kardiorenalni sindrom*. On nije samo posljedica hipoperfuzije bubrega nego i rezultat još nedovoljno razjašnjenih mehanizama. Predstavlja negativan prognostički znak.

DIURETICI I AKVARETICI

Diuretici su lijek izbora u liječenju zatajenja srca sa simptomima viška tekućine. Ublažuju dispneju i sistemnu vensku kongestiju brže od drugih lijekova. Diuretici Henleove petlje djeluju vazodilatatorno na plućno žilje. Rezistencija na diuretike se može prevazići kombinacijom diuretika s različitim djelovanjem. Diuretici uzrokuju kompenzatornu pobudu neurohormonalnog sustava. Njihov dugoročni učinak na ishod bolesti je nejasan. Stoga ih, osim spironolaktone, ne treba davati pacijentima bez simptome kongestije. Akvaretici su nova skupina diuretika koja pripada antagonistima vazopresinskih receptora (25). Dva vazopresinska antagonista su trenutno predmet kliničkih pokusa: tolvaptan (antagonist tipa 2 vazopresinskih receptora) i conivaptan (antagonist tipa 1 i 2 vazopresinskih receptora (26)). Akvaretici uzrokuju gubitak vode bez gubitka soli i minimalno pobuđuju RAAS. U SAD su odobreni u odraslih pacijenata za liječenje hiponatremije.

ANTAGONISTI ALDOSTERONA

Povišena razina aldosterona u serumu odraslih i djece sa zatajenjem srca povećava aktivnost angiotenzin konvertirajućeg enzima i endotelina, povećava produkcija slobodnih radikala, potiče fibrozu i remodeliranje miokarda. Spironolaktone su slabi diuretici. Koče

apsorbciju <2% ukupne filtrirane soli. Kompetitivni antagonisti aldosteronskih receptora (spironolaktone i eplerenone) smanjuju smrtnost odraslih sa zatajenjem srca. Novije studije su dokazale pozitivan učinak spironolaktone u kočenju učinka aldosterona nastalog u miokardu i krvnim žilama.

INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA (ACEi) I BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA

ACE inhibitori su jedini lijekovi za koje je dokazano da ublažuju simptome i produljuju život odraslih i djece sa zatajenjem srca uzrokovanim sistoličkom disfunkcijom sistemne klijetke (27, 28). ACEi imaju izravan učinak na miokard, periferno žilje i neurohormonalni sustav. Snizuju razinu vazokonstriktora (angiotenzin II) a povisuju razinu vazodilatatora (bradikinin) u serumu, koče hipertrofiju, fibrozu i remodeliranje miokarda. ACEi su indicirani u liječenju zatajenja srca djece uzrokovanim disfunkcijom miokarda, učinkoviti su u liječenju blaže i umjerene valvularne insuficijencije a korisni su i u liječenju zatajenja srca uzrokovanim velikim lijevo desnim šantom kada kirurška korekcija nije moguća (29). Koriste se zajedno s diureticima i/ili digitalisom (dvojna ili trojna terapija) dok se kao monoterapija rabe u pretežito dijastoličkom zatajenju srca. Kaptopril podiže razinu digoksina u serumu za oko 25% što nije uočeno uz primjenu enalapрила. Aspirin može oslabiti učinak ACEi te se njihova istodobna primjena ne preporuča.

Blokatori angiotenzinskih receptora (lozartan, valzartan, irbesartan) koče tip-1 receptora za angiotenzin (AT1) i priječe vazokonstriktorni učinak angiotenzina II. Istodobno priječe pobudu kasnijih koraka RAAS i otpuštanje norepinefrina i aldosterona. Koče i učinak angiotenzina II nastalog alternativnim putem (kimaze). Blokada receptora tip-1 (AT1) omogućuje pobudu receptora tip-2 što ima vazodilatatorni učinak i povoljan učinak na obnovu oštećenog tkiva. Blokatori angiotenzinskih receptora za razliku od ACEi ne podižu razinu bradikinina u serumu što nije poželjno budući da bradikinin ima vazodilatatorna

i kardioprotektivna svojstva. Jednako su učinkoviti u odraslih kao i ACEi uz manje nuspojave. Iskustva s blokatorima angiotenzinskih receptora u djece su vrlo skromna.

