الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

فعالية الإيفابرادين في علاج اعتلال العضلة القلبية التوسعي و قصور القلب المزمن العرضي

(دراسة تجريبية)

Ivabradine Efficacy in Treatment Children with Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure (Clinical Trial)

بحث أعد لنيل درجة الدكتوراة في الأمراض القلبية عند الأطفال

إعداد الباحث الدكتور : أيهم اسماعيل

إشراف :
الأستاذ الدكتور سمير سرور

رئيس قسم طب الأطفال
الأستاذ الدكتور سمير بقلة

٢٠٢٣-٢٠٢٤ م
١٤٤٥ – ١٤٤٦ هـ

قرار لجنة الحكم

تصريح

لا يوجد أيُّ جزءٍ من هذه الاطروحة تمَّ أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أيّ جامعة أخرى أو أيّ معهد تعليمي

الباحث أيهم حسين اسماعيل

كلمة شكر

بداية نتوجه بالشكر لجامعة دمشق عموماً ولكلية الطب البشري خصوصاً

ثم الشكر الجزيل لكل من:

أ د سمير سرور أستاذ أمراض القلب عند الأطفال

وأعضاء لجنة الحكم :

أ د أيمن البلخي الأستاذ في قسم الأطفال

أ د أحمد رشيد السعدي الأستاذ المساعد في قسم الأمراض الباطنة

أ د أسد إبراهيم الأستاذ المساعد في قسم الأطفال

أ د علي خدام المدرس في قسم الأمراض الباطنة

إهداء

قائمة المحتويات

الاختصارات.. .. .. .

إنتاني.. .. .. ٢١
سمية ٢٣
وراثية وعائلية ٢٤
الاعتلالات العضلية ٢٦
استقلابية ٢٨
غدية ٢٩
البطين الأيسر اللامضغوط ٣٠
١ . ٢ . ٣ التشريح المرضي ٣١
١ . ٢ . ٤ إعادة هيكلة البطين الأيسر في الاعتلال التوسعي ٣٢
الآلية الجزيئية لإعادة الهيكلة ٣٥
١ . ٢ . ٥ الإنذار ٣٥
العوامل الإنذارية ٣٦
١ . ٢ . ٦ الفرق بين الاعتلال التوسعي عند الأطفال والبالغين ٣٧
١ . ٣ الاستقصاءات ٤١
١ . ٤ المعالجة ٤٨
١ . ٤ . ١ التأثير الإيجابي لخفض نظم القلب ٥٣
١ . ٤ . ٢ إيفابرادين ٥٤
الديناميكا الدوائية.. . .. . ٥٤
الحرائك الدوائية ٥٧
استعمالات الإيفابرادين ٥٨
التأثيرات الجانبية.. .. .. ٥٨

الباب الثاني: المواد والطرائق (Materials & Methods) ٦٠

٢ . ١ لمحة عامة ٦١

٢ . ٢ تصميم الدراسة.. .. .. ٦٢

النتيجة المرجوة الأولية. ٦٢

عينة الدراسة ٦٢

معايير الدخول في الدراسة ٦٣

معايير الاستبعاد من الدراسة. ٦٤

خطة الدراسة.. .. .. ٦٤

الأخلاقيات.. .. .. ٦٥

ايكو القلب.. .. .. ٦٦

التصنيف السريري حسب NYHA.. . .. . ٦٦

نوعية الحياة ٦٦

٢ . ٣ التحليل الإحصائي.. ... . ٦٧

حساب حجم العينة ٦٧

الباب الثالث : النتائج ٦٨

خفض عدد ضربات القلب والجرعة اللازمة.. .. .. ٧٢

النتائج الثانوية.. .. .. ٧٥

التأثيرات الجانبية ٨٠

الباب الرابع : المناقشة ٨١

الباب الخامس : محددات الدراسة.. .. .. ٨٤

الباب السادس : الاستنتاج ٨٣

الباب السابع : الملخص باللغة الانكليزية.. .. .. ٨٨

الباب الثامن : المراجع.. .. .. ٩٠

الباب التاسع : الملحق ١٣٣

الاختصارات –Abbreviations

مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين	ACE i
رجفان أذيني	AF
شذوذ منشأ الشريان الإكليلي الأيسر	ALCAPA
كمون العمل	AP
ثقبة الحاجز الأذيني	ASD
حثل بيكر العضلي	BMD
الببتيد الدماغي الطارح للصوديم	BNP
ضغط الدم الشرياني	BP
داء إكليلي	CA
فاصلة الثقة	CI
اعتلال عضلة قلبية	CMP
تصوير رنين مغناطيسي للقلب	CMR
النطاق الرابط للنكليوتيد الحلقي	CNBD
نتاج القلب	CO
اعتلال قلب توسعي	DCM
فرط الاستقطاب الإنبساطي	DD
حثل دوشن العضلي	DMD
تخطيط قلب كهربي	ECG
الكسر القذفي	EF
الكسر التقاصري	FS
اعتلال قلب ضخامي	HCM
قصور قلب	HF
قصور قلب سوي الوظيفة الإنقباضية	HFpEF
النبض	HR
الغلوبولين المناعي الوريدي	IVIG
زمن الاسترخاء سوي الحجم	IVRT
الضغط الوداجي	JVP

حجم البطين الأيسر نهاية الإنبساط	LVEDV
الرمع العضلي مع الألياف الحمراء الممزقة	MERF
بروتين البالعات الإلتهابي ألفا – ١	MIP–1a
تصنيف نيويورك لقصور القلب	NYHA
تطويق شريان رئوي	PAB
الضغط الشعري الإسفيني الرئوي	PCWP
رينين – أنجيوتنسين – ألدوسترون	RAA
مورثة مستقبلات ريانودين – ٢	RyR2
انحراف معياري	SD
حجم الضربة	SV
التناغم البطيني البطيني	VVI

قائمة الأشكال – List of figures

الشكل (١) : مراحل قصور القلب... .. .. ١٦

الشكل (٢) : منحني قانون (Frank–Starling) في علاقة الحمل القبلي مع حجم الضربة القلبية ٢٠

الشكل (٣) : تأثير الأدوية مضادة الاحتقان على وظيفة البطين (حجم – ضغط) حسب قانون (Frank–Starling) ٥٢

الشكل (٤) : الصيغة الكيميائية للإيفابرادين ٥٤

الشكل (٥) : آلية تأثير الإيفابرادين بتثبيط قنوات HCN ٥٦

الشكل (٦) : مخطط الدراسة ٦١

الشكل(٧) : مخطط مقارنة انخفاض عدد ضربات القلب بين مجموعتي الدراسة.... .. .. ٧٣

الشكل (٨) : مخطط مقارنة تحسن التصنيف السريري (NYHA) بين مجموعتي الدراسة ٧٥

الشكل (٩) : مخطط مقارنة تحسن الكسر القذفي بين مجموعتي الدراسة ٧٦

الشكل (١٠) : مخطط مقارنة تحسن قطر البطين الأيسر نهاية الإنبساط بين مجموعتي الدراسة.... ٧٧

الشكل (١١) : مخطط (Kaplan–Meier) للوفيات في مجموعتي الدراسة خلال ١٢ شهراً.. ..... ٧٩

قائمة الجداول – List of Tables

الجدول (١) : الأسباب القلبية الوعائية لقصور القلب عند الأطفال.. .. .. ١٤

الجدول (٢) : تصنيف NYHA لقصور القلب المزمن ١٥

الجدول (٣) : تصنيف Ross المعدل لقصور القلب عند الأطفال.. .. .. ١٥

الجدول (٤) : الأسباب الإنتانية لإلتهاب العضلة القلبية ٢١

الجدول (٥) : التظاهرات السريرية التي توجه للاشتباه بمرض وراثي عند الأطفال المصابين باعتلال توسعي ٢٤

الجدول (٦) : الأنماط العائلية للاعتلال التوسعي والضخامي.. .. .. ٢٦

الجدول (٧) : الأسباب الإستقلابية للاعتلال التوسعي ٢٨

الجدول (٨) : الاضطرابات الغدية المسببة للاعتلال التوسعي ٢٩

الجدول (٩) : الأسباب الثانوية لاعتلال العضلة القلبية التوسعي ٣٠

الجدول (١٠) : آليات المعاوضة لقصور القلب ٣٢

الجدول (١١) : الاضطرابات التخطيطية المميزة للاعتلال التوسعي الوراثي.. .. .. ٤٣

الجدول (١٢) : مقارنة بين ايكو القلب والرنين المغناطيسي في تشخيص وتقييم الاعتلال التوسعي ٤٤

الجدول (١٣) : الاستقصاءات المطلوبة عند تشخيص اعتلال توسعي عند طفل لأول مرة.. ... .. ٤٦

الجدول (١٤) : درجات قصور القلب حسب جمعية القلب الأمريكية. ٤٩

الجدول (١٥) : البيانات القاعدية للمرضى الداخلين في الدراسة.. .. .. ٧١

الجدول (١٦) : النتيجة المرجوة الأولية. ٧٢

الجدول (١٧) : جرعة الإيفابراين اللازمة للوصول إلى النتيجة المرجوة الأولية ٧٤

الجدول (١٨) : تحسن الوضع السريري حسب تصنيف NYHA أو Ross class. ٧٥

الجدول (١٩) : متوسط تغير الكسر القذفي عن المتوسط القاعدي.. .. .. ٧٦

الجدول (٢٠) : متوسط قطر البطين الأيسر في نهاية الإنبساط بين المجموعتين.. .. .. ٧٧

الجدول (٢١) : تحسن نوعية الحياة عند الأطفال في مجموعتي الدراسة... .. .. ٧٨

الجدول (٢٢) : التأثيرات الجانبية في مجموعتي الدراسة.. .. .. ٨٠

الملخص Abstract

خلفية البحث : يترافق قصور القلب المزمن والاعتلال التوسعي مع مراضة ووفيات عالية . وأحد عوامل الخطورة للنتائج السلبية هو ارتفاع عدد ضربات القلب في الراحة. أظهر الإيفابرادين فعالية في الدراسات عند البالغين ، وفي دراسة واحدة عند الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي .

المواد والطرائق : هي دراسة سريرية عشوائية ثنائية التعمية (إيفابرادين – الغفل) مع المتابعة لمدة ١٢ شهراً . قسم المرضى (٤٦ طفلاً) المصابون باعتلال عضلة قلبية توسعي مستقر على المعالجة الدوائية إلى مجموعتين بشكل عشوائي (مجموعة إيفابرادين : مجموعة الغفل) بنسبة (٢ : ١) . رفعت الجرعة بشكل تدريجي حتى الوصول إلى الهدف الأولي (خفض عدد ضربات القلب ≤٢٠٪ من النبض القاعدية . توبع المرضى سريرياً (تصنيف NYHA أو M–Ross) ، الوظيفة الإنقباضية للبطين الأيسر (ايكو القلب) ، نوعية الحياة (مقياس PedQL) .

النتائج : تم الوصول إلى الهدف الأولي (primary endpoint) في ٢٠ من ٣١ طفلاً من مجموعة إيفابرادين (٦٤.٥٪) مقابل ٢ من ١٥ طفلاً من مجموعة الغفل (١٣.٣٪) (odds ratio : 13 $p = 0.0026$). بتقييم المرضى بنهاية ١٢ شهراً لوحظ تحسن في الكسر القذفي للبطين الأيسر في مجموعة الإيفابرادين (١٢.٤ ± ٨.٣) مقابل (٧.٣ ± ١٠.١) في مجموعة الغفل . تحسن الحالة السريرية حسب تقييم NYHA أو Ross class أكبر في مجموعة الإيفابرادين مقارنةً بالغفل (٤٦٪ مقابل٣٠ % على الترتيب) . أرجحية في تحسن محصلة نوعية الحياة (PedQL) لمجموعة الإيفابرادين ($p = 0.2$) . بينما كانت التأثيرات الجانبية متقاربة بين المجموعتين (٩٣.٥٪ مقابل ٨٦ %).

الاستنتاج : إضافة الإيفابرادين للمعالجة الروتينية في اعتلال العضلة القلبية التوسعي عند الأطفال يحسن الأعراض والوظيفة القلبية بآلية خفض عدد ضربات القلب ، كما أنه آمن وجيد التحمل . ولكن من الضروري المراقبة خاصة خلال فترة الرفع التدريجي لتجنب حصول تباطؤ قلب .

كلمات مفتاحية : اعتلال عضلة قلبية توسعي ، إيفابرادين ، وقصور قلب مزمن .

الجزء التمهيدي

Introductory part

المقدمة – Introduction :

إنّ أكثر الأمراض القلبية شيوعاً عند الأطفال هي الآفات القلبية الخلقية ، بنسبة حدوث ٨ لكل ١.٠٠٠ ولادة حية (Van der Linde et al., 2011). أما الاعتلال القلبي فأقل من ذلك بحوالي ٧٠٠ مرة (١.٣ لكل ١٠٠.٠٠٠ طفل) (Lipshultz et al., 2003). وتصنف الاعتلالات القلبية حسب منظمة الصحة العالمية (WHO) إلى : توسعي (**DILATED**) ، ضخامي (**HYPERTROPHIC**) ، حاصر (**RESTRICTIVE**) ، وعسر تصنع البطين الأيمن المولد للانظميات (**ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA**) (Richardson et al., 1996).

أكثر الاعتلالات القلبية شيوعاً هي : الاعتلال التوسعي (DCM) ، حيث يشكل حوالي ٥٠٪ من الاعتلالات القلبية ، وأحد أهم أسباب قصور القلب المزمن عند الأطفال . مع نسبة حدوث ١١–١٢ حالة لكل مليون طفل سنوياً في الولايات المتحدة واستراليا (Lipshultz et al., 2003; Nugent et al., 2003).

ويتراوح إنذار الحالات المشخصة حديثاً بين الوفاة ، نقل القلب والرئتين ، تحسن جزئي/ كامل أو سوء وظيفة مزمن (Everitt et al., 2014) ، حيث يتعرض حوالي ٤٠٪ من الأطفال المصابين للوفاة خلال ٥سنوات ، أو يجرى لهم عملية زراعة قلب (Alexander et al., 2013; Lipshultz et al., 2013).

.

مشكلة البحث - Research problem :

يعدّ تدبير قصور القلب المزمن عند الأطفال تحدياً ، خاصةً مع قلة البيانات المسندة بالدليل عند الأطفال . حيث تعتمد استراتيجات علاج قصور القلب عند الأطفال على الدراسات المجراة على البالغين مع وجود دراسات صغيرة أجريت على الأطفال والتي أظهرت بعض الفائدة .

.

تساؤلات البحث – Research questions :

هل يعتبر الإيفابرادين من المعالجات الفعالة في تخفيض عدد ضربات القلب عند الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي , وبالتالي تخفيض نسبة المراضة والوفيات ؟

فرضيات البحث – Research hypotheses :

يترافق ارتفاع عدد ضربات القلب (HR) مع ازدياد نسبة الوفيات والاستشفاء عند البالغين المصابين بقصور القلب المزمن . وقد أظهر استعمال الايفابرادين (Ivabradine) – وهو مثبط نوعي لقنوات If في العقدة الجيبية دون التأثير على القلوصية – فعاليةً في تخفيض الوفيات والمراضة .

الهدف من البحث – The aim of the research :

دراسة فعالية العلاج بالإيفابرادين عند الأطفال من عمر ٦ أشهر حتى ١٤ سنة , والمصابين باعتلال عضلة قلبية وتوسعي وقصور القلب المزمن العرضي

أهمية موضوع البحث - Research importance :

يعد الاعتلال التوسعي أحد أهم أسباب المراضة والوفيات عند الأطفال ، إضافةً للكلفة العالية على القطاع الصحي

مبرارت البحث – Research justifications :

حيث تعتمد استراتيجات علاج قصور القلب عند الأطفال على الدراسات المجراة على البالغين . ولم تجر دراسة فعالية دواء الإيفابرادين عند الأطفال إلا في دراسة عالمية واحدة فقط .

محدوديات البحث – Research limitations :

عدم توفر الكثير من الاستقصاءات الحديثة كالدراسة الجينية والخزعة والدراسة الفيروسية لدينا في مستشفى الأطفال , صغر حجم العينة عند الأطفال مقارنة بالبالغين , و صعوبة اختيار النتيجة المرجوة الأولية للدراسة .

الدراسات السابقة – Previous studies

أجريت دراسة وحيدة عن فعالية الإيفابرادين عند الأطفال وهي دراسة (Bonnet et al., 2017) والتي أظهرت فعاليته في تخفيض عدد ضربات القلب ترافق مع تحسن في الوظيفة الإنقباضية للعضلة القلبية وتحسن نوعية الحياة .

مناهج البحث وأدواته – Research Methodology

دراسة تجريبية معشاة ثنائية التعمية (ايفابرادين – غفل) لتقييم فعالية الايفابرادين في علاج قصور القلب المزمن العرضي التالي لاعتلال العضلة القلبية التوسعي عند الأطفال أكبر من ٦ أشهر حيث شملت الدراسة الأطفال المصابين بقصور عضلة قلبية عرضي من الدرجة II – IV (حسب تصنيف ROSS أو NYHA) تال لاعتلال عضلة قلبية توسعي (DCM) والمراجعين لمستشفى الأطفال الجامعي من ٢٠٢٠/٦/١ – ٢٠٢١/٦/١ .

تم تقسيم المرضى إلى ثلاثة مجموعات عمرية :٦–١٢ شهر , ١–٣ سنوات , ٣–١٤ سنة , مع اضافة الدواء (Ivabradine) والغفل (Placebo) للمرضى بنسبة 1:2 .

ثم الرفع تدريجي بفواصل ٢ أسبوع حتى الوصول للنقطة (End point) : خفض النبض بمعدل ٢٠٪ من النبض البدئي دون التسبب ببطء قلب (Bradycardia) أو الوصول إلى الجرعة العظمى .

يتم تقييم الفعالية بمراجعة شهرياً لمدة ٣ أشهر ثم في الشهر ٦ ، ٩ , ١٢ بتحديد ما يلي :

الجرعة اللازمة لتخفيض نظم القلب بمعدل ٢٠٪ ، وتحمل المريض للدواء . إضافةً لتوصيف فعالية الدواء على الأعراض السريرية ، ووظيفة البطين الأيسر ، ونوعية الحياة .

الباب الأول :

المراجعة النظرية

Litirature review

١ . ١ قصور القلب المزمن

قصور القلب هو عجز القلب عن تأمين الاحتياجات الاستقلابية للأعضاء الحيوية . ويكون حاداً أو مزمناً ، وأحياناً انكسار حاد في المعاوضة عند مريض القصور المزمن. لايتعلق قصور القلب بالحركة القلبية فقط ، وإنما بآليات معقدة تؤثر على أداء العضلة القلبية (Katz AM, 2000). مؤدياً إلى متلازمة سريرية تتميز بتشارك أعراض وصفية (مثل : الزلة ، الوهن ، و الوذمات) وعلامات سريرية (مثل : ارتفاع ضغط الوريد الوداجي ، خراخر رئوية ، و الوذمات) . هذه الأعراض والعلامات قد تكون ناتجة عن تشوه في بنية القلب أو الوظيفة مسببةً نقصاً في نتاج القلب ، والذي يؤدي بدوره إلى ارتفاع الضغط داخل أجواف القلب خلال الجهد أو الراحة (Ponikowski et al., 2016).

يمكن أن يصيب قصور القلب الأعمار كلها ، وهو أكثر شيوعاً عند كبار السن كعقابيل لأمراض الأوعية الإكليلية وارتفاع الضغط الشرياني. ورغم أنه أقل شيوعاً بكثير عند الأطفال إلا أنه يسبب عبئاً مهماً على المجتمع طبياً واقتصادياً ونفسياً. حيث لوحظ أن الأطفال المصابين بقصور القلب يحتاجون قبولات في المشافي طويلة نسبياً في العناية المشددة (Heymans et al., 2009) ، خاصةً بسبب زيادة نسبة البقيا بسبب المقاربات العلاجية الحديثة (Lee et al., 2009). حيث يشخص تقريباً حوالي ١٠٠ حالة جديدة في بريطانيا سنوياً ، بنسبة حدوث ٠.٨٧ كل ١٠٠.٠٠٠ طفل تحت سن ١٦ سنة (Bujak & Frangogiannis, 2009) . الأسباب الرئيسية لقصور القلب عند الأطفال هي : اعتلالات العضلة القلبية وخاصة التوسعي ، الآفات القلبية الخلقية(السبب الأكثر شيوعاً في السنة الأولى من العمر) ، واضطرابات النظم (الجدول ١) .

الأسباب القلبية الوعائية لقصور القلب عند الأطفال
الآفات القلبية الخلقية - فرط الحمل الحجمي o شنط أيسر أيمن فتحة بين البطينين قناة شريانية سالكة o قصورات صمامية - فرط حمل ضغطي o انسداد مخرج أيسر تضيق أبهر شديد انقطاع قوس الأبهر o انسداد مخرج أيمن تضيق رئوي شديد - آفات قلبية خلقية معقدة o بطين وحيد o متلازمة نقص تصنع بطين أيسر o قناة أذينية بطينية غير متوازنة o بطين أيمن جهازي o تبادل أوعية مصحح خلقياً (L–TGA)
اعتلالات العضل القلبية - توسعي - ضخامي - حاصر - عسر تصنع مولد للانظميات ثانوي : - اقفاري - سمي - ارتشاحي - انتاني

الجدول (١) : الأسباب القلبية الوعائية لقصور القلب المزمن عند الأطفال

ويصنف قصور القلب حسب شدة الأعراض إلى درجات حسب تصنيف NYHA (New York Heart Association) للأطفال الأكبر والمراهقين (Kantor et al., 2013) (الجدول ٢) ، و تصنيف Ross المعدل (Modified Ross Classification) في الأطفال الصغار وما قبل المدرسة (الجدول٣).

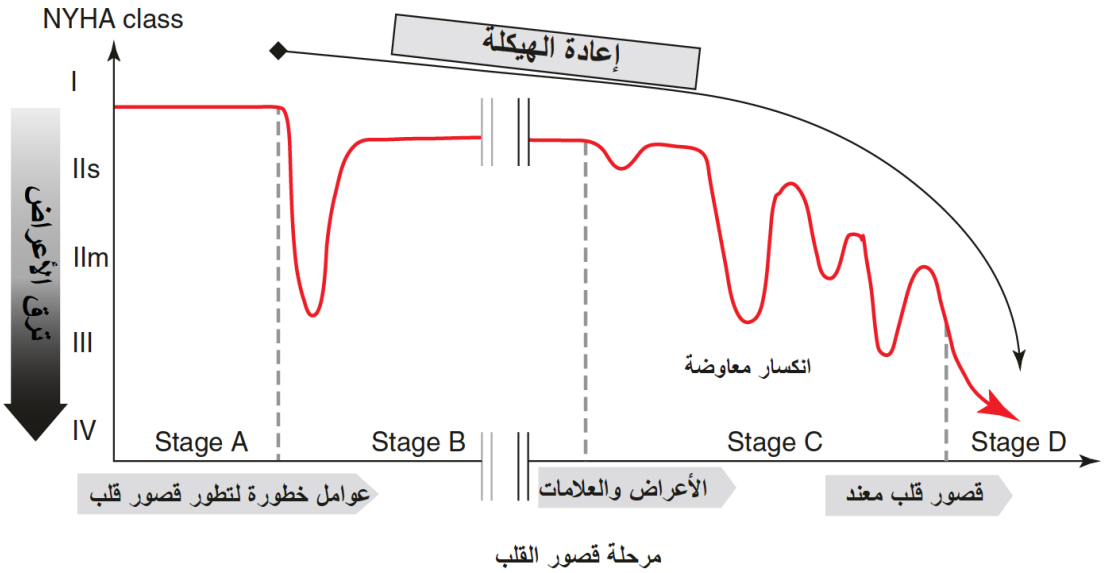
NYHA class	تحدد النشاط	الأعراض على النشاط الفيزيائي
I	لا يوجد	آفة قلبية ولكن دون أعراض أو علامات قصور قلب
II	خفيف	عرضي على نشاط فيزيائي أكبر من الاعتيادي
III	متوسط	عرضي على النشاط الاعتيادي
IV	شديد	عرضي على نشاط خفيف أقل من الاعتيادي

سوء الأعراض

الجدول (٢) : تصنيف NYHA لقصور القلب المزمن

Modified Ross Heart Failure Classification for Children	
الدرجة I	غير عرضي
الدرجة II	زلة خفيفة أو تعرق أثناء الرضاعة عند الرضع زلة تنفسية على الجهد عند الأطفال الأكبر سناً
الدرجة III	زلة واضحة أو تعرق أثناء الرضاعة عند الرضع زلة تنفسية جهدية واضحة عند الأطفال الأكبر سناً تطاول زمن الرضاعة مع فشل نمو
الدرجة IV	أعراض مثل الزلة ، سحب ، طحة ، أو تعرق على الراحة

الجدول (٣) : تصنيف M.Ross class لقصور القلب عند الأطفال الصغار



الشكل (١) : مراحل قصور القلب

يتظاهر المرضى بأعراض سريرية في ٨٠٪ من المرضى (Dec & Fuster, 1994) . ومن هذه الأعراض : التعرق الزائد ، وذمات ، زلة تنفسية ، الوهن العام ، عدم ارتياح بطني ، غثيان ، قمه ، الدنف وفشل النمو ، الخفقان ، الغشي ، وقد يكون الموت المفاجيء هو العرض الأول خاصة عند الرضع (Nugent et al., 2003).

يظهر الفحص السريري علامات ارتفاع الضغط الوداجي (JVP) ، الاحتقان الرئوي ، وذمات الطرفين السفليين ، تسرع القلب ، انزياح صدمة القمة ، خبب ، خراخر في القاعدتين الرئويتين ، أو نفخة قصور التاجي . ومع تطور القصور تظهر علامات قصور البطين الأيمن مثل الحبن ، ألم في البطن ، حس امتلاء بعد الطعام ، والغثيان . أما بعض المرضى فغير عرضيين ويتم التشخيص بناءً على موجودات الصدى القلبي .

تصنف الإرشادات العالمية قصور القلب بناءً على الوظيفة الإنقباضية للبطين الأيسر ، والتي يعبر عنها بالكسر القذفي (Ejection fraction) . اعتماداً على هذا التصنيف ينقسم قصور القلب إلى :

١- قصور قلب مع كسر قذفي سوي HFpEF ، EF>50%

٢- قصور قلب مع كسر قذفي متوسط HFmrEF ، EF40-49%

٣- قصور قلب مع كسر قذفي منخفض HFrEF ، EF<40%

هذا التقسيم مهم سريرياً بسبب اختلاف الاستجابة للأدوية المصممة أساساً على حسب EF (Badu-Boateng et al., 2018).

لا زالت استرتيجيات معالجة قصور القلب عند الأطفال مأخوذة من علاجات البالغين مع مراقبة الاستجابة والنتائج (observational experience) . وحتى الآن أجريت القليل من التجارب السريرية على الأطفال بسبب صعوبات أخذ الموافقة وتطويع الأطفال في هكذا تجارب ، حيث كانت أول دراسة سريرية متعددة المراكز هي التي أجراها (Shaddy et al) في ٢٠٠٧ لدراسة فعالية carvedilol في قصور القلب عند الأطفال (Liras, 2010) .

قصور القلب مع كسر قذفي طبيعي

أحد نظريات آلية قصور القلب مع كسر قذفي طبيعي (HFpEF) هي سوء الوظيفة الانبساطية بسبب صلابة البطين الأيسر وسوء استرخائه ، حيث يسبب ارتفاع ضغط امتلاء البطين الأيسر ضغطاً راجعاً على الدوران الرئوي مسبباً أعراض قصور قلبي كالزلة التنفسية رغم بقاء الوظيفة الانقباضية ضمن الحدود الطبيعية (Lekavich et al., 2015). وأظهرت العديد من الدراسات أن أعراض قصور القلب عند هؤلاء المرضى تتناسب مع حجم نهاية الانبساط للبطين الأيسر (LVEDV) مع بقاء حجم الضربة طبيعياً بسبب توسع البطين الأيسر (Maciver & Townsend, 2008) .

إضافةً لعلاقتها بالحالة الهيكلية العضلية ، تركيبة الجسم (Wilson et al., 1995) .

لذلك فإن اعتماد الأعراض وحدها لتحديد وجود قصور قلب غير كاف ، كما أن الكسر القذفي الطبيعي لا يرتبط دائماً بوظيفة انقباضية طبيعية .

