

Pristup liječenju kronične srčane insuficijencije u djece

Neven Čače*

Srčana insuficijencija u djece predstavlja važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u djece. U pedijatrijskoj populaciji mnogobrojni, raznoliki uzroci dovode do razvoja srčane insuficijencije. Najčešće do srčane insuficijencije dovode prirođene srčane greške, kardiomiopatije koje mogu biti nasljedne i stečene, ali i razni drugi infektološki, metabolički i genetski poremećaji.

Zbog ove etiološke heterogenosti pristup djetetu sa srčanom insuficijencijom mora biti individualiziran. Ako je to moguće, potrebno je liječiti bolest u podlozi. U odrasloj populaciji su dobro razrađeni algoritmi kako u dijagnostici, tako i u liječenju srčane insuficijencije. Istraživanja novih lijekova u odrasloj dobi su stalna dok je u dječjoj dobi, prvenstveno zbog heterogenosti populacije i relativno malog broja ispitanika, to teže učiniti. Stoga moramo nastaviti oprezno pratiti istraživanja na adultnoj populaciji i nadati se da će daljnja istraživanja u djece dovesti do primjene novijih lijekova.

Ključne riječi: ZATAJENJE SRCA; DIJETE; TERAPIJA

UVOD

Srčana insuficijencija (zatajivanje) u djece predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u djetinjstvu. U pedijatrijskoj dobi srčana insuficijencija se najčešće razvija kao posljedica prirođene srčane greške (PSG) ili kardiomiopatije za razliku od odraslih gdje je srčana insuficijencija najčešće posljedica ishemijskih promjena (1). Srčana insuficijencija je sindrom koji je uzrokovan niskim minutnim volumenom, ali i specifičnim neurohormonalnim i molekularnim poremećajima (2). U djece se srčano zatajivanje razvija ili zbog strukturnih poremećaja srca kao što su PSG i kardiomiopatije ili srčane disfunkcije koja se razvija zbog poremećaja ritma, infekcije i upalnih bolesti, metaboličkih sindroma, bubrežne insuficijencije, malignoma i sl. Etiologija srčane insuficijencije u djece je raznolika, stoga su za prepoznavanje i liječenje

potrebna posebna znanja. Glavni uzroci razvoja srčane insuficijencije navedeni su u Tablici 1. Kardiomiopatije mogu biti kongenitalne, ali i stečene koje se mogu razviti u sklopu teške infekcije kao sistolička disfunkcija rada klijetki ili zbog preopterećenja (engl. *overload*) srčanih šupljina kod teških anemija, velikih arteriovenskih fistula ili tireotoksikoze (3, 4).

Djeca s PSG relativno često razviju srčanu insuficijenciju kao ozbiljan klinički problem koji zahtijeva multidisciplinarni pristup. Značajan napredak u razvoju liječenja, kako farmakološkog tako i kirurškog, doveo je do toga da će najveći dio djece s PSG preživjeti do odrasle dobi. Uzroci srčane insuficijencije u ovih pacijenata su različiti. Kompleksnost srčanih grešaka i kirurško liječenje kojim nije moguće u potpunosti korigirati srčanu grešku, neoperirane srčane greške ili ostatni problemi

* Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Vjekoslava Dukića 7, 51000 Rijeka

Tablica 1. Etiologija srčane insuficijencije u djece

Tip nastanka	Mehanizam nastanka i primjeri
Prirođena srčana greška	Lijevo desni pretok – preopterećenje volumenom (ventrikulski septalni defekt, kompletni atrioventrikulski kanal) Valvularna insuficijencija – preopterećenje volumenom (aortna ili mitralna insuficijencija) Opstrukcija izlaznog trakta – tlačno opterećenje (aortna stenoza, pulmonalna stenoza, stenoza pulmonalnih vena) Koronarna insuficijencija (anomalije koronarnih arterija)
Kardiomiopatije	Sistolička disfunkcija – nizak minutni volumen (dilatativna kardiomiopatija) Dijastolička disfunkcija – povišen tlak u pulmonalnim kapilarama (miokarditis, neuromišićne distrofije, hipertrofične kardiomiopatije, Pompe, Noonan, mitohondrijske bolesti, majčin dijabetes, restriktivna kardiomiopatija)
Aritmije	Sistolička disfunkcija – nizak minutni volumen (tahikardijom inducirana kardiomiopatija, atrioventrikularna nodalna reentry tahikardija, ektopična atrijska tahikardija)
Infekcije	Sistolička disfunkcija (sepsom inducirana disfunkcija miokarda)
„High output state“	Preopterećenje volumenom (tireotoksikoza, sistemska arteriovenska fistula, teška anemija)

Tablica 2. Rossova klasifikacija za srčanu insuficijenciju u djece

I stupanj	Asimptomatski
II stupanj	Blaga tahipneja ili znojenje tijekom hranjenja dojenčeta Dispneja u naporu u starijeg djeteta
III stupanj	Značajna tahipneja ili znojenje tijekom hranjenja u dojenčeta. Produženo vrijeme hranjenja udruženo sa slabim napredovanjem Značajna dispneja u naporu u starijeg djeteta
IV stupanj	Tahipneja, dispneja, uvlačenje interkostalnih prostora, stenjanje znojenje u mirovanju.

