الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

دراسة دور وفعالية كارفيدولول
في اعتلال العضلة القلبية التوسعي عند الأطفال

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في طب الأطفال

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور
سمير سرور

الأستاذ الدكتور
إياد طرفة

إعداد الدكتور
خلود ميشيل خوري

العام الدراسي 2012**م**

مقدمة :Introduction

استعمل William withering عام 1785 الديجيتال في علاج قصور القلب الاحتقاني CHF و الذي بقي العلاج الرئيسي حتى عام 1950 حيث استعملت المدرات الفموية ثم ادرجت في السنوات الأخيرة مثبطات الأنزيم الحاصر للانجيوتنسين الACEI في معالجة ال CHFعند الكبار ثم عند الأطفال حيث كان ينتظر منها تخفيض حد الوفيات عند المصابين ب CHF بشكل مشابه لفعلها عند الكبار .

وفي القرن العشرين أصبح الطبيب يواجه ازديادا في الأدوية المتوفرة لعلاج ال CHF .

تعود مظاهر ال CHF بشكل كبير للمعاوضة الفيزيولوجية التي يقوم بها الجسم ليواجه نقص الاوكسجين و يمكن اصلاح ذلك عبر تحسين :

1. الحمل القبلي .
2. القلوصية.
3. الحمل البعدي.
4. سرعة القلب .
5. اشباع الأوكسجين الجاري.
6. خضاب الدم.

ومن أهم أليات المعاوضة هو الافراغ الودي استجابة لهبوط الضغط و نقص التروية و نقص الاوكسجين و لتمدد المستقبلات الاذينية البطينية حيث تزداد الكاتيكولامينات الجوالة في الدوران (الابنفرين و النورابنفرين) فتنبيه المستقبلات الادرينالجية B القلبية محدثة زيادة في سرعة القلب و قلوصيته .ومن هنا يأتي دور استعمال حاصرات B في علاج قصور القلب الاحتقاني .وقد أظهرت الدراسات عند المرضى الكبار الذين لديهم اعتلال عضلة قلبية توسعي أن استعمال حاصرات بيتا كجزء من التدبير العلاجي لقصور القلب أدى الى :

1. تحسن في تحمل الجهد .
2. تناقص فترة الاستشفاء.
3. انخفاض معدل الوفيات .

ان أكثر حاصرات B استعمالا هي Metoprolol و هو حاصر B انتقائي و ال Carvedilol حاصر لمستقبلات ألفا و بيتا معا بالاضافة لتأثيراته في ازالة الجذور الحرة .

و عليه هدفنا من الدراسة هي دراسة تأثير الكارفيدول على الوظيفة الانقباضية عند الأطفال المصابين بالاعتلال التوسعي للعضلة القلبية غير المستجيبين للعلاج التقليدي في بلادنا.

حاصرات B

✯تعريف:

هي مجموعة واسعة من المركبات الكيميائية القادرة على الارتباط بمستقبل β و منعه من اطلاق استجابته الحيوية.

وهناك ثلاثة انماط معروفة من مستقبلات β:

1. مستقبلات β1: و تتركز في الجهاز القلبي الوعائي و الكلية.
2. مستقبلاتβ2:و تتركز في الجهاز الهضمي – الكبد – الرحم- العضلات الملس الوعائية و الجهازية و العضلات الهيكلية.

مستقبلات β3:وتتركز في الخلايا الدهنية.

فحاصرات β هي مضادات تسابقية للكاتيكولامينات الداخلية (الابنفرين هرمون لب الكظر الأساسي – النورابنفرين الوسيط الأساسي في الجملة الودية) و تختلف حسب نوع المستقبل الذي تعمل عليه بالاضافة إلى مدة تأثيرها والوسط الذي تنحل فيه مما يؤثر على صفاتها و طريقة اطراحه.

✯تصنيف حاصرات β:

- حاصرات β الانتقائية:و يطلق عليها حاصرات β ذات الخاصية القلبية و هي حاصرة لمستقبل β 1 و تعنى بتأثيرها على الجملة القلبية الوعائية بشكل خاص مؤدية إلى تناقص سرعة القلب و قلوصيته.

Acebutolol-Atenolol-Betaxolol-Bisoprolol-Esmolol-Nebivolol-Metoprolol.

هذا و تتعلق درجة الانتقائية بالجرعة ،فمع زيادة الجرعة تزداد كمية مستقبلات β2 المحصورة.

مثال: Nebivolo هو حاصرβانتقائي بجرعة أقل من 10 مغ و لكنه يخسر هذه الانتقائية مع زيادة الجرعة عن هذا الرقم.

- حاصرات β غير الانتقائية:

و هي تؤثر بشكل متساوي تقريبا على كل من β1 وβ2 و التأثير المثبط ل β2 يؤدي إلى حدوث تقبض و عائي و تشنج قصبي .

Carvediolol-Labetolol-Pindolol-Timolol-Sotalol-Nadolol-Propranolol.

- حاصرات β ذات النشاط الودي الداخلي:

و تختلف عن باقي حاصرات β بقدرتها على تقليد بعض تأثيرات الابنفرين و النورابنفرين و تسبب زيادة سرعة القلب و ارتفاع ضغط الدم ،لكنها لا تؤثر على عدد ضربات القلب في حالة الراحة.

Acebutalol-Pindolol-Oxiprenalol

- حاصرات β الموسعة للأوعية :

Pindalol-Labetolol-Carvediolol-Delivalol-Nebivalol-Celiprolol.

و هنالك عدة آليات لهذه الخاصية الموسعة للأوعية و هي:

- انقاص تحرير الرنين من الجهاز الكبي الكلوي و بالتالي تثبيط تشكيل الانجيوتنسين و تأثيره القبض على جدار الأوعية الدموية.
- تنشيط تشكيل البروستاسيكلين و أكسيد الآزوت في بطانة الأوعية .
- حصار مستقبلات 1α و بالتالي تناقص المقوية الوعائية المحيطية (Carvedilol).
- زيادة تشكيل ANP الهرمون الأذيني الطارح للصوديوم.
- حصار مستقبلات 1β في الأوعية (Carvedilol).
- حاصرات β ذات النشاط الودي الداخلي وبالتالي تنشيط مستقبلات 2β في جدر الأوعية الدموية (pindolol).

