فعالية الكارفيديلول وسلامته
في الاعتلال التوسعي للعضلة القلبية عند الأطفال

سمير سرور*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يتظاهر اعتلال العضلة القلبية التوسعي عند الأطفال بتوسع في جوف البطين الأيسر مع نقص في الوظيفة الانقباضية، ويُعّرف من الناحية الهيموديناميكية بانخفاض الجزء المقذوف للبطين الأيسر LVEF دون 50%. هَدَفَ هذا البحث إلى إلقاء الضوء على دور الكارفيديلول عند الأطفال المصابين باعتلال العضلة القلبية التوسعي المعند على العلاج التقليدي.

مواد البحث وطرائقه: أُجْرِيَتِ الدراسة بشكل مستقبلي على 15 طفلاً خلال3 سنوات، راوحت أعمارهم بين 5 أشهر و9 سنوات، وكان العمر الوسطي (34.7 ±5) شهراً، (10 ذكور- إناث)، تلقّى الأطفال كلّهم العلاج التقليدي (الديجوكسين، المدرات، مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين) مدة تزيد على ثلاثة أشهر. أعطي الكارفيديلول بجرعة أولية 0.05 ملغ/كغ /يوم مقسمة على جرعتين، قمنا بزيادة الجرعة بشكل أسبوعي بمقدار0.05 ملغ/كغ على مدى ستة أشهر للوصول إلى جرعة عظمى 1.2 ملغ/كغ/يوم. جرت المتابعة من خلال دراسة الأعراض والعلامات السريرية معتمدين بذلك على التصنيف الوظيفي للجمعية الأمريكية لأمراض القلب (ROSS-NYHAc المعدلة)، ودراسة الوظيفة القلبية (الجزء المقذوف EF، التقاصر الجزئيFS، VCFc) من خلال تخطيط صدى القلب Echocardiogram و ذلك قبل مدة العلاج بالكارفيديلول وخلالها.

النتائج: لوحظ تحسن في درجات قصور القلب بحسب نقاط ROSS-NYHAc المعدلة في (80)% من الحالات (12طفلاً)، وجدنا تحسناً في الجزء المقذوف LVEF من 8±26.8% إلى18±41.7%، كما تحسّن التقاصر الجزئي للبطين الأيسر LVFS من 3±14.8% إلى9±21%، أمَّا VCFc فقد تحسّن من 0.05±0.52 circ/s إلى 0.14±0.76 circ/s .

الاستنتاج: على ضوء النتائج السابقة يمكن القول: إنَّ الكارفيديلول يخفف من الأعراض السريرية لقصور القلب، ويحسن من الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، وهو جيد التحمل عند الأطفال من دون تأثيرات جانبية مهمة.

كلمات مفتاحية: اعتلال العضلة القلبية التوسعي، حاصرات بيتا، كارفيديلول، الأطفال.

* أستاذ مساعد - قسم الأطفال – كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

Efficacy and Safety of Carvedilol in Children with Dilated Cardiomyopathy

Samir Srour *

Abstract

Background & Objective: Dilated Cardiomyopathy is characterized by dilated and contractile dysfunction of left ventricle, is defined in terms of Hemodinamically by a decrease in left ventricle ejection fraction less than 50%.To evaluated the clinical effect of Carvedilol among pediatric patients with dilated cardiomyopathy (DCM) who did not responded to standard therapy.

Methods & Materials: we performed a prospective study over 3 years in 15 Children (10 male , 5 female) – the mean age was (34.7±5) months (range: 5 months- 9 years), all had been treated with conventional medications (digoxin, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors) for more than 3 months before starting Carvedilol. All patients received an initial dose of 0.05 mg/kg/day in two divided doses. Cardevilol dose was increased weekly to achieve 1.2 mg/kg/day in 6 months. Left ventricular function on echocardiography (EF,FS,VCFc) was obtained before and during Carvedilol therapy, in addition to modified ROSS score and modified New York Heart Association functional class in children, at follow up of six months

Results: The modified ROSS score improved in (12) patients (80)%. Left ventricular EF, Left ventricular FS and VCFc improved from 26.8±8% to 41.7±18% and from 14.8±3% to 21±9% and from 0.52±0.05 circ/s to 0.76±0.14 circ/s respectively.