značajno doprinose pogoršanju funkcije miokarda i razvoju srčane insuficijencije u djece i adolescenata. Prema autorima iz Finskog nacionalnog registra do 40 % pacijenata s kongenitalnom srčanom greškom su razvili srčanu insuficijenciju unutar 20 godina nakon kardiokirurške operacije (5). Razvoju srčanog zatajivanja u djece s PSG doprinose pojačani stres miokarda zbog neodgovarajućih tlakova ili opterećenja volumenom, ishemijska oštećenja zbog cijanoze ili slabog koronarnog protoka, izlaganje ekstrakorporalnoj cirkulaciji (6). Ti razlozi aktiviraju citokine, neurohormone, inflamaciju i ventrikularno remodeliranje što dovodi do oštećenja ventrikularne funkcije (7). S obzirom na raznolikost stanja koja dovode do razvoja srčane insuficijencije u djece, potrebno je detaljno provesti dijagnostički postupak, a zatim pristupiti liječenju koje se temelji na farmakološkim, nefarmakološkim i invazivnim postupcima kojima bi se poboljšala kvaliteta života i preživljenje pacijenata (4, 8).

Klinička prezentacija srčane insuficijencije u djece ovisi o dobi djeteta. U dojenčadi i male djece prvi

znak srčane insuficijencije su poteškoće pri hranjenju (umaranje, dugo hranjenje), ali i ubrzano disanje, tahikardija i pojačano znojenje. Veća djeca se žale na umor, otežano i ubrzano disanje, nepodnošenje napora. Težinu srčane insuficijencije bi trebali klasificirati prema modificiranoj Ross klasifikaciji koja prepoznaje 4 stupnja koji su prikazani u Tablici 2. Modifikacija Ross klasifikacije ovisna o dobi djeteta (age-based) se dalje evaluira (9).

Od izrazite važnosti za praćenje težine kliničke slike, progresije ili uspješnosti liječenja su neinvazivni dijagnostički alati koji se moraju koristiti u praćenju pacijenata poput radiograma prsnih organa, elektrokardiografije (EKG), ehokardiografije (Echo), laboratorijskih nalaza, magnetske rezonance (MRI), kateterizacije srca (10, 11).

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Radiogramom prsnih organa procijenjuje se veličina i oblik srčane sjene, te otkrivaju zastojne promjene u smislu pojačanog hilovaskularnog crteža ili u vidu plućnog edema ili pleuralnog izljeva (12).

Elektrokardiogram (EKG) – sinusna tahikardija je uobičajena u djece sa srčanom insuficijencijom. Mogu se otkriti i poremećaji ritma koji mogu dovesti do razvoja srčane insuficijencije.

Ehokardiografija (Echo) – je zbog svoje ponovljivosti i niskih troškova najvažnija i najkorisnija neinvazivna metoda za prepoznavanje i praćenje djece sa srčanom insuficijencijom. Njome ćemo prepoznati strukturne abnormalnosti, izmjeriti veličinu srčanih šupljina i debljinu zidova, odrediti

sistoličku i dijastoličku funkciju klijetki i tlakove u plućnoj cirkulaciji. Ti podatci su od izrazite važnosti kako bi mogli pravilno liječiti pacijenta i kontinuirano pratiti pogoršanje, odnosno poboljšanje stanja (13, 14).

LABORATORIJSKI NALAZI

Potrebno je napraviti osnovne laboratorijske nalaze kao što su krvna slika (anemija pogoršava srčanu insuficijenciju; leukocitoza može ukazati na infekciju u pozadini), elektrolitski status (hiponatrijemija – kao znak povećanja van staničnog volumena; hipokalijemija – posljedica prekomjernog korištenja diuretika; hiperkalijemija – znak značajnog sniženja glomerularne filtracije), testovi bubrežne i jetrene funkcije, hormoni štitnjače (i hiper i hipotireoza mogu uzrokovati srčanu insuficijenciju), analiza plinova u krvi, laktati – označavaju slabu perfuziju tkiva, a dobar je u praćenju odgovora na terapiju.

Troponin I i troponin T su od izrazite važnosti u sumnji na miokarditis ili ishemiju.

NT-proBNP (N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid) je ključni biomarker u dijagnostici i praćenju srčane insuficijencije kod djece. Ovaj biomarker se oslobađa kao odgovor na preopterećenje srca i pomaže u procjeni težine bolesti. Njime možemo pratiti odgovor na uspjeh terapije i dugoročnu prognozu stanja pacijenata (7). U djece povišene vrijednosti NT-proBNP-a koreliraju s povećanim volumnim opterećenjem u srčanim šupljinama i funkcijom klijetki, tlačnim opterećenjem i s lošijim kliničkim stanjem (15, 16). Korištenje NT-proBNP-a u kombinaciji s ehokardiografskim parametrima poboljšava dijagnostičku preciznost i omogućava prilagodbu terapijskih strategija (17). Kao biomarkeri za procjenu težine kliničke slike bi se mogli koristiti inzulinu sličan čimbenik rasta 1 (IGF-1, engl. *insulin-like growth faktor 1*), širina distribucije volumena eritrocita (RDW) i C-reaktivni protein (CRP) za što su potrebna daljnja istraživanja (18 – 20).