Drug	Cardioselective	ISA	Vasodilatory
Acebutolol	+	+	–
Atenolol	+	–	–

Betaxolol	+	_	_
Bisoprolol	+	_	_
Carvediolol	_	_	+(alpha-1 antagonist)
Labetalol	_	_	+(alpha-1 antagonist)
Metoprolol tartrate	+	_	_
Metoprolol succinate	+	_	_
Nadolol	_	_	_
Nebivolol	+	_	+(nitric oxide pathway)
Pindolol	_	+	_
Propranolol	_	_	_
Sotalol	_	_	_
Timolol	_	_	_

(ISA:intrinsic sympathomimetic activity)

(الجدول رقم 1)

آلية تأثير حاصرات β:

تحريض مستقبلات *β1 المتواجدة في الجهاز القلبي الوعائي يؤدي* إلى زيادة الناقلية و الحركية في العضلة القلبية.

تحريض مستقبلات 1β في الكلية يؤدي إلى تحريض إفراز الرنين.

تحريض مستقبلات 2βيؤدي إى استرخاء العضلات الملساء و زيادة تحلل الغليكوجين في الكبد و العضلات الهيكلية.

تحريض 3βيؤدي إلى انحلال الدسم.

ومن هنا نستنتج دور حاصرات β في :

- تقوية حركية الجهاز الهضمي.
- ارخاء العضلات الملس في المثانة وتستعمل عند المصابين بسلس بولي على أرضية شدة نفسية ،وهذه الظاهرة سلبية عند المصابين بضخامة البروستات.
- انقاص افراز الدمع وبالتالي احداث التهاب ملتحمة و قرنية و خاصة عند الأشخاص الذين يضعون عدسات لاصقة.

استطبابات حاصرات β:

استطبابات حاصرات β في ممارسة طبيب القلبية:

1. *خناق الصدر :حيث تستخدم للوقاية من الهجمات.*
2. *تسرع القلب الناجم عن الأمراض المختلفة (فرط نشاط الدرق.....)*
3. *ارتفاع التوتر الشرياني.*
4. *قصور العضلة القلبية المزمن.*
5. *اضطرابات النظم.*

استطبابات أخرى:

تستخدم حاصرات β للوقاية من النزف الهضمي في حال فرط توتر وريد الباب البدئي أو الثانوي ،كما يستخدم في حالات الشقيقة و الزرق.

مضادات استطباب حاصرات β:

1. *بطء القلب* (*حصارات –بطء قلب*) أقل من 50 ضربة بالدقيقة ،حصار أذيني بطيني،آفات العقدة الجيبية.
2. *هبوط الضغط* (ضغط انقباضي أقل من 100 ملم زئبقي).
3. *برودة الأطراف*- أمراض الأوعية المحيطية .
4. قصور قلب حاد- صدمة قلبية المنشأ.

ومن التأثيرات الجانبية لحاصرات β:

1. ارتفاع الشحوم الثلاثية و الكوليسترول و VLDL.
2. نقص سكر دم عند السكريين.
3. امكانية تطور داء سكري نمط II عند المعالجين بحاصرات β بشكل مزمن.
4. أمراض مناعية ذاتية (ذئبة حمامية جهازية).
5. إسهال.
6. تعب .
7. تأثيرات على الجملة العصبية المركزية (صداع –اكتئاب-هلوسة).
8. هجمة ربوية حادة.
9. اضطراب وظيفة جنسية عند الرجال.

⭐التسمم بحاصرات β:

الجرعة السمية من حاصرات β تؤدي إلى:

- هبوط توتر شرياني .
- بطء قلب و حصار أذيني بطيني.
- قصور قلب حاد و صدمة قلبية.

⭐معالجة التسمم بحاصرات β:

في حال السمية القلبية الناجمة عن استخدام حاصرات β يستخدم الغلوكاغون حيث يؤدي لزيادة CAMP داخل الخلوي و بالتالي زيادة القلوصية القلبية.

أما في حال التشنج القصبي التالي لاستخدام حاصرات β غير الإنتقائية فتتم المعالجة بمضادات الكولين مثل (Ipratropium) وهذا أكثر أمانا من استخدام مشابهات β عند المرضى الذين يعانون من مرض قلبي وعائي.

⭐*الحركية الدوائية لحاصرات β:*

تختلف الحرائك الدوائية حسب امكانية انحلالها بالماء أو بالدسم.

فتلك المنحلة بالدسم (propranolo-carvedilol) سريعة الامتصاص بالطريق الهضمي ،ترتبط 90٪ مع بروتينات البلاسما ،تخترق الأغشية الخلوية بشكل جيد و منها الحاجز الدماغي الوعائي مسببا أعراض (هلوسة – اكتئاب)،استقلابها كبدي حيث يتناقص استقلابها بالمشاركة مع الأدوية المثبطة لنشاط الخمائر الكبدية (أميودارون-سميتدين- هيدرلازين- فينوتيازين)،بينما يتسرع استقلابها بتشاركها مع حاثات الخمائر الكبدية (باربيتيورات-ريفامبيسين)،نصف العمر الحيوي قصير و يجب أن تعطى مرتين إلى ثلاثة مرات يوميا.

أما حاصرات β المنحلة بالماء (atenolol-nadolol-sotalol) فتتميز عن المنحلة بالدسم بأنها تمتص بشكل غير كامل بالطريق الهضمي و تستقلب بشكل أقل بالكبد ،تطرح عن طريق الكليتين ولا ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلاسما و تتميز بعمر حيوي أطول و بإختراق أسوأ للأغشية الخلوية.

بعض حارات β تتميز بطريقتين للإطراح حيث تستقلب في الكبد و تطرح في الكلية وهي تنحل بالماء و الدسم (pindolol-bisoprolol).

	سرعة الامتصاص	تأثير العبور الأول	نصف العمر الحيوي	درجة الاستقلاب
حاصراتβ الذوابة في الدسم	مرتفعة	مرتفع	قصير	مرتفعة 90٪

حاصرات β الذوابة في الماء	منخفضة	منخفض	طويل	منخفضة0٪-10٪
حاصرات β الذوابة في الماء و الدسم	مرتفعة	منخفض	طويل	50٪

(الجدول رقم 2)

✯ *استخدام حاصرات β في قصور القلب المزمن:*

أصبحت حاصرات βإحدى المعالجات الأساسية في قصور القلب المزمن عند البالغين لدورها في تخفيف أذية الخلية القلبية و التدهور الوظيفي الناجم عن التحريض الودي المزمن.

