

## Kaasasündinud südamerikete korral lastel esineva südamepuudulikkuse patofüsioloogia ja ravi uued aspektid

Aleksander Sizarov<sup>1</sup>, Silvia Virro<sup>2</sup> – TÜ Kliinikumi <sup>1</sup>lastekliinik, <sup>2</sup>kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia kliinik

Imikud, kaasasündinud südamerikked, südamepuudulikkus, neurohormonaalne aktivatsioon, beeta-blokaatorid

**Kaasasündinud südamerikete korral kujunevat südamepuudulikkust käsitleti 1990. aastate lõpuni kui hemodünaamilistest muutustest tingitud seisundit, kuid viimastel aastatel leidis kinnitust südamepuudulikkuse kujunemise neurohormonaalne teooria. Nimetatud teooria kohaselt on südamepuudulikkuse sümptomite kujunemisel oluline roll eelkõige sümpaatilise närvisüsteemi püsival aktivatsioonil. Sellest lähtuvalt on patogeneetilise ravina südamepuudulikkuse käsitluses võetud kasutusele beeta-blokaatorid, mis kaasasündinud südameriketega lastel on andnud hea tulemuse nii südamepuudulikkuse sümptomite vähendamise kui ka müokardi remodelleerumise takistamise osas.**

Südamepuudulikkust defineeriti pikka aega hemodünaamilistest muutustest lähtudes. Selle traditsioonilise määratluse järgi on südamepuudulikkus patofüsioloogiline seisund, kus süda ei suuda pumbata süsteemsesse vereringesse piisavalt verd, et tagada kudede metabolismi jaoks vajaliku hapniku transport, või on võimeline seda tegema vaid tõusnud täitumisrõhu korral (1). Selline olukord, kus perifeersed elundid ei saa verega piisavalt hapnikku, on võimalik erinevatel põhjustel: vatsakeste rõhu- ja/või mahuülekoormus, müokardi puudulik kontraktiilne funktsioon, liiga vähene vatsakeste täitumine diastolis, veresoonte liigne laienemine ja/või veresoonte seinte suurenenud läbilaskvus. Seega võib eristada järgmisi erinevaid mõisteid: müokardiaalne, südame-, vaskulaarne ning tsirkulatoorne puudulikkus. Südamepuudulikkuse sümptomid hemodünaamilise mudeli järgi tekivad südame vähenenud väljutusfraktsiooni tõttu (2). Viimaste aastakümnete käsitlusandmed pooldavad aga teist südamepuudulikkuse patogeneesi teooriat.

Imikutel ja vanematel lastel võivad mõne südamehaiguse korral esineda sümptomid (tahhüpnöe, tahhükardia, hepatomegalia, kaaluübe puudus, toitmisraskused jt), mis meenutavad mõnevõrra täiskasvanutel esinevat müokardiaalset puudulikkust. Need sümptomid ühendatakse tavaliselt südame-

puudulikkuse sündroomi alla. Lastel on südamepuudulikkuse väljakujunemise põhjusi palju ja need on väga erinevad (nt. kaasasündinud südamerikked, perinataalne hüpoksia, kardiomüopaatiad, toksilised ravimid jt). Sagedasim põhjus on kaasasündinud südamerikked, mis erinevat laadi intrakardiaalset hemodünaamikahäiret põhjustades viivad südamepuudulikkuse sümptomite tekkeni juba esimestel elukuudel (3). Südamerikke korral (enamasti on selleks suur vasakult paremale šunt) tekib olukord, kus südame väärengu tõttu satub süsteemsesse vereringesse normist oluliselt vähem verd, s.t südame süsteemne minutimaht on vähenenud. See on sarnane olukorraga, mis tekib müokardiaalse puudulikkuse korral. Oluline erinevus on, et isegi raske südamepuudulikkuse korral on kaasasündinud südamerikkega lastel müokardi kontraktiilne funktsioon normis või teatud juhtudel isegi hüperkineetiline (4).