Magnetska rezonanca srca (MR) može pomoći u evaluaciji kompleksnih srčanih grešaka: procjena volumena srčanih šupljina, procjena sistoličke i dijastoličke funkcije, procjena stenoze odnosno regurgitacije na nekoj strukturi. S obzirom na to da MR srca dobro evaluira srčano tkivo, prikupljaju se podatci za specifične oblike kardiomiopatija (21).

Kateterizacija srca, iako je izgubila svoje nekadašnje mjesto u dijagnostici srčanih bolesti u djece, i danas je indicirana radi mjerenja tlakova i procjene hemodinamskih parametara kao što su plućne i sistemske vaskularne rezistencije, minutnog volumena i srčanog indeksa.

PRISTUP LIJEČENJU

Pri liječenju kroničnog srčanog zatajivanja u djece s prirođenim srčanim bolestima bitno je prepoznati i liječiti rezidualne defekte kao što su ostatni šantovi, insuficijencije atrioventrikulskih i semilunarnih valvula, rekoarktacije, kolaterale i popraviti ih kirurški i intervencijski koliko god je to bolje moguće (22, 23).

Suportivna terapija je od velikog značaja u liječenju kronične srčane insuficijencije u djece. Potrebno je poboljšati nutritivni status djeteta, pokušati riješiti razne komorbiditete koju ta djeca mogu imati, korigirati eventualnu anemiju i poticati na tjelesnu aktivnost. Te aktivnosti doprinose i boljem uspjehu u farmakološkom liječenju.

Nutritivna podrška: U djece sa srčanom insuficijencijom, zbog povećanih metaboličkih zahtjeva, smanjenog unosa i lošije apsorpcije hrane često se razviju različiti stupnjevi pothranjenosti. Znano je da neadekvatna prehrana dovodi do infekcija, slabijeg cijeljenja rana i lošijeg mišićnog statusa. Optimalna prehrana (dovoljan kalorijski unos i stvaranje energetske rezervi) je bitna da smanje stres i umor u djece sa srčanim zatajivanjem. U dojenačko doba unos kalorija bi trebao dosizati 150 kcal/kg/d što se može postići s dodatkom hiperkalorijskih formula mlijeka, a u starije djece i adolescenata preporučuje se unos 25–30 kcal/kg/d (24, 25).

Potrebno je pratiti i stanje željeza, vitamina D, karnitina kao i u djece s Fontanovom cirkulacijom procijeniti eventualnu protein-loosing enteropatiju i u skladu s tim nadomještati manjak. Preporučuje se visokokalorična i lako probavljiva prehrana. Ponekad je kod teških malnutricija potrebna enteralna ili parenteralna prehrana. Preuhranjenost nije rijetka u djece s prirođenim srčanim greškama. Time je smanjeno podnošenje tjelesnih napora i vježbi i postoji rizik od razvoja hipertenzije ili šećerne bolesti koje će pogoršati stanje zatajenja srca (26).

Tablica 3. Uobičajeni lijekovi kod kroničnog srčanog zatajenja u djece

Lijek	Mehanizam djelovanja	Doza
Inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima		
Kaptopril	Smanjuje afterloadzaopterećenje, zaustavlja remodeliranje miokarda	0.1 mg/kg/dozi 3 x dnevno (maks. 2 mg/kg/ dozi)
Enalapril		0.1 mg/ kg 2 x dnevno (maks. 0.5 mg/kg/ dan)
Lizinopril		0.05-2 mg /kg 1-2 x dnevno
Inhibitori angiotenzinskih receptora		
Losartan	Smanjuje afterload, inhibira remodeliranje miokarda	0.5- 2 mg /kg dnevno
Beta- blokatori		
Metoprolol	Poboljšava sistoličku funkciju, zaustavlja remodeliranje miokarda	0.1-0.2 mg/kg 2 x dnevno (maks. 1 mg/kg/dozi)
Karvedilol		0.05 - 0.1 mg/ kg 2 x dnevno (maks. 1 mg /kg/dozi)
Diuretici		
Furosemid	Ekskrecija Na, K i Cl, izlučivanje tekućine	0.5-1 mg /kg/ 2-4 x dnevno
Hidroklortiazid		0.5 -1 mg/ kg 2 x dnevno
Spirinolakton	Ekskrecija Na, pošteta K	0.5- 2 mg/ kg 2 x dnevno
Ostalo		
Digoksin	Pozitivno inotropno, negativno kronotropno djelovanje	3-5 mcg /kg 2 x dnevno

Nedostatak željeza i anemija u djece pogoršavaju stanje srčane insuficijencije. Nadomjesna terapija željezom može biti peroralna, ali ponekad mora biti parenteralna, zbog znane slabije apsorpcije željeza u djece (27, 28).