و ما زالت التجارب و الدراسات مستمرة لإثبات فعالية حاصرات βعند الأطفال بالإضافة لتحديد الجرعات الضرورية.

وقد أثبت فعالية دوائين من حاصرات β من قبلFDA في علاج قصور القلب عند البالغين و هما:

1. Metoprolol مديد التأثير:وهو حاصرβ انتقائي.
2. Carvediolol وهو حاصر β غير انتقائي و حاصر α.

بينما ما زالت الدراسات جارية حول bisoprolol و هو حاصر β غير انتقائية وNebivolol .

وقد أثبتت حاصرات β السابقة دورها في تحسين الأعراض السريرية في قصور القلب ،و كذلك في إنقاص نسبة الوفيات و الإستشفاء بنسبة 30٪- 40٪.

و آلية التأثير تعود إلى:

1. انقاص التحريض الودي المديد.
2. انقاص انتاج الرنين من الجهاز الكبي الكلوي و بالتالي إنتاج الإنجيوتنسين و الإلدسترون.

وبالتالي تنقص من:

- استهلاك الأوكسجين من قبل الخلية القلبية.
- انقاص تنخر الخلية القلبية.
- حدوث التغيرات في جدار البطين و بالتالي حدوث التليف .

- تحسين نسبة (EF).
- إنقاص عدد ضربات القلب.
- تأثير المضاد للانظميات.

Carvediolol

تعريف:

(±)-[3-(9*H*-carbazol-4-yloxy)-2-hydroxypropyl][2-(2-methoxyphenoxy)ethyl] *amine*

وهو ينتمي إلى المجموعة الدوائية العلاجية المعروفة بحاصرات β غير الإنتقائية .

- الصيغة:C24H26N2O4
- CLASS:كاربازول.
- الوزن الجزيئي:406,474.
- يقع في زمرة المركبات المحبة للدسم.
- فئة السلامة أثناء الحمل:C.(8)

الحركية الدوائية:

بعد تناول الدواء عن طريق الفم،يمتص الكارفيدول بسرعة و بشكل كامل ،تناوله مع الطعام يبطئ من امتصاصه دون أن يؤثر على فعاليته الحيوية و لهذا أهمية في خفض نسبة حدوث هبوط الضغط الإنتصابي ،ذروة تأثيره الحيوية و حدوث هبوط الضغط الإتصابي بعد 1-2 ساعة من الجرعة .

التوفر الحيوي حوالي 25٪-35٪وهو مركب محب للدسم يرتبط حوالي 98٪-99٪منه ببروتينات البلاسما وخاصة الألبومين.

يستقلب الدواء بشكل أساسي في الكبد (CYP 450 هو الأنزيم الأساسي المسؤول عن استقلابه)

و ينتج عن ذلك ثلاثة مستقلبات فعالة كل منها لها تأثير حاصر لمستقبل β أعلى بحوالي 13 مرة من الكارفيدول و لكن لها تأثير ضعيف موسع للأوعية .

نصف العمر الحيوي حوالي 7-10 ساعات،يطرح2٪منه بشكل غير متغير بالبول،أما المستقلبات فتطرح بالصفراء ثم بالبراز.

وقد أجريت عدة تجارب سريرية تمت فيها مقارنة الحرائك الدوائية للكارفيدول عند البالغين و الأطفال وجد نتيجتها أن التركيز الدموي الأعظمي للكارفيدول أعلى عند الاطفال منه عند البالغين(11,2ml/ng عند

البالغين مقابل ml/ng16,9 عند الأطفال)،بينما المساحة تحت الخط البياني (AVC)[1] فهي متماثلة، ووجد أن نصف العمر الحيوي عند الأطفال أقصر منه عند البالغين(2,9ساعة عند الأطفال مقابل 5,2 ساعة عند البالغين).

الحركية الدوائية في بعض الحالات الخاصة:

🏛 مرضى القصور الكلوي:

الجريان الدموي الكلوي و التصفية الكلوية لا تتأثر بالمعالجة المزمنة بالكارفيدول .

عند المصابين بالقصور الكلوي لا يتغيرنصف العمر الحيوي و ذروة تأثير و التغير بالحركية الدوائية غير محسوس و لا يحتاج لتعديل الجرعة.

🏛 مرضى القصور الكبدي :

هو مضاد استطباب لاستخدام الكارفيدول ،حيث أن التوفر الحيوي للدواء يزداد 80٪ في حال التشمع الكبدي.(11)

التأثيرات الجانبية للكارفيدول:

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا للكارفيدول عند البالغين هي:

1. الإغماء (2٪-8٪).
2. دوار (6٪-32٪).
3. بطء قلب (2٪-10٪).
4. صداع (5٪-8٪).
5. وذمات (1٪-5٪).
6. إسهال (2٪-12٪).
7. اقياء –إسهال (1٪- 9٪).
8. إنتانات فيروسية متكررة (جهاز بولي – تنفسي) (8٪-10٪).
9. تعب و تورم بالمفاصل (1٪ - 24٪).
10. سعال (4٪- 8٪).
11. إرتفاع سكر الدم (5٪- 12٪).
12. إرتفاع شحوم ثلاثية و كولستيرول (1٪- 4٪).
13. نقص صفيحات (11٪).

وقد أشارت بعض الدراسات إلى حدوث تأق ، تناقص في الوظيفة الكلوية،سمية كبدية هذا و إن السمية الكبدية عكوسة عند إيقاف الدواء.

---

[1](AVC:وهو يوافق التركيز البلاسمي في فترة محددة من الزمن .و يستفاد منه بشكل أساسي في تقدير الجاهزية الحيوية للدواء)

بينما الدراسات المجراة على الأطفال وجدت أن التأثيرات الجانبية تكون أشيع لكنها أقل شدة و هي:

1. دوار (19٪).
2. هبوط الضغط (14 ٪).
3. صداع(14٪).
4. إقياء(9٪).
5. تعب(7٪).
6. وذمات (5٪).
7. قلس ،ألم صدري،رفرفة أذينية،إغماء كل منها بنسبة (2٪).
8. تدهور الوظيفة القلبية (4٪).[13]

مضادات استطباب الكارفيدول:

1. حساسية للدواء.
2. صدمة قلبية المنشأ.
3. قصور شديد بالعضلة القلبية.
4. احتشاء حاد للعضلة القلبية خلال الأربع أسابيع الأخيرة.
5. ضغط إنقباضي أقل من 90 ملم زئبق.
6. بطء قلب شديد ،حصار أذيني بطيني من الدرجة الثانية و الثالثة ،حصار جيبي أذيني.
7. ربو.
8. قصور كبدي شديد.