Erinevad põhjused (müokardihajustus, südame vääreng normaalse müokardifunktsiooniga jt) kutsuvad esile sarnaste sümptomite tekke ning seda ka erinevates vanuserühmades. Seega on võimalik püstitada hüpotees, et erineva etioloogia korral ja erinevates vanuserühmades tekkivad sarnased sümptomid on ka sarnase genesiga. Siiani seletati kaasasündinud südamerikke korral esineva südame-

puudulikkuse teket hemodünaamika muutustega (kopsude hüpervoleemia, pulmonaalhüpertensioon, süsteemne hüpervoleemia). Paaril viimasel aastakümnel leitud andmed toetavad aga südamepuudulikkuse sümptomite tekke põhjusena mitte hemodünaamilist, vaid neurohormonaalset teooriat.

### **Südamepuudulikkuse patogeneesi neurohormonaalne teooria**

Südamepuudulikkuse neurohormonaalset teooriat tunnustati täiskasvanute kardioloogias taas 1990ndate alguses (5). Selleks kulus aga 40–50 aastat, et kardioloogid hakkasid üle maailma pärast mitut paradigmat vahetust uskuma südamepuudulikkuse sümptomite kujunemise ja haiguse progresseerumise põhjusena neurohormonaalset aktivatsiooni, mitte hemodünaamikahäiret (2). Neurohormonaalse teooria järgi tekib südamepuudulikkus siis, kui esmast hemodünaamikahäiret (s.o vähenenud süsteemne südame minutimaht) põhjustanud sündmuse (müokardikahjustus, südame eel- või järelkoormuse muutused) järel aktiveerunud endogeensed kompensatoorsed mehhanismid jäävad käiku (2). Kui süda ei ole võimeline tagama vajalikku minutimahtu ning süsteemne arteriaalne vererõhk langeb, tekib organismi jaoks “vähese verevoluumeni” olukord, mida ta püüab lahendada süsteemse vasokonstriksiooni ja vedeliku retensiooni abil neerudes (1, 6). Tagamaks normaalse arteriaalse vererõhu säilimist tõuseb sümpaatilise närvisüsteemi (SNSi) ja reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAsi) aktiivsus. Südamepuudulikkus kujuneb siis, kui endogeensed neurohormonaalsed mehhanismid ei suuda kompenseerida esmase sündmuse põhjustatud vähenenud süsteemset minutimahtu (3), kui vaatamata mainitud süsteemide tõusnud aktiivsusele ei suudeta hoida arteriaalset vererõhku normis (6).

Traditsioonilise definitsiooni järgi on südamepuudulikkus seisund, kus süda ei ole võimeline tagama piisavat hapnikutransporti organismi metaboolseid vajadusi arvestades. Inimese organismis ei ole ühtegi retseptorit ega ainet, mis eristaks piisavat

hapnikutransporti ebapiisavast, kuid on olemas arteriaalsed baroretseptorid, mis reageerivad vererõhu muutustele (6). Loomkatsetes selgus, et arteriaalse vererõhu langemisel ainult veidi alla normaalse keskmise tekib tugev reniini sekretsiooni tõus (7).

Südamepuudulikkuse varases faasis aktiveerub vaid SNS vastusena arteriaalse vererõhu langusele. Samal ajal suureneb ka atriaalse natriureetilise peptiidi (ANP) sekretsioon, mis toimib kui endogeenne vasodilataator ja diureetikum, olles sellega noradrenaliini ja angiotensiini antagonist (8). Südamepuudulikkuse väljakujunemise varajases staadiumis on tõusnud vaid südame stimulatsioon SNSi poolt, neerude adrenergiline stimulatsioon on pärsitud ANP toimel. Südamepuudulikkuse progresseerumisel tekib neerude resistentsus ANP suhtes: see kujuneb ilmselt vastavate retseptorite struktuuri ja signaali ülekande muutuste kaudu neerudes. ANP antagonismi kadumise järel suureneb takistamatult neurohormoonide vabanemine verre, kutsudes esile olukorra, kus erinevad neurohormonaalsed süsteemid aktiveerivad üksteist (8). On leitud, et neerude adrenergiline stimulatsioon põhjustab reniini sekretsiooni suurenemist, angiotensiin tõstab SNSi keskuse aktiivsust peaajus ja pidurdab baroretseptorite reaktsiooni vererõhu muutustele.