سوء الوظيفة الإنبساطية (DIASTOLIC DYSFUNCTION)

الإنبساط هو مرحلة الامتلاء في الدورة القلبية ، ويحدده استرخاء العضلة القلبية بالتوافق مع الانقباض الأذيني . يبدأ استرخاء العضلة القلبية عندما تعود الألياف العضلية إلى مرحلة عدم التوتر تماماً قبل انفتاح الصمام التاجي (الاسترخاء سوي الحجمisovolumic relaxation) .

الاسترخاء الفعال (active relaxation) مسؤول فقط عن الامتلاء الانبساطي المبكر أما المطاوعة فخلال كامل الامتلاء وخاصة الانقباض الأذيني . يمكن تحديد زمن الاسترخاء سوي الحجم (IVRT) بالقثطرة القلبية أو الصدى القلبي بقياس الفاصلة الزمنية بين انغلاق الدسام الأبهري وانفتاح الصمام التاجي ، ويتطاول بنقص مطاوعة البطين الأيسر ، ويتأثر بسرعة القلب ووظيفة البطين .

وتلعب كتلة العضلة القلبية وليونتها دوراً مهماً في الوظيفة الانبساطية .

يقيس دوبلر النسج (Tissue Doppler) بشكل مباشر سرعة(velocities) الجدار القلبي بموجات عالية السعة ومنخفضة التوتر تعكس بالجدار القلبي أكثر من التيار الدموي . عادةً تقاس حركة القسم الوحشي من حلقة التاجي ضمن مقطع (Apical four-chamber) . يشاهد في هذا المقطع ثلاث موجات : موجة (s`) الانقباضية ، موجة (e`) الانبساطية المبكرة ، وموجة (a`) الانبساطية المتأخرة. وتتوفر القيم الطبيعية والدرجات المعيارية (Z scores) لكل مرحلة عمرية (Mori et al., 2000).

وكان (Nagueh et al) أول من أظهر ترابطاً بين معدل E/e` و الضغط الشعري الإسفيني الرئوي (PCWP) (Nagueh et al., 1997).

١ . ٢ اعتلال العضلة القلبية التوسعي

ما يزال اعتلال العضلة التوسعي السبب الأهم لقصور القلب المزمن و زراعة القلب عند الأطفال ، وهو السبب الثالث لقصور القلب عند الأطفال (Maron et al., 2006) وتعريفه حالياً هو وجود توسع في البطين الأيسر أو كلا البطينين مع سماكة جدار طبيعية مترافق بسوء وظيفة (Richardson et al., 1996) ، بشرط عدم وجود حمل غير طبيعي مثل ارتفاع التوتر الشرياني أو آفات صمامية (McNally & Mestroni, 2017).

والمعايير التشخيصية للاعتلال التوسعي هي (P. E. F. Daubeney et al., 2006) :

١- تراجع الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر على أي نوع من التصوير القلبي لمرضى عرضيين أو لديهم قصة عائلية للاعتلال التوسعي

٢- كسر قذفي للبطين الأيسر أقل من ٤٥٪ أو كسر تقاصري أقل من ٢٠٪ لطفل دون أعراض أو قصة عائلية .

للاعتلال التوسعي العديد من الأسباب منها : وراثية ، استقلابية ، التهابية ، إنتانية ، سمية أو غدية ، و تشكل حوال ٣٠-٤٠٪ من الحالات،بينما تكون الآلية مجهولة (Idiopathic) في باقي الحالات . والنتيجة النهائية لهذه الأسباب كلها أذية العضلة القلبية بشكل يؤثر على قدرتها على التقلص وما يعقبه من توسع في الأجواف .

١ . ٢. ١ الحدوث (Incidence)

الاعتلال التوسعي هو النوع الأكثر شيوعاً من اعتلالات العضلة القلبية ، بنسبة حدوث ٠.٣٤-٠.٧٣ لكل ١٠٠.٠٠٠ طفل سنوياً (Towbin et al., 2006) ، مع مراعاة معايير الدخول/الاستبعاد حسب الدراسات والتنوع الجغرافي.

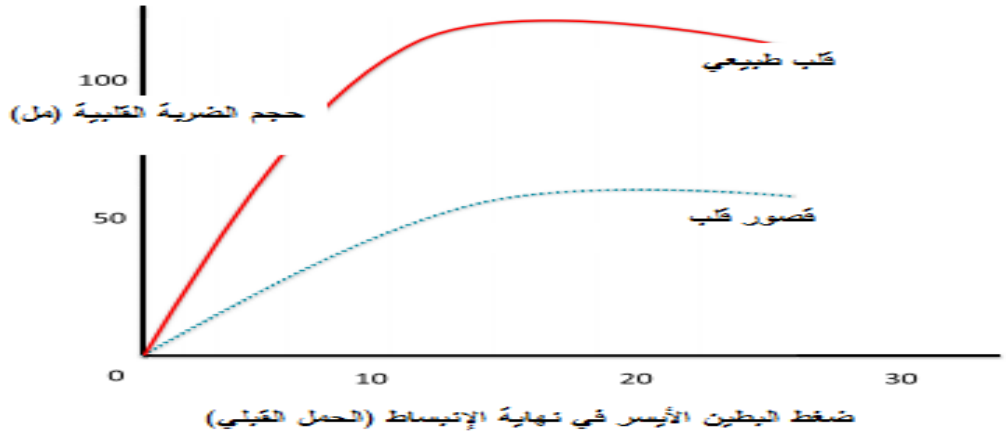
وهو أكثر شيوعاً عند الذكور وغير البيض (Towbin et al., 2006). يعزى الاختلاف بين الجنسين للأمراض المرتبطة بالصبغي X مثل حثل دوشين (DMD) وبيكر (BMD).

العمر الوسطي عند الحدوث هو ١ سنة (Andrews et al., 2008) ، ويكون الإنذار أسوء في: الذكور ، الحالات المشخصة بعد عمر السنة ، و الحالات مجهولة السبب والتي تشكل حوالي ٦٠-٧٠٪ من الحالات. أما إن كانت الآلية إنتانية (post viral) فإن الإنذار يكون أفضل .

عيانياً تكون البطينات القلبية متوسعةً ، وقد تكون الكتلة العضلية مزدادة (R.H A, 2010).

وتستجيب العضلة القلبية باستبدال الخلايا الميتة بالتليف (Fibrosis) ، مما ينقص قدرة العضلة القلبية على تشكيل انقباض فعال . إضافة لذلك يتميز هذا البطين المتوسع الكروي (Globular) بخصائص هيموديناميكية سلبية ناتجة عن ازدياد حجم نهاية الانبساط حسب قانون Frank-Starling(Patterson & Starling, 1914) (الشكل ٢).

يؤدي ذلك إلى تراجع الكسر القذفي (Ejection Fraction) وتوسع مستمر في البطين ، ويتفاقم ذلك بالقصور الثانوي للدسام التاجي ومثلث الشرف .



الشكل (٢) : منحني قانون (Frank-Starling) في علاقة الحمل القبلي مع حجم الضربة القلبية

١ . ٢ . ٢ الآلية الإمراضية (Etiology)

إنتاني (Infective)

السبب الأكثر شيوعاً للاعتلال التوسعي في الدول المتقدمة هو التهاب العضلة القلبية الفيروسي ، خاصة الفيروس المضخم للخلايا B19 (Molina et al., 2013) ، الفيروسات المعوية من نوع كوكساكي ب (Coxsackie B) (Baboonian & Treasure, 1997) ، والفيروسات الغدية (Adenovirus) . وفي مناطق أخرى فإن (Chagas Disease) هو الأكثر شيوعاً (Florián Sanz et al., 2005) الجدول (٤).

الأسباب الإنتانية لإلتهاب العضلة القلبية
فيروسية (الفيروس مضخم الخلايا B19 ، HPV6 ، HIV ، كوكساكي B ، الفيروسات الغدية)
جرثومية (مثل داء لايم والذي يسبب AV block)
فطرية
ريكتسيا
طفيليات – وحيدات خلية

الجدول (٤) : الأسباب الإنتانية لالتهاب العضلة القلبية

وتختلف تظاهرات التهاب العضلة القلبية عند الأطفال متراوحةً بين الموت المفاجىء ، مايشبه احتشاء العضلة القلبية ، الصدمة القلبية ، و قصور القلب المزمن (Cooper, 2009) .

تتضمن الأعراض البادرية : الحرارة ، الألم العضلي ، وأعراض هضمية وتنفسية غير نوعية والتي توجه نحو التشخيص (Hufnagel et al., 2000).

ويبقى المعيار الذهبي للتشخيص هي الخزعة البطانية العضلية رغم استعمالها المحدود عند الأطفال (Endomyocardial biopsy) (Zhorne et al., 2013) ، إضافة أن معايير Dallas النسيجية (Aretz et al., 1987) أظهرت حساسيةً منخفضةً عند الأطفال (Baughman, 2006) لذلك اقترحت معايير مناعية نسيجية جديدة (≤١٤خلية بيضاء/ مم٢ و≤ ٧ خلايا لمفاوية تائية CD3 / مم٢) (Caforio et al., 2013).

يتعافى معظم الأطفال المصابون بالتهاب عضلة قلبية ، بينما يتطور اعتلال عضلة قلبية توسعي عند ٢٠-٣٠٪ من المصابين (Katzmann et al., 2020). ٤٦٪ من الأطفال مصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي لديهم أدلة على إصابة التهابية أو جينوم فيروسي (Frustaci et al., 2009). ومن الموجودات المفيدة في التفريق بين اعتلال العضلة القلبية التالي لالتهاب العضلة القلبية عن مجهول السبب : ارتفاع الخمائر القلبية (p=0.011) ، توسع البطين الأيسر الخفيف (p=0.03) ، نقص سماكة جدار البطين الخفيف (p=0.03) (Gran et al., 2022) ، الترفع الحروري (p=0.002) واللانظميات (p=0.003) (Suthar et al., 2018) ، التظاهر الحاد أو الخاطف (p=0.01). تحدث الأذية القلبية كالتالي : بدايةً تهاجم الفيروسات الخلايا القلبية عبر مستقبلات خاصة ، مما يؤدي إلى تفعيل مناعي عبر تفعيل اللمفاويات $CD4^+$ و تكاثر اللمفاويات B لإنتاج أضداد للخلايا القلبية والتي تسبب أذية قلبية مناعية ذاتية محرضة بالإنتان (infection-triggered) فمثلاً يقوم بروتياز (Protease) فيروس كوكساكي بتخريب بروتين الديستروفين (Dystrophin) مسبباً أذية للهيكل الخلوي (Badorff et al., 1999).

على ما سبق تبدو المعالجة بمعدلات المناعة منطقيةً لإيقاف الأذية الثانوية المناعية الذاتية ، مع أن الدراسات لم تظهر تحسناً في الإنذار بالعلاج بالبردنيزولون (Mason et al., 1995) أو الغلوبولينات المناعية (IVIG) (McNamara et al., 2001) مقارنةً بدواء الغفل.

يترافق تشخيص الاعتلال التوسعي التالي لالتهاب العضلة القلبية مع خطورة أقل نسبياً للوفاة وزراعة القلب ، مع نسبة الشفاء أعلى مقارنةً مع الاعتلال المجهول السبب (Foerster et al., 2007). حيث يتحسن معظم الأطفال المصابون بسوء وظيفة البطين الأيسر الخفيف ، أما الحالات الأكثر شدة (LVEF<35%) فإن ٢٥٪ من الحالات يموتون أو يجرى لهم زرع قلب ، ٥٠٪ يستمر كقصور قلب مزمن ، والباقي تعود الوظيفة القلبية لديهم بشكل كامل (Magnani & Dec, 2006).

تعتمد بعض المراكز على إجراء خزعة عضلية بطانية لتأكيد التشخيص بوجود رشاحة لمفاوية مع الانحلال الخلوي (Dallas criteria)(Baughman, 2006) ، بينما يكون التشخيص عادة سريرياً مع إجراء التحاليل الالتهابية غير النوعية و أضداد الفيروسات و PCR .

سمية (Toxicity)

من المعروف أن الانترسيكلينات (Anthracycline) قد تسبب أذية قلبية ، والتي قد تكون : حادة ، مزمنة ، أو متأخرة الحدوث بآلية التليف والموت الخلوي. حيث تحدث سوء الوظيفة القلبية تحت السريرية (Subclinical Cardiac Dysfunction) في المرضى كلهم تقريباً ، بينما يتطور قصور قلب حاد في ٢-٥٪ فقط (Kobrinsky et al., 1982). تحدث السمية المتأخرة بنسبة ٥٪ بعد ٥-١٠سنوات من إيقاف المعالجة ، وتشمل: قصور القلب ، اللانظميات ، أو اضطرابات النقل.

تعتمد خطورة حدوث القصور القلبي على الجرعة التراكمية للدواء (Cumulative dose) ، وهي : ٣٥٠مغ/م٢ للأطفال تحت عمر سنة ، ٤٥٠مغ/ م٢ عند الأطفال ، و ٥٥٠مغ/م٢ للبالغين .

ومن المشعرات التي تشير إلى الأذية القلبية بعد الجرعة : ارتفاع التروبونين و BNP .

لا تعطى الانتراسيكلينات إذا كان LVEF أقل من٣٠ % ، ويجب إيقافه في حال انخفاض الكسر القذفي بمقدار ١٠٪ أو إلى قيمة أقل من ٥٠٪ في حال كانت الكسر القذفي القاعدي سوياً .

أظهرت دراسة (Lipshultz et al., 2004) بعض الأدلة على فائدة دواء (Dexrazoxane) – خالب حديد داخل الخلوي – في إنقاص السمية القلبية للانترسيكلينات.

وراثية وعائلية (Genetic and Familial)

تعرف بوجود قريب درجة أولى مصاب باعتلال توسعي أو وفاة قلبية مفاجئة بعمر صغير(الجدول٥). حددت الدراسات المبدئية نسبته ب(١٠٪) من الاعتلال التوسعي (Hershberger et al., 2009). وعندما تم مسح الأقارب بتخطيط وايكو القلب ارتفعت نسبة الاعتلال العائلي بين ما شُخّص كمجهول السبب إلى ٣٥ %(Grünig et al., 1998) ، ٤٨٪ (Baig et al., 1998) ، ٦٥٪ (Mestroni et al., 1999). لا توجد مظاهر سريرية أو شكلية تفرق بين الاعتلال العائلي من مجهول السبب ، مما يوجه نحو أهمية المسح العائلي لكل حالة اعتلال توسعي مجهول السبب (Kushner et al., 2006).

الجدول (٥) : التظاهرات السريرية التي توجه للاشتباه بمرض وراثي عند الأطفال المصابين باعتلال توسعي
قصة عائلية لاعتلال توسعي
قصة عائلية لمظاهر قلبية مثل : ضخامة بطين أيسر ، شذوذات صمامية ، آفات قلبية خلقية ، لانظميات
قصة عائلية لوفاة قلبية مفاجئة أو توقف قلب
تليف قلبي شديد على الرنين المغناطيسي أو الخزعة
اضطرابات نقل على التخطيط القلبي
لانظميات أذينية مبكرة
لانظميات بطينية مبكرة أو توقف قلبي
تظاهرات خارج قلبية مثل : اعتلال عضلي هيكلي ، آفة عصبية ، حثل شحمي ، شذوذ شكلي ، تأخر روحي حركي

يتظاهر الاعتلال التوسعي عادةً بعد البلوغ ، حيث قدر التظاهر ب ١٠٪ قبل ٢٠سنة ، ٣٤٪ بين ٢٠–٣٠ سنة ، ٦٠٪ بين ٣٠–٤٠ سنة ، و ٩٠٪ بعمر ٤٠ سنة (Michels et al., 1992).

حددت أكثر من ٤٠ مورثة قد تؤدي دوراً مسبباً في الاعتلال التوسعي . غالباً ما ينقل اعتلال العضلة القلبية التوسعي كسمة جسمية قاهرة بنفوذ غير تام (autosomal dominant trait) (٢٥٪) ، والباقي : جسمية مقهورة ، مرتبطة بالصبغي X ، أو متقدرية . وحددّ شكلان للاعتلال التوسعي الجسمي القاهر : معزول و مترافق مع إصابة الجهاز الناقل (Conduction System) .

تؤدي الطفرات الجينية إلى خلل في بناء الخلية القلبية ومنها الجدول (٦) : طفرة tinin (TTN) والتي توجد في ٢٥٪ من الاعتلال العائلي (Herman et al., 2012) ، Cardiac Limp protein CLP (Knöll et al., 2002) ، Cypher/ZASP LBD3 (Vatta et al., 2003) ، SacroglycanSGCD (Tsubata et al., 2000) ، Desmoplakin DSP (Norgett et al., 2000) ، desmin DES (Goldfarb et al., 1998) ، Destrophin DMD (Towbin et al., 1993) ، Telethonin TCAP ، Vinculin VCL (Ahmad et al., 2005) ، و.

فالطفرات التي تصيب المعقد المرتبط بالديستروفين –وتسبب اعتلالاً عضلياً– عادةً ما تسبب اعتلالاً قلبياً توسعياً ، وقد يتظاهر بعضهم بإصابة قلبية فقط . أما طفرات (Desmin) فتسبب اعتلالاً قلبياً بطرق أكثر تعقيداً ، وتشكل جسيمات كثيفة على المجهر الإلكتروني .

تسبب طفرات (Sacromeric) اعتلالاً توسعياً أو ضخامياً (Seidman & Seidman, 2001) ، وتشمل الأكيتن القلبي (ACTx)،تروبوميوزين (TPM1) و السلسلة الثقيلة للميوزين (MYH7) . بينما تؤثر طفرات التروبونين T (TNNT2) على استجابة الساكرومير للكالسيوم (Lu et al., 2003).

	اعتلال توسعي	اعتلال ضخامي
البروتينات الهيكيلية الخلوية		
Desmin	✓	
Dystrophin	✓	
Myosin–binding protein C	✓	✓
Sacroglycans	✓	
Tintin	✓	✓
البروتينات الليفية العضلية		
B– Myosin heavy chain	✓	✓
Cardiac troponin T	✓	✓
Cardiac troponin I	✓	✓
Cardiac troponin C	✓	✓
a–Tropomyosin	✓	✓
Myosin light chain		✓
Cardiac actin	✓	✓
بروتينات الغشاء النووي		
Lamin A/C	✓	

الجدول (٦) : الأنماط العائلية لاعتلال العضلة القلبية التوسعي والضخامي

الاعتلالات العضلية (Skeletal myopathy)

وهي تتضمن الاعتلالات العضلية المرتبطة بالصبغي X مثل حثل دوشين (DMD) وبيكر (BMD) ، وتشكل وحدها ٥٪ من الاعتلال التوسعي العائلي . وتنتج من طفرات في مورثة الديستروفين مما يسبب ضعفاً عضلياً واعتلالاً مترقياً في العضلة القلبية . يبدأ الضعف العضلي عادةً في فترة الطفولة ليصبح المصاب عاجزاً في العقد الثاني من العمر ، وفي العقد الثالث يصاب المرضى كلهم باعتلال العضلة القلبية بسبب استبدال الألياف العضلية القلبية بنسيج ليفي شحمي وقد تكون الإصابة القلبية

خفية بسبب نقص النشاط الفيزيائي للمرضى ، لذلك يستطب إجراء تقييم بتخطيط القلب و الأمواج فوق الصوتية (ايكو القلب) بشكل دوري ، حيث تبين أن الاضطرابات التخطيطية قد تسبق التظاهرات الشكلية (phenotype) بسنوات (Nigro et al., 1990).

أيضاً قد يكشف الدوبلر النسيجي (Doppler tissue) (Giatrakos et al., 2006) و الرنين (Ashford et al., 2005) سوء الوظيفة القلبية الخفي رغم الحجم والكسر القذفي الطبيعي. أما النساء الحاملات لطفرة مورثة (DMD) قد تتأخر الإصابة للعقد الخامس . وبسبب زيادة البقيا لدى المصابين بحثل دوشين أو بيكر بسبب استعمال الستيروئيدات والتهوية الآلية فقد أصبحت الإصابة القلبية هي السبب الأكثر شيوعاً للوفاة (Duboc et al., 2005). ينقص العلاج بالستروئيدات خطورة الإصابة بالقصور القلبي بمعدل ٤٪ سنوياً (Duboc et al., 2005) ، ويؤخر حدوث الاعتلال التوسعي عند المصابين من عمر ١٣.٢ سنة عند غير المعالجين إلى ١٥.٢ سنة عند المعالجين (Duboc et al., 2005). كما أظهر العلاج بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEi) فائدةً في تأخير تدهور EF (Duboc et al., 2005). لم يظهر أي فرق في النتائج بمقارنة مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين مع (ACEi)(Allen et al., 2013) ، أو مشاركة المعالجة مع حاصرات β (Viollet et al., 2012). يكون زرع القلب شافياً في الاعتلال العضلي المقتصر على الإصابة القلبية .

قد يسبق الاعتلال التوسعي إصابة في الجهاز الناقل (AV block) أو لانظميات أذينية (Atrial arryhthmia) في طفرات مورثة Lamin A/C (Muchir et al., 2000).

استقلابية (Inborn Errors of Metabolism)

وتشكل أقل من ٥٪ من الحالات (Hershberger et al., 2018) وتتظاهر بشكل أبكر من مجهولة السبب ، وأكثرها شيوعاً آفة المتقدرات (حوالي ٥٠٪) ، متلازمة (Barth) (٢٥٪) ، ثم عوز الكارنيتين (١٠٪) (٤٠) الجدول (٧).

ويعتقد أنها تسبب اعتلالاً قلبياً بآلية : تراكم الركائز (substrate) ، نقص إنتاج الطاقة ، أو المستقلبات السامة للخلية القلبية (Yaplito-Lee et al., 2007).

تتظاهر معظم الإصابات القلبية الاستقلابية كاعتلال ضخامي أو مختلط (ضخامي مع انخفاض الوظيفة الإنقباضية) ، وفي ٢١٪ كاعتلال توسعي (Hershberger et al., 2018).

متلازمة (Barth) هو اضطراب مرتبط بالصبغي X ويعرف ب ٣ ميتل غلوتاكونيك أسيد يوريا نمط ٢ (3-Methylglutaconic aciduria type II) ، معظم المصابين هم من الذكور ويتظاهرون : بنقص مقوية (hypotonia) ، نقص نمو ، نقص عدلات ، واعتلال قلب توسعي .

الإصابة القلبية مهددة للحياة في الطفولة المبكرة وتشفى عادةً عند البلوغ (Kang et al., 2016).

من الأسباب الأخرى : عديدات السكريد المخاطية نمط I (Hurler syndrome) والنمط VI (Maroteaux –Lamy syndrome) ، اضطراب خزن الغليكوجين نمط IV (Anderson) ، وآفات المتقدرات مثل MERFF .

الجدول (٧) : الأسباب الإستقلابية للاعتلال التوسعي
أكسدة الحموض الدسمة
عوز الكارنتين
أدواء خزن الغليكوجين
عديدات السكريد المخاطية
اضطرابات الحموض العضوية

غدية (Endocrine)

قد يتظاهر الخرع (Rickets) باعتلال قلبي توسعي معزول ، وهو من الأسباب القابلة للعلاج (Kosecik & Ertas, 2007) ، حيث تتواجد مستقبلات فيتامين د في العضلة القلبية ، البطانة ، والألياف الملساء للأوعية الدموية (Holick, 2006) ، وتعدل الإشارات الناتجة عن تفاعل فيتامين د مع مستقبلاته من التمثيل الجيني (Gupta & Wang, 2016) و تؤدي دوراً مضاداً للتضخم في العضلة القلبية (Chen et al., 2011) مما يقترح دوراً وقائياً قلبياً (Duaa M. Raafat, 2021). إضافة لتأثير الكلس على مستقبلات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج نمط L في الخلية القلبية (De Boland & Boland, 1994) .

من الأسباب الغدية الأخرى للاعتلال التوسعي هي الاضطرابات الدرقية (قصور/فرط نشاط) (Seol et al., 2014) الجدول (٨).

الجدول (٨) : الاضطرابات الغدية المسببة لاعتلال عضل قلبية توسعي
قصور الغدة الدرقية
فرط نشاط الغدة الدرقية
داء كوشينغ – أديسون
اعتلال العضلة القلبية (Takotsubo)
ضخامة النهايات
الداء السكري

البطين الأيسر اللامضغوط (LV non-compaction)

عرفته جمعية القلب الأمريكية ب : اعتلال خلقي يتميز بمظهر اسفنجي للبطين الأيسر بسبب الترابيق النامية والخبايا العميقة ، والذي يظهر بشكل أوضح في الجدار الوحشي والقمة . ويعتقد أنه بسبب توقف داخل رحمي للانضغاط العضلي القلبي . ويترافق عادةً مع اضطرابات قلبية شكلية أخرى مثل عيوب الحاجز الأذيني والبطيني (Andrews et al., 2008). ويشكل حوالي ٥-٩٪ من الاعتلالات القلبية عند الأطفال (Jefferies et al., 2015) الجدول (٩).

الجدول (٩) : الأسباب الثانوية لاعتلال العضلة القلبية التوسعي	
انتانات : فيروسية فطرية أوالي (شاغاز – توكسوبلاسموز) ريكتسيا (حمى جبال روكي) دا لايم	إقفاري : نقص أكسجة اختناق حول الولادة غرق داء كاوازاكي شذوذ منشأ الشريان الإكليلي الأيسر (ALCAPA)
لانظميات : تسرع قلب فوق بطيني تسرع بطيني بطء قلب	سموم : انتراسيكلينات إشعاع تحسس للسلفونواميدات والبنسلين نحاس (داء ويلسون) – حديد (هيماكروماتوز)
غدية : قصور/فرط نشاط درق متلازمة كظرية تناسلية وليد الأم السكرية نوروبلاستوما	أدواء الخزن : خزن الغليكوجين داء عديدات السكريد المخاطية داء السفينغوليبيد
From Dadlani GH, Harmon WG, Lipshultz SE. Dilated cardiomyopathy. In: Chang AC, Towbin JA, eds. Heart failure in children and young adults. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 248e263	

١ . ٢ . ٣ التشريح المرضي (Pathology)

يظهر القلب في الاعتلال التوسعي استجابة تكيفية بتليف منتشر ، ضمور خلوي مع تضخم معاوض في الخلايا الأخرى ، اضطراب في وظيفة المتقدرات ، نقص البروتينات العضلية أو غيابها مثل الميوزين ، الأكتين ، التربونين ، التربونين T (Matitiau et al., 1994).

في آليات مرضية معينة مثل الاعتلال التوسعي التالي لالتهاب العضلة القلبية هناك زيادة في الرشاحة الالتهابية (San Martin M., 2002). قد تفعل بعض الفيروسات التي تدخل RNA إلى داخل الخلية العضلية استجابةً مناعيةً ذاتيةً تسبب تموتاً في الخلايا القلبية. ويلاحظ فيها ارتفاع في السيتوكينات الالتهابية (TNF-α ، IL-6) والتي تساهم بشكل مباشر في إعادة الهيكلة القلبية (Remodeling) ، نقص قلوصية الخلية العضلية ، وتوسع البطين الأيسر(Moruno A., 2007).

١. ٢ . ٤ إعادة هيكلة البطين الأيسر في الاعتلال التوسعي(Remodeling)

توسع البطين الأيسر وضعف القلوصية هما المحدد الأهم للنتائج السلبية في الاعتلال التوسعي وبالتالي فإن معاكستها هي المفتاح العلاجي . وبالإضافة للتوسع ونقص سماكة الجدار العضلي للبطين فإن اعادة الهيكلة من أهم المحددات للعلاج والإنذار .

يشير مصطلح إعادة الهيكلة إلى الاستجابة التكيفية لمعاوضة نقص القلوصية القلبية بتغير في شكل البطين وهندسته ، مترافقاً مع زيادة الحجم (الجدول ١٠) .