BLOKATORI BETA ADRENERGIČNIH RECEPTORA

Velike multicentričke kliničke studije su pokazale da dugotrajna terapija beta blokatorima poboljšava sistoličku funkciju srca, zaustavlja remodeliranje miokarda i poboljšava preživljavanje odraslih pacijenata sa zatajenjem srca. Mehanizam djelovanja beta blokatora nije u potpunosti rasvijetljen. Brojni aspekti promjene molekularnog fenotipa miokarda pod utjecajem blokatora β receptora se istražuju. Karvedilol, neselektivni β -1 i β -2 blokator koji djeluje vazodilatatorno putem blokade α -1 receptora u stjenkama krvnih žila, smanjuje neurohormonalnu pobudu u djece s dilatacijskom kardiomiopatijom (30). Izvješteno je o korisnom učinku beta blokatora u djece s antraciklinskom i dilatacijskom kardiomiopatijom kao i u djece koja su čekala transplantaciju srca (31-33). Ranija multicentrična retrospektivna studija je pokazala da karvedilol smanjuje simptome i poboljšava funkcije sistemne klijetke u djece (34). Rezultat nedavno objavljene studije o učinku karvedilola u djece je razočaravajući. Nije nađena značajna razlika između učinka placebo i karvedilola u djece sa zatajenjem sistemne klijetke srca. Autori to objašnjavaju neočekivano visokim odgovorom sudionika na placebo kao i heterogenom grupom ispitanika u pogledu morfologije sistemne klijetke srca (35). Beta blokatori, uz diuretike i ACEi, ostaju važan dio liječenja stabilnih pacijenata sa kroničnim zatajenjem sistemne klijetke srca ali ih u djece treba rabiti uz veliki oprez. Oni nisu lijekovi za liječenje akutne dekompenzacije srca. Ne smije se zaboraviti niti učinak karvedilola na povećanje koncentracije digoksina (36).

INOTROPNI LIJEKOVI

Inotropi povećavaju srčani izbačaj uz zadanu razinu predopterećenja i zaopterećenja srca. Primjenjuju se u zatajenju srca s hipoperfuzijom perifernih organa i/ili edemom pluća koji ne reagira na dru-

ge lijekove. Klasični inotropi povećavaju snagu kontrakcije miokarda podižući razinu kalcijevih iona unutar miocita (kateholamini, inhibitori fosfodiesteraze). Zamjera im se povećanje potrebe miokarda za kisikom, sklonost izazivanju aritmija i tahifilaksija. Primjenjuju se u obliku kontinuirane infuzije a oralni pripravak inhibitora fosfodiesteraze (enoksimon) je u kliničkom istraživanju u odraslim pacijenata.

Levosimendan pripada novoj grupi inotropnih lijekova. Veže se na srčani troponin C i povećava osjetljivost kontraktilnog aparata na kalcij. Poboljšava snagu kontrakcije miokarda bez povišenja unutarstanične razine kalcijevih iona i bez povećanja potrošnje kisika. Tijekom dijastole povećana osjetljivost troponina C na kalcij prestaje što omogućuje normalno ili poboljšano dijastoličko rastezanje miokarda (luzitropni učinak). Uz to *levosimendan* djeluje kao koronarni, periferni i plućni vazodilatator (37). Opisano je povoljan učinak *levosimendana* na snižavanje razine proupalnih citokina i medijatora apoptoze u odraslih sa zatajenjem srca. Učinak *levosimendana* ostaje dugo nakon prekida infuzije zahvaljujući aktivnom metabolitu čiji je poluživot u serumu oko 80 sati. Prva iskustva s primjenom *levosimendana* u djece s dilatacijskom kardiomiopatijom i nakon kardiokirurških zahvata su povoljna no nužne su prospektivne studije da bi se potvrdila njegova prednost pred uobičajenim vazodilatatorima (38-41).

Digitalis (digoksin) je najstariji i najosporovaniji lijek koji se rabi u liječenju zatajenja srca. Povećava razinu iona kalcija u stanicama i tako pojačava kontraktilnost. Digoksin smanjuje tonus simpatikusa a pojačava tonus parasimpatikusa. Smanjuje serumsku razinu norepinefrina i reninsku aktivnost plazme a u manjoj mjeri i razinu aldosterona u serumu. Učinci na smanjenje neurohormonalnog odgovora su izraženi i pri nižoj serumskoj razini digoksina nedostatnoj za inotropni učinak (42). Novija istraživanja naslućuju da digoksin ima i druge kratkoročne i dugoročne učinke na stanice srca kao učinak na unutarstanično prenošenje signala i kontrolu unutarstanične ravnoteže iona putem djelovanja na cirkulirajuće spojeve koji slične su ouabain (ouabain-like

compounds) (43). Unatoč nedostatku čvrstih dokaza o djelotvornosti, digoksin se široko rabi u djece. Dvojbena je učinkovitost digoksina u pacijenata s velikim lijevodnim šantom i normalnom sistoličkom funkcijom miokarda. Ipak dio pacijenata s velikim L-D šantom povoljno odgovara na primjenu digoksina. U nedonoščadi s otvorenim arterijskim duktusom rizik nuspojava nadilazi korist primjene digoksina.