Südamepuudulikkuse terminaalstaadiumis, kus SNSi ja RAAsi tõusnud aktiivsus ei suuda normaliseerida arteriaalset vererõhku vaatamata tugevalt suurenenud süsteemsele vaskulaarsele resistentsusele, hakkab märgatavalt tõusma argiiniin-vasopressiini (AVP) sisaldus veres, millel on suurtes kontsentratsioonides vasokonstriktiivne toime (8).

SNSi aktivatsioon on evolutsiooni käigus tekkinud ellujäämise kaitsemehhanism seoses traumadega ja suure füüsilise koormusega. Südamepuudulikkuse ajal kasutab organism sama mehhanismi, et jääda ellu pärast sündmust, mis põhjustas hemodünaamikahäire (16). Esmasele hemodünaamika muutusele järgnenud neurohormonaalsed muutused mitte ainult ei suuda normaliseerida südame minutimahtu, vaid omavad

kahjustavat toimet nii vereringele (tekitades sekundaarseid hemodünaamika häireid) kui ka südamelihasele (põhjustades müokardi remodelleerumise). See avaldub südamepuudulikkusele omaste sümptomitena ja haiguse progresseerumisena (2).

Südamepuudulikkuse patogeneesis osaleb mitu neurohormonaalset süsteemi, kusjuures tsentraalne roll on SNSil (8). SNSi tugeva aktivatsiooni korral on raske südamepuudulikkusega haigel noradrenaliini tase veres märgatavalt tõusnud ja see on otseselt toksiline kardiomiotsüütidele (9). Kauakestva raske südamepuudulikkuse korral toimuvad muutused ka müokardirakkude adrenergilise signaali ülekandmise protsessis, mis arvatakse olevat kaitsemehhanism püsiva kahjuliku SNSi aktivatsiooni eest. Südamepuudulikkusega patsientidel on leitud beeta-adrenergiliste retseptorite tiheduse vähenemist müokardis (eeskätt beeta<sub>1</sub>-retseptorite osas) ja post-retseptorse signaali ülekandmise mehhanismi häired (tõuseb Gi-proteiini aktiivsus, langeb adenüül-tsüklaasi aktiivsus j) (9, 10).

### **Kaasündinud südamerikete korral esineva südamepuudulikkuse patogeneesi uued aspektid**

Erineva etioloogiaga südamepuudulikkuse korral tekib sarnane sümptomaatika, millel on üks alus – südame poolt süsteemsesse vereringesse väljutatava verehulga ja süsteemse arteriaalse vererõhu langus, mis kutsub esile neurohormonaalse aktivatsiooni. Erinevate kaasündinud südamerikete korral (vasakult paremale šundiga rikked, vasaku vatsakese kriitilise obstruktsiooniga rikked j) tekivad erinevat laadi hemodünaamikahäired, mis põhjustavad südame eel- ja järelkoormuse muutusi. Mainitud muutuste ühine tagajärg on südame süsteemse minutimahu vähenemine. Seega oleks loogiline oodata ka kaasündinud südamerikete korral esineva südamepuudulikkuse patogeneesis neurohormonaalse aktivatsiooni osalemist ja ülalmainitud neurohormoonide sisalduse suurenemist veres nendel haigetel.

Esimese kindla tõestuse SNSi aktivatsiooni olemasolule südameriketega lastel tekkiva südame-

puudulikkuse korral publitseerisid Ross ja kolleegid 1987. aastal (11). Nad näitasid esimesena tugevat positiivset korrelatsiooni südamepuudulikkuse raskusastme ja veres sisalduva noradrenaliini taseme vahel. Hiljem sedastasid nad noradrenaliinisalduse vähenemist südamepuudulikkuse taandumisel operatiivse või medikamentoosse ravi järel (12). Tugeva SNSi aktivatsiooni korral väheneb oluliselt südame löögisageduse muutlikkus, mis ilmnes ka südameriketega ja südamepuudulikkusega lastel (13). Samuti leiti lastel beeta-adrenergiliste mehhanismide muutuste seos südamepuudulikkuse ja SNSi aktivatsiooniga: südamepuudulikkusega imikutel oli oluliselt vähenenud beeta-retseptorite tihedus müokardis (14, 15) ning oli häiritud adrenergiline post-retseptorne mehhanism (15, 16). Kõik need muutused olid tugevas negatiivses korrelatsioonis noradrenaliini tasemega laste veres ja positiivses korrelatsioonis südamepuudulikkuse raskusastmega sarnaselt täiskasvanutel leitud andmetega.