الآلية	الوسائط	التأثيرات قريبة الأمد	التأثيرات طويلة الأمد
تضخم البطين	محور RAA ADH Endothelin	احتباس الماء والصوديم زيادة القلوصية	زيادة حجم الدم ارتفاع الضغط الشرياني تسرع القلب زيادة الكتلة العضلية زيادة استهلاك الأوكسجين
توسع البطين	محور RAA ADH	احتباس الماء والصوديم	زيادة حجم الدم ارتفاع الضغط الشرياني
التفعيل الودي	Noradrenaline Dopamine Adrenaline	تقبض وعائي محيطي زيادة القلوصية ارتفاع SVR	زيادة حجم الدم نقص مستقبلات β1 نقص استجابة مستقبلات β2 ارتفاع الضغط الشرياني لانظميات

الجدول (١٠) : آليات المعاوضة لقصور القلب .

يلاحظ على المستوى النسيجي تشارك تضخم الخلية العضلية ، تموت خلوي ، تكاثر الأورمات الليفية العضلية ، والتليف الخلالي .

تنتج إعادة الهيكلة عن تفعيل عوامل غدية عصبية ، والتي تزداد فعاليتها بعد أذية العضلة القلبية و ارتفاع توتر جدار البطين الأيسر والاضطرابات الهيموديناميكية . من هذه العوامل : محور الرينين – أنجيوتنسين – ألدوسترون (RAA) ، الجهاز العصبي الودي ، العوامل المؤكسدة ، الستوكينات الإلتهابية ، والاندوتيلين . ولذلك أظهر تثبيط محور RAA و مستقبلات بيتا فائدة في معاكسة إعادة الهيكلة السلبية عند مرضى قصور القلب وتوسع البطين الأيسر .

يحرض هبوط الضغط والنتاج القلبي الجهاز الهرموني العصبي مما يسبب تسرعاً في عدد ضربات القلب ، ارتفاعاً في الضغط الشرياني ، وتقبضاً وعائياً . تحافظ هذه التغيرات على نتاج قلبي كاف ، ولكن في الوقت نفسه تحرض الكاتيكولامينات و جملة الرينين – أنجيوتنسين – ألدسترون اللانظميات ، نقص التروية القلبية ، التضخم الخلوي ، والموت الخلوي (Bristow et al., 1982).

يفعل الأنجيوتنسين II – وهو الوسيط الأقوى في محور RAA – المحور الودي بتحريض الغدة الكظرية ، وإفراز الرينين من المسافة جانب الكبية . كما أنّ له دوراً مهماً في إعادة الهيكلة (McEwan et al., 1998).

ومن العوامل المهمة في الاعتلال التوسعي وإعادة الهيكلة هي الالتهاب (Inflammation) ، حيث أثبتت العديد من الدراسات ارتفاع العديد من العوامل الالتهابية(TNFα , IL2 , IL6 , MIP-1α).

كما أن للحمة خارج الخلوية (Extracellular Matrix) دوراً مهماً في إعادة هيكلة وتليف البطين ، ومن العوامل خارج الخلوية التي لوحظ دورها في الأذية القلبية : PIIINP (Wang et al., 2007) ، matrix metallopeptidase-9 (Zannad et al., 2001) ، procollagen type I ، TIMP-1(Sanchis et al., 2015).

أظهرت بعض الدراسات وجود اضطراباً في دورة الكالسيوم المهمة في آلية التقلص ، كمستقبلات RyR2 (Belevych et al., 2011) ومضخة SERCA2 (El-Armouche et al., 2009).

تسبب إعادة قولبة البطين الأيسر تدهوراً في وظيفة البطين والتي تدخل تحت مصطلح علاقة الضغط بالحجم في البطين الأيسر . حيث يسبب توسع البطين الأيسر وتراجع الوظيفة الانقباضية إلى انزياح أيمن لمنحنى ضغط – حجم ، مع زيادة حجم وضغط البطين الأيسر في نهاية الانبساط .

وعلى الرغم من ارتفاع الحمل القبلي (Preload) يكون حجم الضربة القلبية منخفضاً ، وكذلك مشعر الانقباض (index of contractility) وهو ضغط نهاية الانقباض إلى الحجم . بالإضافة لذلك سوء الوظيفة الانبساطية بسبب عدم الاسترخاء الكامل نتيجة اضطراب ثنائية (التنبيه – الإنقباض) و زيادة الصلابة بسبب تغير تركيبة اللحمة خارج خلوية . وهذا كله يؤدي إلى انحراف إضافي في منحنى (ضغط – حجم) .

بعد وصول الحمل القبلي إلى ذروته يصبح حجم الضربة حساساً لتبدلات الحمل البعدي ، والذي يتعلق بلزوجة الدم ، المقاومة الوعائية ، قابلية الأوعية للتمدد ، و بشكل أساسي توتر الجدار العضلي القلبي. يتم حساب التوتر الجداري بقانون لابلاس حيث :

T (wall tension/dyn/cm) = P (pressure/dyn/cm2) * R (radius/cm) / h (wall thickness)

ومن المعادلة يتبن أن علاقة شكل جوف البطين (geometry) مع الضغط على جداره مرتبطة بأمرين أساسيين :

- توسع البطين يسبب ازدياداً في التوتر الجداري .
- ازدياد سماكة الجدار يخفض التوتر الجداري .

لذلك يكون ضغط الجدار وبالتالي الحمل البعدي مرتفعاً في الاعتلال التوسعي .

الآلية الجزيئية لإعادة الهيكلة

يتميز الاعتلال التوسعي نسيجياً : بالتليف المنتشر ، فرط تصنع معاوض في الخلايا العضلية الأخرى ، و التموت الخلوي .

يحدث فرط التصنع الخلوي بسبب التنبيه الكاتيكولاميني ، تمدد الروابط بين الخلية العضلية والأرومة الليفية ، الإشارات داخل خلوية المتواسطة بالبروتين G ، و شبكات micro–RNA .

هذه العملية تترافق مع انحراف نحو تعبير مورثي جنيني(Fetal Gene Expresion) .

السمة المميزة للاعتلال التوسعي هي تموت الخلايا القلبية مع التليف المنتشر مما يؤدي إلى تبدلات على المستوى الجزيئي ، الخلوي والخلالي . ونتيجة لذلك تحدث تبدلات شكلية (Geometrical) مثل توسع البطين الأيسر وتكوّره ، ونقص في سماكة الحجاب بين البطينين والجدار الخلفي للبطين الأيسر ، وزيادة توتر الجدار (Wall Tension) ، و نقص في قلوصية العضلة القلبية ؛ جميعها تسبب انخفاضاً في حجم الضربة القلبية مع ارتفاع في ضغط امتلاء البطين .

يفعل نقص النتاج القلبي جملة الرينين – أنجيوتنسين – ألدسترون كآلية معاوضة لاستعادة حجم الدم اللازم ، و تحسين ضغط الإرواء الجهازي الكلوي .

١. ٢. ٥ الإنذار (Prognosis)

الاعتلال التوسعي هو الأعلى في نسبة الوفيات بين الآفات القلبية الخلقية والولادية عند الأطفال ، بنسبة ٢٠٪ خلال ١ سنة و ٥٦٪ خلال ٤ سنوات (Nandi & Rossano, 2015) .

تحدث أغلب الوفيات (بنسبة ٥٤٪) عند المرضى المصابين بسوء وظيفة انقباضية شديد خلال سنة (Lewis & Chabot, 1991). وتحدث معظم الوفيات بسبب قصور القلب المترقي أو اختلاطات

الزرع والدعم الآلي (Friedman et al., 1991). وعلى العكس من البالغين فإن الوفاة المفاجئة قليلة ، ففي دراسة (Rhee et al., 2007) التي أجريت على الأطفال المصابين باعتلال قلبي متقدم فإن ٥ من ٦٥٥ طفل (٠.٧%) توفوا فجأة أثناء انتظار زراعة القلب.

كانت نسبة الوفيات بين عامي ١٩٨٠(Akagi et al., 1991)-١٩٩٠(Burch et al., 1994) بين ٢٠٪ و ٨٠٪ خلال ٥سنوات من التشخيص. تحسنت نسبة البقيا عند الأطفال المصابين باعتلال توسعي خلال العقدين الماضيين : ٩٠٪ ١سنة و ٨٣٪ ل ٥ سنوات (Tsirka et al., 2004). يعود هذا التحسن في البقيا إلى زراعة القلب والأجهزة المساعدة البطينية التي ساعدت الأطفال المصابين بالاعتلال النهائي للوصول إلى مرحلة الزرع (Del Nido et al., 1994). ورغم هذا التحسن في البقيا إلا أن الوفيات القلبية بقيت ثابتة كما في تقرير أجري في بريطانيا وإيرلندا (Andrews et al., 2008) حيث تبين أن ٣٤٪ من الأطفال توفوا أو أجري لهم زرع قلب خلال سنة.

على الرغم من الإنذار السيء عند الأطفال الذين يتظاهرون بقصور قلب حاد نتيجة انكسار المعاوضة ، إلا أن نسبة جيدة (١٥ – ٣٠ %) تعود وظيفة البطين إلى الطبيعي (Tsirka et al., 2004) ، وتصل هذه النسبة إلى ٨٢٪ للمرضى بالمرحلة II من تصنيف ROSS (Shaddy et al., 2007) ، على الرغم أن العودة الكاملة قد تأخذ أكثر من سنة (Tsirka et al., 2004).

العوامل الإنذارية

تم تمييز عوامل تترافق مع حسن الإنذار في مراجعة منهجية (Alvarez et al., 2007) وهي: الأعمار الصغيرة ، الكسر القذفي الأقرب للطبيعي, عدم التوسع الشديد للبطين الأيسر ، الناتج عن التهاب العضلة القلبية (Lewis, 2014). وبالمقابل فإن ارتفاع عدد ضربات القلب مترافق مع ازدياد نسبة الوفيات عند البالغين (Fox et al., 2007). بينما خفض سرعة القلب بحاصرات بيتا أو

الإيفابرادين أو كليهما أدى إلى تحسن الإنذار (Lechat et al., 2001). لوحظ أن عودة وظيفة البطين الأيسر للطبيعي هي الأعلى في الأطفال الأصغر سناً وكانت : ٢٤٪ في عمر أصغر من ١ سنة ، ٢٦٪ للأطفال بين ١-١٠ سنوات ، وفقط ١٠٪ فوق عمر ١٠ سنوات (Lewis, 2014). و لم يثبت أن المشعر القلبي المقاس بالقثطرة القلبية أو صورة الصدر البسيطة له قيمة إنذارية . أما حدوث قصور القلب الاحتقاني فقد ظهرت قيمته الإنذارية فقط عند الأطفال تحت عمر ١ سنة (Towbin et al., 2006).

من العوامل التي تؤثر على سوء الإنذار في الاعتلال التوسعي عند الأطفال :

- الأعمار الأكبر من سنة عند بداية التظاهر (Seol et al., 2014)
- النمط العائلي(Alexander et al., 2013; Alvarez et al., 2011) .
- علامات تخطيطية لضخامة البطين (Koca Yozgat & Karademir, 2021)
- تطاول QT أو علامات نقص تروية (Sabaz et al., 2019)
- استمرار انخفاض الوظيفة لإنقباضية لأكثر من ٣ شهور (Azevedo et al., 2004)
- التوسع الشديد للبطين الأيسر (P. E. Daubeney et al., 2003)
- وإصابة البطين الأيمن (Elkilany et al., 2008).

لا تزال فائدة العلاج المبكر – قبل تراجع الوظيفة الانقباضية – للحالات المؤهبة بسبب وجود قصة عائلية أو عوامل خطورة أخرى غير محددة رغم التطور الكبير في الدراسات الوقائية و المورثية .

١ . ٢ . ٦ الفرق بين الاعتلال التوسعي عند الأطفال والبالغين

تكمن أهمية معرفة الفرق بين الاعتلال التوسعي عند الأطفال والبالغين في الاعتبارات العلاجية ، حيث لا تزال فعالية المعالجات المضادة لإعادة الهيكلة السلبية (Antiremodeling) – والتي تستعمل روتينياً عند البالغين – مخيبة للآمال عند الأطفال على العكس من البالغين . فمثلاً لم تظهر التجربة

السريرية لدواء (Carvedilol) عند الأطفال فعاليةً للأدوية حاصرات B في تحسين النتائج السريرية أو قياسات الصدى القلبي (Shaddy et al., 2007).

كما أن البيانات الموثقة فشلت في إظهار تحسن في النتائج منذ استخدام ACEi وحاصرات β عند الأطفال مقارنةً بالفترة التي كان يستخدم فيها الديجوكسين والمدرات (Kantor et al., 2010).

دفعت هذا النتائج باتجاه نظريات عدة حول وجود اختلافات بين DCM عند البالغين والأطفال ، هذه الاختلافات ليست بسبب العمر الأصغر فقط ، ولكن لوحظ أن المرض يؤثر على العضلة القلبية بشكل مختلف . من هذه الاختلافات تأثير العمر الصغير على الجهاز القلبي الوعائي والهرموني العصبي ، فمن المثبت أن قلب حديث الولادة غير ناضج ، ويستمر بالتطور في السنة الأولى من العمر (Mahony L., 2008). يشمل ذلك: فرط تصنع الخلية العضلية القلبية ، اختلاف كثافة نواقل الشوارد ، تطور نظام النبيبات T ، ونضج الشبكة البلاسمية. هذه الاختلافات كلها تؤثر على تنظيم الكالسيوم ، مما يفسر كون قلب حديث الولادة أقل مرونة (Wittnich et al., 2006).

ونتيجة لما سبق يكون توقيت حدوث قصور القلب مهماً ، خاصة تحت عمر ١ سنة حيث يكون هناك قدرة على التجدد القلبي (Regeneration) بسبب النسبة الأعلى من الخلايا القلبية في طور الانقسام ويستمر عدد الخلايا القلبية بالازدياد حتى عمر ٢٠ سنة (Shaddy, 2007) . إضافة للاختلافات في فعالية الإشارت β الأدرينرجية . فمن مميزات الاعتلال التوسعي عند الأطفال خفض تمثيل مستقبلات β1 و β2 ، على العكس من الاعتلال عند البالغين ، حيث يبقى تمثيل β2 دون تغير (Rosenthal et al., 2004).

تحرض العوامل الهيموديناميكية نمو العضلة القلبية ، حيث يتعلق نمو البطين الأيسر بحجم الدم الجاري في جوفه . والحمل الضغطي يزيد من فرط تصنع الخلايا القلبية وتضخمها في الأعمار الصغيرة ، و فقط في التضخم في الأعمار اللاحقة (Bristow, 1997) .

افترض (Patel et al) أن اختلاف DCM بين الأطفال والبالغين يعود لحقيقة أن البالغين يتعرضون لإعادة هيكلة سلبية (Adverse Remodeling) ، والتي هي استجابة من العضلة القلبية للأذية عن طريق : تضخم الخلية العضلية القلبية ، التليف ، الالتهاب ، و غياب الشعيرات الدموية(Patel et al., 2017) بشكل أوضح بكثير من الأطفال الذين يحدث عندهم إعادة هيكلة عكسية (Reverse Remodeling) وهذا نادر عند البالغين (Everitt et al., 2014).

على المستوى الجزيئي من السمات المميزة لإعادة الهيكلة السلبية زيادة التعبير للمورثات الجنينية (Miyamoto et al., 2014) ، وأظهرت الدراسة التشريحية المرضية أن تسلسل الحمض النووي الريبي كشف عن ملامح تعبير جيني متباينة بين عينات أنسجة DCM للأطفال والبالغين (Patel et al., 2017) ، وأن اللحمة خارج الخلوية عند الأطفال مميزة عن البالغين بمحتوى أقل من الكولاجين ومستويات أعلى من MMP-8

(matrix metalloproteinases) (Hsia et al., 2011) ، gelatinase MMP-9 ، IL-1b ، IL-2 ، IL-8(Mohapatra et al., 2010) ، مع ارتفاع فيREN و PGD (6-phosphogluconate Dehydrogenase decarboxylating) (Gropler et al.,2022).

إضافة للاختلاف في الإشارات المتواسطة ب Ca^{+2} التي تكون أقل بشكل واضح عن الأطفال (Zhang et al., 2020).

ومن الاختلافات المهمة إمكانية عودة الوظيفة القلبية للطبيعي (cardiac recovery) ، حيث يشفى حوالي ٢٠٪ من الأطفال المشخص لهم اعتلال توسعي عفوياً وبشكل كامل خلال سنتين من التشخيص (Everitt et al., 2014) ، وهذا غير شائع عند البالغين (Mann et al., 2012).

لوحظ أيضاً انخفاض التعبير الجيني للمورثات الالتهابية مما يقترح أن المعالجة بمضادات الإلتهاب أقل فائدة عند الأطفال (Van Tassell et al., 2014).

من الجدير بالذكر أنه يتم إعادة تفعيل للتمثيل الجيني الجنيني مما يسبب زيادة تمثيل للمستقبلات HCN عند البالغين المصابين باحتشاء قلبي أو فرط ضخامة قلبية (Hoppe et al., 1998).

لا يوجد دراسات حتى الآن تدرس إعادة الهيكلة السلبية عند الأطفال أو تحدد العمر الذي تحدث فيه عند البالغين (Patel et al., 2017).

١ . ٣ الاستقصاءات (Investigation)

الخطوة الأولى في تقييم الاعتلال التوسعي المشخص حديثاً استبعاد الاعتلالات الثانوية ، كالسمية ، التغذوية ، الغدية ، أو اضطرابات الشوارد (Dec & Fuster, 1994) والخرع (Maiya et al., 2008). إضافة لإيكو القلب الدقيق لنفي شذوذ منشأ الشريان الإكليلي الأيسر (ALCAPA) وهي حالة عكوسة بالجراحة (Cochrane et al., 1999). عادةً يحدد الفحص والقصة السريرية الاستقصاءات المطلوبة ، وهي غالباً : صورة الصدر البسيطة (CXR) ، تخطيط القلب الكهربي (ECG) ، والصدى القلبي (Echo) .

صورة الصدر البسيطة (Chest X-ray)

وتحدد : حجم القلب وموقعه ، التشريح العام ، الأوعية الكبيرة ، الصدر ، أعلى البطن ، و المشعر القلبي الصدري (cardiothoracic ratio) -الطبيعي< ٥٠٪ (عند حديث الولادة ٥٥-٦٠٪)-. الموجودات الشعاعية في الاعتلال التوسعي عادة هي: الضخامة القلبية ، اضطراب التوزع الوريدي الرئوي ، أما الوذمة الرئوية فهي أقل شيوعاً (Dec & Fuster, 1994) .

تخطيط القلب الكهربي (Electrocardiogram)

نادراً ما يكون تخطيط القلب طبيعياً أو نوعياً في الاعتلال التوسعي . ومن الموجودات غير النوعية : ضخامة البطين الأيسر ، موجة q مرضية ، ضعف تدرج الموجة R في الاتجاهات الصدرية اليسرى. كشفت المعلومات الحديثة وجود ترابط (جيني – شكلي) أتاح إمكانيات لتحديد الأنماط والاضطرابات التي توجه نحو تحت أنماط معينة للاعتلال التوسعي (Merlo et al., 2019) ، فمثلاً قد يشير الوجود الباكر للرجفان الأذيني (AF) (Taylor et al., 2003) لآلية جينية (طفرة Lamin A/C) ، والحصار الأذيني البطيني قد يوجه لسبب التهابي (داء لايم أو ساركوئيد) (الجدول١١). ويتم ذلك

بمقاربة تخطيط القلب بالتزامن مع تقنيات أخرى مثل تخطيط القلب الجوال (Ambulatory ECG) لنفي التسرعات القلبية (Tachyarrhythmia) والتي قد تسبب اعتلالاً قلبياً (Medi et al., 2009) ، اختبار الجهد و التصوير القلبي (Finocchiaro et al., 2020). كما أن تخطيط القلب مفيد في تحديد : سرعة القلب ، النظم ، اضطرابات النقل ، الضخامة العضلية ، توسع الأجواف ، والإجهاد (strain) . ومن الموجودات التخطيطية التي ظهر ارتباطها بإنذار الاعتلال التوسعي : تطوال QT ، LBBB ، Pmax ، QRSعريض ، علامات الضخامة والإقفار (Türe et al., 2020).

الصدى القلبي (Echocardiogram)

وهي وسيلة غير غازية ، أدت للاستغناء بشكل كبير عن القثطرة القلبية والتصوير الظليل . يستخدم لتقييم : وظيفة وهيكلية العضلة القلبية ، الحركية الدموية (hemodynamics) ، قياس قطر الانقباض مقابل الانبساط (الكسر التقاصري fractional shortening) أو الحجم (الكسر القذفي Ejection Fraction) (Hyun, 2010) . ومع ذلك فإن دوره قليل في تحدد الآلية المرضية للاعتلال التوسعي . أما المعايير الصدوية المشخصة للاعتلال التوسعي فهي :

- قطر نهاية الانبساط أكبر من ٢ انحراف معياري عن الطبيعي نسبةً للعمر وسطح الجسم
- كسر قذفي أقل من ٥٠٪ (Pinto et al., 2016).

ونتيجةً لتوسع الحلقة الصمامية مع تغير شكل البطين الأيسر (LV geometry) يلاحظ أحياناً قصور ثانوي في الصمام التاجي ومثلث الشرف مع تشريح طبيعي للصمام . و يظهر دوبلر الجريان عبر التاجي ارتفاعاً في ضغط امتلاء البطين . في حال تشخيص طفل باعتلال توسعي وراثي يستطب إجراء إيكو القلب بشكل مسحي للعائلة كاملة ، حتى في حال كونهم غير عرضيين حيث تبين أن موجودات إيكو القلب قد تسبق التظاهر السريري عندهم .

الجدول (١١) : الاضطرابات التخطيطية المميزة لاعتلال العضلة القلبية الوراثي		
الاضطراب	**المورثة**	**نسبة الحدوث**
العقدة الجيبية		
بطء جيبي أو توقف العقدة الجيبية	LMNA	13%
	SCN5A	–
حصار أذيني بطيني	LMNA	45–77%
	EMD	–
	DES	–
	SCN5A	–
الجهاز الناقل		
قصر المسافة PR	DMD	35%
RBBB	DMD	–
	DES	–
اضطرابات نزع الاستقطاب		
نقص الفولتاج	FLNC	36%
	DSP	–
	PLN	46%
موجة Q خلفية جانبية	DMD	13%
اضطرابات عود الاستقطاب		
انقلاب الموجة T	FLNC	62%
	DSP	–
تسرع فوق بطيني		
رجفان أذيني	LMNA	36–76%
	EMD	–
	DES	–
	SCN5A	–
Atrial flutter	LMNA	–
	EMD	–
تسرع أذيني	LMNA	–
	EMD	–
تسرع جيبي	DMD	–
لانظيات بطينية		
خوارج انقباض بطينية	LMNA	–
	FLNC	70%
	DES	–
	DSP	–
	SCN5A	–
تسرع بطيني غير مستمر	LMNA	37%
	FLNC	83%
	DES	–
	DSP	–
	SCN5A	–

التصوير بالرنين المغناطيسي (CMR)

وهي وسيلة غير غازية زاد استعمالها مؤخراً ، وتتيح إمكانية أكبر لمعرفة الآلية المرضية ، النمط الشكلي ، إعطاء صورة ثلاثية الأبعاد (3D) تتيح تقييماً دقيقاً لتركيب القلب والأوعية مع الجريان الدموي ، حجم البطينات ، الكتلة العضلية ، ووظيفة القلب (EF) ، التليف ، الارتشاح ، والوذمة (Assomull et al., 2006) الجدول (١٣). وبعض الدراسات أثبتت وجود اختلاف في الأنماط الشكلية للاعتلال التوسعي بين التهاب العضلة القلبية (Assomull et al., 2006) و مجهول السبب (Friedrich et al., 2009) عند البالغين.

	ECHO	CMR
البطين الأيسر :		
الوظيفة الإنقباضية	+	++
تقييم الحجم	+	++
شكلياً	+	++
نسيجياً	−	++
الأذينة اليسرى :		
شكلياً	+	++
وظيفياً	+	
البطين الأيمن :		
تقييم الحجم	+ (3D Echo)	++
وظيفياً	+	
نسيجياً	−	++
قصور التاجي	++	+
الوظيفة الإنبساطية	++	−
الضغط الرئوي	++	−

الجدول (١٢) : مقارنة بين إيكو القلب والتصوير بالرنين المغناطيسي في تشخيص و تقييم الاعتلال التوسعي

القثطرة القلبية (Cardiac catheterisation)

حل التصوير بالأمواج فوق الصوتية (إيكو القلب) والرنين المغناطيسي (MRI) مكان القثطرة القلبية والتصوير الظليل في تقييم تشريح القلب . لذلك أصبحت أغلب استطبابات القثطرة القلبية تداخلية (interventional procedures) .

التقييم الدموي (Blood investigations)

وتشمل التحاليل الدموية والكيميائية الروتينية لتقييم الحالة العامة ، مع التركيز على وظائف الكبد الجدول (١٢) . عند الأطفال المصابين بقصور القلب فإن معايرة الببتيد الطارح للصوديم (BNP) له أهمية خاصة في تقييم عدم الكفاءة القلبية . وله ثلاثة أنواع رئيسية : A,B,C جمعيها لها حلقة ١٧ – أمينو أسيد . يتم إفراز النوع A من الأذينة ، النوع B من البطين أما النمط C فمن الخلايا البطانية (Hyun, 2010) حيث تفرز الخلية القلبية النمط ANP و BNP عندما تتعرض للشد بسبب فرط الحمل الحجمي ، ويختلف تركيزها في الدم باختلاف الشدة الميكانيكية . ومن خلال تأثيرها تقوم بحماية الجهاز القلبي الوعائي من فرط الحمل عن طريق زيادة إدرار طرح الصوديم مع خفض المقاومة الوعائية الجهازية والضغط الوريدي المركزي (Psaltis et al., 2008). لذلك يعدّ عيار BNP و NTproBNP من المشعرات الحيوية المفيدة في قصور القلب (Krane et al., 2010). ويعدّ عيار NTproBNP أفضل بسبب نصف عمره الطويل نسبياً (Okita et al., 2013) ، وهو مشعر إنذاري جيد لتقييم خطورة المراضة والوفيات عند مرضى قصور القلب والاعتلال التوسعي (Jezierska-Woźniak et al., 2011). وأثبتت بعض الدراسات أن مستوى BNP يفيد في التفريق بين الأسباب القلبية والرئوية للشدة التنفسية عند الأطفال وحديثي الولادة (Ko et al., 2008) وأن مستوى BNP فوق ٣٠٠ بيكوغرام/مل هو مشعر قوي للوفيات ، الزرع ، أو الاستشفاء أكثر من الأعراض السريرية (Price et al., 2006). يتأثر تركيزه ب : العمر ، الجنس ، و طريقة المعايرة (Apple et al., 2007). وهو أعلى عند حديثي الولادة (Das et al., 2009).

الجدول (١٣) : الاستقصاءات المطلوبة عند تشخيص اعتلال عضلة قلبية توسعي عند طفل لأول مرة	
الدم :	ايكو قلب
تعداد دم كامل	تخطيط قلب
سرعة تثفل – بروتين التهابي ارتكاسي	صورة صدر بسيطة
شوارد – بولة	
وظائف وخمائر الكبد	
الببتيد الدماغي الطارح للصوديم (BNP)	
أمونيا – لاكتات	
كولسترول – شحوم ثلاثية	
تقييم درقي	
عيار السيلينيوم– كالسيوم – D – B1	
أسيل كارنيتين	
رحلان حموض أمينية	
ANA–Anti DNA	
PCR أو أضداد للفيروسات	
Enterovirus , EBV , Parvovirus)	
Coxsackievirus, Adenovirus)	

الخزعة القلبية العضلية البطانية (Endomyocardial biopsy)

لا تزال تعد كاستطباب IIa في الاعتلالات القلبية غير المفسرة (Cooper et al., 2007) . حيث يكون التشريح المرضي مميزاً في بعض الاعتلالات الوراثية والاستقلابية.

أما في التهاب العضلة القلبية فسلبية الخزعة لاتنفي المرض (Hauck et al., 1989) ، حيث تتأثر حساسيتها ونوعيتها باختلاف: المقاربة التشريحية المرضية ، مكان الخزعة ، والقيمة الإنذارية المنخفضة (Baughman, 2006).

الدراسة الجينية (Genetic testing)

يجب أخذ قصة عائلية مفصلة لثلاثة أجيال في حال كشف إصابة باعتلال عضلة قلبية عائلي . أما الدراسة الوراثية الروتينية فهي مكلفة و مستطبة فقط في حال وجود (إصابة ≤ من فردين في العائلة)(Yancy et al., 2013) وفائدتها التشخيصية ٣٠-٣٥٪ ، حساسيتها في تقييم نمط الاعتلال التوسعي منخفضة مقارنةً بالاعتلال الضخامي ، و دورها في الدراسة الروتينية غير محدد حتى الآن (Hershberger et al., 2018).