Tjelesna aktivnost: Programi vježbi koji se određuju po svakom pojedinom pacijentu mogu poboljšati funkcionalni status i podnošenje napora. Intenzivne fizičke aktivnosti često su ograničene, kao i natjecateljski sport, ipak blaga do umjerena tjelovježba korisna je za očuvanje mišićne mase i smanjenje umora. Roditelji su skloni prema bolesnom djetetu biti hiperprotektivni i ograničavaju ga u tjelesnim aktivnostima što može dovesti do preuhranjenosti te razvoja dijabetesa tip II. Prilagođenom tjelovježbom ćemo spriječiti takve nepovoljne ishode.

Kardiološka rehabilitacija: S individualiziranom postoperativnom rehabilitacijom valja započeti što je prije moguće tako da se bolesno dijete vrati uobičajenim aktivnostima. Pacijentima s teškim i kompleksnim srčanim greškama, prilagođeni rehabilitacijski programi mogu poboljšati mišićnu, kardiovaskularnu izdržljivost i time kvalitetu života.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Zatajivanje srčane funkcije dovodi do aktivacije kompenzatornih mehanizama koji uključuju adre-

nergični sustav, renin-angiotenzinski sustav i citokinski sustav. Ekscesivna aktivacija tih sustava vodi u sekundarno oštećenje ciljnih organa i daljnju progresiju simptoma i razvoja dekompenzirane srčane insuficijencije. Farmakološko liječenje se zasniva na blokadi tih kompenzatornih mehanizama čime bi se spriječio nastanak dekompenzirane srčane insuficijencije, ublažilo simptome, skratilo boravak u bolnici (10, 29).

Farmakološka terapija srčane insuficijencije u djece prvenstveno se bazira na ispitivanjima i preporukama izrađenim za odrasle pacijente i stoga nemamo sigurne znanstvene dokaze da ima istu učinkovitost. Farmakološko liječenje uključuje nekoliko grupa lijekova, prvenstveno bazirano na ispitivanjima učinjenim na adultnoj populaciji. U Tablici 3. navedeni su uobičajeni lijekovi za liječenje kronične srčane insuficijencije u djece.

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-i): ACE inhibitori, poput enalapрила, kaptoprila i lisinoprila smanjuju aktivaciju adrenergičkog sustava i aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) i time smanjujući prvenstveno afterload dovode do ublažavanja simptoma, usporavaju progresiju srčanog oštećenja, skraćuju vrijeme hospitalizacije i poboljšavaju preživljenje. Ovi lijekovi također preveniraju remodeliranje miokarda. Veliki broj kontroliranih randomiziranih studija u djece s prirođenom srča-

nom greškom i srčanim zatajenjem nije učinjeno (10, 30).

Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) kao losartan, valsartan kao i ACE inhibitori prekidaju aktivaciju RAAS i adrenergičku aktivnost. Uglavnom se koriste u djece koja ne podnose terapiju s ACE inhibitorima. Napravljene studije pokazuju poboljšanje ejekcijske frakcije, značajno ublažavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života u djece. Studija napravljena u djece sa srčanom insuficijencijom i Duchenne mišićnom distrofijom uspoređivala je učinak valsartana i lisinopрила i kod oba lijeka je primijećeno značajno poboljšanje ejekcijske frakcije, bez značajne razlike među njima (31).

Diuretici: Diuretici, poput furosevida i hidroklorotiazida, koriste se u slučajevima zastoynih promjena udruženih sa srčanim zatajenjem. Njihovo djelovanje prvenstveno se bazira na smanjivanju sistemske, plućne i venske kongestije. Smanjenje zadržavanja tekućine i ublažavanjem simptoma kongestije poboljšava se kvaliteta života podnošenje napora. Preferiraju se diuretici Henleove petlje (furosemid) koji djeluje inhibicijom reapsorpcije natrija. Ponekad se dodaju i tiazidski diuretici (hidroklorotiazid) koji pojačavaju učinak furosevida i i preveniraju nastanak kalciurije i nefrokalcinoze koja može biti udružena s diureticima Henleove petlje (32, 33). Potencijalne komplikacije diuretske terapije u smislu elektrolitskih poremećaja treba pažljivo nadzirati i korigirati, s obzirom na to da je oštećeni miokard u tim slučajevima skloniji poremećajima ritma.

Antagonisti mineralokortikoidnih receptora: Spironolakton, kao antagonist aldosterona, dovodi do ublažavanja fibroze miokarda i smanjuje oslobađanje kateholamina i promovira obrnuto remodeliranje srca. Time poboljšava funkciju srca i smanjuje broj i trajanje hospitalizacija kao i pojavu iznenadne smrti (34). Kod djece s univentrikulskom fiziologijom po tipu desnog ventrikula, fibroza nije glavni uzrok srčanog zatajenja i stoga spironolakton kod ovih pacijenata ne bi bio koristan.