التداخلات الدوائية:

يتداخل الكارفيدول مع عدد من الأدوية نتيجة الطريق الإستقلابي المشترك .
عند استخدام الكارفيدول مع الريفامبيسين فإن المساحة تحت الخط البياني (ACV) و التركيز الدموي الأعظمي للكارفيدول يتناقص حوالي (70٪).
استخدامه مع السيمتدين يزيد(AVC) للكارفيدول بحوالي (30٪) لكنه لا يزيد من تركيزه الأعظمي.
الإستعمال المزمن للديجوكسين و الكارفيدول أظهر زيادة (AVC) للديجوكسين حوالي (14٪).
تمت دراسة التأثير التداخلي للديجوكسين و الكارفيدول عند الأطفال حيث طبقت الدراسة على 8 أطفال ووجد أن تصفية الديجوكسين إنخفض من 153+92,3 مل/د/1,73م²إ لى 80,6 +23,9 مل/د/1,73م² بعد اربعة أيام رالدموي،ووجد لدى طفلين تركيز فوق الحد العلاجي .
ونتيجة هذه الدراسة تم التوصية بتخفيض جرعة الديجوكسين 25٪ عند الأطفال المعالجين بالكارفيدول.

استعمال الكارفيدول مع السيكلوسبورين في الوقت نفسه يزيد من تركيز السيكلوسبورين الدموي و يجب مراقبة تركيز السيكلوسبوري و الديجوكسين بشكل لصيق عند البدء بالعلاج بالكارفيدول بشكل متزامن.
هذا وتتناقص تصفية الكارفيدول عند الأطفال الذين يتلقون المعالجة بمثبطات إعادة إلتقاط السيروتونين النوعية (ديفينهدرامين-هيدروكسي كلوروكين- كيندين).
ويمكن للكارفيدول أن يزيد من الإستجابة العلاجية للأنسولين و خافضات السكر الفموية ،حاصرات أقنية الكلس و الكلونيدين .(14)

الجرعة العلاجية للكارفيدول:

بالإستناد إلى التجارب السريرية عند الأطفال يجب بدء العلاج بجرعة (0,05 مغ/كغ/يوم) مقسمة إلى جرعتين و تزاد بشكل تدريجي بفاصل (1-2 أسبوع) للوصول إى جرعة (1مغ/كغ/يوم) ،الجرعة العظمى (2 مغ/كغ/يوم).

السمية الدوائية:

فرط الجرعة يؤدي إلى :

1. تباطؤ قلب.
2. تشنج قصبي.
3. توقف قلب.
4. صدمة قلبية.
5. إختلاجات معممة و تغيم وعي.
6. هبوط ضغط شديد.
7. إقياء معند.(14)

تحذيرات:

- عند إيقاف المعالجة بالكارفيدول يجب خفض الجرعة تدريجيا خلال 1-2 أسبوع،الإيقاف المفاجئ يؤدي إحتشاء عضلة قلبية –اضطراب نظم.

- ينصح بالمراقبة الطبية لمدة ساعتين بعد الجرعة الأولى أو عند رفع الجرعة عند مرضى قصور القلب الشديد أو من لديهم ضغط إنقباضي أقل من 100 ملم زئبق لمنع حدوث هبوط ضغط غير مسيطر عليه.

- قد يحدث احتباس سوائل في بداية المعالجة مما يتوجب زيادة جرعة المدرات أو تخفيض جرعة الكارفيدول.

- قد تسوء الوظيفة الكلوية بشكل مؤقت في مرضى القصور القلبي الذين لديهم ضغط إنقباضي أقل من 100 ملم زئبق مما يستدعي إيقاف المعالجة أو خفض الجرعة.

- في حال إرتفاع خمائر الكبد ظهور يرقان في سياق المعالجة.

- يوصى بخفض الجرعة في حال إنخفاض معدل ضربات القلب إلى 55/ دقيقة.

الشكل الصيدلاني:

يتوفر الكارفيدول على شكل حبوب عيار :

3,125 مغ ،6,25 مغ، 12,5 مغ ، 25 مغ .

الاسم التجاري : Coreg .

لا يوجد شراب للإستخدام، لكن يمكن تحضيره لسهولة إستخدامه عند الأطفال ،حيث يتم طحن حبة عيار (3,125 مغ) أو (25 مغ) تخلط مع 5 مل ماء ،15 مل (oral plus) و 10 مل (oral sweet) فيصبح الحجم (30)مل و بالتالي يصبح التركيز النهائي 0,1 مغ/مل و 1,68مغ/مل مع طريقة الحل السابقة يمكن أن تبقى صالحة للإستخدام مدة 12 أسبوع بدرجة حرارة الغرفة .

كما يتوافر بشكل كبسولة ذات تحرير مديد مدة 24 ساعة عيار :

10 مغ ، 20 مغ، 40 مغ، 80 مغ .

طريقة الحفظ:

تحفظ الحبوب بدرجة حرارة 86 °F،15-30 °C.

بينما تحفظ الكبسولة بدرجة حرارة 59 – 86 °F.

آلية التأثير:

الكارفيدول هو مركب راسمي ،وهو حاصر β غير إنتقائي عبر مركبه (S¯) بينما هو حاصر 1α عبر مركبيه(S¯) و (+R) بنفس القدرة و ليس لديه فعالية ودية داخلية .

الانتقائية:

إن درجة تأثير الكارفيدول الحاصر لمستقبلات 1β و 2β متطابق،هذا و إن الكارفيدول هو حاصر انتقائي لمستقبلات 1 α وهذا التأثير أضعف من تأثيره الحاصر لمستقبلات 1 β و2β بحوالي 100 ضعف .

و للكارفيدول تأثير حاصر ضعيف على مستقبلات 2 α.

و تقدر النسبة الحاصرة لمستقبلات 1β/2β/ α : 1/10/10.

وللتراكيز العالية للكارفيدول تأثير حاصر لأقنية الكلس ،على الرغم من أن هذا التأثير ليس له أهمية سريرية كخافض ضغط.