Conclusion: the results of present study indicate that Carvedilol improves ventricular function and symptoms in children with DCM, it is well tolerated with minimal adverse effects.

Keywords: dilated cardiomyopathy, beta blockers, Carvedilol, children.

* Ass. Prof. pediatric cardiology ,Children's hospital ,Damascus University

مقدمة:

غدت حاصرات مستقبلات بيتا Beta blockers بدءاً من عام 1995 [بعد الموافقة عليها من قبل الـ Food (FDA) and Drug Administration في علاج قصور القلب المزمن عند الكهول] أحد أعمدة المعالجة في قصور القلب إلى جانب العلاج التقليدي[1]، إذْ تقاوم التأثير المفرط والمؤذي والمديد لتنشيط الجملة الودية في قصور القلب. تكون الكاتيكولامينات الجوالة Circulating catecholamines مفيدة على المدى القصير من خلال زيادة سرعة القلب والضغط الشرياني، ومن ثَمَّ زيادة النتاج القلبي، ولكن على المدى الطويل يؤدي التحريض الودي المزمن Chronic adrenergic over stimulation إلى تفاقم قصور القلب من خلال زيادة استهلاك أوكسجين العضلة القلبية وزيادة النخر الخلوي ومن ثَمَّ التليف Fibrosis الذي يؤهب إلى اللانظميات البطينية والموت المفاجئ. يعدُّ الكارفيديلول وهو حاصر لمستقبلات بيتا و ألفا Beta and alpha adrenergic blocking properties أكثر الأدوية استعمالاً لما له من دور إضافي كموسع وعائي شرياني ومضاد للأكسدة ومضاد للأندوتيلين endothelin. فهو بإعادة هيكلية البطين الأيسر (الضخامة والتوسع) والحد من نقص الأكسجة وتخفيض الحمل البعدي، يمنع النخر الخلوي مؤدياً إلى تحسّن مشعرات Indices قلوصية العضلة القلبية. كما أن الكارفيديلول من خلال إنقاص QT Dispersion يؤدي دوراً مهماً في الوقاية من الموت المفاجئ[2].

الهدف:

دراسة تأثير الكارفيديلول في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر عند الأطفال المصابين بالاعتلال التوسعي للعضلة القلبية غير المستجيبين للعلاج التقليدي.

المرضى والطرائق:

أُجْرِيَت هذه الدراسة بشكل مستقبلي Prospective على 15طفلاً (10 ذكور و5 إناث)، مشخص لهم اعتلال عضلة قلبية توسعي Dilated Cardiomyopathy مستقر من الناحية السريرية Clinical stable مقبولين في مستشفى الأطفال بين تموز 2008 وتموز 2011. راوحت الأعمار بين (5شهور- 9 سنوات)، وسطياً (34.7 ± 5) شهراً. تلقّى الأطفال كلّهم العلاج التقليدي (الديجوكسين، المدرات، مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين) مدة تزيد على ثلاثة أشهر. أمَّا معايير الدخول في الدراسة Inclusion criteria فكانت:

1- قصور القلب درجة II-III بحسب تصنيف Modified New York Heart Association Classification for Children functional classes. (ROSS-NYHAc) (الجدول رقم 1).

2- الجزء المقذوف للبطين الأيسر LVEF بين 20% - 40%.

3- عدم الاستجابة السريرية clinical أو الهيموديناميكية للعلاج التقليدي.

الجدول رقم (1)

Modified Ross Heart Failure Classification for Children

Class I	Asymptomatic
Class II	Mild tachypnea or diaphoresis with feeding in infants
	Dyspnea on exertion in older children
Class III	Marked tachypnea or diaphoresis with feeding in infants
	Marked dyspnea on exertion
	Prolonged feeding times with growth failure
Class IV	Symptoms such as tachypnea, retractions, grunting, or diaphoresis at rest

NYHAC: Modified New York Heart Association Classification for Children functional classes.