Beta-blokatori: Beta-blokatori djeluju inhibirajući pojačanu adrenergičku aktivnost koja pridonosi progresiji srčane insuficijencije (34). Selektivni beta 1 blokatori potiču dugotrajno pozitivno remodeliranje miokarda smanjenjem utjecaja kate-

holamina koji se kronično otpuštaju u srčanom zatajenju. Beta blokatori također snižavaju srčanu frekvenciju i arterijski tlak i time smanjuju opterećenje miokarda, poboljšavaju koronarnu cirkulaciju i minutni volumen. Korisni su i u prevenciji aritmija. Oni poboljšavaju funkciju miokarda, smanjuju srčanu frekvenciju i poboljšavaju preživljenje kod djece s kroničnom srčanom insuficijencijom (35).

Digoksin se koristi kod djece s teškom srčanom insuficijencijom uglavnom empirijski i bazirano po rezultatima ispitivanja na odraslim pacijentima. Recentne smjernice govore protiv primjene digoksina u djece s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke. Ipak smatra se da bi digoksin imao mjesto u liječenju srčanog zatajenja u pacijenata koji ne podnose terapiju ACE inhibitorima i beta blokatorima i u djece s prirođenom srčanom greškom i srčanom insuficijencijom. Digoksin povećava snagu kontrakcije srca inhibicijom natrij-kalij ATPaze, čime povećava intracelularne razine kalcija (10).

Novije terapijske opcije: U posljednje vrijeme odobreni su za liječenje srčane insuficijencije u djece lijekovi kao što su ivabradin i sacubitril/valsartan.

Ivabradin djeluje na srčanu frekvenciju djelovanjem na tkivo sinoatrijskog čvora usporavanjem rada srca (36). Podatci dobiveni iz registra pacijenata s dilatacijskom kardiomiopatijom pokazali su da je ubrzan rad srca povezan s povećanim rizikom od smrti ili potrebe za transplantacijom. Pedijatrijska randomizirana, dvostruko slijepa studija u djece sa stabilnim srčanim zatajenjem pokazala je smanjenje srčane frekvencije i poboljšanje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (37). U ispitivanju učinjenom na pacijentima koji boluju od Duchenne mišićne distrofije smanjio je broj neželjenih događaja snižavajući srčanu frekvenciju (38). U drugom malom istraživanju primjena ivabradina ublažila je simptome srčane insuficijencije snižavanjem srčane frekvencije kao direktnom posljedicom prekidanja ili usporavanja atrijske ektopične tahikardije. Odobren je za liječenje u djece starije od 6 mjeseci.

Sacubitril/valsartan je prvi lijek koji efikasno blokira angiotensin II i RAAS aktivnost. Neprilizin je enzim koji pridonosi smanjenju natriuretskog peptida što pomaže u smanjenju utjecaja simpatikusa i nivoa aldosterona u krvi što dalje vodi do

smanjenja arterijskog tlaka i potiče sekreciju natrija. Kombinacija inhibitora neprilizina i ARBa osigurava istovremenu inhibiciju neprilizina i RAAS-a. U velikom istraživanju na odraslima PARADIGM-HF više od 8000 pacijenata je u liječenju srčanog zatajenja dalo prednost sacubitril/valsartanu u odnosu na enalapril (39). Primjena sacubitril/valsartana je i u djece dovela do značajnog smanjenja trajanja hospitalizacija, neželjenih događaja i smrti (40). Na osnovu preliminarnih rezultat međunarodne multicentrične studije PANORAMA-HF kojom su se uspoređivali učinci enalapрила u odnosu na sacubitril/valsartan, lijek je odobren za upotrebu za pedijatrijske pacijente sa simptomatskom srčanom insuficijencijom i disfunkcijom lijeve klijetke u djece starije od 1 godine. Ipak, daljnja evaluacija je potrebna jer definitivni rezultati iste studije ne pokazuju značajnu razliku između liječenja sacubitrilom/valsartanom u odnosu na sam enalapril. Oba lijeka pokazuju dobar učinak na liječenje srčane insuficijencije (41).

U odraslih pacijenata sa srčanom insuficijencijom mnogi novi lijekovi pokazuju ohrabrujuće rezultate i istraživanja za neke od njih su tijekom.

Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (SLGT2, engl. sodium-glucose co-transporter 2) (npr. dapagliflozin, canagliflozin) su lijekovi koji su korišteni za kontrolu šećerne bolesti. Na razini bubrega poboljšavaju ekskreciju glukoze i time pomažu boljoj kontroli glikemije. Uočeno je da uporaba tih lijekova kod pacijenata smanjuje broj neželjenih događaja vezanih uz srčanu insuficijenciju neovisno o tome boluju li od dijabetesa ili ne. Velika multicentrična studija u kojem je ispitivana djelotvornost dapagliflozina na 4744 ispitanika potvrdila je to zapažanje i dapagliflozin se koristi u odrasloj populaciji (42). U prvom ispitivanju učinkovitosti SGLT2 inhibitora kod djece sa srčanim zatajivanjem (n38), dapagliflozin je dodan postojećoj terapiji i rezultati nakon 312 dana su pokazali dobru podnošljivost lijeka i značajno poboljšanje ejekcijske frakcije s 32 % na 37 % (43).