١. ٤ المعالجة

تهدف المعالجة إلى : تحسين الأعراض السريرية ، خفض القبولات المشفوية ، وخفض الوفيات.

تاريخياً كان الهدف الأساسي لعلاج قصور القلب هو تحسين الأعراض ، لذلك كان يحافظ على نوم الأطفال بوضعية الجلوس (Kreidberg et al., 1963) ، إضافة لعلاج الاحتقان الرئوي والزلة بالمدرات (Engle, 1970). وحتى الآن لا تزال الدراسات السريرية المسندة بالدليل عند الأطفال ناقصةً ، والتوصيات مبنية على خبرة الممارس بسبب صعوبة إجراء دراسات تجريبية على عدد كاف من المرضى الأطفال . أما العلاج عند البالغين فمبني على إرشادات تُحدث دورياً .

ولذلك فإن غالبية الأدوية المستخدمة عند البالغين لم تحظ بموافقة منظمة للاستعمال عند الأطفال ، و٨٠٪ من أدوية قصور القلب عند الأطفال هي (off-label) (Pasquali et al., 2008). مع التغاضي عن الحرائك والديناميكا الدوائية الخاصة بالأطفال ولذلك يكون تركيز الدواء عند الطفل ناقصاً أو مزداداً عندما تسقط جرعات البالغين على الوزن عند الأطفال(Rodriguez et al., 2008).

لا تركز تكنيكات المعالجة على تحسين الأعراض السريرية فقط ، وإنما عكس الاستجابة الذاتية المعيبة(Maladaptive autonomic) ، إيقاف عملية اعادة الهيكلة (Remodeling) ، و خلق فرصة للتجدد القلبي إن أمكن (Lipshultz et al., 2013). حتى الآن فإن الآليتين الرئيسيتين للمعالجة هما: تثبيط الأنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE) وحاصرات مستقبلات B.

لحاصرات ACE ميزة في معاكسة الهيكلة السلبية ، خفض المقاومة الجهازية ، و تحسين المطاوعة الوعائية وخاصة المركبات ذات النفوذية النسيجية العالية مثل (Lisinopril) (Chrysant, 1998). أما حاصرات بيتا فالأفضل تأثيراً هي الحصارات الانتقائية ل β1 مع المحافظة على فعالية مستقبلات β2 مثل (Bisoprolol) (Miyamoto et al., 2014). ولإكمال التثبيط الهرموني العصبي يمكن

إضافة مضادات الألدوسترون مثل (Spironolactone) بجرعة منخفضة (غير إدرارية) كمعاكس للهيكلة السلبية (Masutani et al., 2013).

يجب تجنب المعالجة المفرطة بالمدرات ، وكذلك ينبغي إيقاف المدرات في المعالجات الطويلة إن أمكن لأن نقص الحجم داخل الأوعية قد يزيد من تفعيل المحور الهرموني العصبي المعاوض (Kantor et al., 2013). وفي الحالات الملحة للمعالجة بالإدرار فإنه من الأفضل إجراء فتحة محددة بين الأذينتين (Bauer et al., 2019).

تم تطوير المعالجة عند البالغين المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي ليشمل علاج المرضى في المراحل الأربعة لتطور قصور القلب حسب جمعية القلب الأمريكية (Jessup et al., 2009).

درجة قصور القلب	وصف AHA/ACC
درجة A	مرضى دون آفة قلبية بنيوية أو وظيفية ، ولكن معرض لخطر عال للإصابة بقصور قلب مثل مصاب الحثل العضلي الخلقي أو التعرض للانترسيكلين
درجة B	مرضى بآفة قلبية بنيوية أو اضطراب وظيفة بطين ، ولكن دون أعراض أو علامات قصور قلب حالياً أو سابقاً مثل مريض البطين الأيسر الاسفنجي أو بعد إصلاح آفة قلبية خلقية
درجة C	مرضى مع أعراض قصور قلب حالياً أو سابقا مترافقة مع آفة بنيوية أو اضطراب وظيفة البطين مثل : التهاب العضلة القلبية ، اعتلال توسعي ، و قصور صمام تاجي أو أبهري
درجة D	مرضى مصابين بآفة بنيوية متقدمة مع أعراض قصور قلب تتطلب تدخلاً تخصصياً مثل المريض المعتمد على الداعمات في المرحلة النهائية للاعتلال التوسعي

الجدول (١٤) : درجات قصور القلب حسب جمعية القلب الأمريكية

حتى الآن لا تزال الإرشادات العلاجية عند الأطفال مبنية على رأي الخبير بسبب نقص الدراسات متعددة المراكز على الأطفال المصابين بقصور القلب .

توصيات الصحة العامة

تنطبق توصيات الصحة العامة عند البالغين المصابين بقصور القلب على المرضى الأطفال . وتشمل : ترك التدخين و الكحول ، علاج ارتفاع التوتر الشرياني ، التشجيع على النشاط الفيزيائي المناسب (Maron et al., 2004) ، وعلاج البدانة (Johnson et al., 2009).

علاج قصور القلب المرحلة A

ويدخل في هذه المرحلة الأطفال الموضوعون على دواء الانتراسيكلين لعلاج الخباثات ، ومرضى حثل دوشين . أظهرت الدراسات فائدة أدوية ACEi في خفض التوتر الجداري للبطين الأيسر وتحمل الجهد (Silber et al., 2004). بينما اقترحت دراسة صغيرة أخرى (Kajimoto et al., 2006) فائدة لمشاركة حاصرات بيتا مع ACEi. ينصح الكثير من الخبراء بناءً على هذه الدراسات باستعمال ACEi للأطفال المصابين بحثل دوشين مع وظيفة بطين طبيعية .

علاج قصور القلب المرحلة B,C,D

تستطب إرشادات العلاج عند البالغين استعمال حاصرات بيتا في مرضى قصور القلب بالمرحلة B,C,D ، بناءً على بيانات مكثفة أظهرت فائدتها في : المراضة ، الوفيات ، و إعادة الهيكلة القلبية (Jessup et al., 2009). أما عند الأطفال فدراسة (Shaddy et al., 2007) هي الدراسة الوحيدة متعددة المراكز التي أجريت على الأطفال أظهرت فائدة قليلة في تحسن الحالة السريرية

والكسر القذفي عند مجموعة (Carvedilol) مقارنة بالدواء الغفل (Placebo) ، بينما فشلت في خفض الاستشفاء و الوفيات (Shaddy et al., 2007).

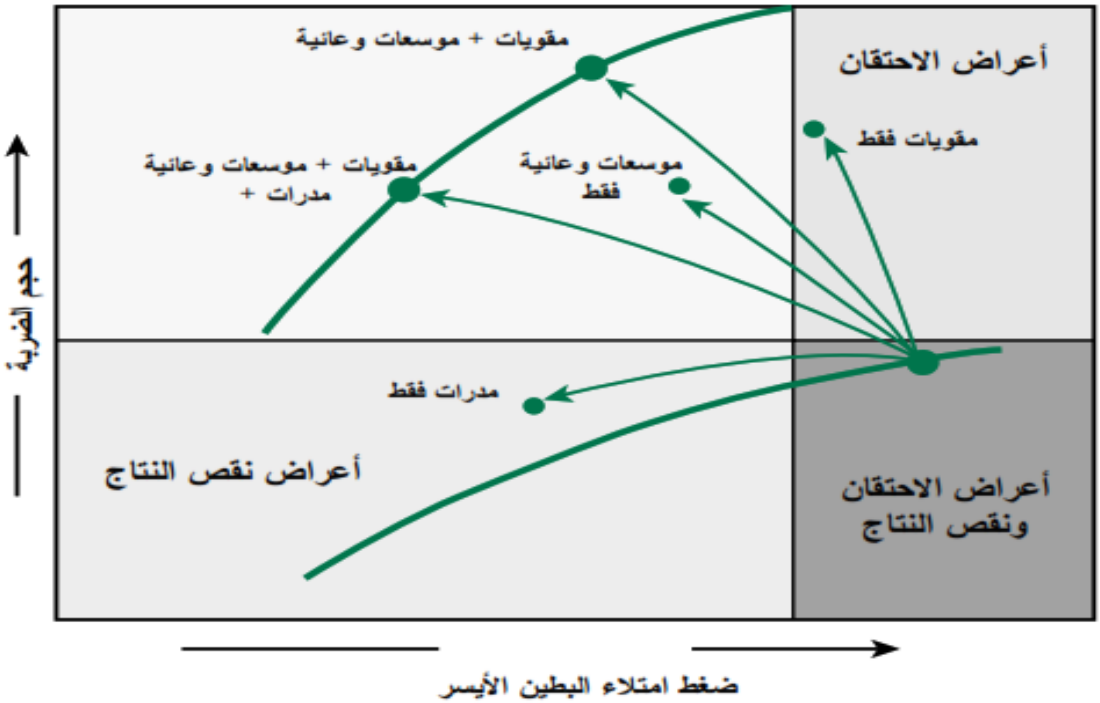
ينصح غالبية أطباء القلب عند الأطفال باستعمال (Carvedilol) عند مرضى قصور القلب في المرحلة C,D . وبالمقابل لا توجد دراسة عشوائية حول فعالية ACEi عند الأطفال . وإرشادات المعالجة عند الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي متوسط إلى شديد مأخوذة من بيانات البالغين (Rosenthal et al., 2004).

يستعمل الديجوكسين عند الأطفال المصابين بقصور عضلة قلبية و فرط الحمل الحجمي مع أمان جيد . علماً أن بيانات البالغين فشلت في إظهار فائدة للديجوكسين في تحسين البقيا مع فائدة قليلة في تحسين نسبة المراضة (Jessup et al., 2009).

على الرغم من قلة المعلومات حول فعالية تثبيط الأنزيم القالب للأنجيوتنسين في اعتلال البطين عند الأطفال مقارنةً بالبالغين ، فإن بعض الدراسات أظهرت فائدتها في خفض التوتر الجداري للبطين الأيسر ، زيادة نتاج القلب ، وتحسن البقيا خلال ٢سنة (Price et al., 2016).

تشمل علاجات الخط الأول أيضاً : الديجوكسين(Digoxin) ، والمدرات (Diuretics) . إضافةً لمعالجة الاختلاطات الثانوية للاعتلال التوسعي كالخثار واضطرابات النظم بسبب الركود والتندب. تفشل هذه العلاجات في ٤٠٪ من الأطفال المصابين باعتلال توسعي خلال ٢ سنة . من العلاجات التي ينبغي استخدامها في مرحلة مبكرة من الاعتلال التوسعي التالي لالتهاب العضلة القلبية هي الغلوبينات المناعية (IVIG) ، حيث أظهرت تحسناً في شكل وحركية البطين الأيسر (Heidendael et al., 2018).

ومن المعالجات الجديدة : حاصرات (Neprilysin) بالمشاركة مع (Valsartan) و تطويق الشريان الرئوي (PAB) عند الأطفال الصغار أقل من ٥ سنوات والذي أظهر فائدة في استعادة شكل البطين الأيسر (LV geometry) والتزامن بين البطينين (VVI) (Schranz et al., 2013).



الشكل (٣) : تأثير الأدوية مضادة للاحتقان على وظيفة البطين (حجم – ضغط)

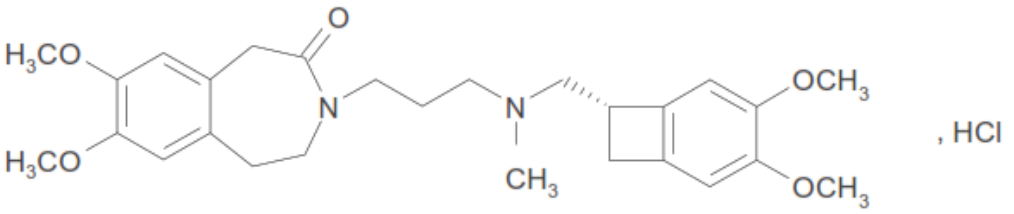
حسب قانون(**Frank–Starling**) .

١ . ٤ . ١ التأثير الإيجابي لخفض نظم القلب

يكون لمرضى قصور القلب والاعتلال التوسعي عدد ضربات قلب مرتفع بسبب تفعيل المعاوضة الهرمونية العصبية وزيادة النشاط الودي (Kaye et al., 1995) مما يسبب تبدلات في اللحمة خارج خلوية (Raymond-Paquin et al., 2018). إضافة لزيادة الحاجة للأوكسجين ، تراجع وظيفة البطين ، اضطراب في الحركية الدموية ، ترقٍ في القصور القلبي (Custodis et al., 2013) ، وتسريع عملية إعادة الهيكلة القلبية (Martin et al., 2014). لوحظ في الخزعة عند مرضى الاعتلال التالي للتسرع القلبي تبدلات في الخلية القلبية و شكل المتقدرات مع زيادة واضحة في البالعات (Mueller et al., 2017) . زيادة عدد ضربات القلب هو عامل خطورة للمراضة والوفيات بالأمراض القلبية عند الأشخاص مع / أو دون وجود الأمراض القلبية كارتفاع الضغط الشرياني ، الأمراض الإكليلية (CAD) ، وقصور القلب (Böhm et al., 2015) بغض النظر عن قيمة الكسر القذفي (Cook et al., 2006). كما أن لخفض سرعة القلب بالأدوية حاصرات المستقبلات B العديد من التأثيرات المرغوبة كخفض احتياج العضلة القلبية للأوكسجين ، و التصلب العصيدي (Panza et al., 1992) مع تحسن في إنذار مرضى قصور القلب المزمن البالغين (Lechat et al., 2001) والأطفال (Rossano et al., 2020). للأدوية حاصرات المستقبلات B العديد من التأثيرات على العضلة القلبية مثل التأثير السلبي على القلوصية القلبية ، خفض الضغط الشرياني ، إضافة لتأثيرها المضاد لاضطراب النظم . كل ذلك يحسن من إنذار قصور القلب منخفض الكسر القذفي (HFrEF) (McAlister et al., 2009) ، ويخفض نسبة الوفيات (Lechat et al., 2001). واختلف هل هذا التأثير الإيجابي بسبب خفض سرعة القلب أم بسبب تأثير الأدوية حاصرات β في التثبيط الودي . ولكن أظهر تحليل تلوي (Meta-analysis) لمرضى القصور القلب المعالجين بحاصرات بيتا أن تحسن نسبة الوفيات تتعلق بدرجة خفض نظم القلب (McAlister et al., 2009).

١. ٤. ٢ الإيفابرادين (Ivabradine)

وهو دواء قلبي جديد أقرّ من قبل منظمة الدواء الأوروبية في ٢٠٠٥ و جمعية الدواء والغذاء (FDA) في ٢٠١٥/٤ لخفض نسبة الاستشفاء عند مرضى قصور القلب المزمن العرضي بشرط أن يكون النظم جيبياً و أكبر من ٧٠/دقيقة في الراحة على الرغم من وضعهم على حاصرات بيتا أو عند وجود مضاد استطباب لاستعمال حاصرات بيتا لديهم .



الشكل (٤) : التركيبة الكيميائية للإيفابرادين

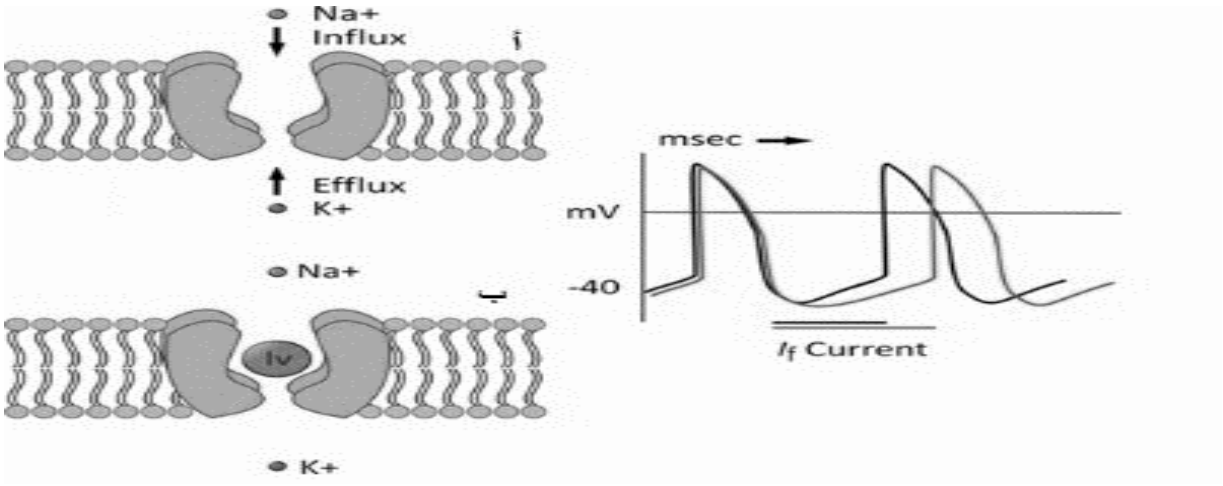
الديناميكا الدوائية (Pharmacodynamics)

الإيفابرادين هو مثبط نوعي مباشر للقنوات (I_f) المضحكة ذات بوابات النكليوتيد الحلقي المفعل بفرط الاستقطاب (hyperpolarization–activated cyclic–nucleotide gated funny current) , وهي قنوات مختلطة للصوديم والبوتاسيوم في العقدة الجيبية الأذينية (DiFrancesco, 2006) وفي الجهاز الناقل (العقدة الأذينية البطينية وألياف بوركينجي) ، بينما يكون تركيزها منخفضاً في الأذينة والبطين عند البالغين (Schweizer et al., 2009). على العكس من المراحل الجنينية المبكرة حيث تكون HCN4 متوزعة بكثرة في كامل القلب (Schweizer et al., 2009) ثم يحدث لها إعادة تنظيم سلبية تدريجية (Schweizer et al., 2014).

وتتميز قنوات HCN بنفوذية نسبية للصوديم والبوتاسيوم ١:٣/١:٥ ، ولكن بسبب فولتاج نصف التفعيل ($V_{1/2}$ half–activation voltage) السلبي (−70 to −100 mV) فإن قنوات HCN

تشكل تيار صوديم بشكل أساسي (Biel et al., 2009). تفتح قنوات (HCN) استجابةً لفرط الاستقطاب مما يسمح بعبور شوارد الصوديم وتوليد تيار داخل (I_f current inward) ، وتسميتها ب If اختصاراً ل (funny) بسبب الآلية الفيزوكهربية المميزة (Accili et al., 2002) ، حيث تتفعل بفرط الاستقطاب (-٤٠/-٥٠ ميلي فولط). لقنوات (HCN) أربعة أنماط تختلف عن بعضها بالخصائص الفيزيوحيوية مثل زمن التفعيل وعدم التفعيل ، والحساسية للأدينوزين الحلقي وحيد الفوسفات (cAMP) . النمط HCN 4 هو النمط الأساسي في تشكيل تيار I_f في العقدة الجيبية الأذينية (Stieber et al., 2003) ويشكل حوالي ٨٠٪ من بروتين HCN. و تتألف من ٤ وحدات موزعة حول مسام القناة المركزي (Harzheim et al., 2008). تعتمد سرعة النبضات العفوية المولدة من العقدة الجيبية على نزع الاستقطاب الانبساطي(DD) للخلية القلبية في العقدة الجيبية الأذينية ، حيث تلعب قنوات (I_f) دوراً في نزع الاستقطاب المذكور (Bois et al., 1996). يرتبط الايفابرادين بقنوات (I_f) في وضعية الانفتاح مسبباً تباطؤاً في سرعة القلب على حساب تطاول نزع الاستقطاب الانبساطي ، وليس عود الاستقطاب (Bucchi et al., 2002)

(الشكل ٥) دون أي تأثير على زمن النقل داخل أذيني ، داخل بطيني ، النقل الأذيني البطيني أو عود الاستقطاب البطيني (Rosa et al., 2014). وهذا التثبيط معتمد على النظم (rate-dependent) حيث تزداد فعالية الإيفابرادين كلما كان النظم القاعدي متسرعاً (Bucchi et al., 2006) لأن الإيفابرادين يرتبط بالقنوات المفتوحة فقط.



الشكل (٥) : آلية تأثير الإيفابرادين بتثبيط قنوات (HCN)

أ . توليد تيار If الانبساطي بشكل طبيعي

ب . تثبيط الإيفابرادين لعبور الشوارد مما يسبب تباطؤ في فرط الاستقطاب الإنبساطي (الخط الأحمر)

يسبب تنبيه المستقبلات الأدرينرجية B تسرعاً في القلب عن طريق زيادة cAMP في العقدة الجيبية الأذينية ، والذي يرتبط بدوره بالقطعة (CNBD) مسبباً تأثيراً إيجابياً في تفعيل القنوات (HCN4) (Harzheim et al., 2008). لوحظ زيادة في تمثيل قنوات (HCN2) (HCN4) في الضخامة القلبية والذي يعد أحد الآليات المسؤولة عن اللانظميات الأذينية والبطينية في قصور القلب (Hofmann et al., 2012).

ليس للإيفابرادين تأثير سلبي على المقوية القلبية أو عود الاستقطاب (Bucchi et al., 2006) ، بالمقابل له تأثير معاكس لإعادة هيكلة البطين الأيسر (Ceconi et al., 2011).

وعلى العكس من حاصرات مستقبلات بيتا التي تثبط قنوات أخرى وتخفض الضغط الشرياني الجهازي ، فإن الإيفابرادين هو مثبط نوعي لقنوات معينة وليس له تأثير على المقوية القلبية (J. P. Vilaine, 2006). إضافة إلى أن الإيفابرادين أظهر فعالية في خفض الببتيد الطارح للصوديم (BNP)(Sabbah et al., 2014) ، خفض التوتر الجداري وجهد البطين الأيسر مقارنة

مع العلاجات التقليدية (J.-P. Vilaine et al., 2003) ، تحسين درجة التصنيف حسب NYHA ، تحمل الجهد ونوعية الحياة (Raja et al., 2018). وفي دراسة (Harzheim et al., 2008) التي أجريت على الفئران تبين فعالية وقائية للإيفابرادين في مرضى التهاب العضلة القلبية الفيروسي من تطور اعتلال العضلة التوسعي وتدهور وظيفة البطين الأيسر.

الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics)

للإيفابرادين نمط خطي في حرائكه الدوائية (Linear Profile) (Duffull et al., 2000). فعند تناول الجرعة الفموية قبل الطعام يكون الامتصاص سريعاً وذروته بعد ساعة. ويتطاول إلى ساعتين في حال تناول الجرعة بعد الطعام . يكون التوافر الحيوي (Bioavailability) تقريباً ٤٠٪ قبل الطعام ، ويرتفع بمعدل ٢٠-٤٠٪ في حال تناوله بعد الطعام (Ragueneau et al., 1998). حجم التوزع (distribution) حوالي ١٠٠ لتر ، و يرتبط٧٠٪ منه بالبروتين. نصف عمر التوزع ساعتان ، بينما نصف عمر الطرح حوالي ٦ ساعات . يتم طرح ٤٪ فقط من الدواء دون تبدل (Ragueneau et al., 1998). ويتم استقلابه بالسيتوكروم P450 (CYP) 3A4 في الكبد والأمعاء (Colin et al., 2004). المستقلب الرئيسي هو (S18982)N-desmethylated derivative وهو مساو بالقوة للإيفابرادين ويشكل ٤٠٪ من الإيفابرادين في البلازما ، تطرح المستقلبات بالبراز والبول بشكل متساوٍ . لا يؤثر القصور الكبدي والكلوي الخفيف والمتوسط (CrCl = 15-60 ml/min)على طرح الإيفابرادين ، بينما لم يدرس الدواء في القصور الشديد (Colin et al., 2004).

استعمالات الإيفابرادين

يستعمل الإيفابرادين في علاج الخناق المستقر والأمراض الإكليلية عند البالغين مع نظم جيبي ≤ ٧٠/د في حال عدم تحمل حاصرات β أو بالمشاركة معها (Knuuti et al., 2020) ، ومرضى قصور القلب المزمن العرضي من الدرجة II – IV الأطفال والبالغين بنظم جيبي ≤٧٥/د بالمشاركة مع العلاج التقليدي أو في حال في وجود مضاد استطباب لحاصرات β (Ponikowski et al., 2016). بالإضافة إلى وجود دراسات لاستعماله في علاج تسرع القلب الجيبي غير المناسب (Schulze et al., 2008) ، تسرع القلب الوصلي (JET) (Janson et al., 2019) ، الرجفان الأذيني (Turley et al., 2016) ، وفي تسرع القلب في الاعتلال العضلي (Nemaline) (Sarullo et al., 2015).

التأثيرات الجانبية

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي بطء القلب ، ارتفاع الضغط الشرياني ، الرجفان الأذيني ، واضطرابات بصرية مؤقتة تسمى الوبصة (Phosphenes) .

الرجفان الأذيني هو تأثير جانبي مهم بنسبة (١٤.٥ %) (Martin et al., 2014). آلية حدوث الرجفان الأذيني هو تعدد شكلي موروث في مستقبلات HCN4 مما يؤدي إلى تأثير معزز للإيفابرادين في تثبيط النسيج الناظم في العقدة الجيبية والعقدة الأذينية البطينية ، متيحاً للنسيج الأذيني أن يولد شحنةً تقلب النظم الجيبي إلى رجفان (DiFrancesco, 2015) .

الوبصة (Phosphenes) هي ومضات عابرة موضعة في مناطق صغيرة من الساحة البصرية . تحدث بسبب اضطراب المستقبلات الضوئية بسبب تثبيط الإيفابرادين للقنوات (HCN) في الشبكية . تزول الوبصة عفوياً في ٧٠٪ من الحالات و ١٠٠٪ بعد إيقاف الإيفابرادين .

ومن التأثيرات غير الشائعة : الصداع ، الحصار الأذيني البطيني من الدرجة I ، خوارج بطينية أو تطاول QT بسبب تأثيره المحتمل على قنوات I_{Kr} (rapidly activating Delayed rectifier K+ current)(Sarullo et al., 2015) .