أعطي الكارفيديلول عن طريق الفم بجرعة أولية 0.05 ملغ/ كغ / يوم مقسمة على جرعتين، زِيدَتِ الجرعة بمقدار0.05 ملغ/ كغ أسبوعياً مدة 24 أسبوعاً (الجرعة العظمى 1.2 ملغ/ كغ / يوم). استعملت أقراص الكارفيديلول Tablets عيار 3.125 بعد حلها بـــ 30 مل من الماء، إذْ يمكن حفظها مدة 12أسبوعاً، قمنا بدراسة المشعرات السريرية لقصور القلب والمشعرات الهيموديناميكية لوظيفة البطين الأيسر قبل إعطاء الكارفيديلول، وبشكل شهري بعد ذلك.

المشعرات السريرية لقصور القلب:

نتائج نقـــاط تـــصنيف روس المعدلـــة **Modified Ross score** الجدول رقم (2)

الجدول رقم (2)

Clinical Score Modified from Ross and Reithmann et al.

History	Score (points) 0	1	2
Diaphoresis	Head only	Head and body during exercise	Head and body at rest
Tachypnea	Rare	Several times	Frequent
Physical examination			
Breathing	Normal	Retractions	Dyspnea
Respiratory rate (respiration/min)			
0-1 year	<50	50-60	>60
1-6 years	<35	35-45	>45
7-10 years	<25	25-35	>35
11-14 years	<18	18-28	>28
Heart rate (beats/min)			
0-1 year	<160	160-170	>170
1-6 years	<105	105-115	>115
7-10 years	<90	90-100	>100
11-14 years	<80	80-90	>90
Hepatomegaly (liver edge from right costal margin)	<2 cm	2-3 cm	>3 cm

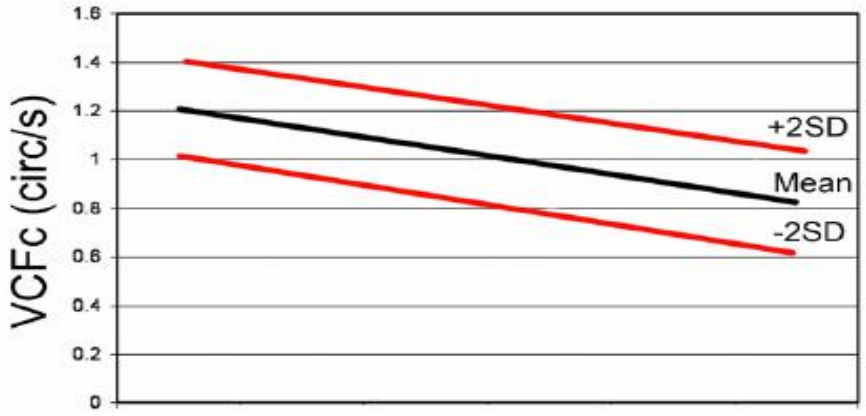
المشعرات الهيموديناميكية للبطين الأيسر: LVEF, LVFS, VCFc.

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (الجزء المقذوف للبطين الأيسر).

LVFS: Left Ventricular Fractional Shortening(التقاصر الجزئي للبطين الأيسر).

VCFc: Velocity Of Circumferential Fiber Shortening Corrected For HR (circ/s).(سرعة التقاصر المحيطي الليفي العضلي المصححة)

ويبدي المخطط رقم (1) أرقام VCFc الطبيعية مع الانحراف المعياري [3].



المخطط رقم(1)

(VCFc: وهو عبارة عن مشعر لتقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر دون الاعتماد على الحمل البعدي، وهو مفيد في الحالات التي تصاب فيها القلوصية القلبية بالذات، كما في الاعتلال التوسعي) [VCFc = (LVFS % /(LVET XRR; (LVET: Left Ventricle Ejection Time (s)]

- رُوقِبَتْ سرعة القلب HR، والضغط الشرياني BP، ومخطط كهربائية القلب EKG، والتأثيرات الجانبية المحتملة، كما خُفِّضَتْ جرعة الديجوكسين بمقدار 25%.

أجريت المقارنة الإحصائية باستخدام الاختبارات الإحصائية الملائمة، واعتُمد المغزى الإحصائي المتعارف عليه عادة ($p<0.05$).