آلية تأثير الكارفيدول في اعتلال العضلة القلبية التوسعي و قصور القلب:

يحسن الكارفيدول قصور القلب عبر تخفيض تركيز الكاتيكولامينات الجوالة ،حيث أن التركيز العالي من الكاتيكولامين يحسن على المدى القصير من نتاج القلب ،لكن تأثيراته المزمنة تؤدي إلى زيادة التنخر في الخلية العضلية القلبية و زيادة استهلاكها للأوكسجين و حدوث فرط تصنع في جدار البطين و التليف.

وبذلك فإ ن حاصرات β تقوم عبر تخفيض الكاتيكولامينات الجوالة بتحسين الوظيفة التقلصية و إنقاص توسع و تليف البطينات محسنة بذلك الأعراض السريرية و منقصة من نسبة الاستشفاء و الوفيات .

هذا و قد وجد أن هذه المركبات تؤدي إلى تقليل تبدلات QT و بالتالي تنقص من حدوث الموت المفاجئ الناجم عن اللانظميات .

و للكارفيدول محاسن أخرى نتيجة دوره الموسع للأوعية عبر حصره مستقبلات α ،كما له دور مضاد أكسدة و مضاد للأندوتلين.

تطور استخدام الكارفيدول عند الأطفال المصابين باعتلال العضلة القلبية التوسعي:

*أصبحت حاصرات β دواء أساسيا في تدبير حالات اعتلال العضلة القلبية التوسعي منذ عقدين من الزمن،و قد أ*ظهرت الدراسات أهمية هذا الدواء في إنقاص أذية الخلية القلبية الناجم عن التحريض الودي المزمن.

تم إثبات فعالية الكارفيدول من قبل (Food and drug administration) في عام 1995 م في معالجة قصور القلب عند البالغين .

و مازالت التجارب و الدراسات مستمرة لإثبات فعاليته عند الأطفال بالإضافة لتحديد الجرعة الملائمة.

عام 2001م أجريت أول دراسة (Burns and colleagues)تم فيها إستخدام الكارفيدول عند الأطفال المصابين بالاعتلال التوسعي ،حيث تمت دراسة 46 طفل تتراوح أعمارهم ما بين (3 أشهر إلى 19 سنة)،بدأت المعالجة بجرعة 0,08 مغ/كغ مقسمة على جرعتين يوميا و تمت زيادة الجرعة بشكل تدريجي حتى الوصول إلى 0,46 مغ/كغ بعد 3 أشهر من العلاج،وجد أن 67٪ من هؤلاء الأطفال قد أظهروا تحسنا ملحوظا

في درجة قصور القلب حسب تصنيف (NYHA) وقد ظهر تحسن في أرقام التقاصر الجزئي FS من 16,2٪إ لى 30٪ ،أما 30٪الباقين فكانت النتيجة إما وفاة أو احتاجوا زراعة قلب.(4)

و بناء على هذه الدراسة أوصي بإضافة الكارفيدول لعلاج اعتلال العضلة القلبية التوسعي عند الأطفال .

عام 2002 تم اجراء تجربة (Lear and colleagues)على 15 طفل تتراوح أعمارهم (6 أسابيع -19 سنة) لديهم قصور قلب معند على المعالجات الأخرى،تم بدء العلاج بجرعة 0,09 مغ/كغ مقسمة إلى جرعتين يوميا مع زيادة الجرعة كل أسبوعين حتى الوصول إلى جرعة (0,7 مغ /كغ) 12 شخص أظهروا تحسنا بأرقام LVEF من 36٪إلى 54٪ خلال 6 أشهرمع تحسن الأعراض السريرية و تناقص سرعة القلب من 116 ضربة /دقيقة إلى 96 ضربة /دقيقة.(11)

عام 2003 م(Giardini and colleagues) تم تطبيق الكارفيدول على 9 أشخاص لديهم اعتلال توسعي ،بدأت الدراسة بجرعة 0,05 مغ/كغ /يوم مع زيادة تدريجية كل أسبوعين حتى الوصول إلى جرعة0,8 مغ/كغ /يوم بعد 12 شهر من المتابعة وجد انخفاض بالتركيز الدموي للدوبامين و النورابنفرين و الالدسترون مقارنة بالتركيز البدئي ،مع تناقص قطر نهاية الانبساط و الانقباض للبطين الأيسر و زيادة LVEF .

دراسة إضافية نشرت في (journal of heart and lung transplantation) أجريت في جامعة ميامي (Rusconi and colleagues)

حيث أضيف الكارفيدول للأشخاص المصابين الذين لديهم LVEF أقل من 40٪ تضمنت هذه الدراسة 24 شخص تتراوح أعمارهم ما بين 1 شهر إلى 16 سنة ،شخصين لم يستطيعوا متابعة العلاج (ربو- تدهور الوظيفة القلبية)أما الباقي فقد لوحظ تحسن بأرقام LVEF من 24,6 ٪إلى 42,2٪،و قد تحسن تصنيف قصور القلب حسب(NYHA) عند 68٪،شخص توفي و 3 تمت زراعة قلب لديهم .(4)

وهنالك عدة دراسات أخرى أجريت و ما زالت تجرى لدراسة تأثير الكارفيدول على الأعراض السريرية و نسبة الإستشفاء و الوفيات بالإضافة إلى دراسة تأثيره على الوظيفة القلبية.(9)

اعتلال العضلة القلبية التوسعي

الآلية الإمراضية:

يتظاهر اعتلال العضلة القلبية التوسعي بتوسع و ضعف قلوصية البطين الأيسر(و أحيانا الأيمن)،تزداد كتلة البطين الأيسر و لكن سماكة جدره تبقى طبيعية أو أنها قد تتناقص.

إن آلية نشوء المرض غير واضحة ،وقد فشلت المظاهر الموحدة في اكتشاف سبب محدد للإصابة عند المرضى و خصوصا عند الأشخاص متعددي عوامل الخطورة.

وهناك عدة أسباب تشترك في إحداث هذه الظاهرة :

- أسباب وراثية (جسمي قاهر – جسمي مقهور- مرتبط بالجنس –أدواء المتقدرات).
- أسباب إنتانية (فيروسي –جرثومي- ريكتسيا- فطري- طفيليات).
- أدواء استقلاب خلقية.
- أسباب غدية (فرط نشاط درق -قصور درق- قصور جارات الدرق-فرط نشاط جارات الدرق – داء السكري).
- اضطرابات غذائية (نقص التيامين بري بري- عوز الكارنيتين).
- أسباب سمية (الانتراسيكلين – معادن ثقيلة –ايتانول).