Kaasündinud südameriketega ja südamepuudulikkusega lastel varasemalt leitud tõusnud reniini aktiivsus (17), aldosterooni (18) ja ANP sisaldus (19) ning AVP kontsentratsioon veres (20) on viited sellele, et ka lastel esinevad vaatamata südamepuudulikkuse kujunemise täiskasvanutest erinevale etioloogiale neurohormonaalsed muutused organismis. Kahjuks käsitleti nende uuringute käigus neurohormonaalse teooria vaid üht või teist lüli, puudus andmete süntees ning seos südamepuudulikkuse patogeneesiga.

1990ndate lõpus ja uue sajandi alguses teostas Buchhorn kolleegidega uuringud, mis näitasid, kui olulist rolli mängib neurohormonaalne aktivatsioon südameriketega laste südamepuudulikkuse kujunemises ja medikamentoosse ravi valikus. Nad näitasid, et neurohormonaalse aktivatsiooni tugevus sõltub südamepuudulikkuse raskusastmest ja arteriaalsest vererõhust: mida raskem on südamepuudulikkus, seda madalam on keskmine vererõhk ja suurem neurohormoonide tase veres (13, 21). Ühes uuringus oli raske südamepuudulikkus ja tugev neurohormonaalne aktivatsioon just neil imikutel, kel lisaks südame väärarengust

tingitud madalale süsteemsele minutimahule esines ka oluline süsteemse vaskulaarse resistentsuse ja arteriaalse vererõhu langus (21). Teises uuringus leiti, et raske südamepuudulikkusega imikutel esineb tuumorinekroositeguri retseptorite ja lämmastikmonooksiidi (NO) sisalduse suurenemine veres (22). Seda on sarnaselt täiskasvanutega interpreteeritud kui südamepuudulikkuse korral esinevat immunoaktivatsiooni. NO on tugev vasodilataator ning võimalik, et selle aine suurenend süntees pulmonaalvereringes mängib rolli arteriaalse vererõhu ebapiisavas regulatsioonis (kui süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähenemise põhjus) raske südamepuudulikkusega imikutel.

### **Südamepuudulikkuse ravi uued aspektid kaasasündinud südamerikete korral**

Täiskasvanute kardioloogias südamepuudulikkuse medikamentoosne ravi muutus koos haiguse patogeneesist arusaamise muutumisega (2, 5). 1980ndate lõpus ja 1990ndate algul võeti seoses neurohormonaalse teooria tunnistamisega südamepuudulikkuse ravis kasutusele nn neurohormonaalsed modulaatorid, eeskätt ACE inhibiitorid ja beeta-blokaatorid. Beeta-blokaatorite taaskasutusele võtmine nõudis põhjalikku eksperimentaalset ja kliinilist tõendust sellele, et beeta-adrenergiline blokaad südamepuudulikkuse korral on ohutu ja efektiivne. Laste südamepuudulikkuse ravi on olnud läbi aegade täiskasvanute ravi kopeerimine nagu ka laste südamepuudulikkuse sündroomi patofüsioloogiliste mehhanismide trakteerimine (23). Kaasasündinud südamerikete korral esineva südamepuudulikkuse traditsiooniline ravi seisneb diureetikumide ja digoksiini manustamises, vedeliku piiramises. Selline ravi võtab arvesse ainult südamepuudulikkuse patogeneesi hemodünaamilist mudelit ja on raskete südamerikete korral tihti efektiivne.

Kui südamepuudulikkuse väljakujunemine on tingitud eeskätt komplekssetest hemodünaamiliste ja neurohormonaalsete tegurite koostoimest, siis selle sündroomi ravi ei peaks olema suunatud

kõigepealt mitte sümptomite parandamisele, vaid primaarsetele patofüsioloogilistele mehhanismidele. Südamerikete korral esineva südamepuudulikkuse etioloogiline ravi on kirurgiline, kuid sageli kujuneb südamepuudulikkus lapse sellises vanuses, mil operatsioon on seotud suure riskiga. Seega on preoperatiivses perioodis vajalik südamepuudulikkuse medikamentoosne ravi, et operatsiooni risk lapse kasvades väheneks.