مضادات استطباب الإيفابرادين هي : قصور القلب غير المعاوض ، العقدة الجيبية المريضة ، الحصار الأذيني البطيني من الدرجة III ، هبوط الضغط ، بطء القلب ، قصور الكبد والكلية الشديد . كما ينبغي عدم استعماله في الحمل (Pregnancy class D , Lactation unknow)

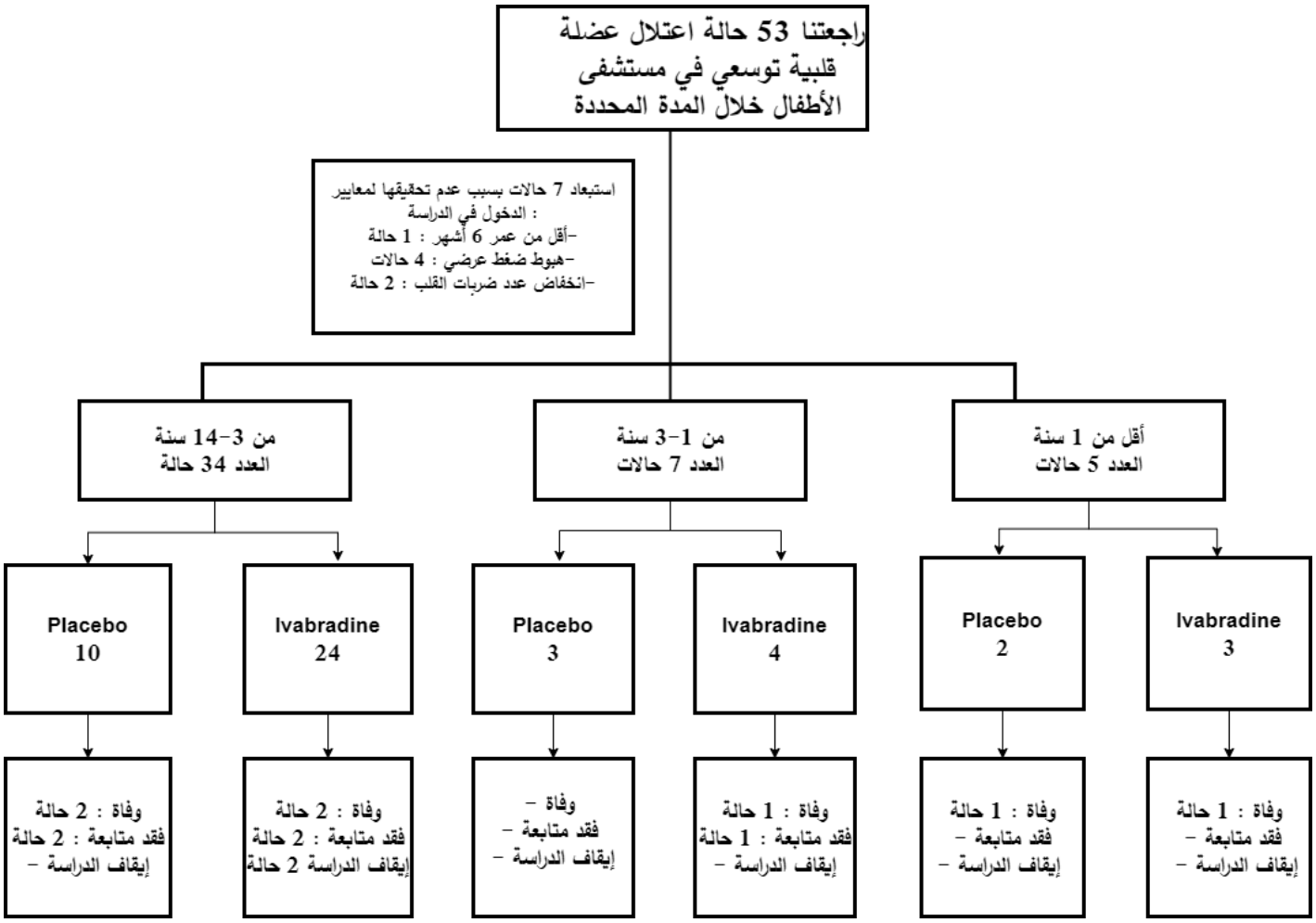
الباب الثاني

المواد والطرائق

Materials & Methods

٢ . ١ لمحة عامة

المرضى المشمولون في الدراسة هم مرضى الاعتلال التوسعي من عمر ٦ أشهر حتى ١٤ سنة ، والذين راجعوا مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق ، سواءً قبلوا في الشعبة القلبية أم شوهدوا في العيادة القلبية في الفترة بين ٢٠٢٠/٦ – ٢٠٢١/٦ .



الشكل (٦) : مخطط الدراسة

٢ . ٢ تصميم الدراسة

دراسة تجريبية سريرية عشوائية ثنائية التعمية (Placebo – Ivabradine) . قُسم الأطفال المصابون باعتلال عضلة قلبية توسعي إلى مجموعتين بنسبة ٢: ١ (إيفابرادين – غفل) بشكل عشوائي بحسب جدول حاسوبي من موقع RESEARCH RANDOMIZER

https://www.randomizer.org/

النتيجة المرجوة الأولية (Primary Endpoint)

تحديد جرعة الإيفابرادين اللازمة للوصول إلى خفض عدد ضربات القلب المطلوب وهو≤٢٠٪ من النظم القاعدي دون حدوث تباطؤ قلب .

الأهداف الثانوية للدراسة (Secondary Endpoints) هي : تحسن الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وتقاس بالكسر القذفي (EF) ، التحسن السريري ويقاس بتحسن التصنيف السريري حسب NYHA ، تحسن نوعية الحياة حسب Peds QL Cardiac Module Version 3.0 (PdQL V3.0) .

عينة الدراسة (Study Population)

وهم الأطفال من سن ٦ أشهر – ١٤ سنة ، بتشخيص جديد أو سابق لقصور عضلة قلبية عرضي من الدرجة II – IV (حسب تصنيف ROSS أو NYHA) مع وظيفة انقباضية (EF ≥ ٤٥ %) بسبب اعتلال عضلة قلبية توسعي (DCM) والذين راجعوا مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق من ٢٠٢٠/٦ – ٢٠٢١/٦ ، وتحقق فيهم معايير الدخول في الدراسة .

وضع تشخيص الاعتلال التوسعي بوجود معيارين من المعايير التالية :

١- قصور عضلة قلبية عرضي

٢- سوء وظيفة بطين أيسر (FS≤25%- EF≤45%)

٣- توسع بطين أيسر (LVDD z-score > +2)

الاعتلال التوسعي قد يكون ثانوياً لسبب ما أو بدئياً مع استبعاد المرضى بقصة عيب قلبي بنيوي.

تم متابعة المرضى لمدة سنة كاملة من بدء الدراسة .

معايير الدخول في الدراسة (Inclusion Criteria)

١. الأطفال أكبر من ٦ أشهر

٢. قصور عضلة قلبية تالٍ لاعتلال عضلة قلبية توسعي من الدرجة II – IV مستقرٌ على معالجة ثابتة ل ٤ أسابيع على الأقل قبل الدراسة وحتى نهايتها .

٣. كسر قذفي للبطين الأيسر ≥ 45% (بواسطة ايكو القلب)

٤. نظم جيبي

٥. عدد ضربات القلب على الراحة أكبر من (Pocock et al., 2006) :

٦-١٢ شهر > ١٠٥ ضربة / دقيقة

١-٣ سنوات > ٩٥ ضربة / دقيقة

٣-٥ سنوات > ٧٥ ضربة / دقيقة

٥-١٤ سنة > ٧٠ ضربة / دقيقة

معايير الاستبعاد من الدراسة (Exclusion Criteria)

١- الأطفال الأصغر من ٦ أشهر ، بسبب الشك حول تحملهم لخافضات نظم القلب (Veldman et al., 2006).

٢- الأطفال غير المستقرين

٣- هبوط الضغط العرضي

٤- اضطرابات النظم : العقدة الجيبية المريضة (Sick Sinus Syndrome) ، بطء القلب ، تطاول QT (QT Prolongation) ، والحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثالثة .

٥- القصور الكبدي

خطة الدراسة (Study Protocol)

راجع المرضى العيادة القلبية في مستشفى الأطفال الجامعي ، أجري إيكو القلب في اليوم نفسه مع صورة الصدر البسيطة وتخطيط القلب ثم التخريج على الأدوية المناسبة . قُبل المرضى غير المستقرين في الشعبة القلبية حتى استقرار الحالة السريرية ثم التخريج مع طلب المراجعة بعد أسبوعين للبدء بتطبيق الدواء (إيفابرادين أو الغفل)

قُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات عمرية : ٦-١٢ شهر ، ١-٣ سنوات ، ٣-١٤ سنة , مع اضافة الدواء (Ivabradine) والغفل (Placebo) للمرضى بنسبة ٢ : ١ .

يضاف الايفابرادين كالآتي :

٦-١٢ شهر : 0.02 مغ/كغ مرتين يومياً , قد ترفع إلى 0.05, 0.10 , 0.15 , 0.20 مغ/كغ

١-٣ سنوات : 0.05 مغ/كغ مرتين يومياً , قد ترفع إلى 0.10 , 0.15 ,0.20, 0.30 مغ/كغ

٣-١٤ سنة : 0.05 مغ/كغ مرتين يومياً , قد ترفع إلى 0.10 , 0.15 ,0.20, 0.30 مغ/كغ

الأطفال بوزن > 40كغ : البدء بجرعة 2.5 مغ مرتين يومياً , قد ترفع إلى 5, 7.5, 10, 15 مغ الرفع تدريجي بفواصل ٢ أسبوع حتى الوصول للنتيجة (End point) وهي : خفض النبض بمعدل ٢٠٪ من النبض البدئي دون التسبب ببطء قلب (Bradycardia) أو الوصول إلى الجرعة العظمى لكل فئة .

حدّد بطء القلب ب :

٦-١٢ شهر < 80 ضربة / الدقيقة

١-٣ سنوات < 70 ضربة / الدقيقة

٣-١٤ سنة < 50 ضربة / الدقيقة

عند حدوث بطء قلب يخفض الإيفابرادين إلى الجرعة السابقة .

يتم تقييم الفعالية بمراجعة شهرياً لمدة ٣ أشهر ثم في الشهر ٦ , ٩ , ١٢ بمراقبة ما يأتي :

١- وظيفة البطين الأيسر حسب قيمة الكسر القذفي بايكو القلب (EF)

٢- التحسن السريري حسب تصنيف NYHA أو ROSS لقصور القلب .

٣- نوعية الحياة حسب استبيان Peds QL Cardiac Module Version 3.0 ، حيث يملأ اعتماداً على أجوبة الوالدين مع/دون الطفل حسب عمره .

الأخلاقيات (Ethics)

دواء إيفابرادين (Ivabradine) مرخص للاستعمال عند الأطفال الأكبر من ٦ أشهر حسب توصيات FDA (5/2019)عند الأطفال المصابين بقصور عضلة قلبية بسبب اعتلال عضلة قلبية توسعي . كما أن هذه الدراسة متوافقة مع اتفاقية هلنسكي (Kirk et al., 2014).

أخذت موافقة والدي الطفل المريض **(ملحق ١)** ، وكذلك الأطفال الكبار أنفسهم قبل تطبيق الدواء بعد اطلاعهم على فعالية و التأثيرات الجانبية للدواء .

لم يكن لدى الأطفال المشمولين في الدراسة أي مضاد استطباب لتطبيق الدواء (هبوط ضغط – قصور كبد – اضطرابات نظم) .

إيكو القلب (Echocardiography)

أجري إيكو القلب عبر الصدر (TTE) للمرضى باستخدام جهاز Philips IE33 لقياس معايير الوظيفة الانقباضية بما فيها : الكسر القذفي (EF) ، الكسر التقاصري (FS) ، و أقطار البطين الأيسر في نهاية الإنقباض (LVSD) والإنبساط (LVDD) .

تمت القياسات بالمقطع الطويل جانب القص (Parasternal long axis view) و الرباعي (4-chamber view) باستعمال (M-mode) و (Simpson method) .

التصنيف السريري حسب NYHA

صنّف المرضى سريرياً حسب تصنيف NYHA للأطفال بين ٦ – ١٤ سنة ، و تصنيف Modified Ross class للأطفال الأصغر من ذلك .

نوعية الحياة (QoL)

اعتمد النموذج القلبي من مقياس PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) الإصدار 3.0 لقياس نوعية الحياة عند الأطفال المشاركين في الدراسة فوق عمر ٢ سنة.

اعتماداً على أجوبة الوالدين في الأطفال الأصغر من ٥ سنوات ، و أجوبة الطفل ووالديه للأطفال الأكبر من ذلك .

٢ . ٣ التحليل الإحصائي (Statistical Analysis)

عرضت البيانات كعدد الحالات ، النسب المئوية ، المتوسط حسابي ± الانحراف معياري (SD) أو المجالات (range).

بالنسبة للنتيجة المرجوة الأولية (primary endpoint) : درس تأثير الدواء حسب كل مجموعة عمرية ثم حسب (Odds ratio) بين المجموعتين مع ٩٥٪ من فواصل الثقة (Confidience interval) و (p value) .

قورنت قياسات الإيكو القلبي لمجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Z- test بين القياسات القاعدية وبعد ٦ و ١٢ شهراً . واختبار Chi-square لمقارنة التحسن السريري حسب تصنيف NYHA .

عدّت قيمة (P-value) أقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية .

تم مقارنة PedQL بين القيمة القاعدية وبعد ١٢ شهراً (بحساب فرق المتوسط بين المجموعتين (SE+E , p value , CI . تم اجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج Minitab v20.3 (Pennsylvania State University).

حساب حجم العينة (Sample size calculation)

تم حساب حجم العينة اعتماداً على النتيجة المرجوة الأولية (انخفاض نظم القلب ≤ ٢٠ % من النظم القاعدي) حسب دراسة الدراسة (Bonnet et al., 2017) السابقة لدراستنا والمجراة على الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي كالتالي:

مجموعة الإيفابرادين : ٧٠ % – مجموعة الغفل : ١٢ %

نسبة التقسيم : ٢ ، بنسبة خطأ نمط ١ = ٥٪ (٢ انحراف معياري)

تكون حجم العينة : ٤٢ حالة بقوة دراسة ٩٥ % حسب اختبار (Chi-squared) باستخدام حاسب حجم العينة على موقع : https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx

الباب الثالث

النتائج

Results

راجع مستشفى الأطفال في الفترة المحددة (٥٣) طفلاً مصاباً باعتلال عضلة قلبية توسعي : ٣٤ أنثى (٦٤٪) و ١٩ ذكراً (٣٦٪) بنسبة ١.٨ :١ على الترتيب ، ٢٨ حالة كتشخيص جديد و ٢٥ حالة مشخصة سابقاً وموضوعة على المتابعة الدورية .

كانت أعمار الحالات بين ٢ شهر و ١٤ سنة ، العمر الوسطي عند التشخيص٥.٥ ±٢ سنة .

استبعدت ٧ حالات من الدراسة لمخالفاتها لمعايير الدخول في الدراسة : ١ حالة العمر أقل من ٦ شهور ، ٤ حالات انخفاض ضغط عرضي ، حالتان كان فيها عدد ضربات القلب أقل من الطبيعي .

وعليه أُدخل في الدراسة ٤٦ مريضاً (إيفابرادين ٣١ ، غفل ١٥) ، حيث كان العمر الوسطي للحالات ككل ٥.٦ ± ٢.٨ سنة ، نسبة الذكور ٣٤٪ (١٦ حالة) ، و التوزع العمري كالتالي :

5 أطفال بين ٦-١٢ شهر (١٣ %) ، 7 أطفال بين ١-٣ سنوات (١٦ %) ، و 34 طفلاً بين ٣ – ١٤ سنة (٦٩ %).

فقدت المتابعة مع خمس حالات ، وأوقفت الدراسة عند طفلين بسبب تباطؤ القلب في مجموعة الإيفابرادين . حدثت الوفاة في ٧ حالات (٤ حالات إيفابرادين : ٣ حالات الغفل)

عدد ضربات القلب على الراحة الوسطي لكل الحالات (١٠١± ١٤) ، وكانت (١١٦.٧±١٦.٧) عند الأطفال بين ٦ –١٢ شهر ، (١١٠ ± ٧.٦) عند الأطفال بين ١ – ٣ سنوات ، و (٩٩.٨ ±١٤.٣) عند الأطفال بين ٣ – ١٤ سنة .

وسطي المدة منذ التشخيص حتى بدء الدراسة ٢٢.٤±٢٨.٦ شهراً (تتراوح من ١ شهر حتى ٣٢ شهراً).

أما التوزع حسب الآلية المرضية فكان : ٢٤ طفلاً (٥٢ %) مصاباً بالتهاب عضلة قلبية فيروسي منها ٦ حالات مثبتة الإصابة ب COVID-19 ، ١٣ طفلاً (٢٨ %) مجهول السبب ، ٤ أطفال (٨ %) عوز فيتامين D ، ٣ حالات (٦ %) عائلية ، و ٢ حالة (٤ %) مابعد العلاج الكيماوي .

معظم الحالات (٦٠ %) كانت في الدرجة IV حسب تصنيف NYHA أو modified Ross class ، و ١٢٪ و ٢٨ % بالدرجة II و III على الترتيب .

متوسط الكسر القذفي ٢٩.٨ % ± ٨.٥ (تتراوح بين ١٣ % إلى ٤٤ %) . العلاجات الدوائية المستخدمة عنند الأطفال هي : حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACEi (١٠٠ %) ، مدرات العروة (٨٤.٧ %) ، الديجوكسين (٦٥ %) ، و ألدكتون (٤١.٣ %) .

حاصرات بيتا مثل (Carvedilol) ليست من ضمن بروتوكول العلاج المتبع في مستشفى الأطفال الجامعي.

الجدول (١٥) البيانات القاعدية للمرضى الداخلين في الدراسة			
	Ivabradine	Placebo	All
العمر (سنة)			
المتوسط ± الانحراف المعياري	٢.٦ ± ٥.٩	٣.١ ± ٥	٢.٨ ± ٥.٦
الوسيط (المجال)	٧.٥ (٠.٥ – ١٤)	٤.٩ (٠.٦ – ١٣.٢)	٥.٣ (٠.٥ – ١٤)
٦–١٢ شهر (العدد)	٣	٢	٥
المتوسط ± الانحراف المعياري	٠.١ ± ٠.٧	٠.٢ ± ٠.٧	٠.٢ ±٠.٧
١–٣ سنة (العدد)	٤	٣	٧
المتوسط ± الانحراف المعياري	٠.٥ ± ٢.٣	٠.٤ ± ٢.٢	٠.٥ ±٢.٢
٣–١٤ سنة (العدد)	٢٤	١٠	٣٤
المتوسط ± الانحراف المعياري	٤.٣ ± ٩.٤	٣.٣ ± ٩.٥	٥.٢ ± ٩.٤
ذكر	١٠ (٣٢٪)	٦ (٤٠ %)	١٦(٣٤٪)
عدد ضربات القلب (المتوسط ± الانحراف المعياري)			
٦–١٢ شهر	١٩ ± ١٢٠	١٤.١ ±١١٠	١٦.٧ ± ١١٦
١–٣ سنة	٨ ± ١٠٩	٧.٦ ±١١١.٦	٧.٨ ± ١١٠
٣–١٤ سنة	١٦ ± ٩٩	١٤.١ ± ١٠١.٢	١٤.٣ ± ٩٩.٨
كل المرضى	١٧ ± ١٠٢	١٣.٥ ± ١٠٤	١٤ ± ١٠١
بيانات المرض (Disease characteristics)			
الفترة منذ التشخيص حتى بدء الدراسة – أشهر			
المتوسط ± الانحراف المعياري	٣٠ ± ٢١.٣	٢٨ ± ٢٣.٦	٢٨.٦ ± ٢٢.٤
المجال	١ – ٣٢	١ – ٢٦.٦	١ – ٣٢
التصنيف حسب NYHA أو Ross			
II	٣(٩٪)	٢(١٣٪)	٥ (١٢٪)
III	٧(٢٢٪)	٦(٤٠٪)	١٣ (٢٨٪)
IV	٢١(٦٧٪)	٧(٤٦٪)	٢٨(٦٠٪)
الكسر القذفي LVEF			
المتوسط ± الانحراف المعياري	٩.١ ± ٢٩.٥	٩.٥ ± ٢٨.٤	٨.٥ ± ٢٩.٨
قطر نهاية الإنبساط للبطين الأيسر LVDD			
المتوسط ± الانحراف المعياري	٥١±٧.٩٦	٥٢.٥±٤.٨	٥٠.٢±٨.٣
الآلية المرضية للاعتلال التوسعي			
التهاب عضلة قلبية فيروسي	١٦(٥١٪)	٨(٥٣٪)	٢٤(٥٢٪)
مجهول السبب	٩(٢٩٪)	٤(٢٦.٦٪)	١٣(٢٨٪)
عائلي أو وراثي	٢(٦٪)	١(٦.٦٪)	٣(٦.٥٪)
سمي	٢(٦٪)	–	٢(٤.٣٪)
عوز فيتامين د	٣(٩.٦٪)	١(٦.٦٪)	٤(٨.٦٪)
العلاج الدوائي			
ACE inhibitors	٣١(١٠٠٪)	١٥(١٠٠٪)	٤٦(١٠٠٪)
Digoxin	٢٠(٦٤.٥٪)	١٠(٦٦.٦٪)	٣٠(٦٥٪)
Lasix	٢٦(٨٣٪)	١٣(٨٦.٦٪)	٣٩(٨٤.٧٪)
Aldactone	١٤(٤٥٪)	٥(٣٣.٣٪)	١٩(٤١.٣٪)

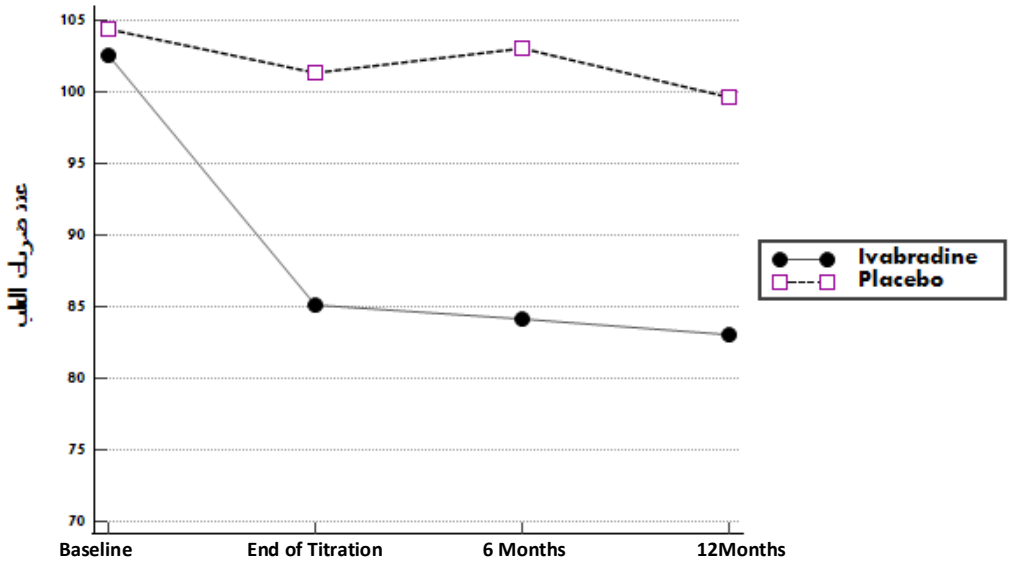
خفض عدد ضربات القلب والجرعة

تم الوصول إلى النتيجة الأولية المرجوة (خفض ≤ ٢٠ % من عدد ضربات القلب القاعدي على الراحة دون حدوث تباطؤ قلب أو أعراض تباطؤ قلب) في مجموعة إيفابرادين (٦٤.٥٪) أكثر من مجموعة الغفل (١٣.٣ %) ، وهي نتيجة ذات قيمة إحصائية (statistical significant) (OR : 13 ; 95% CI : 2.44 – 69.1 ; p < 0.0026) (الجدول١٦) .

وبمقارنة خفض عدد ضربات القلب بين المجموعتين فكانت : −١٩± ٩.٢٥ في مجموعة إيفابرادين عند نهاية فترة الرفع التدريجي و −١.٨± ١٢.١ في مجوعة الغفل (الجدول١٦)(الشكل٧) ، بقيمة إحصائية لصالح فعالية دواء الإيفابرادين

(E±SE:17.2±3.2 ; 95% CI : −23.6 to −10.7 ; p < 0.0001) .

الجدول (١٦) : النتيجة المرجوة الأولية (Primary endpoint)				
	Ivabradine	Placebo	Odds Ratio (95% CI)	**p Value**
عدد الحالات التي وصلت إلى النتيجة المرجوة بعد نهاية فترة الرفع التدريجي				
٦ – ١٢ شهراً	٢(٦٦٪)	–	–	–
١ – ٣ سنة	٣(٧٥٪)	–	–	–
٣ – ١٤ سنة	١٥(٦٢٪)	٢(٢٠٪)	٦.٦٦(١.١٥–٣٨.٥)	٠.٠٣٤
كل المرضى	٢٠(٦٤.٥٪)	٢(١٣.٣٪)	١٣(٢.٤٤ – ٦٩.١)	٠.٠٠٢٦
متوسط تغير عدد ضربات القلب عن العدد القاعدي في نهاية فترة الرفع التدريجي			Mean Differece (95% CI)	
٦ – ١٢ شهراً	−٢٩ ± ١٤	−٣.١ ± ١٣	−٢٥.٩(−٦٥.٦ إلى −١٣.٨)	٠.١٢
١ – ٣ سنة	−٢٦.٩ ± ١١.٧	١.٥ ± ١٠.٩	−٢٥.٤(−٤٧.٧إلى −٣)	٠.٠٣
٣ – ١٤ سنة	−١٧.١ ±٩	−٠.٦ ± ١١.٣	−١٦.٥(−٢٣.٩ إلى −٩)	٠.٠٠٠١
كل المرضى	−١٩ ±٩.٢٥	−١.٨ ±١٢.١	−١٧.٢ (−٢٣.٦ إلى −١٠.٧)	٠.٠٠٠١
متوسط تغير عدد ضربات القلب عن العدد القاعدي في نهاية فترة الدراسة ١٢ شهراً				
كل المرضى	−١٩.٥ ± ٩.٢	−٢.٥ ± ١١.٣	−١٧ (−٢٣.٨ إلى −١٠.١٢)	٠.٠٠٠١



Ivabradine	31	31	26	22
Placebo	15	15	12	10

الشكل (٧) : مخطط مقارنة انخفاض عدد ضربات القلب بين مجموعتي الدراسة

عند أغلب هؤلاء المرضى (٨ مرضى ٤٠ % من مجموعة إيفابرادين) احتيج لرفع الجرعة ٣ مرات للوصول إلى الخفض المطلوب . تفصيل الجرعات عند المرضى الذين وصلوا إلى النتيجة الأولية المرجوة في الجدول (١٧) .

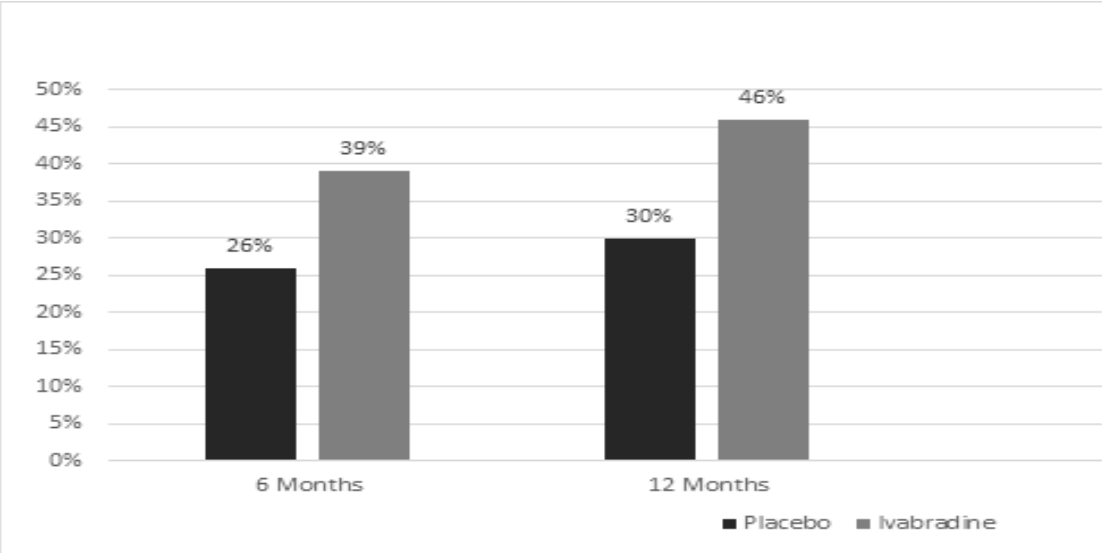
عند المرضى الأطفال الذين لم يصلوا إلى النتيجة الأولية المرجوة ، فإن مريضين فقط تطور لديهم بطء قلب على الجرعة الدنيا فاستدعى إيقاف الدراسة ، ٩ مرضى انخفض عدد ضربات القلب لديهم بأقل من ٢٠ % .

الجدول (١٧) : جرعة الإيفابرادين اللازمة للوصول إلى الهدف الأولي (primary point)				
	الجرعة	عدد المرضى	الجرعة	عدد المرضى
٦ – ١٢ شهر				
	٠.٠٢	١	٠.١٥	١
	٠.٠٥	–	٠.٢٠	–
	٠.١٠	–		
١ – ٣ سنة				
	٠.٠٥	١	٠.٢٠	١
	٠١٠	١	٠.٣٠	–
	٠.١٥	–		
٣ – ١٤ سنة ، <٤٠ كغ				
	٠.٠٥	٢	٠.٢٠	٣
	٠١٠	٣	٠.٣٠	–
	٠.١٥	٢		
٣ – ١٤ سنة ، >٤٠ كغ				
	٢.٥	–	١٠	٣
	٥	٢	١٥	–
	٧.٥	–		

النتائج الثانوية (Secondary Outcome)

حصل التحسن في تصنيف NYHA أو modified Ross class عن القيمة القاعدية في ٣٩ % من مجموعة الإيفابرادين مقابل ٢٦ % في مجموعة الغفل (p = 0.41) بعد ٦ أشهر (الشكل٨) ، مع نتائج مقاربة بعد ١٢ شهر(٤٦ % مقابل ٣٠ %) (p = 0.36) (الجدول١٨). لم يسجل تراجع في التصنيف السريري عند أي من الحالات خلال مدة المراقبة . تم اعتبار الوفيات كحالات غير متحسنة.