النتائج:

المشعرات السريرية: لوحظ تحسن المعايير السريرية بشكل واضح بعد ستة أشهر من العلاج، فقد تحسنت نقاط ROSS من 5.6 إلى 1.8 ، كما في الجدول رقم (3).

الجدول رقم (3): **المعايير السريرية للمرضى.**

الكارفيديلول	نتائج المعايير السريرية لـ (ROSS) بالنقاط	P
قبل إعطاء الكارفيديلول	5.6	
بعد إعطاء الكارفيديلول	1.8	<0.05

مشعرات الوظيفة القلبية: لوحظت زيادة في الجزء المقذوف LVEF من 26.8±8% إلى 41.7±18 % (P <0.001)، وراوح من (20% - 40%) إلى (14% - 61%)، كما تحسّن التقاصر الجزئي للبطين الأيسر LVFS من 14.8±3% إلى 21±9% (P <0.001)، وراوح من (10% - 20%) إلى (08% - 32%)، أمَّا VCFc وهو المشعر الأكثر أهمية في الاعتلال التوسعي فقد تحسن من 0.52±0.05 circ/s إلى 0.76±0.14 (P <0.001)، وراوح من (0.28 - 0.80) إلى (0.18 - 1.2) circ/s.

ويبدي الجدولان رقم (4) و رقم (5) معايير الوظيفة القلبية (بتخطيط صدى القلب Echocardiographic) قبل ستة أشهر من إعطاء الكارفيديلول وبعده.

الجدول رقم (4): **معايير الوظيفة القلبية للمرض.**

المشعرات القلبية	قبل الكارفيديلول	بعد الكارفيديلول	P
LVEF(%)	26.8±8	41.7±18	<0.001
LVFS(%)	14.8±3	21±9	<0.001
VCFc (circ/s)	0.52±0.05	0.76±0.14	<0.001

الجدول رقم (5): المعايير الوظيفية القلبية للمرضى .

عدد المرضى	العمر (أشهر)	الجنس	قبل الكارفيديلول			بعد الكارفيديلول			التأثيرات الجانبية
			LVEF (%)	LVFS (%)	VCFc Circ/s	LVEF (%)	LVFS (%)	VCFc Circ/s	
1	5	ذكر	25	12	0.40	40	19	0.50	-
2	12	أنثى	20	10	0.30	39	19	0.50	-
3	6	أنثى	40	20	0.80	50	24	1.10	-
4	22	ذكر	38	17	0.55	48	21	0.93	-
5	60	ذكر	38	20	0.59	44	28	0.95	-
6	24	أنثى	33	18	0.76	43	22	0.90	-
7	15	ذكر	24	12	0.47	38	19	0.50	-
8	5	ذكر	20	10	0.28	37	19	0.47	-
9	6	ذكر	34	17	0.55	44	22	0.64	-
10	82	أنثى	31	16	0.55	42	21	0.62	-
11	40	أنثى	20	10	0.30	30	15	0.50	-
12	36	ذكر	30	15	0.55	40	19	0.80	-
13	18	ذكر	35	18	0.59	50	25	0.90	*إيقاف
14	126	ذكر	22	12	0.33	14	8	0.18	-

*أُوقِفَ الكارفيديلول في الأسبوع الخامس من العلاج عند طفل بعمر 9 سنوات بعد تفاقم علامات قصور القلب.

المناقشة:

يعدُّ اعتلال العضلة القلبية التوسعي الاستطباب الأول لزرع القلب عند الأطفال، معظم حالاته مجهولة السبب، يتظاهر وظيفياً بتوسع في جوف البطين الأيسر مع نقص في الوظيفة الانقباضية [5,4]، ويُعرّف من الناحية الهيموديناميكية بانخفاض الجزء المقذوف LVEF دون 50%، أمَّا سريرياً فيتظاهر بعلامات وأعراض قام Ross et all بتصنيفها وظيفياً عند الأطفال دون خمس السنوات من العمر لأربع درجات معتمداً على القصة السريرية والفحص الفيزيائي، أمَّا بعد هذا العمر فيُعتمد التصنيف الوظيفي المعدل عند الأطفال NYHA c الذي يعتمد على درجة الجهد اللازم لظهور علامات القصور القلبي.[9,8,7,6].