Et südamepuudulikkuse korral sümptomite tekkes ja haiguse progresseerumises mängib tsentraalset rolli SNSi aktivatsioon, siis on südamepuudulikkuse ravimise seisukohast loogiline pärssida just selle süsteemi aktivatsiooni. Täiskasvanutel näitas beeta-blokaatorite kasutamine raske südamepuudulikkuse ravis positiivset tulemust vaatamata selliste ainete võimalikule negatiivsele inotroopsele toimele (2, 10). Selline positiivne toime on seletatav sellega, et beeta-adrenergilise süsteemi blokeerimine katkestab neurohormonaalse aktivatsiooni ahela, peatab haiguse progresseerumise ja taastab müokardi funktsiooni (10). Kuna südameriketega ja südamepuudulikkusega lastel on leitud samasugust neurohormonaalset aktivatsiooni (k.a SNSi toonuse tõusu), oleks samuti loogiline arvata, et ka sellises olukorras on beeta-blokeeriv toime kasulik ja positiivse tulemusega.

Võttes arvesse beeta-blokaatoriga saadud häid tulemusi südamepuudulikkuse ravis täiskasvanutel, kasutasid Buchhorn ja kolleegid keeruliste kaasasündinud südameriketega ja raske südamepuudulikkuse korral imikutel propranolooli (mitte-selektiivne beeta-blokaator) ning saavutasid positiivse resultaadi nii sümptomite ja neurohormonaalse aktivatsiooni vähenemise (24) kui ka müokardi remodelleerumise takistamise osas (25). Nii ei arenenud 3 kuu jooksul propranolooli saanud lastel müokardi hüpertroofiat, vasaku vatsakese diastoolne funktsioon paranes, lapsed võtsid hästi kaalus juurde, taandus tahhüpnöe ja tahhükardia, oli võimalik lõpetada furosemiidravi. Propranoloolravi ei olnud seotud

kompliktatsioonidega (bradükardia, hüpotensiooni, bronhoobstruktsiooni teke) ja imikud talusid ravi hästi vaatamata keerulistele südameriketele. Uuringute lisaanalüüsis leidsid autorid propranolooli saanud imikute rühmas oluliselt väiksema postoperatiivsete komplikatsioonide arvu (14).

Buchhorni ja kolleegide avaldatud andmed on tõestus sellele, et kaasasündinud südamerikete korral esineva südamepuudulikkuse patogeneesis mängib olulist rolli just neurohormonaalne aktivatsioon, eeskätt SNSi aktiivsuse tõus, mitte niivõrd patoloogiline hemodünaamika. Südamepuudulikkuse sümptomeid on võimalik vähendada, pörsides sellist aktivatsiooni beeta-blokaatorraviga. Buchhorni ja kolleegide publitseeritud andmed propranolooli kasutamisest südamerikete ja südamepuudulikkusega laste ravis on esimesed maailmas ning kindlasti vajavad kinnitust mitmekesistel uuringutes.

## Kokkuvõte

Südamepuudulikkuse patofüsioloogias ja ravis on tänapäeval tähtsal kohal organismi neurohormonaalsete mehhanismide ja nende kahjulike toimete tunnistamine. Uuringutele toetudes võib tõdeda, et neurohormonaalne teooria kehtib võrdsest südamepuudulikkuse erinevate etioloogiate ja haigete erinevate vanuserühmade puhul. Mitmed kliinilised uuringud suure patsientide arvuga täiskasvanute rühmades on näidanud, et patogeneesimehhanisme arvestav südamepuudulikkuse ravi beeta-blokaatoritega annab hea efekti, vähendades südamepuudulikkuse sümptomeid või kõrvaldades need ja pikendades patsientide elu. Beeta-blokaatorite kasutamise kogemus südamepuudulikkuse ravis lastekardioloogilises praktikas on väike, kuid esmased kliinilised uuringud kaasasündinud südameriketega lastel näitasid häid tulemusi ja on paljulubavad.