NATRIURETSKI PEPTIDI

Natriuretski peptidni sustav čini grupa peptida uključena u regulaciju ravnoteže tekućine i žilnog otpora. Ovi peptidi su prirodni antagonisti RAAS, adrenergičnog i arginin-vazopresinskog sustava. Djeluju putem receptora u endotelu, miokardu i bubrezima. Potiču natriurezu i diurezu, djeluju vazodilatatorno te imaju antimitogeni učinak na srce i krvne žile. Dva člana ove grupe, atrijski natriuretski peptid (ANP) i B-tip natriuretski peptid (BNP) se luče u srcu. ANP nastaje u atrijima i djeluje kao hormon brzog odgovora dok BNP luče klijetke kao odgovor na dugotrajno volumno ili tlačno opterećenje. BNP koči hipertrofiju i fibrozu miokarda i hipertrofiju glatkih mišića krvnih žila. Metabolizira se hidrolizom od strane cirkulirajućih neutralnih endopeptidaza, endocitozom i razgradnjom u lizosomima te filtracijom kroz bubrege.

Nesiritide "Natrecor" je sintetski BNP. Ima istu strukturu, djelovanje i metabolizam kao endogeni BNP. Primijenjen u infuziji *Nesiritide* se pokazao korisnim u liječenju akutnog zatajenja srca odraslih i njegova primjena je 2001. odobrena u SAD za navedenu namjenu. Vazodilatacija, diureza, smanjenje razine aldosterona, norepinefrina i endotelina-1 su učinci *nesiritide* poželjni i u djece sa zatajenjem srca uzrokovanim miokarditisom ili dilatacijskom kardiomiopatijom. Neutralni učinak *nesiritide* na frekvenciju srca je vrlo poželjan nakon kardiokirurških zahvata. Iskustva s primjenom *Nesiritide* u djece temelje se na pojedinačnim izvješćima i malim serijama pacijenata na mehaničkoj potpori, u septičkom šoku ili nakon kardiokirurškog zahvata (44, 45). Prva iskustva su pozitivna i brojni centri koriste *Nesiritide*

de u djece kada je druga terapija neučinkovita. Hipotenzija, oštećenje bubrega i povećana smrtnost su nuspojave *nesiritide* opisane u odraslih ali nisu uočene u djece (46). Buduće kontrolirane studije će ocijeniti vrijednost *Nesiritide* u djece.

INHIBITORI VAZOPEPTIDAZA

Neutralna peptidaza je enzim koji inaktivira natriuretske i vazodilatatorne peptide: ANP, BNP i bradikinin. Njena blokada povisuje serumsku razinu natriuretskih peptida. Omapatrilat je inhibitor vazopeptidaze testiran u odraslih sa zatajenjem srca, ali nije u rutinskoj kliničkoj uporabi (47). Oralni oblici inhibitora neutralne endopeptidaze, *candoxatril* i *ecadotril*, se istražuju u odraslih pacijenata sa zatajenjem srca (48).

ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORA

Brojni antagonisti endotelinski receptora (*bozentan*, *tezosentan*, *darusentan* i *sitaxsentan*) su razvijeni i proučavani u odraslih pacijenata s različitim patološkim stanjima uključujući i zatajenje srca. Podaci o njihovoj učinkovitosti su oprečni i za sada se ne rabe u liječenju zatajenja srca. Nema podataka o njihovoj učinkovitosti i sigurnoj primjeni u djece.

IMUNOLOŠKI POGLED NA ZATAJENJE SRCA

Novija istraživanja su prepoznala važnost obrambenog sustava u progresiji zatajenja srca no njegova uloga nije dovoljno rasvijetljena. Otkriveni su peptidni faktori rasta odgovorni za hipertrofiju miocita. U plazmi pacijenata sa zatajenjem srca povišena je razina faktora nekroze tumora (TNF- α) (49). Pokusi su dokazali da faktor nekroze tumora (TNF- α) i interleukin uzrokuju depresiju funkcije miokarda, potiču apoptozu miocita, hipertrofiju i fibrozu miokarda. U pokusnih životinja inhibicija TNF- α koči remodeliranje miokarda (50). Klinički pokusi sa solubilnim rekombinantnim ljudskim TNF receptorom (*etanercept*) i monoklonskim protutijelima za TNF- α (*infliximab*) nisu pokazali njihovu korist u liječenju zatajenja srca (51).