الكارفيديلول Carvedilol وهو حاصر بيتا غير انتقائي (Nonselective **B−**) ينقص من التحريض الودي المزمن للعضلة القلبية ممّا يحسن من وظيفتها الانقباضية، كما أن له دوراً موسعاً وعائياً جهازياً من خلال تأثيره الحاصر لمستقبلات ألفا ***a1*** [2]. اِستُخْدِمَ الكارفيديلول أول مرة عند الأطفال عام 2001 من قبل Bruns et all [10] إذْ لاحظ تحسناً في التصنيف الوظيفي لدرجات قصور القلب ومشعرات قلوصية العضلة القلبية، كما أثبتت معظم الدراسات انخفاض نسبة الوفيات وحالات الاستشفاء عند مرضى الاعتلال التوسعي المعالج بالكارفيديلول[11,2]. وجدنا في دراستنا تحسناً واضحاً في نقاط Points روس المعدلة Ross Modified score إذْ انخفضت من 5.6 إلى 1.8 جدول رقم (3)، وهذا يتوافق مع دراسة Laer et all [12] بتحسنها من 5 إلى 3، ودراسة Erdogan et all [13] إذْ انخفضت من 5.3 إلى 1.1 جدول رقم (6).

الجدول رقم (6): المعايير الوظيفية السريرية بعد ستة أشهر من العلاج.

الدراسة	المعدلة ROSS معايير	
	قبل الكارفيديلول	بعد الكارفيديلول
Laer et all	5	3
Erdogan et all	1.1	5.3
دراستنا	1.8	5.6

إن التحسن في المشعرات السريرية يشير إلى فعالية الكارفيديلول كعلاج إضافي في الاعتلال التوسعي للعضلة القلبية عند الأطفال. أُوقف الكارفيديلول لدى طفل بعمر 9سنوات في الأسبوع الخامس من العلاج بسبب تفاقم أعراض القصور القلبي وسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، وهذا يتوافق مع دراسة Bruns et all [10] إذْ أُوقف الكارفيديلول لدى 3 إصابات من أصل 34 حالة، ودراسة Blume et all [14] بإيقاف الكارفيديلول لدى طفلٍ واحدٍ من أصل 12 طفلاً. كان التحمل جيداً في دراستنا ولم نلاحظ تأثيرات جانبية تُذكر، قد يعزى ذلك إلى البدء بجرعات صغيرة واختيار أطفال الدرجة III-II من التصنيف الوظيفي لقصور القلب. لم نجد في دراستنا حالات من اضطرابات النظم قبل تطبيق الكارفيديلول أو بعده من خلال الفحص السريري أو مخطط كهربائية القلب، وقد أثبتت بعض الدراسات أن للكارفيديلول دوراً مضاداً لاضطرابات النظم، كما في الدراسة التركية Erdogan et all [13] والدراسة الهندية Gachera et all [15]. قمنا بتخفيض جرعة الديجوكسين بمقدار25% في دراستنا عند البدء بالعلاج إذْ أثبتت الدراسات زيادة التركيز المصلي للديجوكسين عند مشاركته بالكارفيديلول[16]، كما لم نلاحظ أي علامات سريرية أو تخطيطية للانسمام بالديجوكسين. أكدت معظم الدراسات التأثير الإيجابي للكارفيديلول في الوظيفة الانقباضية وحجم البطين الأيسر [1]، وجدنا في دراستنا تحسناً في الجزء المقذوف LVEF من 8±26.8% إلى 18±41.7% (P<0.001)، كما تحسّن التقاصر الجزئي للبطين الأيسر LVFS من 3±14.8% إلى 9±21% (P<0.001)، أمَّا VCFc فقد تحسّن من 0.05±0.52 circ/s إلى 0,14±0.76 circ/s (P<0.001). يشير التحسّن في مشعرات الوظيفة الانقباضية جميعها للبطين الأيسر بعد ستة أشهر من العلاج إلى فعالية الكارفيديلول في تحسين القلوصية القلبية. تتوافق دراستنا مع دراسة Bruns et all [10] (2001) إذْ تحسّن الـــ LVEF من 36% إلى 54%، ودراسة Rusconi et all (2004) [5] بارتفاعه من 24.6% إلى 42.2%، ودراسة Erdogan et all (2009) [13] بتحسنه من 38% إلى 53%. الجدول رقم (7).