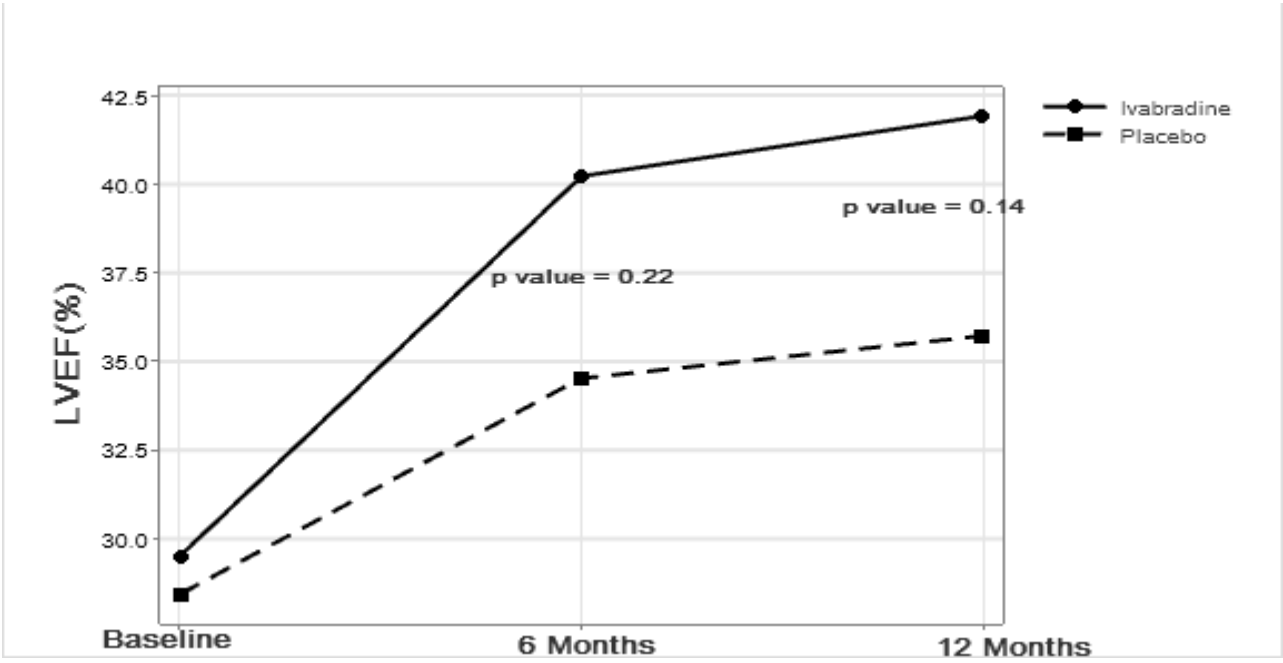
الجدول (١٨) : تحسن التصنيف السريري حسب NYHA أو Ross			
	Ivabradine	Placebo	P Value
بعد ٦ أشهر	٢٨ / ١١ (٣٩٪)	١٥ / ٤(٢٦٪)	٠.٤١
بعد ١٢ شهراً	٢٦ / ١٢(٤٦٪)	١٣ / ٤(٣٠٪)	٠.٣٦



الشكل (٨) : مخطط مقارنة تحسن الوضع السريري حسب تصنيف NYHA بين مجموعتي الدراسة

تحسن متوسط الكسر القذفي للمرضى خلال الدراسة في المجموعتين ، مع تحسن أكبر في مجموعة الإيفابرادين مقارنة بالغفل بعد ١٢ شهر دون الوصول إلى أهمية إحصائية (١٢.٤±٨.٣ مقابل ٧.٣±١٠.١ على الترتيب ، p = 0.10 ; 95% CI 1.09 to 11.29 ; E±SE : 5.1±2.98) (الجدول١٩) (الشكل ٩) .

الجدول (١٩) : متوسط تغير الكسر القذفي عن المتوسط القاعدي				
	Ivabradine	Placebo	Mean Differece (95% CI)	P Value
بعد ٦ أشهر	١٠.٧ ± ١١.٢ (٢٦)	٦.١ ± ١٠.٣ (١٢)	٤.٦±٣.٧١(٢.٩١ إلى ١٢.١١)	٠.٢٢
بعد ١٢ شهراً	١٢.٤ ± ٨.٣ (٢٢)	٧.٣ ± ١٠.١ (١٠)	٥.١±٣.٣٩(١.٨٢ إلى ١٢.٠٢)	٠.١٤

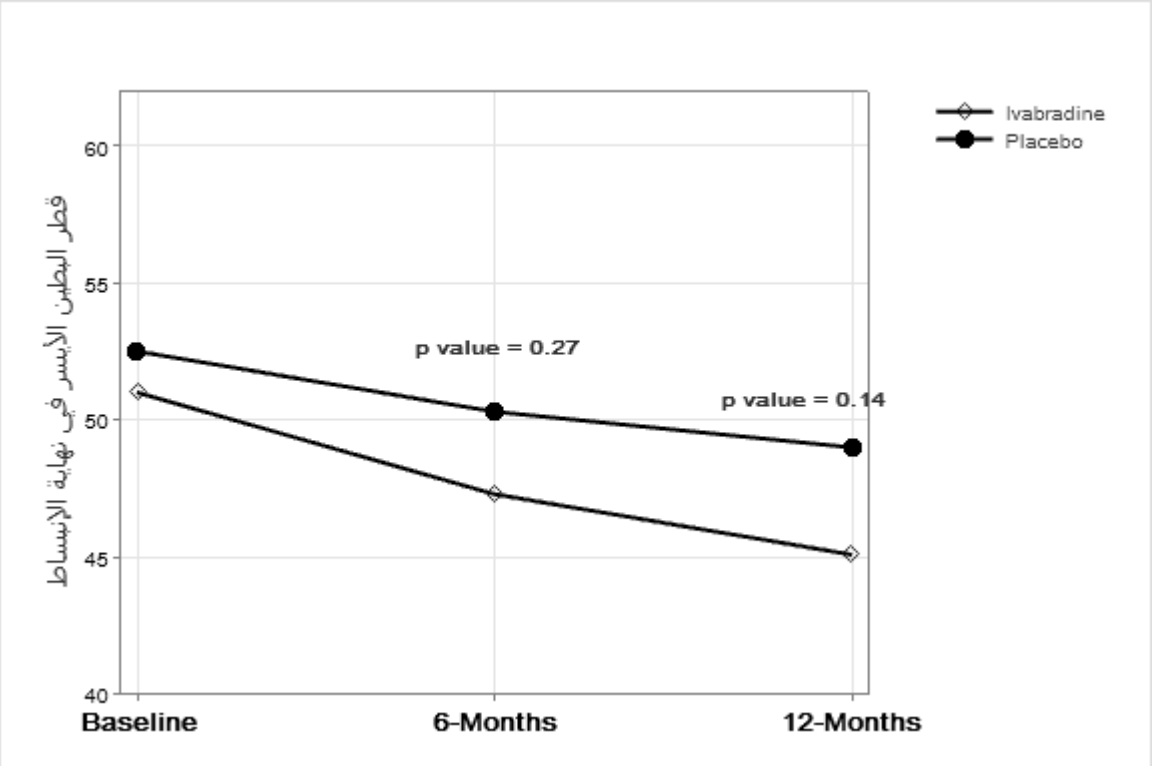


الشكل (٩) : مخطط مقارنة تحسن الكسر القذفي بين مجموعتي الدراسة

تراجع قطر البطين الأيسر في نهاية الانبساط عن القيمة القاعدية في كلا المجموعتين ، حيث كان في مجموعة الإيفابرادين (– ٥.٩ ± ٧.٦) مقابل تراجع أقل الغفل (– ٢.٥ ± ٦.٨٤) خلال ١٢ شهر . دون الوصول إلى الأهمية الإحصائية

. (E ±SE : −3.4 ± 7.3 ; 95% CI : − 8.07 to 1.27 ; p = 0.14)

الجدول (٢٠) : متوسط قطر البطين الأيسر في نهاية الإنبساط خلال الدراسة في المجموعتين				
	Ivabradine	Placebo	Mean Differece (95% CI)	P Value
بعد ٦ أشهر	٨.٢٥±٤٧.٣	٩.١±٥٠.٣	٢.٦٩ ±٣	٠.٢٧
بعد ١٢ شهراً	٧.٤±٤٥.١	٨.٤±٤٩	٢.٥٤ ± ٣.٩	٠.١٤



الشكل (١٠): مخطط مقارنة تحسن قطر البطين الأيسر في نهاية الإنبساط بين مجموعتي الدراسة

نوعية الحياة (Quality of life)

تم تقييم PedQL عن طريق إجابات الوالدين في (إيفابرادين :٢٠ ، الغفل : ١٠) مع إجابات الأطفال أنفسهم في (إيفابرادين :٩ ، الغفل :٥) .

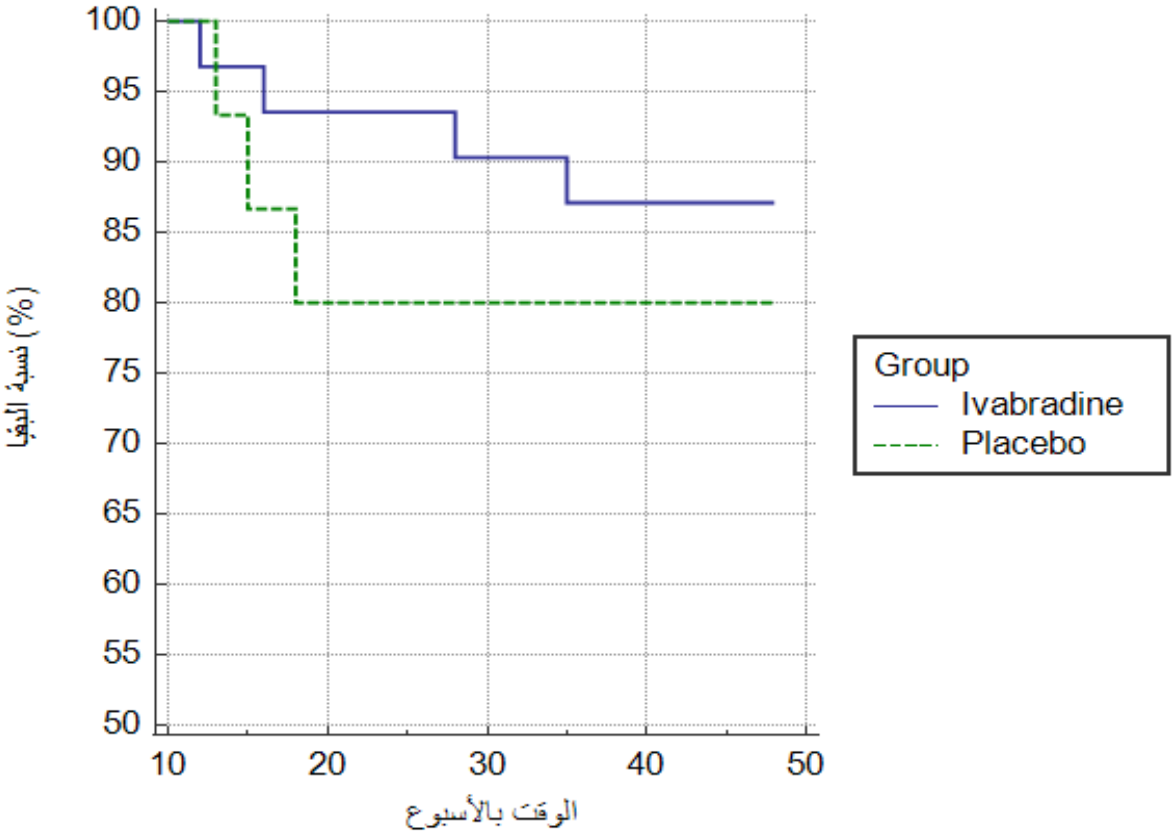
كان المجموع الكلي القاعدي متقارباً في المجموعتين (إيفابرادين : ٦٥ ± ١٦.٣ مقابل الغفل : ٦٩.٨ ± ١٤.٨) . وبالمتابعة خلال ٦ و ١٢ شهراً أظهر تحسناً في المجموع لصالح فعالية الإيفابرادين (الجدول٢١) .

أظهر التقييم بعد ٦ أشهر تحسناً > ٤.٥ في مجموع PedQL في ٥٠٪ من الأطفال في مجموعة الإيفابرادين و ٢٦٪ في مجموعة الغفل (الجدول٢١) ، بينما في ٦٥٪ من مجموعة الإيفابرادين مقابل ٣٨٪ لمجموعة الغفل بعد١٢ شهر .

الجدول (٢١) : تحسن نوعية الحياة عند الأطفال في مجموعتي الدراسة				
التغير في مجموع نوعية الحياة PedQL عن القيمة القاعدية				
	Ivabradine	Placebo	Mean Differece (95% CI)	p Value
بعد ٦ أشهر	١٥ ± ٨.٥	١٣.٥ ± ٤.٣	٤.٢(٥ إلى ١٣.٤٢)	٠.٣
بعد ١٢ شهراً	١٠ ± ١٢.٧	١٥ ± ٥.١	٤.٩(٤.٤٦ إلى ١٤.٢)	٠.٢
عدد الحالات التي تغير فيها مجموع نوعية الحياة PedQL > من ٤.٥ عن القيمة القاعدية				
بعد ٦ أشهر	١٢ / ٢٣	٣ / ١٠		٠.٢٤
بعد ١٢ شهراً	١٣ / ١٩	٤ / ٨		٠.٣٦

الوفيات :

في مجموعة الإيفابرادين حصلت ٤ وفيات (١٤ %) مقابل ٣ وفيات (٢١ %) في مجموعة الغفل (p value = 0.36) (الشكل ١١) .



الشكل (١١) : مخطط الوفيات (Kaplan – Miere) خلال ٤٨ أسبوعاً لمجموعتي الدراسة

التأثيرات الجانبية :

أمان الإيفابرادين كانت مقاربة للغفل . ظهرت التأثيرات غير المرغوبة بتواتر متقارب بين المجموعتين (٩٣.٥ % لمجموعة الإيفابرادين مقابل ٨٦ % لمجموعة الغفل) (الجدول ٢٢)

(P value = 0.86, Relative risk 1.04).

أكثر التظاهرات الجانبية كانت في الجهاز الهضمي (إسهال ، إقياء ..) (٣٢ % للإيفابرادين مقابل ٢٦.٦ % للغفل) . أكثر التأثيرات القلبية تواتراً هي تباطؤ القلب (إيفابرادين ١٩.٣٪ : غفل ٦.٦٪) ، في ٣ حالات تطور تباطؤ قلب عرضي استدعى تخفيف جرعة الإيفابرادين ، وإيقاف التجربة في حالتين . أما اضطرابات النظم فسجلت حالة رجفان أذيني واحدة (٣.٢٪) في مجموعة الإيفابرادين , دون أي حالة من تطاول QT.

سجلت التأثيرات البصرية كالوبصة (Phosphenes) في حالة واحدة من مجموعة الإيفابرادين (٣.٢ %) وزالت بشكل عفوي خلال أسبوع .

التأثيرات الجانبية	Ivabradine	Placebo	Difference Between Groups P Value
أعراض هضمية	١٠ (٣٢ %)	٤ (٢٦.٦ %)	٠.٧
أعراض قلبية وعائية			
بطء قلب	٦ (١٩ %)	١ (٦.٦ %)	٠.١٣
هبوط ضغط شرياني	٣ (٩.٦ %)	٢ (١٣.٣ %)	٠.٧
غشي	٢ (٦.٤ %)	٢ (١٣.٣ %)	٠.٤٤
رجفان أذيني	١ (٣.٢ %)	–	٠.٨
قصور قلب حاد	٤ (١٢.٩ %)	٣ (٢٠ %)	٠.٥٢
أعراض بصرية			
وبصة	١ (٣.٢ %)	–	٠.٨
طفح جلدي	٢ (٦.٤ %)	١ (٦.٦ %)	٠.٩٧
الكل	٢٩(٩٣٪)	١٣(٨٦.٦٪)	٠.٨٦

الجدول (٢٢) : التأثيرات الجانبية في مجموعتي الدراسة

الباب الرابع

المناقشة

Discussion

أظهرت الدراسة التي أجريناها في مستشفى الأطفال الجامعي أن دواء الإيفابرادين فعال عند الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي وقصور القلب المزمن مستقر من الدرجة II – IV حسب تصنيف NYHA ، مع كسر قذفي ≥ ٤٥٪ ونظم جيبي متسرع أو بسرعة ضمن الحدود الطبيعية للعمر ، في خفض عدد ضربات القلب ≤٢٠ % من النظم القاعدي عند غالبية المرضى من عمر ٦ أشهر – ١٤ سنة (Odds ratio=13) .

مما يتوافق مع دراسة (Bonnet et al., 2017) (Odds ratio=17.24).

تطلب الوصول إلى الخفض المطلوب رفع جرعة الإيفابرادين بشكل تدريجي عند غالبية المرضى – وهذا ما يجب الانتباه له عند استخدام الإيفابرادين في علاج قصور القلب عند الأطفال – حيث كانت نسبة المرضى الذين وصلوا لخفض ≤ ٢٠ % من النظم القاعدي حوالي (٦٦.٦٪) مقارنة ب (٧٠٪) في دراسة (Bonnet et al., 2017) .

وبمتوسط خفض سرعة القلب (٢١.٣ ± ١٣.٣) مقارنة ب (١٩ ± ١٤) في دراسة (Bonnet et al., 2017) ، علماً أن (٧٥ %) من مرضى دراسة (Bonnet et al., 2017) كانت على حاصرات β .

وأكثر الفئات العمرية استجابة بانخفاض عدد ضربات القلب هي ٣–١٤ سنة (p value = 0.034) وكذلك في دراسة (Bonnet et al., 2017)(p value = 0.0001)

مما قد يفسر بزيادة عدد مستقبلات HCN بسبب زيادة التعبير الجنيني (Hoppe et al., 1998).

من النتائج المرجوة الثانوية أن الإيفابرادين ساهم في معاكسة إعادة الهيكلة السلبية (Reversed LV remodeling) وتحسن الكسر القذفي (LVEF) بعد ١٢ شهراً بوسطي (١٣.٥ ± ١٣.١) في دراستنا مما يتوافق مع دراسة (Bonnet et al., 2017) (١٢.٤ ± ٨.٣).

مما يقترح أن تحسن وظيفة البطين الأيسر والتغيرات الشكلية مرتبطة بخفض عدد ضربات القلب باستعمال الإيفابرادين .

أما بالنسبة لتحسن الحالة السريرية حسب تصنيف NYHA فكانت بنسبة (٣٨ %) مقارنة ب (٤٦ %) في دراسة (Bonnet et al., 2017) ، قد يكون الفرق بين الدراستين بسبب أن غالبية المرضى (٨٠ %) في دراسة (Bonnet et al., 2017) كانت في الدرجة II من تصنيف NYHA مقابل (١٢ %) في دراستنا و ٦٠ % كانت في الدرجة VI. إضافة أن أغلب مرضى دراستنا ٧٤٪ من الفئة العمرية فوق ٣ سنوات مقابل ٥٣٪ في دراسة (Bonnet et al., 2017).

أما تحسن نوعية الحياة حسب مقياس PedQL فكانت وسطي تغير المجموع (١٠ ± ١٢.٧) مقابل (٩.١ ± ١٤.٢) لدرسة (Bonnet et al., 2017) ، ونسبة الأطفال الذين ارتفع لديهم مجموع PedQL عن المجموع القاعدي (٦٥ %) مقابل (٦١ %) لدراسة (Bonnet et al., 2017). قد يفسر ذلك بأن النسبة الأغلب من الأطفال في دراستنا (٥٢ %) هي بعد فيروسية مقابل (٢١ %) في دراسة (Bonnet et al., 2017) ، مع وجود ٤ حالات (٨ %) نقص فيتامين د في دراستنا.

كان تحمل الإيفابرادين وأمانه في دراستنا جيداً بما يتوافق مع دراسة (Bonnet et al., 2017) . حدثت التغيرات البصرية كالوبصة (Phosphenes) في حالة (٣.٢ %) مقارنة ب حالتين (٢.٧ %) , أما بطء القلب فحصل في ٦ حالات (١٩٪) مقابل ٨ حالات (١١ %) في دراسة (Bonnet et al., 2017) على الرغم من استعمال حاصرات بيتا قد يكون ذلك بسبب المراقبة المكثفة خلال فترة الرفع التدريجي. أوقفت الدراسة عندنا في مريضين (٦.٤ %) بسبب تباطؤ القلب بينما لم توقف الدراسة عند أحدهم في دراسة (Bonnet et al., 2017) .

تطور الرجفان الأذيني لدى مريض واحد في الدراستين (٣.٢ % لدينا مقابل ١.٤ %) .

الباب الخامس

محددات الدراسة

Study Limitations

كان هناك العديد من المقيدات في دراستنا

أولا : حجم العينة حوالي ١٠/١ من حجم العينات في تجارب الإيفابرادين عند البالغين (Gidding et al., 2007) ، وبالتالي زيادة التساؤل حول إمكانية تعميم النتائج على بقية حالات الاعتلال التوسعي عند الأطفال بمختلف الآليات المرضية.

ثانياً : اختيار النتيجة المرجوة الأولية (endpoint) ، حيث لا يزال هناك جدل حول سياسات طرق اختيار النتائج المرجوة للدراسة عند الأطفال ومقاربتها (Lilford et al., 2010). كما أن اختيار انخفاض عدد ضربات القلب كنتيجة مرجوة أولية (primary endpoint) وحده لا يكفي لتقييم الفعالية السريرية بأهمية إحصائية ، ولا يمكن من تقييم المراضة والوفيات والذي يحتاج إلى عينة كبيرة من المرضى (حوالي ٥٤٠ مريض لقوة دراسة ٨٠ %) لا يمكن تحقيقها عادةً في قصور القلب المزمن عند الأطفال.

ومن المحددات في الدراسة أن تحسن LVEF يتطور بشكل بطيء مع مرور الوقت كما ظهر في دراسة (Huang et al., 2013) ، مما يجعل من الصعوبة جعلها نتيجة أولية (primary endpoint). والأمر نفسه بالنسبة لبقية الأحداث المهمة كالوفيات وزراعة القلب والتي تحدث عادةً خلال ٢٤ شهراً من بداية التشخيص (Alvarez et al., 2011). ولكن حجم العينة كان متناسقاً مع دراسة (Bonnet et al., 2017).

ثالثاً: الدراسة استثنت المرضى الأطفال الذين سرعة القلب لديهم دون الحدود الطبيعية للعمر .

رابعاً : عدم استخدام حاصرات بيتا ضمن الخطة العلاجية المتبعة في مشفانا , لذلك لايمكن الحكم فيما إن كانت فعالية الإيفابرادين ستكون أكبر لو كانت بالمشاركة مع حاصرات بيتا

خامساً : عدم توفر الكثير من الاستقصاءات مثل الدراسة الجينية والخزعة والأضداد الفيروسية.

الباب السادس

الاستنتاج

Conclusion

دواء الإيفابرادين آمن وفعال في خفض عدد ضربات القلب على الراحة عند الأطفال المصابين بقصور قلب مزمن و اعتلال عضلة قلبية توسعي بمختلف الفئات العمرية فوق ٦ أشهر .

كما أن إضافة الإيفابرادين للخطة العلاجية له فائدة – دون الوصول إلى الأهمية الإحصائية – في تحسين الحالة السريرية و نوعية الحياة لدى المرضى , بالإضافة لمشعرات إيكو القلب

. (LVEF – LVEDD)

أضافت دراستنا المزيد من البيانات حول فعالية وأمان معالجة الأطفال المصابين بقصور القلب المزمن والاعتلال التوسعي .

The Summary

Background: Chronic heart failure is associated with high mortality and morbidity. Raised resting heart rate is a risk factor adverse outcome. Ivabradine has shown efficacy in treatment dilated cardiomyopathy in adult studies and only one study in children.

Methods: This was a randomized, double blind, placebo-controlled study with 12 months of follow up. Children receiving stable HF therapy were randomized to two groups (Ivabradine, Placebo) with (2:1) ratio. The dose was raised gradually to reach primary end-point (rest heart rate reduction ≥ 20 % of baseline). Patients were followed clinically (NYHA or Modified Ross classification), Left ventricular contraction function (Echocardioggraphy), and quality of life (PedQL).

Results: The primary endpoint was reached by 20 of 31 children taking Ivabradine (64.5%) versus 2 of 15 taking placebo (13.3%) (Odds ratio: 13; $p < 0.0026$). Assessment after 12 months Shaw a greater increase in left ventricular ejection fraction in patient taking Ivabradine than placebo (12.4 ± 8.3 vs 7.3 ± 10.1, $p = 0.10$). New York Heart association functional class or Ross class improved more with Ivabradine than placebo (46% vs 30%; $p = 0.38$). There was advantage toward improvement in QOL for Ivabradine versus placebo ($p = 0.21$). Adverse

events were reported at similar frequencies for Ivabradine and placebo (93.5% vs 86%).

Conclusions: Adding Ivabradine to classic treatment of dilated cardiomyopathy in children improve symtoms and ventricular function by heart – rate reduction. Ivabradine is safe and good tolerated, but it is important to montitoring during titration period to avoid bradycardia.