MEHANIČKE NAPRAVE ZA POTPORU
KRVOTOKA

U vrhunskim pedijatrijskim centrima širom svijeta u uporabi su mehaničke naprave za potporu funkcije srca. Uporaba vantjelesne membranske oksigenacije (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) uobičajen je način mehaničke potpore krvotoka djece u liječenju akutnog zatajenja srca koje ne reagira na medikamentno liječenje ili kao premostnica do transplantacije srca. Takozvano "mehaničko srce" (engl. "ventricular assist devices", VAS) sve se više rabi u djece kao premostnica do transplantacije srca. "Berlinsko srce" (EXCOR) moguće je koristiti i u male djece.

ZAKLJUČAK

Hemodinamski pristup zatajenju srca još uvijek vrijedi u liječenju akutnog zatajenja srca. Novija saznanja o patofiziologiji zatajenja srca promijenila su pristup liječenju kroničnog zatajenja srca. Otvoreni su novi smjerovi u razvoju farmakološke potpore srca. Iako brojni novi lijekovi za sada nisu zaživjeli u kliničkoj praksi, očekivati je da u skoroj budućnosti kliničari dobiju nova oružja u borbi protiv zatajenja srca. Zbog nedostatka kliničkih studija u djece, većina protokola za liječenje zatajenja srca djece zasniva se na saznanjima proizašlim iz studija na odraslima.

LITERATURA

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, ACC/AHA. 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1116-43.
- Balaguru D, Artman M, Auslender M. Management of heart failure in children. *Curr Probl Pediatr*. 2000; 30 (1): 1-35.
- Shaddy RE. Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med*. 2001; 29 (10): 237-40.
- Burch M. Heart failure in the young. *Heart*. 2002; 88 (2): 198-202.
- Balfour I. Management of Chronic Congestive Heart Failure in Children. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004; 6 (5): 407-16.
- Margossian R. Contemporary management of pediatric heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6 (2): 187-97.
- Odland HH, Thaulow EM. Heart failure therapy in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4 (1): 33-40.
- Fenton M, Burch M. Understanding chronic heart failure. *Arch Dis Child*. 2007; 92 (9): 812-6.
- Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1313-33.
- Hafizi S, Wharton J, Morgan K et al. Expression of functional angiotensin-converting enzyme and AT1 receptors in cultured human cardiac fibroblasts, 1998; 98: 2553-9.
- Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system, *Hypertension* 31, 1998; 1324-30.
- Buchhorn R. Neurohormonal and immunologic aspects of pediatric heart failure. In: Shaddy RE, Wernovsky G. Editors, *Pediatric heart failure* (1st ed), Taylor & Francis, London 2005; 105-36.
- Huhta JC, Sante-Korang A, Serrano M, Gundur S. The ontogeny of biochemical markers of cardiac dysfunction, *Curr Opin Pediatr* 17, 2005; 563-7.
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
- Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115: 3103-10.
- Price JF, Thomas AK, Grenier M et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114: 1063-9.
- Corsi C, Lang RM, Veronesi F et al. Volumetric quantification of global and regional left ventricular function from real-time threedimensional echocardiographic images. *Circulation* 2005; 112: 1161-70.
- Soriano BD, Hoch M, Ithuralde A et al. Matrix-array 3-dimensional echocardiographic assessment of volumes, mass, and ejection fraction in young pediatric patients with a functional single ventricle: a comparison study with cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2008; 117: 1842-8.
- Bu L, Munns S, Zhang H et al. Rapid full volume data acquisition by real-time 3-dimensional echocardiography for assessment of left ventricular indexes in children: a validation study compared with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 299-305.
- Baker GH, Flack EC, Hlavacek AM et al. Variability and resource utilization of bedside three-dimensional echocardiographic quantitative measurements of left ventricular volume in congenital heart disease. *Congenital Heart Dis* 2006; 1: 318-23.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47.
- Salehian O, Schwerzmann M, Webb G, Therrien J. Echocardiographic myocardial performance index correlates well with cardiac magnetic resonance derived ejection fraction of systemic right ventricle in patients with transposition of great arteries. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 495.
- Eidem B, O'Leary P, Tei C, Seward J. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 654-8.
- Eidem B, Tei C, O'Leary P, Cetta F, Seward J. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998; 11: 849-56.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC JR. Revisiting salt and water retention: new diuretics, aquaretics, and natriuretics. *Med Clin North Am* 2003; 87: 475-91.
- Goldsmith SR, Gheorghiadu M. Vasopressin antagonism in heart failure. *JACC* 2005; 46: 1785-91.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *Circulation* 2003; 107: 960-5. *J Clin Oncol* 2002; 20 (23): 4517-22.
- Mori Y, Nakazawa M, Tomimatsu H et al. Long-term effect of angiotensin - converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart failure during growth: a controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (1): 270-5.
- Momma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. *Pediatr Drugs*. 2006; 8 (1): 55-69.
- Giardini A, Formigari R, Bronzetti G et al. Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young* 13, 2003; 333-6.
- 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: 197-9.