Vericiguat, novi lijek odobren za upotrebu u odrasloj populaciji, stimuliranjem guanilat ciklaze te produkcijom dušičnog oksida doprinosi vazodilataciji arteriola, smanjenju oksidativnog i mehaničkog stresa i zaustavljanjem miokardne fibroze. Veliko ispitivanje učinjeno na >5000 pacijenata s EF <45 % je pokazalo značajno smanjenje rizika od

kardiovaskularne smrti i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije. U tijeku je kliničko ispitivanje učinkovitosti vericiguata u djece (44).

Omecamtiv Mecarbil je prvi lijek koji djeluje na poboljšanje miokardne funkcije direktno pojačavajući funkciju srčane sarkomere i time poboljšava srčanu kontraktilnost. Veliko istraživanje GALACTIC-HF na preko 8000 ispitanika je pokazalo značajan benefit u svima aspektima, prvenstveno u pacijenata s ejekcijskom frakcijom < 22 % (45). Istraživanja s Omecamtiv Mecarbilom u djece za sada nema.

INTERVENCIJSKA POTPORA

Značajan napredak farmakološke terapije doveo je poboljšanja liječenja i kvalitete života u djece sa srčanim zatajivanjem. Nažalost i dalje postoji nemali broj pacijenata s lošom prognozom i/ili iznenadnom srčanom smrću. Dijelu tih pacijenata je indicirano postavljanje ili implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD), a neki od pacijenata bi imali koristi od srčane resinkronizacijske terapije (CRT).

Na osnovu opservacijskih studija prihvatljive indikacije za implantaciju ICD-a bi bile (46):

- Sekundarna prevencija iznenadne srčane smrti pacijenata s prekinutim srčanim arestom ili u pacijenata s epizodama ventrikulske tahikardije s hemodinamskom nestabilnošću;
- Nerazjašnjena sinkopa u pacijenata s operiranim kompleksom prirođenom srčanom greškom;
- Pacijenti s teškom disfunkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija EF < 35 %).

Odrasli pacijenti sa srčanim zatajivanjem u 30 % slučajeva se prezentiraju s blokom lijeve grane (LBBB) i mehaničkom disinkronijom. U disinkroniji lijeve klijetke disfunkcija proizlazi ne samo iz oslabljene kontraktilnosti i poremećaja punjenja nego i iz poremećene sinkroniziranosti rada srčanog mišića. Kasna aktivacija nekih segmenata vodi u sporiji rast tlaka u lijevoj klijetki, odgođene ejekcije, sporije relaksacije i zatim odgođenog punjenja lijeve klijetke. Iako ne postoje klinička istraživanja, opservacijske studije (47) su istaknule dobit CRT-a u pedijatrijskih pacijenata s:

- Dilatativnom kardiomiopatijom (DCM), kompletnim LBBB i teškom disfunkcijom lijeve klijetke (EF <35 %);

- Kompletним atrioventrikulskim blokom u pacijenata s blagom ili umjerenom disfunkcijom lijeve klijetke (EF <55 %);
- Pacijentima s prirođenom srčanom greškom s funkcionalnim ventrikulima, ali teškim smanjenjem EF.

U djece s univentrikulskom fiziologijom postoje tek rijetke studije koje su pokazale poboljšanje srčanog indeksa, povišenje arterijskog tlaka i smanjenje asinkronije nakon CRT-a, ali su podatci preoskudni da bi se dalo opće preporuke (48).

Kod djece s teškim progresivnim srčanim zatajenjem kod kojih su sve farmakološke i nefarmakološke mjere zatajile, u obzir kao most prema transplantaciji ili prema oporavku nam koriste sustavi za cirkulatornu potporu kojom bi se trebala održati dostatna perfuzija u tkivima i ciljnim organima. A akutnim stanjima kardiogenog šoka /srčanog zatajenja sa slabom perfuzijom organa koje ne reagira na farmakološku terapiju pacijenta se mora tretirati izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (ECMO) (49).

Transplantacija srca kao terapija za završnu fazu srčane insuficijencije značajno produžava preživljavanje, podnošenje napora i kvalitetu života. Iz godine u godine ishodi u djece kod kojih je transplantirano srce su sve bolji (50).

ZAKLJUČAK

Srčana insuficijencija u djece i dalje ostaje bolest s visokim morbiditetom i mortalitetom i značajnim utjecajem na kvalitetu života djeteta i njegove obitelji. Kronična srčana insuficijencija u djece je kompleksan sindrom, vrlo različite etiologije i kliničke slike i predstavlja kompleksan izazov za pedijatrijske kardiologe i zahtijeva individualizirani terapijski pristup. Za razliku od odraslih pacijenata, u djece srčana insuficijencija nastaje zbog PSG, kardiomiopatije, ali i ostalih raznolikih stanja. Pravovremena dijagnostika i multimodalno liječenje, uključujući farmakološke, nefarmakološke i intervencijske strategije, ključni su za poboljšanje ishoda i kvalitete života djece. Kirurška ili perkutana intervencija u djece s PSG često mogu pomoći u rješavanju volumnog ili tlačnog preopterećenja i normalizaciji veličine i funkcije srčanih šupljina. Kongenitalne kardiomiopatije, metaboličke bolesti, miokarditis su karakterizirane različitom pa-