## Kirjandus

1. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, ed. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. pp 394–418.
2. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993;71:3C–11C.
3. Balaguru D, Artman M, Auslender M. Management of heart failure in children. *Curr Probl Pediatr* 2000;30:5–30.
4. Ross RD. Medical management of chronic heart failure in children. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:37–44.
5. Packer M. Role of sympathetic nervous system in chronic heart failure: a historical and philosophical perspective. *Circulation* 1990;82(Suppl. I):1–6.
6. Harris P. Congestive heart failure: central role of the arterial blood pressure. *Br Heart J* 1987;58:190–203.
7. Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Physiology of the renal baroreceptor mechanism of renin release and its role in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:68E–71E.
8. Middlekauf HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:265–75.
9. Bristow MR, Hershberg RE, Port JD, et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990;82(Suppl. I):12–25.
10. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80 (Suppl.):26L–40L.
11. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, et al. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987;59:911–4.
12. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, et al. Return of plasma norepinephrine to normal after resolution of congestive heart failure in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1987;60:1411–3.
13. Buchhorn R, Hammersen A, Bartmus D, et al. The pathogenesis of heart failure in infants with congenital heart disease. *Cardiol Young* 2001;11:498–504.
14. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Ruschewski W, et al. Beta-receptor downregulation in congenital heart disease: a risk factor for complications after surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2002;3:610–3.
15. Kozlik-Feldmann R, Kramer HH, Wicht H, et al. Distribution of myocardial beta-adrenoreceptor subtypes and coupling to the adenylyl-cyclase in children with congenital heart disease and implications for treatment. *J Clin Pharmacol* 1993;33:588–95.
16. Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, et al. A post-receptor defect of adenylyl-cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease. *Eur J Pharmacol* 1997;330:79–86.

17. Scammel AM, Diver MJ. Plasma renin activity in children with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1987;62:136–8.
18. Baylen BG, Johnson G, Tsang R, et al. The occurrence of hyperaldosteronism in infants with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1980;45:305–10.
19. Kikuchi K, Nishioka K, Ueda T, et al. Relationship between plasma atrial natriuretic polypeptide concentration and hemodynamic measurements in children with congenital heart diseases. *J Pediatr* 1987;111:335–42.
20. Stewart JM, Zeballos GA, Woolf PK, et al. Variable arginine-vasopressin levels in neonatal congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:645–50.
21. Buchhorn R, Ross RD, Bartmus D, et al. Activity of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous system and their relation to hemodynamic and clinical abnormalities in infants with left-to-right shunts. *Int J Cardiol* 2001;78:225–30.
22. Buchhorn R, Wessel A, Hulpke-Wette M, et al. Endogenous NO and soluble TNF receptor levels are enhanced in infants with congenital heart disease. *Crit Care Med* 2001;29:2208–10.
23. Shaddy RE. Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med* 2001;29 (Suppl.): S237–S240.
24. 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. *Int J Cardiol* 2001;79:167–73.
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;13:36–43.
26. Buchhorn, R. Herzinsuffizienztherapie im Kindesalter. *Evidenz-basierte Pädiatrie, Ergänzungslieferung 3+4*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002.

## Summary

### New aspects of the pathophysiology and treatment of the heart failure due to congenital heart disease in children

Until the end of the 1990s heart failure due to congenital heart disease was treated as a hemodynamic disorder with very little attention to activation of the endogenous neurohormonal systems. In recent years the results of clinical studies with infants and children with congenital heart disease have strongly confirmed the neurohormonal theory of the pathogenesis of development of heart failure. According to this theory the main role in development of heart failure symptoms is played mainly by consistent activation of the sympathetic nervous system but not by hemodynamic abnormalities (e.g. low systemic cardiac output, pulmonary overcirculation). The etiologic treatment of heart failure in congenital heart disease is surgical, however, often heart failure develops in infants in an age, when operative risks are too high. Hence these patients require such medical approach

to symptoms which could reduce surgical risks due to young age and low body weight. Considering these circumstances and as well as the benefits of beta-blocker therapy in adult patients with heart failure, beta-blockers were introduced in the pathogenetic treatment of severe heart failure in infants with congenital heart disease. This approach has proved effective and has yielded good results in alleviating heart failure symptoms and in interrupting the process of myocardial remodelling. The present article reviews the general principles of the neurohormonal theory of heart failure and new data from clinical studies of pediatric heart failure, particularly advances in understanding the pathogenetic mechanisms and treatment of this disorder.

alexasha17@hotmail.com