Keywords: Chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, Ivabradine

المراجع

References

1. Accili, E. A., Proenza, C., Baruscotti, M., & DiFrancesco, D. (2002). From funny current to HCN channels: 20 years of excitation. News in Physiological Sciences: An International Journal of Physiology Produced Jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society, 17, 32–37. https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2002.17.1.32

2. Ahmad, F., Seidman, J. G., & Seidman, C. E. (2005). The genetic basis for cardiac remodeling. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 6, 185–216. https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162132

3. Akagi, T., Benson, L. N., Lightfoot, N. E., Chin, K., Wilson, G., & Freedom, R. M. (1991). Natural history of dilated cardiomyopathy in children. American Heart Journal, 121(5), 1502–1506. https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90158-e

4. Alexander, P. M. A., Daubeney, P. E. F., Nugent, A. W., Lee, K. J., Turner, C., Colan, S. D., Robertson, T., Davis, A. M., Ramsay, J., Justo, R., Sholler, G. F., King, I., Weintraub, R. G., & National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. (2013). Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: Results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. Circulation, 128(18), 2039–2046. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002767

5. Allen, H. D., Flanigan, K. M., Thrush, P. T., Dvorchik, I., Yin, H., Canter, C., Connolly, A. M., Parrish, M., McDonald, C. M., Braunlin, E., Colan, S. D., Day, J., Darras, B., & Mendell, J. R. (2013). A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. PLoS Currents, 5,

ecurrents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865.
https://doi.org/10.1371/currents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865

6. Alvarez, J. A., Orav, E. J., Wilkinson, J. D., Fleming, L. E., Lee, D. J., Sleeper, L. A., Rusconi, P. G., Colan, S. D., Hsu, D. T., Canter, C. E., Webber, S. A., Cox, G. F., Jefferies, J. L., Towbin, J. A., Lipshultz, S. E., & Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. (2011). Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: Results from the pediatric cardiomyopathy registry. Circulation, 124(7), 814–823. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973826

7. Alvarez, J. A., Wilkinson, J. D., & Lipshultz, S. E. (2007). Outcome Predictors for Pediatric Dilated Cardiomyopathy: A Systematic Review. Progress in Pediatric Cardiology, 23(1), 25–32. https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2007.05.009

8. Andrews, R. E., Fenton, M. J., Ridout, D. A., Burch, M., & British Congenital Cardiac Association. (2008). New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: A prospective study in the United kingdom and Ireland. Circulation, 117(1), 79–84. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671735

9. Apple, F. S., Wu, A. H. B., Jaffe, A. S., Panteghini, M., Christenson, R. H., Cannon, C. P., Francis, G., Jesse, R. L., Morrow, D. A., Newby, L. K., Storrow, A. B., Tang, W. H. W., Pagani, F., Tate, J., Ordonez-Llanos, J., Mair, J., National Academy of Clinical Biochemistry, & IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine. (2007). National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine practice

guidelines: Analytical issues for biomarkers of heart failure. Circulation, 116(5), e95–98. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185266

10. Aretz, H. T., Billingham, M. E., Edwards, W. D., Factor, S. M., Fallon, J. T., Fenoglio, J. J., Olsen, E. G., & Schoen, F. J. (1987). Myocarditis. A histopathologic definition and classification. The American Journal of .Cardiovascular Pathology, 1(1), 3–14
Ashford, M. W., Liu, W., Lin, S. J., Abraszewski, P., Caruthers, S. D., Connolly, A. M., Yu, X., & Wickline, S. A. (2005). Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. Circulation, 112(16), 2462–2467. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516716

11. Assomull, R. G., Prasad, S. K., Lyne, J., Smith, G., Burman, E. D., Khan, M., Sheppard, M. N., Poole-Wilson, P. A., & Pennell, D. J. (2006). Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 48(10), 1977–1985. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.049

Azevedo, V. M. P., Albanesi Filho, F. M., Santos, M. A., Castier, M. B., & Tura, B. R. (2004). How can the echocardiogram be useful for predicting death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy? Arquivos Brasileiros De Cardiologia, 82(6), 505–514. https://doi.org/10.1590/s0066-782x2004000600003

12. Baboonian, C., & Treasure, T. (1997). Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. Heart (British Cardiac Society), 78(6), 539–543. https://doi.org/10.1136/hrt.78.6.539

13. Badorff, C., Lee, G. H., Lamphear, B. J., Martone, M. E., Campbell, K. P., Rhoads, R. E., & Knowlton, K. U. (1999). Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: Evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. Nature Medicine, 5(3), 320–326. https://doi.org/10.1038/6543

14. Badu-Boateng, C., Jennings, R., & Hammersley, D. (2018). The therapeutic role of ivabradine in heart failure. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 9(11), 199–207. https://doi.org/10.1177/2040622318784556

15. Baig, M. K., Goldman, J. H., Caforio, A. L., Coonar, A. S., Keeling, P. J., & McKenna, W. J. (1998). Familial dilated cardiomyopathy: Cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. Journal of the American College of Cardiology, 31(1), 195–201. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00433-6

16. Balfour, I. (2004). Management of Chronic Congestive Heart Failure in Children. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, 6(5), 407–416. https://doi.org/10.1007/s11936-004-0024-5

17. Bauer, A., Esmaeili, A., deRosa, R., Voelkel, N. F., & Schranz, D. (2019). Restrictive atrial communication in right and left heart failure. Translational Pediatrics, 8(2), 133–139. https://doi.org/10.21037/tp.2019.04.03

18. Baughman, K. L. (2006a). Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas criteria. Circulation, 113(4), 593–595. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663

19. Baughman, K. L. (2006b). Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas criteria. Circulation, 113(4), 593–595. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663

20. Belevych, A. E., Terentyev, D., Terentyeva, R., Nishijima, Y., Sridhar, A., Hamlin, R. L., Carnes, C. A., & Györke, S. (2011). The relationship between arrhythmogenesis and impaired contractility in heart failure: Role of altered ryanodine receptor function. Cardiovascular Research, 90(3), 493–502. https://doi.org/10.1093/cvr/cvr025

21. Biel, M., Wahl-Schott, C., Michalakis, S., & Zong, X. (2009). Hyperpolarization-activated cation channels: From genes to function. Physiological Reviews, 89(3), 847–885. https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2008

22. Böhm, M., Reil, J.-C., Deedwania, P., Kim, J. B., & Borer, J. S. (2015). Resting heart rate: Risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. The American Journal of Medicine, 128(3), 219–228. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.016

23. Bois, P., Bescond, J., Renaudon, B., & Lenfant, J. (1996). Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. British Journal of Pharmacology, 118(4), 1051–1057. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15505.x

24. Bonnet, D., Berger, F., Jokinen, E., Kantor, P. F., & Daubeney, P. E. F. (2017). Ivabradine in Children with Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology, 70(10), 1262–1272. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.725

25. Bristow, M. R. (1997). Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. The American Journal of Cardiology, 80(11A), 26L-40L. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00846-1

26. Bristow, M. R., Ginsburg, R., Minobe, W., Cubicciotti, R. S., Sageman, W. S., Lurie, K., Billingham, M. E., Harrison, D. C., & Stinson, E. B. (1982). Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. The New England Journal of Medicine, 307(4), 205–211. https://doi.org/10.1056/NEJM198207223070401

27. Bucchi, A., Baruscotti, M., & DiFrancesco, D. (2002). Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I(f) channels by ivabradine. The Journal of General Physiology, 120(1), 1–13. https://doi.org/10.1085/jgp.20028593

28. Bucchi, A., Tognati, A., Milanesi, R., Baruscotti, M., & DiFrancesco, D. (2006). Properties of ivabradine-induced block of HCN1 and HCN4 pacemaker channels. The Journal of Physiology, 572(Pt 2), 335–346. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.100776

29. Bujak, M., & Frangogiannis, N. G. (2009). The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis, 57(3), 165–176. https://doi.org/10.1007/s00005-009-0024-y

30. Burch, M., Siddiqi, S. A., Celermajer, D. S., Scott, C., Bull, C., & Deanfield, J. E. (1994). Dilated cardiomyopathy in children: Determinants of outcome. British Heart Journal, 72(3), 246–250. https://doi.org/10.1136/hrt.72.3.246

31. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., Fu, M., Heliö, T., Heymans, S., Jahns, R., Klingel, K., Linhart, A., Maisch, B., McKenna, W., Mogensen, J., Pinto, Y. M., Ristic, A., Schultheiss, H.-P., Seggewiss, H., … European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal, 34(33), 2636–2648, 2648a–2648d. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht210

32. Ceconi, C., Comini, L., Suffredini, S., Stillitano, F., Bouly, M., Cerbai, E., Mugelli, A., & Ferrari, R. (2011). Heart rate reduction with ivabradine prevents the global phenotype of left ventricular remodeling. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, 300(1), H366-373. https://doi.org/10.1152/ajpheart.01117.2009

Chen, S., Law, C. S., Grigsby, C. L., Olsen, K., Hong, T.-T., Zhang, Y., Yeghiazarians, Y., & Gardner, D. G. (2011). Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. Circulation, 124(17), 1838–1847. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680

33. Chrysant, S. G. (1998). Vascular remodeling: The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. American Heart Journal, 135(2 Pt 2), S21-30. https://doi.org/10.1053/hj.1998.v135.86971

34. Cochrane, A. D., Coleman, D. M., Davis, A. M., Brizard, C. P., Wolfe, R., & Karl, T. R. (1999). Excellent long-term functional outcome after an operation for anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. The

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 117(2), 332–342. https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70431-9

35. Colin, P., Ghaleh, B., Monnet, X., Hittinger, L., & Berdeaux, A. (2004). Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 308(1), 236–240. https://doi.org/10.1124/jpet.103.059717

36. Cook, S., Togni, M., Schaub, M. C., Wenaweser, P., & Hess, O. M. (2006). High heart rate: A cardiovascular risk factor? European Heart Journal, 27(20), 2387–2393. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl259

37. Cooper, L. T. (2009). Myocarditis. The New England Journal of Medicine, 360(15), 1526–1538. https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028

38. Cooper, L. T., Baughman, K. L., Feldman, A. M., Frustaci, A., Jessup, M., Kuhl, U., Levine, G. N., Narula, J., Starling, R. C., Towbin, J., Virmani, R., American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America, & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. (2007). The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology, 50(19), 1914–1931. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.008

39. Custodis, F., Reil, J.-C., Laufs, U., & Böhm, M. (2013). Heart rate: A global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular

disease continuum. Journal of Cardiology, 62(3), 183–187. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.02.018

40. Das, B. B., Raj, S., & Solinger, R. (2009). Natriuretic peptides in cardiovascular diseases of fetus, infants and children. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 7(1), 43–51. https://doi.org/10.2174/187152509787047667

41. Daubeney, P. E. F., Nugent, A. W., Chondros, P., Carlin, J. B., Colan, S. D., Cheung, M., Davis, A. M., Chow, C. W., Weintraub, R. G., & National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. (2006). Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: Results from a national population-based study. Circulation, 114(24), 2671–2678. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635128

42. Daubeney, P. E., Nugent, A. W., Chondros, P., Cheung, M., Davis, A., Carlin, J. B., Colan, S. D., & Weintraub, R. G. (2003). Presenting features and outcomes for children with dilated cardiomyopathy who develop persisting cardiac dysfunction. Journal of the American College of Cardiology, 41(6), 491. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)82681-5

43. De Boland, A. R., & Boland, R. L. (1994). Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. Cellular Signalling, 6(7), 717–724. https://doi.org/10.1016/0898-6568(94)00042-5

44. Dec, G. W., & Fuster, V. (1994). Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine, 331(23), 1564–1575. https://doi.org/10.1056/NEJM199412083312307

45. del Nido, P. J., Armitage, J. M., Fricker, F. J., Shaver, M., Cipriani, L., Dayal, G., Park, S. C., & Siewers, R. D. (1994). Extracorporeal membrane oxygenation support as a bridge to pediatric heart transplantation. .Circulation, 90(5 Pt 2), II66-69

46. DiFrancesco, D. (2006). Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. Pharmacological Research, 53(5), 399–406. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.03.006

47. DiFrancesco, D. (2015). HCN4, Sinus Bradycardia and Atrial Fibrillation. Arrhythmia & Electrophysiology Review, 4(1), 9. https://doi.org/10.15420/aer.2015.4.1.9

48. Duaa M. Raafat. (2021). Vitamin D Status in Children with Idiopathic .Dilated Cardiomyopathy

49. Duboc, D., Meune, C., Lerebours, G., Devaux, J.-Y., Vaksmann, G., & Bécane, H.-M. (2005). Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. Journal of the American College of Cardiology, 45(6), 855–857. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.078

50. Duffull, S. B., Chabaud, S., Nony, P., Laveille, C., Girard, P., & Aarons, L. (2000). A pharmacokinetic simulation model for ivabradine in healthy volunteers. European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 10(4), 285–294. https://doi.org/10.1016/s0928-0987(00)00086-5

51. El-Armouche, A., & Eschenhagen, T. (2009). Beta-adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. Heart Failure Reviews, 14(4), 225–241. https://doi.org/10.1007/s10741-008-9132-8

52. Elkilany, G. E. N., Al-Qbandi, M. A., Sayed, K. A., & Kabbash, I. (2008). Dilated cardiomyopathy in children and adults: What is new? TheScientificWorldJournal, 8, 762–775. https://doi.org/10.1100/tsw.2008.105

53. Engle, M. A. (1970). When the Child's heart fails: Recognition, treatment, prognosis. Progress in Cardiovascular Diseases, 12(6), 601–620. https://doi.org/10.1016/0033-0620(70)90023-X

54. Everitt, M. D., Sleeper, L. A., Lu, M., Canter, C. E., Pahl, E., Wilkinson, J. D., Addonizio, L. J., Towbin, J. A., Rossano, J., Singh, R. K., Lamour, J., Webber, S. A., 55. Colan, S. D., Margossian, R., Kantor, P. F., Jefferies, J. L., Lipshultz, S. E., & Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. (2014). Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: Results from the pediatric cardiomyopathy registry. Journal of the American College of Cardiology, 63(14), 1405–1413. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.059

56. Finocchiaro, G., Merlo, M., Sheikh, N., De Angelis, G., Papadakis, M., Olivotto, I., Rapezzi, C., Carr-White, G., Sharma, S., Mestroni, L., & Sinagra, G. (2020). The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. European Journal of Heart Failure, 22(7), 1097–1107. https://doi.org/10.1002/ejhf.1815

57. Florián Sanz, F., Gómez Navarro, C., Castrillo García, N., Pedrote Martínez, A., & Lage Gallé, E. (2005). [Chagasic cardiomyopathy in Spain:

A diagnosis to bear in mind]. Anales De Medicina Interna (Madrid, Spain: 1984), 22(11), 538–540. https://doi.org/10.4321/s0212-71992005001100009

58. Foerster, S., Canter, C., Carey, A., Sleeper, L. A., Jefferies, J. L., Kantor, P., Lamour, J., Margossian, R., Messere, J., Pahl, E., Rusconi, P., Shaddy, R., Webber, S., Towbin, J., & Lipshultz, S. (2007). A Comparative Analysis of Outcomes for Pediatric Patients with Biopsy-Proven Myocarditis, Clinically-Diagnosed Myocarditis and Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Circulation, 116(suppl_16). https://doi.org/10.1161/circ.116.suppl_16.II_565-a

59. Fox, K., Borer, J. S., Camm, A. J., Danchin, N., Ferrari, R., Lopez Sendon, J. L., Steg, P. G., Tardif, J.-C., Tavazzi, L., Tendera, M., & Heart Rate Working Group. (2007). Resting heart rate in cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology, 50(9), 823–830. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.079

60. Friedman, R. A., Moak, J. P., & Garson, A. (1991). Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. Journal of the American College of Cardiology, 18(1), 152–156. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80233-5

61. Friedrich, M. G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Alakija, P., Cooper, L. T., White, J. A., Abdel-Aty, H., Gutberlet, M., Prasad, S., Aletras, A., Laissy, J.-P., Paterson, I., Filipchuk, N. G., Kumar, A., Pauschinger, M., Liu, P., & International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. (2009). Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. Journal of the

American College of Cardiology, 53(17), 1475–1487. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007

62. Frustaci, A., Russo, M. A., & Chimenti, C. (2009). Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus–negative inflammatory cardiomyopathy: The TIMIC study. European Heart Journal, 30(16), 1995–2002. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp249

63. Giatrakos, N., Kinali, M., Stephens, D., Dawson, D., Muntoni, F., & Nihoyannopoulos, P. (2006). Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: Relationship to clinical outcome. Heart (British Cardiac Society), 92(6), 840–842. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.067710

64. Goldfarb, L. G., Park, K. Y., Cervenáková, L., Gorokhova, S., Lee, H. S., Vasconcelos, O., Nagle, J. W., Semino–Mora, C., Sivakumar, K., & Dalakas, M. C. (1998). Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. Nature Genetics, 19(4), 402–403. https://doi.org/10.1038/1300

65. Gran, F., Fidalgo, A., Dolader, P., Garrido, M., Navarro, A., Izquierdo–Blasco, J., Balcells, J., Codina–Sola, M., Fernandez–Alvarez, P., Sabaté–Rotés, A., Betrián, P., Fernández–Doblas, J., Abella, R., & Roses–Noguer, F. (2022). Differences between genetic dilated cardiomyopathy and myocarditis in children presenting with severe cardiac dysfunction. European Journal of Pediatrics, 181(1), 287–294. https://doi.org/10.1007/s00431–021–04175–z

66. Gropler, M. R. F., Lipshultz, S. E., Wilkinson, J. D., Towbin, J. A., Colan, S. D., Canter, C. E., Lavine, K. J., & Simpson, K. E. (2022). Pediatric and adult dilated cardiomyopathy are distinguished by distinct biomarker profiles. Pediatric Research, 92(1), 206–215. https://doi.org/10.1038/s41390-021-01698-x

67. Grünig, E., Tasman, J. A., Kücherer, H., Franz, W., Kübler, W., & Katus, H. A. (1998). Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 31(1), 186–194. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00434-8

68. Gupta, D. K., & Wang, T. J. (2016). Looking for a Brighter Future in Heart Failure: A Role for Vitamin D Supplementation? Journal of the American College of Cardiology, 67(22), 2604–2606. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.012

69. Harzheim, D., Pfeiffer, K. H., Fabritz, L., Kremmer, E., Buch, T., Waisman, A., Kirchhof, P., Kaupp, U. B., & Seifert, R. (2008). Cardiac pacemaker function of HCN4 channels in mice is confined to embryonic development and requires cyclic AMP. The EMBO Journal, 27(4), 692–703. https://doi.org/10.1038/emboj.2008.3

70. Hauck, A. J., Kearney, D. L., & Edwards, W. D. (1989). Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: Implications for role of sampling error. Mayo Clinic Proceedings, 64(10), 1235–1245. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61286-5

71. Heidendael, J. F., Den Boer, S. L., Wildenbeest, J. G., Dalinghaus, M., Straver, B., & Pajkrt, D. (2018). Intravenous immunoglobulins in children

with new onset dilated cardiomyopathy. Cardiology in the Young, 28(1), 46–54. https://doi.org/10.1017/S1047951117001561

72. Herman, D. S., Lam, L., Taylor, M. R. G., Wang, L., Teekakirikul, P., Christodoulou, D., Conner, L., DePalma, S. R., McDonough, B., Sparks, E., Teodorescu, D. L., Cirino, A. L., Banner, N. R., Pennell, D. J., Graw, S., Merlo, M., Di Lenarda, A., Sinagra, G., Bos, J. M., … Seidman, C. E. (2012). Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine, 366(7), 619–628. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186

73. Hershberger, R. E., Givertz, M. M., Ho, C. Y., Judge, D. P., Kantor, P. F., McBride, K. L., Morales, A., Taylor, M. R. G., Vatta, M., & Ware, S. M. (2018). Genetic Evaluation of Cardiomyopathy–A Heart Failure Society of America Practice Guideline. Journal of Cardiac Failure, 24(5), 281–302. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004

74. Hershberger, R. E., Lindenfeld, J., Mestroni, L., Seidman, C. E., Taylor, M. R. G., Towbin, J. A., & Heart Failure Society of America. (2009). Genetic evaluation of cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America practice guideline. Journal of Cardiac Failure, 15(2), 83–97. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.01.006

75. Heymans, S., Hirsch, E., Anker, S. D., Aukrust, P., Balligand, J.-L., Cohen-Tervaert, J. W., Drexler, H., Filippatos, G., Felix, S. B., Gullestad, L., Hilfiker-Kleiner, D., Janssens, S., Latini, R., Neubauer, G., Paulus, W. J., Pieske, B., Ponikowski, P., Schroen, B., Schultheiss, H.-P., … Shah, A. M. (2009). Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure

Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure, 11(2), 119–129. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn043

76. Hofmann, F., Fabritz, L., Stieber, J., Schmitt, J., Kirchhof, P., Ludwig, A., & Herrmann, S. (2012). Ventricular HCN channels decrease the repolarization reserve in the hypertrophic heart. Cardiovascular Research, 95(3), 317–326. https://doi.org/10.1093/cvr/cvs184

77. Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clinic Proceedings, 81(3), 353–373. https://doi.org/10.4065/81.3.353

78. Hoppe, U. C., Jansen, E., Südkamp, M., & Beuckelmann, D. J. (1998). Hyperpolarization-activated inward current in ventricular myocytes from normal and failing human hearts. Circulation, 97(1), 55–65. https://doi.org/10.1161/01.cir.97.1.55

79. Hsia, T.-Y., Ringewald, J. M., Stroud, R. E., Forbus, G. A., Bradley, S. M., Chung, W. K., & Spinale, F. G. (2011). Determinants of extracellular matrix remodelling are differentially expressed in paediatric and adult dilated cardiomyopathy. European Journal of Heart Failure, 13(3), 271–277. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq184

80. Huang, M., Zhang, X., Chen, S., Sun, Y., Xiao, Y., Sun, J., Huang, M., Chen, S., & Liu, F. (2013). The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, randomized-controlled study. Pediatric Cardiology, 34(3), 680–685. https://doi.org/10.1007/s00246-012-0527-x

81. Hufnagel, G., Pankuweit, S., Richter, A., Schönian, U., & Maisch, B. (2000). The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz, 25(3), 279–285. https://doi.org/10.1007/s000590050021

82. Hyun, I. (2010). The bioethics of stem cell research and therapy. The Journal of Clinical Investigation, 120(1), 71–75. https://doi.org/10.1172/JCI40435

83. Janson, C. M., Tan, R. B., Iyer, V. R., Vogel, R. L., Vetter, V. L., & Shah, M. J. (2019). Ivabradine for treatment of tachyarrhythmias in children and young adults. HeartRhythm Case Reports, 5(6), 333–337. https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.03.007

84. Jefferies, J. L., Wilkinson, J. D., Sleeper, L. A., Colan, S. D., Lu, M., Pahl, E., Kantor, P. F., Everitt, M. D., Webber, S. A., Kaufman, B. D., Lamour, J. M., Canter, C. E., Hsu, D. T., Addonizio, L. J., Lipshultz, S. E., Towbin, J. A., & Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. (2015). Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Journal of Cardiac Failure, 21(11), 877–884. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.06.381

85. Jessup, M., Abraham, W. T., Casey, D. E., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., Konstam, M. A., Mancini, D. M., Rahko, P. S., Silver, M. A., Stevenson, L. W., & Yancy, C. W. (2009). 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung

Transplantation. Circulation, 119(14), 1977–2016. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064

86. Jezierska-Woźniak, K., Mystkowska, D., Tutas, A., & Jurkowski, M. K. (2011). Stem cells as therapy for cardiac disease—A review. Folia Histochemica Et Cytobiologica, 49(1), 13–25. https://doi.org/10.5603/fhc.2011.0004

87. Johnson, W. D., Kroon, J. J. M., Greenway, F. L., Bouchard, C., Ryan, D., & Katzmarzyk, P. T. (2009). Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001–2006. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 163(4), 371–377. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.3

88. Kajimoto, H., Ishigaki, K., Okumura, K., Tomimatsu, H., Nakazawa, M., Saito, K., Osawa, M., & Nakanishi, T. (2006). Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 70(8), 991–994. https://doi.org/10.1253/circj.70.991

89. Kang, S.-L., Forsey, J., Dudley, D., Steward, C. G., & Tsai-Goodman, B. (2016). Clinical Characteristics and Outcomes of Cardiomyopathy in Barth Syndrome: The UK Experience. Pediatric Cardiology, 37(1), 167–176. https://doi.org/10.1007/s00246-015-1260-z

90. Kantor, P. F., Abraham, J. R., Dipchand, A. I., Benson, L. N., & Redington, A. N. (2010). The impact of changing medical therapy on transplantation-free survival in pediatric dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 55(13), 1377–1384. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.059

91. Kantor, P. F., Lougheed, J., Dancea, A., McGillion, M., Barbosa, N., Chan, C., Dillenburg, R., Atallah, J., Buchholz, H., Chant-Gambacort, C., Conway, J., Gardin, L., George, K., Greenway, S., Human, D. G., Jeewa, A., Price, J. F., Ross, R. D., Roche, S. L., … Children's Heart Failure Study Group. (2013). Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. The Canadian Journal of Cardiology, 29(12), 1535–1552. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.08.008

92. Katz AM. (2000). Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology, .and Clinical Management

93. Katzmann, J. L., Schlattmann, P., Rigopoulos, A. G., Noutsias, E., Bigalke, B., Pauschinger, M., Tschope, C., Sedding, D., Schulze, P. C., & Noutsias, M. (2020). Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies. Heart Failure Reviews, 25(2), 277–294. https://doi.org/10.1007/s10741-019-09835-9

94. Kay, J. D., Colan, S. D., & Graham, T. P. (2001). Congestive heart failure in pediatric patients. American Heart Journal, 142(5), 923–928. https://doi.org/10.1067/mhj.2001.119423

95. Kaye, D. M., Lefkovits, J., Jennings, G. L., Bergin, P., Broughton, A., & Esler, M. D. (1995). Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. Journal of the American College of Cardiology, 26(5), 1257–1263. https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00332-0

96. Kirk, R., Dipchand, A. I., Rosenthal, D. N., Addonizio, L., Burch, M., Chrisant, M., Dubin, A., Everitt, M., Gajarski, R., Mertens, L., Miyamoto, S., Morales, D., Pahl, E., Shaddy, R., Towbin, J., & Weintraub, R. (2014). The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 33(9), 888–909. https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.002

97. Knöll, R., Hoshijima, M., Hoffman, H. M., Person, V., Lorenzen-Schmidt, I., Bang, M.-L., Hayashi, T., Shiga, N., Yasukawa, H., Schaper, W., McKenna, W., Yokoyama, M., Schork, N. J., Omens, J. H., McCulloch, A. D., Kimura, A., Gregorio, C. C., Poller, W., Schaper, J., … Chien, K. R. (2002). The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. Cell, 111(7), 943–955. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01226-6

98. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., … ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal, 41(3), 407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425

99. Ko, H. K., Lee, J. H., Choi, B. M., Lee, J. H., Yoo, K. H., Son, C. S., & Lee, J. W. (2008). Utility of the rapid B-type natriuretic peptide assay for detection of cardiovascular problems in newborn infants with respiratory difficulties. Neonatology, 94(1), 16–21. https://doi.org/10.1159/000112584

100. Kobrinsky, N. L., Ramsay, N. K. C., & Krivit, W. (1982). Anthracycline cardiomyopathy. Pediatric Cardiology, 3(3), 265–272. https://doi.org/10.1007/BF02240463

101. Koca Yozgat, A., & KarademiR, S. (2021). Clinical and prognostic factors in children with dilated cardiomyopathy. Pamukkale Medical Journal. https://doi.org/10.31362/patd.843176

102. Kosecik, M., & Ertas, T. (2007). Dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society, 49(3), 397–399. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02367.x

103. Krane, M., Wernet, O., & Wu, S. M. (2010). Promises and pitfalls in cell replacement therapy for heart failure. Drug Discovery Today. Disease Mechanisms, 7(2), e109–e115. https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2010.07.004

104. Kreidberg, M. B., Chernoff, H. L., & Lopez, W. L. (1963). Treatment of Cardiac Failure in Infancy and Childhood. New England Journal of Medicine, 268(1), 23–30. https://doi.org/10.1056/NEJM196301032680106

105. Kushner, J. D., Nauman, D., Burgess, D., Ludwigsen, S., Parks, S. B., Pantely, G., Burkett, E., & Hershberger, R. E. (2006). Clinical characteristics of 304 kindreds evaluated for familial dilated cardiomyopathy. Journal of Cardiac Failure, 12(6), 422–429. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.03.009

106. Lechat, P., Hulot, J. S., Escolano, S., Mallet, A., Leizorovicz, A., Werhlen-Grandjean, M., Pochmalicki, G., & Dargie, H. (2001). Heart rate

and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. Circulation, 103(10), 1428–1433. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.10.1428

107. Lee, B.-C., Hsu, H.-C., Tseng, W.-Y. I., Chen, C.-Y., Lin, H.-J., Ho, Y.-L., Su, M.-J., & Chen, M.-F. (2009). Cell therapy generates a favourable chemokine gradient for stem cell recruitment into the infarcted heart in rabbits. European Journal of Heart Failure, 11(3), 238–245. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn035

108. Lekavich, C. L., Barksdale, D. J., Neelon, V., & Wu, J.-R. (2015). Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): An integrated and strategic review. Heart Failure Reviews, 20(6), 643–653. https://doi.org/10.1007/s10741-015-9506-7

109. Lewis, A. B. (2014). Normalization of Function in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 63(14), 1414–1415. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.037

110. Lewis, A. B., & Chabot, M. (1991). Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology, 68(4), 365–369. https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90833-7

111. Lipshultz, S. E., Cochran, T. R., Briston, D. A., Brown, S. R., Sambatakos, P. J., Miller, T. L., Carrillo, A. A., Corcia, L., Sanchez, J. E., Diamond, M. B., Freundlich, M., Harake, D., Gayle, T., Harmon, W. G., Rusconi, P. G., Sandhu, S. K., & Wilkinson, J. D. (2013). Pediatric cardiomyopathies: Causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. Future Cardiology, 9(6), 817–848. https://doi.org/10.2217/fca.13.66

112. Lipshultz, S. E., Rifai, N., Dalton, V. M., Levy, D. E., Silverman, L. B., Lipsitz, S. R., Colan, S. D., Asselin, B. L., Barr, R. D., Clavell, L. A., Hurwitz, C. A., Moghrabi, A., Samson, Y., Schorin, M. A., Gelber, R. D., & Sallan, S. E. (2004). The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. The New England Journal of Medicine, 351(2), 145–153. https://doi.org/10.1056/NEJMoa035153

113. Lipshultz, S. E., Sleeper, L. A., Towbin, J. A., Lowe, A. M., Orav, E. J., Cox, G. F., Lurie, P. R., McCoy, K. L., McDonald, M. A., Messere, J. E., & Colan, S. D. (2003). The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. New England Journal of Medicine, 348(17), 1647–1655. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021715

114. Liras, A. (2010). Future research and therapeutic applications of human stem cells: General, regulatory, and bioethical aspects. Journal of Translational Medicine, 8(1), 131. https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-131