الأمراض الوعائية الغرائية.

أدواء إرتشاحية (هيموكروماتوز –أدواء خزن الغليكوجين).

أدواء حبيبومية (ساركوئيد).

أدواء عصبية عضلية (حثل دوشن –رنح فريدريخ- حثل عضلي تأتري).

آفات القلب الخلقية.

هذا و إن معظم حالات اعتلال العضلة القلبية التوسعي مجهولة السبب.

على سبيل المثال :دراسة مجراة على(1278) شخص لديهم CHF (قصة سريرية –فحص سريري – تحاليل دموية –تصوير شرايين إكليلية....) وكانت النتيجة تتوزع على الشكل التالي:

1. اعتلال عضلة قلبية مجهول السبب:يشكل حوالي 51٪ من الحالات .
2. اعتلال عضلة قلبية تالي لالتهاب عضلة قلبية:ويشكل حوالي 9٪ من الحالات.
3. اعتلال عضلة قلبية تالي لأمراض إكليلية :وتشكل حوالي 8٪ من الحالات .
4. اعتلال عضلة قلبية تالي لأسباب أخرى:ويشكل حوالي 32٪من الحالات.

ولسوء الحظ لايوجد علامات قبل سريرية حساسة لقصور القلب وقد لا يكون للعلاج الدوائي التقليدي أي تأثير ايجابي على الإنذار.

حيث تتراوح نسبة البقيا بعد سنة ما بين (63٪- 70٪) من المصابين بالاعتلال التوسعي ، وبعد 5 سنوات ما بين (34٪- 66٪)من المصابين

و يعتبر اعتلال العضلة القلبية التوسعي الاستطباب الرئيس لزراعة القلب ،كما يعتبر مسؤولا عن 10000حالة وفاة و 64000 حالة استشفاء سنويا في الولايات المتحدة الاميريكية.(5)

الفيزيولوجيا الإمراضية الجزيئية:

لم يكن للأسباب الوراثية أي دور يذكر في الآلية الإمراضية للاعتلال التوسعي قبل عام 1993م.

أول أهمية أعطيت لهذه الأسباب كانت بدراسة أجريت على 350 شخص مشخص لديهم اعتلال عضلة قلبية توسعي ،حيث وجد حوالي 30 جين صنفت أنها من الجينات المسؤولة عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي ،وعلى الرغم من ذلك فإن هذه الجينات لا تفسر إلا نسبة قليلة من الحالات العائلية.

وكانت نتيجة الدراسة كما يلي :

- اعتلال عضلة قلبية توسعي جسمي قاهر : وتكون فيه العضلات الهيكلية سليمة نسيجيا و سريريا ،وهو الأكثر شيوعا (56٪) ويتصف ببداية الأعراض السريرية خلال العقود الأربعة الأولى ،ومعظم المصابين لديهم أضداد قلبية مناعية ذاتية (72٪).
- اعتلال عضلة قلبية توسعي جسمي مقهور : و يشكل حوالي (16٪) و يتصف ببداية باكرة للأعراض السريريةمع تطور سريع إلى الوفاة.
- اعتلال عضلة قلبية توسعي مرتبط بالجنس : ويشكل حوالي (10٪) ،وهنا الأشخاص المصابين ذكور و لديهم قصور قلبي شديد ،غالبا ما يترافق مع اضطرابات في مورثة الديستروفين و ارتفاع في عيار(CKMM) ووجود اضطرابات تشريحية مرضية في خزعة العضلات .
- وهناك شكل من أشكال اعتلال العضلة القلبية التوسعي ذو الوراثة الجسمية السائدة بنسبة(7,7٪) يترافق مع إصابات عضلية هيكلية تحت سريرية ،ومستويات مختلفة من (CKMM) واضطرابات تشريحية مرضية بالخزعة العضلية ، و أعراض قصور عضلة قلبية مشابهة للإصابات المرتبطة بالجنس.
- اعتلال عضلة قلبية توسعي مترافقة مع اضطرابات بالنقل (2,6٪) .
- شكل غير مصنف (7,7٪).

- تعمل العضلة القلبية كوسيط لدمج الألياف العضلية لتسهيل الإنقباض القلبي ،وتنتج القوة عن ثلاثي الأكتين و الميوزين وتوزع الأقراص Z المجاورة ،و يلعب الديستروفين و الأكتين القلبي دورا هام في دمج القوى و هذا ما يفسر التوزع السيء للقوى في الاعتلال التوسعي حيث تضطرب هذه البروتينات .
يتواجدالديستروفين في العضلات الهيكلية و القلبية ،و الطفرات الحادثة للجين الخاص به قد يسبب اعتلال عضلة قلبية مع أو بدون إصابة عضلات هيكلية سريرية .
و الإصابة بهذا الجين يؤدي إلى تظاهر الإصابة بعدة أشكال منها:
- حثل بيكر و دوشين :حيث تكون الإصابة بنقص الديستروفين و بالتالي تنكس اخلايا العضلية و الموت الخلوي .
- Barth syndrome : يحدث نتيجة طفرة في التافازين (tafazzin) ويتظاهر باعتلال عضلة قلبية توسعي مع قصر قامة و نقص بتعداد الكريات البيض و الموت باكرا في الطفولة .

وقد اقترحت نفس الآلية للاعتلال التوسعي في الطفرة الحاصلة لجين الأكتين القلبي الذي يتماشى مع زيادة استعداد البطين الأيسر للإصابة أكثر من البطين الأيمن .
و تتضمن الجينات المشفرة للأكتين التي تضطرب في هذه الحالة (ACTC1-ACTN2)

و الطفرات في اللامنين تؤدي للإصابة بإيمري دريفوس وتتظاهر أعراضه بأشكال متعددة (إصابة قلبية فقط في بعض العائلات –إصابة هيكلية أو الإثنين معا).(8)

اعتلال العضلة القلبية التوسعي الوراثي

النمط الظاهري	الوراثة	الموقع	الجين
اعتلال عضلة قلبية توسعي ،اضطراب نظم ،اضطراب التوصيل	جسمي قاهر	1q1-1p1	؟
=	جسمي قاهر	1q32	؟
=	جسمي قاهر	2q31	؟
=	جسمي قاهر	3p22-p25	؟
=	جسمي قاهر	9q13-q22	؟
=	جسمي قاهر	10q21-q23	؟
=	جسمي قاهر	15q14	الاكتين القلبي
= اعتلال عضلات هيكلية تحت سريري	مرتبط بالجنس	Xp21	الديستروفين

(الجدول رقم 3)

الفيزيولوجيا المرضية الخلوية:

- ضخامة الخلية العضلية القلبية :

الضخامة القلبية في الأشكال المكتسبة لإعتلال العضلة القلبية التوسعي التالي لنقص التروية هي استجابة تكيفية بهدف المحافظة على أداء العضلة .