الجدول رقم (7): دراسة مقارنة لتبدلات الجزء المقذوف (LVEF) بعد ستة أشهر من العلاج.

الدراسة	قبل الكارفيديلول	بعد الكارفيديلول
Bruns et all (2001)[10]	36%	54%
Rusconi et all (2004)[5]	24.6%	42.2%
Erdogan et all (2009)[13]	38%	53%
Gachara et all(2001)[15]	24.4%	38.5%
دراستنا (2011)	28.8%	41.7%

الخلاصة:

إن إضافة الكارفيديلول Carvedilol إلى العلاج التقليدي عند الأطفال المصابين بالاعتلال التوسعي للعضلة القلبية DCM يحسّن المشعرات السريرية والهيموديناميكية بشكل واضح إذْ يعمل على حصار التأثير الودي المزمن للعضلة القلبية؛ ممَّا يحسّن من وظيفتها.

References

1- Marcia L. Buck, Pharm.D, FCCP. Use of Carvedilol in Children with Cardiac Failure. Pediatr Pharm; 2005;11(2) :1-5. أسفل النموذج أعلى النموذج

2- Milton Packer, M.D., Andrew J.S. Coats, M.D., Michael B. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. N Engl J Med 2001; 344:1651-1658 May 31, 2001 .

3- Pearlman JD, Triulzi MO, King ME, Abascal VM, Newell J. Echocardiographic Measurements – References. J Am Coll Cardiol. 1990 Nov;16(5):1168-74.

4-Robert E. Shaddy, MD ,Mark M. Boucek, Carvedilol for Children and Adolescents With Heart Failure A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2007**;**298(10):1171-1179**.**

5-Rusconi P,Gomez-Marin O,Rossique- Gonzalez M ,et al .Carvedilol in children with cardiomyopathy :3- year experience at a single institution.J Heart Lung Transplant:2004 ;23:832-838.

6-Jeffrey A. Towbin, MD; April M. Lowe, MS; Steven D. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. JAMA. Vol. 296 No. 15, 2006;296:1867-1876.

7- Ejection fraction and heart failure. American Heart Association. http://www.learn.gwtg.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3065321. Accessed June 30, 2010.

8- G enjyu Eto, Masahiro Ishii, Chuwa Tei. et all. Assessment of Global Left Ventricular Function in Normal Children and in Children with Dilated Cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:1058-64**.**

9-Robert D. Ross, Robert O. Bollinger and William W. Pinsky. Grading the severity of congestive heart failure in infants. Pediatric Cardiology 1992;Volume 13:72-75.

10-Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al.Carvedilol as therapy in pediatric heart failure :an initial multicenter experience. J Pediatr.2001 ;138:505-511.

11- Vaidyanathan B. Is there a role for Carvedilol in the management of pediatric heart failure?. Ann Pediatr Card. 2009;2:74-87.

12-Läer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. Am Heart J. 2002 May;143(5):916-22.

13-Erdogan et all. Treatment of dilated cardiomyopathy with Carvedilol in children. The Turkish journal of pediatrics. 2009;51:354-360.

14-Blume ED, Canter CE, Spicer R, et all. Prospective single-arm protocol of Carvedilol in children with ventricular dysfunction . Pediatr Cardiol 2006; 27: 336-342.

15-Gachara N, Prabhakaran S, Srinivas S, Farzana F, Krishnan U. Efficacy and safety of Carvedilol in infants with dilated cardiomyopathy: a preliminary report. Indian Heart J. 2001 Jan-Feb;53(1):74-8.

16-Ratnapalan S, Griffiths K, Costei AM, Benson L, Koren G. Digoxin-Carvedilol interactions in children. Pediatr. 2003 May;142(5):572-4.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/2/6.

تاريخ قبوله للنشر 2012/2/20.