115. Lu, Q.-W., Morimoto, S., Harada, K., Du, C.-K., Takahashi-Yanaga, F., Miwa, Y., Sasaguri, T., & Ohtsuki, I. (2003). Cardiac troponin T mutation R141W found in dilated cardiomyopathy stabilizes the troponin T–tropomyosin interaction and causes a Ca2+ desensitization. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 35(12), 1421–1427. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2003.09.003

116. Maciver, D. H., & Townsend, M. (2008). A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. Heart (British Cardiac Society), 94(4), 446–449. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.114082

117. Magnani, J. W., & Dec, G. W. (2006). Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. Circulation, 113(6), 876–890. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532

118. Maiya, S., Sullivan, I., Allgrove, J., Yates, R., Malone, M., Brain, C., Archer, N., Mok, Q., Daubeney, P., Tulloh, R., & Burch, M. (2008). Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: An important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. Heart (British Cardiac Society), 94(5), 581–584. https://doi.org/10.1136/hrt.2007.119792

119. Mann, D. L., Barger, P. M., & Burkhoff, D. (2012). Myocardial recovery and the failing heart: Myth, magic, or molecular target? Journal of the American College of Cardiology, 60(24), 2465–2472. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.062

120. Maron, B. J., Chaitman, B. R., Ackerman, M. J., Bayés de Luna, A., Corrado, D., Crosson, J. E., Deal, B. J., Driscoll, D. J., Estes, N. A. M., Araújo, C. G. S., Liang, D. H., Mitten, M. J., Myerburg, R. J., Pelliccia, A., Thompson, P. D., Towbin, J. A., Van Camp, S. P., Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention, & Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. (2004). Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. Circulation, 109(22), 2807–2816. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128363.85581.E1

121. Maron, B. J., Towbin, J. A., Thiene, G., Antzelevitch, C., Corrado, D., Arnett, D., Moss, A. J., Seidman, C. E., Young, J. B., American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and

Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, & Council on Epidemiology and Prevention. (2006). Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation, 113(14), 1807–1816. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287

122. Martin, R. I. R., Pogoryelova, O., Koref, M. S., Bourke, J. P., Teare, M. D., & Keavney, B. D. (2014). Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: Meta-analysis of randomised controlled trials. Heart (British Cardiac Society), 100(19), 1506–1510. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305482

123. Mason, J. W., O'Connell, J. B., Herskowitz, A., Rose, N. R., McManus, B. M., Billingham, M. E., & Moon, T. E. (1995). A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. The New England Journal of Medicine, 333(5), 269–275. https://doi.org/10.1056/NEJM199508033330501

124. Masutani, S., Saiki, H., Kurishima, C., Ishido, H., Tamura, M., & Senzaki, H. (2013). Heart failure with preserved ejection fraction in children: Hormonal imbalance between aldosterone and brain natriuretic peptide. Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 77(9), 2375–2382. https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1271

125. Matitiau, A., Perez-Atayde, A., Sanders, S. P., Sluysmans, T., Parness, I. A., Spevak, P. J., & Colan, S. D. (1994). Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. Circulation, 90(3), 1310–1318. https://doi.org/10.1161/01.cir.90.3.1310

126. McAlister, F. A., Wiebe, N., Ezekowitz, J. A., Leung, A. A., & Armstrong, P. W. (2009). Meta-analysis: Beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Annals of Internal Medicine, 150(11), 784–794. https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006

127. McEwan, P. E., Gray, G. A., Sherry, L., Webb, D. J., & Kenyon, C. J. (1998). Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. Circulation, 98(24), 2765–2773. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.24.2765

128. McNally, E. M., & Mestroni, L. (2017). Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. Circulation Research, 121(7), 731–748. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396

129. McNamara, D. M., Holubkov, R., Starling, R. C., Dec, G. W., Loh, E., Torre-Amione, G., Gass, A., Janosko, K., Tokarczyk, T., Kessler, P., Mann, D. L., & Feldman, A. M. (2001). Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation, 103(18), 2254–2259. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.18.2254

130. Medi, C., Kalman, J. M., Haqqani, H., Vohra, J. K., Morton, J. B., Sparks, P. B., & Kistler, P. M. (2009). Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: Long-term outcome

after catheter ablation. Journal of the American College of Cardiology, 53(19), 1791–1797. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.014

131. Merlo, M., Zaffalon, D., Stolfo, D., Altinier, A., Barbati, G., Zecchin, M., Bardari, S., & Sinagra, G. (2019). ECG in dilated cardiomyopathy: Specific findings and long-term prognostic significance. Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.), 20(7), 450–458. https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000804

132. Mestroni, L., Rocco, C., Gregori, D., Sinagra, G., Di Lenarda, A., Miocic, S., Vatta, M., Pinamonti, B., Muntoni, F., Caforio, A. L., McKenna, W. J., Falaschi, A., Giacca, M., & Camerini, null. (1999). Familial dilated cardiomyopathy: Evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. Journal of the American College of Cardiology, 34(1), 181–190. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00172-2

133. Michels, V. V., Moll, P. P., Miller, F. A., Tajik, A. J., Chu, J. S., Driscoll, D. J., Burnett, J. C., Rodeheffer, R. J., Chesebro, J. H., & Tazelaar, H. D. (1992). The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine, 326(2), 77–82. https://doi.org/10.1056/NEJM199201093260201

134. Miyamoto, S. D., Stauffer, B. L., Nakano, S., Sobus, R., Nunley, K., Nelson, P., & Sucharov, C. C. (2014). Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. European Heart Journal, 35(1), 33–41. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs229

135. Mohapatra, B., Vick, G. W., Fraser, C. D., Clunie, S. K., Towbin, J. A., Sinagra, G., & Vatta, M. (2010). Short-term mechanical unloading and reverse remodeling of failing hearts in children. The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 29(1), 98–104. https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.06.030

136. Molina, K. M., Garcia, X., Denfield, S. W., Fan, Y., Morrow, W. R., Towbin, J. A., Frazier, E. A., & Nelson, D. P. (2013). Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. Pediatric Cardiology, 34(2), 390–397. https://doi.org/10.1007/s00246-012-0468-4

137. Mori, K., Hayabuchi, Y., Kuroda, Y., Nii, M., & Manabe, T. (2000). Left ventricular wall motion velocities in healthy children measured by pulsed wave Doppler tissue echocardiography: Normal values and relation to age and heart rate. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography, 13(11), 1002–1011. https://doi.org/10.1067/mje.2000.108131

Moruno A, García-Angleu F, Coserria F. Miocardiopatías en la infancia. An PediatrContin 2007;5(2):77-84

138. Muchir, A., Bonne, G., van der Kooi, A. J., van Meegen, M., Baas, F., Bolhuis, P. A., de Visser, M., & Schwartz, K. (2000). Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). Human Molecular Genetics, 9(9), 1453–1459. https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1453

139. Mueller, K. A. L., Heinzmann, D., Klingel, K., Fallier-Becker, P., Kandolf, R., Kilias, A., Walker-Allgaier, B., Borst, O., Kumbrink, J., Kirchner, T., Langer, H., Geisler, T., Schreieck, J., Gramlich, M., Gawaz, M., & Seizer, P. (2017). Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 69(17), 2160–2172. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.049

140. Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., & Quiñones, M. A. (1997). Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. Journal of the American College of Cardiology, 30(6), 1527–1533. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00344-6

141. Nandi, D., & Rossano, J. W. (2015). Epidemiology and cost of heart failure in children. Cardiology in the Young, 25(8), 1460–1468. https://doi.org/10.1017/S1047951115002280

142. Nigro, G., Comi, L. I., Politano, L., & Bain, R. J. (1990). The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. International Journal of Cardiology, 26(3), 271–277. https://doi.org/10.1016/0167-5273(90)90082-g

143. Norgett, E. E., Hatsell, S. J., Carvajal-Huerta, L., Cabezas, J. C., Common, J., Purkis, P. E., Whittock, N., Leigh, I. M., Stevens, H. P., & Kelsell, D. P. (2000). Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. Human Molecular Genetics, 9(18), 2761–2766. https://doi.org/10.1093/hmg/9.18.2761

144. Nugent, A. W., Daubeney, P. E. F., Chondros, P., Carlin, J. B., Cheung, M., Wilkinson, L. C., Davis, A. M., Kahler, S. G., Chow, C. W., Wilkinson, J. L., Weintraub, R. G., & National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. (2003). The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. The New England Journal of Medicine, 348(17), 1639–1646. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021737

145. Okita, K., Yamakawa, T., Matsumura, Y., Sato, Y., Amano, N., Watanabe, A., Goshima, N., & Yamanaka, S. (2013). An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. Stem Cells (Dayton, Ohio), 31(3), 458–466. https://doi.org/10.1002/stem.1293

146. Panza, J. A., Diodati, J. G., Callahan, T. S., Epstein, S. E., & Quyyumi, A. A. (1992). Role of increases in heart rate in determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with stable coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology, 20(5), 1092–1098. https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90363-r

147. Pasquali, S. K., Hall, M., Slonim, A. D., Jenkins, K. J., Marino, B. S., Cohen, M. S., & Shah, S. S. (2008). Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease. Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes, 1(2), 74–83. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.787176

148. Patel, M. D., Mohan, J., Schneider, C., Bajpai, G., Purevjav, E., Canter, C. E., Towbin, J., Bredemeyer, A., & Lavine, K. J. (2017). Pediatric and adult dilated cardiomyopathy represent distinct pathological entities. JCI Insight, 2(14), e94382, 94382. https://doi.org/10.1172/jci.insight.94382

149. Patterson, S. W., & Starling, E. H. (1914). On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. The Journal of Physiology, 48(5), 357–379. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1914.sp001669

150. Pinto, Y. M., Elliott, P. M., Arbustini, E., Adler, Y., Anastasakis, A., Böhm, M., Duboc, D., Gimeno, J., de Groote, P., Imazio, M., Heymans, S., Klingel, K., Komajda, M., Limongelli, G., Linhart, A., Mogensen, J., Moon, J., Pieper, P. G., Seferovic, P. M., … Charron, P. (2016). Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. European Heart Journal, 37(23), 1850–1858. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727

151. Pocock, S. J., Wang, D., Pfeffer, M. A., Yusuf, S., McMurray, J. J. V., Swedberg, K. B., Ostergren, J., Michelson, E. L., Pieper, K. S., & Granger, C. B. (2006). Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. European Heart Journal, 27(1), 65–75. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi555

152. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., … ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European

Heart Journal, 37(27), 2129–2200.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128

153. Price, J. F., Jeewa, A., & Denfield, S. W. (2016). Clinical Characteristics and Treatment of Cardiomyopathies in Children. Current Cardiology Reviews, 12(2), 85–98.
https://doi.org/10.2174/1573403x12666160301115543

154. Price, J. F., Thomas, A. K., Grenier, M., Eidem, B. W., O'Brian Smith, E., Denfield, S. W., Towbin, J. A., & Dreyer, W. J. (2006). B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Circulation, 114(10), 1063–1069.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.608869

155. Psaltis, P. J., Zannettino, A. C. W., Worthley, S. G., & Gronthos, S. (2008). Concise Review: Mesenchymal Stromal Cells: Potential for Cardiovascular Repair. Stem Cells, 26(9), 2201–2210.
https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0428

156. Ragueneau, I., Laveille, C., Jochemsen, R., Resplandy, G., Funck-Brentano, C., & Jaillon, P. (1998). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 64(2), 192–203. https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90153-9

157. Raja, D. C., Kapoor, A., Sinha, A., Kashyap, S., Khanna, R., Kumar, S., Garg, N., Tewari, S., & Goel, P. (2018). Heart rate manipulation in dilated cardiomyopathy: Assessing the role of Ivabradine. Indian Heart Journal, 70(2), 246–251. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.08.009

158. Raymond-Paquin, A., Nattel, S., Wakili, R., & Tadros, R. (2018). Mechanisms and Clinical Significance of Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. The Canadian Journal of Cardiology, 34(11), 1449–1460. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.07.475

159. R.H A. (2010). Paediatric Cardiology Third Edition
Rhee, E. K., Canter, C. E., Basile, S., Webber, S. A., & Naftel, D. C. (2007). Sudden death prior to pediatric heart transplantation: Would implantable defibrillators improve outcome? The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 26(5), 447–452. https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.02.005

160. Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., Maisch, B., Mautner, B., O'Connell, J., Olsen, E., Thiene, G., Goodwin, J., Gyarfas, I., Martin, I., & Nordet, P. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation, 93(5), 841–842. https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841

161. Rodriguez, W., Selen, A., Avant, D., Chaurasia, C., Crescenzi, T., Gieser, G., Di Giacinto, J., Huang, S.-M., Lee, P., Mathis, L., Murphy, D., Murphy, S., Roberts, R., Sachs, H. C., Suarez, S., Tandon, V., & Uppoor, R. S. (2008). Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: What we have learned. Pediatrics, 121(3), 530–539. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1529

162. Rosa, G. M., Ferrero, S., Ghione, P., Valbusa, A., & Brunelli, C. (2014). An evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of

ivabradine for the treatment of heart failure. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 10(2), 279–291. https://doi.org/10.1517/17425255.2014.876005

163. Rosenthal, D., Chrisant, M. R. K., Edens, E., Mahony, L., Canter, C., Colan, S., Dubin, A., Lamour, J., Ross, R., Shaddy, R., Addonizio, L., Beerman, L., Berger, S., Bernstein, D., Blume, E., Boucek, M., Checchia, P., Dipchand, A., Drummond-Webb, J., … Towbin, J. (2004). International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 23(12), 1313–1333. https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.03.018

164. Rossano, J. W., Kantor, P. F., Shaddy, R. E., Shi, L., Wilkinson, J. D., Jefferies, J. L., Czachor, J. D., Razoky, H., Wirtz, H. S., Depre, C., & Lipshultz, S. E. (2020). Elevated Heart Rate and Survival in Children With Dilated Cardiomyopathy: A Multicenter Study From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Journal of the American Heart Association, 9(15), e015916. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015916

165. Sabaz, M. N., Akın, A., Bilici, M., Demir, F., Türe, M., & Balık, H. (2019). Factors affecting mortality in children with dilated cardiomyopathy. The Turkish Journal of Pediatrics, 61(4), 485–492. https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.04.003

Sabbah, H. N., Gupta, R. C., Kohli, S., Wang, M., Zhang, K., & Rastogi, S. (2014). Heart rate reduction with ivabradine improves left ventricular function and reverses multiple pathological maladaptations in dogs with chronic heart failure. ESC Heart Failure, 1(2), 94–102. https://doi.org/10.1002/ehf2.12013

166. San Martin M, García A, Rodríguez F. Autoinmunidad ymiocardiopatía dilatada: situación actual y perspectivas Rev EspCardiol 2002;55(5):514-24

167. Sanchis, L., Andrea, R., Falces, C., Llopis, J., Morales-Ruiz, M., López-Sobrino, T., Pérez-Villa, F., Sitges, M., Sabate, M., & Brugada, J. (2015). Prognosis of new-onset heart failure outpatients and collagen biomarkers. European Journal of Clinical Investigation, 45(8), 842–849. https://doi.org/10.1111/eci.12479

168. Sarullo, F. M., Vitale, G., Di Franco, A., Sarullo, S., Salerno, Y., Vassallo, L., Baviera, E. P., Marazia, S., Mandalà, G., & Lanza, G. A. (2015). Nemaline myopathy and heart failure: Role of ivabradine; a case report. BMC Cardiovascular Disorders, 15(1), 5. https://doi.org/10.1186/1471-2261-15-5

169. Schranz, D., Rupp, S., Müller, M., Schmidt, D., Bauer, A., Valeske, K., Michel-Behnke, I., Jux, C., Apitz, C., Thul, J., Hsu, D., & Akintürk, H. (2013). Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy before heart transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 32(5), 475–481. https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.01.988

170. Schulze, V., Steiner, S., Hennersdorf, M., & Strauer, B.-E. (2008). Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia: A case report. Cardiology, 110(3), 206–208. https://doi.org/10.1159/000111931

171. Schweizer, P. A., Schröter, J., Greiner, S., Haas, J., Yampolsky, P., Mereles, D., Buss, S. J., Seyler, C., Bruehl, C., Draguhn, A., Koenen, M., Meder, B., Katus, H. A., & Thomas, D. (2014). The symptom complex of familial sinus node dysfunction and myocardial noncompaction is associated with mutations in the HCN4 channel. Journal of the American College of Cardiology, 64(8), 757–767. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1155

172. Schweizer, P. A., Yampolsky, P., Malik, R., Thomas, D., Zehelein, J., Katus, H. A., & Koenen, M. (2009). Transcription profiling of HCN-channel isotypes throughout mouse cardiac development. Basic Research in Cardiology, 104(6), 621–629. https://doi.org/10.1007/s00395-009-0031-5

173. Seidman, J. G., & Seidman, C. (2001). The Genetic Basis for Cardiomyopathy. Cell, 104(4), 557–567. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00242-2

174. Seol, M. D., Lee, Y. S., Kim, D. K., Choi, Y. H., Kim, D.-J., Park, S. H., Cho, H. J., & Cho, W. H. (2014). Dilated cardiomyopathy secondary to hypothyroidism: Case report with a review of literatures. Journal of Cardiovascular Ultrasound, 22(1), 32–35. https://doi.org/10.4250/jcu.2014.22.1.32

175. Shaddy, R. E. (2007). Paediatric heart failure trials...and tribulations. Cardiology in the Young, 17(4), 354–355. https://doi.org/10.1017/S1047951107000790

176. Shaddy, R. E., Boucek, M. M., Hsu, D. T., Boucek, R. J., Canter, C. E., Mahony, L., Ross, R. D., Pahl, E., Blume, E. D., Dodd, D. A., Rosenthal, D. N., Burr, J., LaSalle, B., Holubkov, R., Lukas, M. A., Tani, L. Y., & Pediatric Carvedilol Study Group, F. the. (2007). Carvedilol for

Children and Adolescents With Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. JAMA, 298(10), 1171. https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1171

177. Silber, J. H., Cnaan, A., Clark, B. J., Paridon, S. M., Chin, A. J., Rychik, J., Hogarty, A. N., Cohen, M. I., Barber, G., Rutkowski, M., Kimball, T. R., Delaat, C., Steinherz, L. J., & Zhao, H. (2004). Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 22(5), 820–828. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.022

178. Stieber, J., Herrmann, S., Feil, S., Löster, J., Feil, R., Biel, M., Hofmann, F., & Ludwig, A. (2003). The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(25), 15235–15240. https://doi.org/10.1073/pnas.2434235100

179. Suthar, D., Dodd, D. A., & Godown, J. (2018). Identifying Non-invasive Tools to Distinguish Acute Myocarditis from Dilated Cardiomyopathy in Children. Pediatric Cardiology, 39(6), 1134–1138. https://doi.org/10.1007/s00246-018-1867-y

180. Swedberg, K., Komajda, M., Böhm, M., Borer, J. S., Ford, I., Dubost-Brama, A., Lerebours, G., Tavazzi, L., & SHIFT Investigators. (2010). Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. Lancet (London, England), 376(9744), 875–885. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1

181. Taylor, M. R. G., Fain, P. R., Sinagra, G., Robinson, M. L., Robertson, A. D., Carniel, E., Di Lenarda, A., Bohlmeyer, T. J., Ferguson, D. A., Brodsky, G. L., Boucek, M. M., Lascor, J., Moss, A. C., Li, W. L. P., Stetler, G. L., Muntoni, F., Bristow, M. R., Mestroni, L., & Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. (2003). Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. Journal of the American College of Cardiology, 41(5), 771–780. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02954-6

182. Towbin, J. A., Hejtmancik, J. F., Brink, P., Gelb, B., Zhu, X. M., Chamberlain, J. S., McCabe, E. R., & Swift, M. (1993). X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. Circulation, 87(6), 1854–1865. https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.6.1854
Towbin, J. A., Lowe, A. M., Colan, S. D., Sleeper, L. A., Orav, E. J., Clunie, S., Messere, J., Cox, G. F., Lurie, P. R., Hsu, D., Canter, C., Wilkinson, J. D., & Lipshultz, S. E. (2006). Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA, 296(15), 1867–1876. https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867

183. Tsirka, A. E., Trinkaus, K., Chen, S.-C., Lipshultz, S. E., Towbin, J. A., Colan, S. D., Exil, V., Strauss, A. W., & Canter, C. E. (2004). Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. Journal of the American College of Cardiology, 44(2), 391–397. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.04.035

184. Tsubata, S., Bowles, K. R., Vatta, M., Zintz, C., Titus, J., Muhonen, L., Bowles, N. E., & Towbin, J. A. (2000). Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. The

Journal of Clinical Investigation, 106(5), 655–662. https://doi.org/10.1172/JCI9224

185. Türe, M., Balık, H., Akın, A., Bilici, M., & Nergiz, A. (2020). The relationship between electrocardiographic data and mortality in children diagnosed with dilated cardiomyopathy. European Journal of Pediatrics, 179(5), 813–819. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03569-9

186. Turley, S. L., Francis, K. E., Lowe, D. K., & Cahoon, W. D. (2016). Emerging role of ivabradine for rate control in atrial fibrillation. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 10(6), 348–352. https://doi.org/10.1177/1753944716669658

187. van der Linde, D., Konings, E. E. M., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J. M., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology, 58(21), 2241–2247. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025

188. Van Tassell, B. W., Arena, R., Biondi-Zoccai, G., Canada, J. M., Oddi, C., Abouzaki, N. A., Jahangiri, A., Falcao, R. A., Kontos, M. C., Shah, K. B., Voelkel, N. F., Dinarello, C. A., & Abbate, A. (2014). Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). The American Journal of Cardiology, 113(2), 321–327. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.047

189. Vatta, M., Mohapatra, B., Jimenez, S., Sanchez, X., Faulkner, G., Perles, Z., Sinagra, G., Lin, J.-H., Vu, T. M., Zhou, Q., Bowles, K. R., Di Lenarda, A., Schimmenti, L., Fox, M., Chrisco, M. A., Murphy, R. T.,

McKenna, W., Elliott, P., Bowles, N. E., … Towbin, J. A. (2003). Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. Journal of the American College of Cardiology, 42(11), 2014–2027. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.021

190. Veldman, A., Rupp, S., & Schranz, D. (2006). New inotropic pharmacologic strategies targeting the failing myocardium in the newborn and infant. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 6(7), 785–792. https://doi.org/10.2174/138955706777698598

191. Vilaine, J. P. (2006). The discovery of the selective I(f) current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. Pharmacological Research, 53(5), 424–434. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.03.016

192. Vilaine, J.-P., Bidouard, J.-P., Lesage, L., Reure, H., & Péglion, J.-L. (2003). Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 42(5), 688–696. https://doi.org/10.1097/00005344-200311000-00016

193. Viollet, L., Thrush, P. T., Flanigan, K. M., Mendell, J. R., & Allen, H. D. (2012). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. The American Journal of Cardiology, 110(1), 98–102. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.064

194. Wang, T. J., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Siwik, D. A., Safa, R., Guo, C.-Y., Corey, D., Sundstrom, J., Sawyer, D. B., Colucci, W. S., & Vasan, R. S. (2007). Clinical and echocardiographic correlates of plasma

procollagen type III amino-terminal peptide levels in the community. American Heart Journal, 154(2), 291–297. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.006

195. Weintraub, R. G., Nugent, A. W., Davis, A., King, I., Bharucha, T., & Daubeney, P. E. F. (2011). Presentation, echocardiographic findings and long-term outcomes in children with familial dilated cardiomyopathy. Progress in Pediatric Cardiology, 31(2), 119–122. https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2011.02.009

196. Wilson, J. R., Rayos, G., Yeoh, T. K., Gothard, P., & Bak, K. (1995). Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. Circulation, 92(1), 47–53. https://doi.org/10.1161/01.cir.92.1.47

197. Wittlieb-Weber, C. A., Lin, K. Y., Zaoutis, T. E., O'Connor, M. J., Gerald, K., Paridon, S. M., Shaddy, R. E., & Rossano, J. W. (2015). Pediatric versus adult cardiomyopathy and heart failure-related hospitalizations: A value-based analysis. Journal of Cardiac Failure, 21(1), 76–82. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.10.011

198. Wittnich, C., Belanger, M. P., & Bandali, K. (2006). Are there ventricle-specific postnatal maturational differences in myocardial beta-adrenoceptors? Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 84(8–9), 859–865. https://doi.org/10.1139/y06-026

199. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., …

American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, 62(16), e147–239. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019

200. Yaplito-Lee, J., Weintraub, R., Jamsen, K., Chow, C. W., Thorburn, D. R., & Boneh, A. (2007). Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. The Journal of Pediatrics, 150(4), 407–411. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.047

201. Zhang, H., Kuzmanov, U., Urschel, S., Wang, F., Wang, S., Gramolini, A., & Oudit, G. Y. (2020). Distinct remodeling pattern between pediatric and adult heart failure: A focus on Ca2+ signaling pathway at proteomic level. European Heart Journal, 41(Supplement_2), ehaa946.3201. https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3201

202. Zhorne, D., Petit, C. J., Ing, F. F., Justino, H., Jefferies, J. L., Dreyer, W. J., Kearney, D., & Crystal, M. A. (2013). A 25-year experience of endomyocardial biopsy safety in infants: Endomyocardial Biopsy Safety in Infants. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 82(5), 797–801. https://doi.org/10.1002/ccd.24802

الملحق

Appendices

الموافقة المستنيرة

أنت / طفلك مدعو للمشاركة في دراسة بعنوان:

فعالية الإيفابرادين في علاج اعتلال العضلة القلبية التوسعي و قصور القلب المزمن العرضي

يتم إجراء هذه الدراسة من قبل فريق من الباحثين يضم:

اسم الأستاذ المشرف: الأستاذ الدكتور سمير سرور – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

اسم طالب الدكتوراه : د.أيهم اسماعيل – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

ملخص عن موضوع البحث:

يعتبر الايفابرادين دواءً حديثاً أظهر فعالية في علاج قصور القلب الناتج عن الاعتلال التوسعي , مما يساعد في خفض نسبة الاستشفاء والمراضة وتحسين البقيا ونوعية الحياة .

أهداف الدراسة:

تقييم فعالية الايفابرادين في تدبير اعتلال العضلة القلبية التوسعي وقصور القلب المزمن عند الأطفال بين عمر ٦ أشهر – ١٨ سنة .

المنافع المتوقعة:

- ✓ تحسين نوعية الحياة .
- ✓ تقليل نسبة الاستشفاء .
- ✓ تقليل الوفيات .

المخاطر/ المحاذير الممكنة:

- تباطؤ القلب وهذا تأثير جانبي يتم التخلص منه بتخفض الجرعة أو إيقاف الدواء
- حدوث بعض أنواع اضطرابات النظم , ويمكن السيطرة عليها دوائياً

- تشوش رؤية , يزول عفوياً أو بتخفيض الدواء

إن موافقتك على الاشتراك / أو اشتراك طفلك في هذه الدراسة تتطلب منك القيام / أو السماح طوعاً بما يلي:

- ✓ تناول الدواء الموصوف حسب التعليمات الطبية
- ✓ إجراء مراجعات دورية شهرياً لمدة ٣ شهور ثم كل ٣ أشهر لسنة .

المشاركة الطوعية: إن اشتراكك / اشتراك طفلك في هذه الدراسة طوعي ولك الحق بالانسحاب متى شئت ولن يؤثر ذلك سلباً على نوعية الرعاية الصحية التي ستتلقاها.

إذا كان لديك استفسارات أو أسئلة في أي مرحلة من مراحل الدراسة والمتابعة, يمكنك الاتصال بالباحث

أيهم اسماعيل على الرقم ٠٩٤٧٥٨٩٨٣٤

قسم يملأ من قبل والد الطفل المريض:

قمت بقراءة كامل المعلومات أعلاه وأنا موافق على المشاركة في الدراسة وأؤكد على ذلك بتوقيعي أدناه:

اسم ولي أمر الطفل :..... التوقيع:

..... تاريخ ...../...../٢٠١٤

اسم الباحث: ..... التوقيع: .....

تاريخ ...../...../٢٠١٤

الانسحاب من الدراسة:

طلب المريض الانسحاب من الدراسة:

اسم ولي أمر الطفل: ..... التوقيع: .....

تاريخ ...../...../٢٠١٤

(يحتفظ الباحث بالنسخة الأصلية وتعطى نسخة للمشارك)