على مستوى العضو تبقى الإستجابة الضخامية لقصور القلب في الإعتلال التوسعي غير كافية ،و تبقى ثخانة الجدار الخلفي للبطين الأيسر ثابتة أو تنقص رغم زيادة حجم الكتلة العضلية ذلك يعود إلى زيادة في محتواه من الكولاجين الخلالي .و بالفحص المجهري تبقى آليات المعاوضة بالضخامة للألياف العضلية الحيوية في الإعتلال التوسعي في الإنسان و كذلك يستمر خسارة الألياف العضلية . وبالتالي فإن تضاعف فقدان الألياف العضلة مع توسع جوف البطين يؤدي إلى ثخانة الجدار.

- موت الخلية العضلية:

لموت الخلايا العضلية المتراكم أهمية بالآلية الإمراضية في الإعتلال التوسعي .من الآليات المقترحة للخسارة المترقية للخلايا العضلية :

- الموت التدريجي.
- المناعة الذاتية.
- سوء وظيفة الأوعية الدقيقة و توزيع سيء للقوى .

تم بحث دور الموت الخلوي المبرمج في القصور القلبي الناجم عن نقص التروية حيث تقوم الخلايا العضلية بتدمير ذاتها دون أن تحرض استجابة التهابية و هذا عكس ما يحصل في الإحتشاء حيث أن الموت الخلوي النخري الحاد هو الأساس .

يبقى دور الموت الخلوي غير معروف في المراحل قبل السريرية من الإعتلال التوسعي على الرغم من الدور الواسع الذي يلعبه الموت المبرمج و الموت النخري الخلوي في المراحل المتقدمة للداء .

لا يمكن الاعتماد على آلية جزيئية واحدة لتفسير الإعتلال التوسعي حيث تشترك العديد من الحدثيات الجزيئية في هذا المجال ،وحيث أن خسارة الخلايا تشكل سبيل خلوي مشترك بالإعتلال التوسعي ،و حيث أن تراكم الموت الخلوي مع تناقص الخلايا العضلية القلبية فإن خطط العلاج الوقائية الفعالة أن تركز على منع خسارة الخلايا.

المظاهر السريرية و التشخيص :

◯القصة المرضية و الأعراض :

تتعلق الأعراض بوظيفة العضلة القلبية ،فبداية الأعراض غالبا تدريجية إلا في حال اعتلال العضلة القلبية الفيروسي الحاد.

الأعراض مبهمة عند الأطفال الصغار و خاصة الرضع جيث تتظاهر بصعوبة الرضاعة –تسرع تنفس الذي يسوء أثناء الرضاعة – بطء كسب الوزن و التعرق البارد.

أشيع الأعراض عند الأطفال الكبار : زلة تنفسية و خاصة جهدية ،و توذم بالأجفان و الطرفين السفليين .

و عند أخذ القصة المرضية يجب التركيز على الأسباب المحتملة لقصور القلب :

- السؤال عن التداخلات الجراحية القلبية .
- قصة اضطراب نظم.
- التعرض لأدوية أو سموم خاصة قصة علاج كيميائي سابق .
- يجب التركيز على القصة العائلية.

◯ الفحص السريري:

يمكن تقسيم الموجودات السريرية حسب الآلية الإمراضية لاعتلال العضلة القلبية و أشيعها:

⟰ الأعراض الناجمة عن آليات المعاوضة لضعف الوظيفة القلبية:

- تسرع القلب و نظم الخبب.
- توسع الأجواف القلبية حيث تنحرف صدمة القمة القلبية نحو الأسفل و الوحشي ،و يظهر توسع القلب بشكل أفضل على صورة الصدر الشعاعية .
- زيادة الأعراض الودية (فشل نمو – جلد بارد و متعرق).

⟰ الأعراض الناجمة عن إحتقان الأوردة الرئوية (قصور القلب الأيسر) و ينتج عنه:

- تسرع التنفس وهو عرض شائع و باكر في قصور القلب عند الأطفال .
- الوزيز و الخراخر الرئوية و لا يستجيب عادة للإرذاذ بمقلدات β بل بالعكس يمكن أن يحرض اضطرابات نظم .

⟰ الأعراض الناجمة عن احتقان الأوعية الجهازية (قصور البطين الأيمن):

- ضخامة كبدية شائعة و لكنها ليست نوعية لإعتلال العضلة القلبية .

- توزم بالأجفان و الكاحل.
- ضخامة طحالية.

◯ الإصغاء:

الصوت الأول غالبا طبيعي ، بينما يحتد المركب الرئوي للصوت الثاني و يسمع نظم خبب.

أشيع النفخات المتحراة تشير إلى قصور تاجي و تترافق مع الصوت الأول وأشد ما تسمع في القمة و الحافة السفلية اليسرى للقص و تشتد بالجلوس و الإنحناء للأمام.

◯ صورة الصدر الشعاعية:

- يزداد ظل القلب مع ازدياد المشعر القلبي الصدري.
- غالبا ما يظهر احتقان بالأوعية الرئوية ،و الوذمة الرئوية.
- يظهر ارتفاع في موقع القصبة الرئيسية اليسرى بسبب التوسع الأذيني.
- وقد يتواجد أيضا الإنصباب الجنبي.

◯ تخطيط القلب الكهربائي:

ويستخدم لتحديد كل مما يلي:

- اضطرابات النظم –ضخامة بطين أيسر و نميزه بزيادة الفولتاج بالاتجاهات الأمامية.
- اضطرابات التوصيل (حصار غصن أيسر).
- تبدلات T-ST غير نوعية.
- موجة Q عميقة في 1V-avl ناجمة عن المنشأالشاذ للشريان الإكليلي الأيسر من الشريان الرئوي.

◯التحاليل الدموية :

إن التحاليل الدموية الروتينية المجراة تتضمن : الشوارد(Na-K) ، الوظيفة الكلوية الكبدية ،بالإضافة إلى هرمونات الغدة الدرقية ،تعداد دم كامل ، البروتين الارتكاسي C ،خمائر العضلة القلبية ،هذا و إن ارتفاع B (type natriuretic peptide), هو نوعي لقصور القلب .