32. 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: 269-74.
33. Shaddy RE. Beta-blocker therapy in young children with congestive heart failure under consideration for heart transplantation. *Am Heart J* 1998; 136: 19-21.
34. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505-11.
35. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171-9.
36. Ratnapalan S, Griffiths K, Costei AM, Benson L, Koren G. Digoxin-carvedilol interactions in children. *J Pediatr*. 2003; 142 (5): 572-4.
37. Bohm M, Morano I, Pieske B et al. Contribution of CAMP-phosphodiesterase inhibition and sensitization of the contractile proteins for calcium to the inotropic effect of pimobendan in the failing human myocardium. *Circ Res* 1991; 68: 689-701.
38. Nawarskas J, Anderson J. Levosimendan: a unique approach to the treatment of heart failure. *Heart Dis* 2002; 4: 265-71.
39. Follath F, Cleland J, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
40. Lechner E, Moosbauer W, Pinter M, Mair R, Tulzer G. Use of levosimendan, a new inodilator, for postoperative myocardial stunning in a premature neonate. *Pediatric Critical Care Medicine* 2007; 8: 61-3.
41. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, Shekerdemian LS. Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7 (5): 445-8.
42. Adams KF, Gheorghiadu M, Uretsky BF et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946-53.
43. Wasserstrom JA, Aistrup GL. Digitalis: new actions for an old drug. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 1781-93.
44. Mahle WT, Cuadrado AR, Kirshbom PM, Kanter KR, Sinsic JM. Nesiritide in infants and children with congestive heart failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (5): 543-6.
45. Baden HP. Does nesiritide offer something new in the management of pediatric heart failure? *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (5): 613-4.
46. Jefferies JL, Price JF, Denfield SW et al. Safety and efficacy of nesiritide in pediatric heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 541-8.
47. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. Comparison of omaprilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omaprilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106: 920-6.
48. O'Connor CM, Gattis WA, Gheorghiadu M et al. A randomized trial of ecdodril versus placebo in patients with mild to moderate heart failure: The US ecdodril pilot safety study. *Am Heart J* 1999; 138: 1140-8.
49. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323, 1990; 236-41.
50. Sihvola RK, Koskinen PK, Pulkkinen VP, Tikkanen JP, Lemstrom KB. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha attenuates myocardial remodeling in rat cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 25, 2006; 569-78.
51. Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 109, 2004; 1594-602.

Summary

RECENT APPROACH TO MANAGEMENT OF THE FAILING HEART IN CHILDREN

D. Šarić

Treatment of pediatric heart failure is challenging because of the heterogeneity in etiology and the lack of standardized guidelines. Treatment strategy for heart failure in children is based on studies in adults, clinical experience and limited pediatric studies. Over the last two decades, there have been many advances in the understanding of pathophysiology, assessment and management of heart failure. Diagnosis now depends on use of new imaging modalities and biomarkers. Manipulation of the neurohormonal pathways in heart failure has been the target of most recently developed pharmacologic agents. It is only a matter of time before many of the new pharmacological agents will be utilized in children with heart failure with regular frequency. As the technology continues to improve, ventricular assist devices are being used more frequently in children with end-stage heart failure. Studies are underway to evaluate the success of cardiac resynchronization therapy in children with ventricular dyssynchrony. This article will summarize current therapies and directions of development of newer treatment strategies for the increasing population of children with heart failure.

Descriptors: PEDIATRIC HEART FAILURE, MYOCARDIAL REMODELING, B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE, DIURETICS, INOTROPES, ACE INHIBITORS, ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS, B-BLOCKERS, VENTRICULAR ASSIST DEVICE