tofiziologijom i liječenju takvih pacijenata treba pristupiti pojedinačno. Neke metaboličke miopatije, npr. Pompeova bolest, mogu biti tretirane ciljano enzimatskom nadomjesnom terapijom. Nove dijagnostičke metode kao što su MR srca, nove ehokardiografske metode, daju nadu da će razumijevanje, dijagnostika i liječenje biti sve uspješnije. Liječenje kronične srčane insuficijencije u djece mora biti usmjereno na smanjivanje simptoma, reduciranje broja hospitalizacija i poboljšanje kvalitete života. U pedijatrijskoj populaciji farmakološki tretman kronične srčane insuficijencije zasniva se na diureticima ACE-i, ARB, antagonistima aldosterona i digoksina. Nažalost u pedijatrijskoj populaciji, iz razumljivih razloga, ima malo randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih istraživanja za nove lijekove koji se već koriste u adultnoj medicini. Stoga će i dalje pedijatrijski kardiolozi morati vrlo pažljivo i oprezno u liječenju djece sa srčanom insuficijencijom uvoditi nove lijekove koji su testirani na odraslima. Daljnja istraživanja i napredak u terapijskim opcijama pružaju nadu za još bolje rezultate u budućnosti.

Kratice:

EKG	- Elektrokardiogram
PSG	- Prirođene srčane greške
Echo	- Ehokardiografija
EF	- Ejekcijska frakcija
MR	- Magnetska rezonanca
NT-proBNP	- N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid
RDW	- Širina distribucije volumena eritrocita
ACE-i	- Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima
ECMO	- Izvantjelesna membranska oksigenacija
ARB	- Blokatori angiotenzinskih receptora
RAAS	- Renin-angiotenzin-aldostrenonski sustav
ICD	- Implantabilni kardioverter defibrilator
CRT	- Srčana resinkronizacijska terapija

LITERATURA

1. Rossano JW, Shaddy RE. Heart failure in children: etiology and treatment. *J Pediatr*. 2014;165(2):228-33.
2. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail*. 2009; 2(1):63-7.
3. Kaski JP, Limongelli G. Cardiomyopathy in children: importance of aetiology in prognosis. *Lancet*. 2014;383(9916): 781-2.

4. Agrawal A, Janjua D, Zeyada AA, Elsheikh AT. Heart failure in children and adolescents: an update on diagnostic approaches and management. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(3):417-32. doi:10.1007/s00246-021-02603-2.
5. Raissadati A, Haukka J, Patila T, Nieminen H, Jokinen E. Chronic disease burden after congenital heart surgery: a 47-year population-based study with 99% follow-up. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3):e01534. doi:10.1161/JAHA.119.015354.
6. Garcia AM, Beatty JT, Nakano SJ. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: physiological and molecular considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5):H947-H965. doi: 10.1152/ajpheart.00518.2019.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the medical management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.00000000001063.
8. Ahmed H, VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2022;37(5):567-75. doi:10.1097/HCO.0000000000001076.
9. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1295-300. doi:10.1007/s00246-012-0306-8.
10. Castaldi B, Cuppini E, Fumanelli J, et al. Chronic heart failure in children: state of the art and new perspectives. *Int J Cardiol.* 2023;371:50-8. doi:10.1016/j.ijcard.2022.11.030.
11. Amdani S, Conway J, George K, et al. Evaluation and management of chronic heart failure in children and adolescents with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(12):e646-e668. doi:10.1161/CIR.0000000000001052.
12. Satou GM, Lacro RV, Chung T, Gauvreau K, Jenkins KJ. Heart size on chest X-ray as a predictor of cardiac enlargement by echocardiography in children. *Pediatr Cardiol.* 2001;22(3):218-22.
13. Goldberg SJ, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Allen HD. Two-dimensional echocardiographic evaluation of dilated cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol.* 1983;52(10):1244-8.
14. Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(4):303-12.
15. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2140-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.092.
16. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27(7):861-6. doi:10.1093/eurheartj/ehi773.
17. Januzzi JL Jr, Camacho A, Harrington RA. NT-proBNP as a biomarker in pediatric heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1335-49. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.082.
18. Avitabile CM, Leonard MB, Brodsky JL, et al. Usefulness of insulin-like growth factor 1 as a marker of heart failure in children and young adults after the Fontan palliation procedure. *Am J Cardiol.* 2015;115(6):816-20. doi:10.1016/j.amjcard.2014.12.041.
19. Alshawabkeh L, Rajpal S, Landzberg MJ, et al. Relationship of red cell distribution width to adverse outcomes in adults with congenital heart disease (from the Boston Adult Congenital Heart Biobank). *Am J Cardiol.* 2018;122(9):1557-64. doi:10.1016/j.amjcard.2018.07.019.
20. Opatowsky AR, Valente AM, Alshawabkeh L, et al. Prospective cohort study of C-reactive protein as a predictor of clinical events in adults with congenital heart disease: results of the Boston Adult Congenital Heart Disease Biobank. *Eur Heart J.* 2018;39(32):3253-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy362.
21. Mitchell FM, Prasad SK, Greil GF, Drivas P, Vassiliou PS, Raphael CE. Cardiovascular magnetic resonance: diagnostic utility and specific considerations in the pediatric population. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):1-15.
22. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(22):2607-52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821b1f10.
23. Brown DW, Tweddell JS, Egghesady P. Surgical management of congenital heart defects. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(4):1164-1178. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.08.010.
24. Almond CS, Morales DL, Rossano JW. Mechanical support and transplantation in pediatric heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(6):1860-71. doi:10.1016/j.jtcvs.2022.06.010.
25. Hollander SA. Malnutrition in pediatric heart failure. American College of Cardiology. [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/02/04/06/39/malnutrition-in-pediatric-heart-failure>
26. Meltzer JS, Moitra VK. The nutritional and metabolic support of heart failure in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(2):140-6.
27. Barbiero SM, D'Azevedo Sica C, Schuh DS, Cesa CC, de Oliveira Petkowicz R, Pellanda LC. Overweight and obesity in children with congenital heart disease: combination of risks for the future? *BMC Pediatr.* 2014;14:271. doi: 10.1186/1471-2431-14-271.
28. Puri K, Price JF, Spinner JA, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcomes in pediatric heart failure. *J Pediatr.* 2020;216:58-66.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.060.
29. Puri K, Spinner JA, Powers JM, et al. Poor efficacy of oral iron replacement therapy in pediatric patients with heart

- failure. *Cardiol Young*. 2022;32(8):1302-9. doi:10.1017/S1047951121004066.
30. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.
31. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1535-52.
32. Price JF. Congestive heart failure in children. *Pediatr Rev*. 2019;40(2):60-70.
33. Allen HD, Flanagan KM, Thrush PT, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr*. 2013 Dec 12; Edition 1. doi:10.1371/currents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865.
34. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-55. doi: 10.1002/ehf.1369.
35. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMr1703100.
36. Amdani S, Marino BS, Rossano J, Lopez R, Schold JD, Tang WHW. Burden of pediatric heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(18):1917-28. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.336.
37. Hussey AD, Weintraub RG. Drug treatment of heart failure in children: focus on recent recommendations from the ISHLT guidelines for the management of pediatric heart failure. *Paediatr Drugs*. 2016;18(2):89-99.
38. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res*. 2006;53(5):399-406.
39. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PE. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1262-72.
40. Adorisio R, Calvieri C, Cantarutti N, et al. Heart rate reduction strategy using ivabradine in end-stage Duchenne cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2019;280:99-103. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.052.
41. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
42. Rossano JW, Shaddy RE. Novel pharmacological approaches in pediatric heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(2):185-95. doi:10.1016/j.healun.2021.10.005.
43. Shaddy R, Burch M, Kantor PF, et al. Sacubitril/valsartan in pediatric heart failure (PANORAMA-HF): a randomized, multicenter, double-blind trial. *Circulation*. 2024;150(22):Sep 25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066605.
44. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
45. Newland DM, Hong BJ, Albers EL, et al. Safety of dapagliflozin in children with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(Suppl):S280.
46. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of vericiguat in pediatric participants with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction (MK-1242-036) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05714085>.
47. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(1):97-108.
48. Termosesov S, Garipov R, Illich I. ICD therapy in paediatric practice. *Europace*. 2011;13(Suppl 2):i28-29.
49. Cecchin F, Frangini PA, Brown D, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years' experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):58-65.
50. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, et al. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart*. 2009;95(14):1165-71.
51. Clark JB, Pauliks LB, Myers JL, Undar A. Mechanical circulatory support for end-stage heart failure in repaired and palliated congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(2):102-9.
52. Martens S, Tie H, Kehl HG, et al. Heart transplantation surgery in children and young adults with congenital heart disease. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18:342. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02461-5>.

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. **Neven Čaće**, dr. med.
Klinika za pedijatriju
KBC Rijeka
Vjekoslava Dukića 7, 51000 Rijeka
e-mail: ncace1@gmail.com

S U M M A R Y

Approach to the treatment of chronic heart failure in children

Neven Čaće

Heart failure in children is an important cause of morbidity and mortality in children. In the pediatric population, diverse causes lead to the development of heart failure. The most common causes are congenital heart defects, cardiomyopathies (hereditary or acquired), infectious, metabolic, and genetic disorders. Due to this etiological heterogeneity, the approach to a child with heart failure must be individualized. If possible, it is necessary to treat the underlying disease. In the adult population, well-developed algorithms are used both in the diagnosis and the treatment of heart failure. Research into new drugs in adulthood is constant, while in childhood, primarily due to the heterogeneity of the population and the relatively small number of subjects, it is more challenging. Therefore, we must continue to carefully monitor research on the adult population and hope that further research in children will lead to the use of newer drugs.

Key words: HEART FAILURE; CHILD; THERAPEUTICS