◯ا يكو القلب الملون:

يعتبر وسيلة تشخيصية غير غازية ممتازة لتحري اعتلال العضلة القلبية التوسعي .

- تتوسع الحجرات القلبية خاصة الأذينة و البطين الأيسر .
- تزداد حجوم نهاية الانقباض و الانبساط نسبة لسطح الجسم .
- يتحرك البطين الأيسر المتوسع ببطئ في الانقباض و نستطيع قياس ذلك من خلال القيم المحسوبة التالية :

Stroke volume- Ejection Fraction-Shortening Fraction

- يمكن قياس عدم التوافق بين التاجي و الحجاب بين البطينين في الانبساط و أكثر ما تلاحظ في التصوير الصدوي نمط M.
- قد يلاحظ التليف المرن كمظهر وميض براق على البطانة.
- يجب الانتباه إلى منشأالشرايين الإكليلية خاصة اليسرىو إن وجود جريان باتجاه البروب في الانبساط ضمن الشريان الرئوي الرئيسي يشير إلى وجود منشأشاذ للشريان الإكليلي الأيسر ،و يجب تحري تشوهات أو أمراض اكليلية أخرى مثل أمهات الدم أو التوسع المرضي.
- يمكن رؤية توسع بالأجوف و الأوردة الكبدية .
- كذلك قد نجد الانصباب الجنبي و التاموري.
- في حال وجود قصور مثلث شرف يمكن تحديد الضغط الإنقباضي للبطين الأيمن .

🏛 تغيرات ايكو القلب :

- قياس التقاصر الجزئي للبطين الأيسر
- Left ventricular fractional shortening(LVFS)

و يتم تحديد LVFS بقياس قطر البطين الأيسر في نهاية الإنقباض :

Left ventricular end systolic dimensions (LVESD)

و قياس قطر البطين الأيسر في نهاية الانبساط.

Left ventricular end diastolic dimensions (LVEDD)

ويحسب LVFSبالمعادلة التالية : LVES=LVEDD- LVESS/ LVEDD

و تقع القيم الطبيعية ل LVFS مابين 28٪- 40٪ و هو المشعر الأكثر استخداما عند الأطفال لتقويم الوظيفة القلبية .

- قياس الجزء القذوف للبطين الأيسر LVEF left ventricular ejection
- و هو يقاس كما يلي :$LVEF=(LVEDD)^2-(LVESD)^2/(LVEDD)^2$

تقع القيم الطبيعية ل LVEF ما بين 55٪-65٪ وهو مشعر لتقويم الوظيفة القلبية.

- كما يستخدم في التشخيص قياس نسبة قطر الأذينة اليسرى LA على قطر الأبهر AO

تقع القيم الطبيعية لنسبة LA/AO مابين(0,68-1,3).

- دراسة درجة قصور الدسام التاجي من التالي:

1. القصور الخفيف :يكون امتداد عودة الدم حتى الربع الأول من LA.
2. قصور درجة أولى :يكون امتداد عودة الدم حتى منتصف LA.
3. قصور درجة ثانية :يكون امتداد عودة الدم حتى الربع الثالث من LA.
4. قصور درجة ثالثة:يكون امتداد عودة الدم حتى الربع الأخير من LA.

◯ القثطرة القلبية :

يجب أن تجرى بيد طبيب قلبية محترف و يجب أن يكون المريض محضر دوائيا ،وفي كافة المراحل يجب أن يكون هناك مراقبة مستمرة لان القثطرة القلبية يمكن أن تحرض لا نظميات قلبية .

و تساعد القثطرة القلبية في كل مما يلي :

- معرفة تشريح الشريان الاكليلي.
- كما يمكن تحديد قيمة الضغط الأبهري ،ضغط البطين الأيسر ،الضغط الشعري الرئوي و ضغط الشريان الرئوي.
- اجراء خزعات لاجراء دراسة تشريحية مرضية .
- امكانية اجراء تصوير وعائي بحقن الأبهر الصاعد ،و تصوير الشرايين الإكليلية. (6-7)

العلاج:

يعتمد علاج اعتلال العضلة القلبية التوسعي على :

- معالجة السبب المستبطن.
- معاجة الأسباب التي تفاقم الحالة المرضية (فقر دم –ترفع حروري –انتان ...).
- السيطرة على قصور القلب .

هذا و يعتبر معالجة الأسباب المستبطنة هي الأهم في حالة إمكانية ذلك .

◯ معالجة الأسباب المستبطنة و المفاقمة لاعتلال العضلة القلبية التوسعي :

- المعالجة الجراحية لأمراض القلب الخلقية .
- السيطرة على الترفع الحروري والحالة الإنتانية .

- في حال فقر الدم يجب نقل كريات حمر مكثفة حتى الوصول إلى قيمة هيماتوكريت 35٪أو أكثر.
- السيطرة على أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية في حال كانت هي المسببة باستخدام الأدوية المناسبة .

◯ المعالجات الدوائية :

- المقويات القلبية :

وتتضمن (دوبامين-دوبوتامين- ابنفرين) ولهذه الأدوية تأثير مقوي للعضلة القلبية و موسع وعائي و تفيد في الحالات الحادة .

الدوبامين :يزيد من قلوصية العضلة القلبية و له تأثير ايجابي آخر موسع للأوعية بالجرعات المنخفضة من خلال المستقبلات الدوبامينرجية ،بينما تسبب الجرعات الأعلى تحريض مستقبلات α و حدوث تقبض وعائي محيطي و تناقص الجريان الكلوي .

Amrinone:وهو(noncathecholamine agent) له تأثير مقوي للعضلة القلبية و موسع وعائي عن طريق تثبيط الفوسفو دي استراز ،له تأثير جانبيوهو نقص الصفيحات و يجب ايقاف المعالجة به عندما يصبح تعداد الصفيحات أقل من

. mm^3/150000

(الجدول رقم4)

الدواء	الجرعة	التأثيرات الجانبية
ابنفرين	1-0,1 مكغ/كغ/د وريدي	ارتفاع ضغط – لا نظميات
دوبوتامين	8-2 مكغ/كغ/د وريدي	اضطراب نظم-تسرع قلب
دوبامين	10-5 مكغ/كغ/د وريدي	تسرع قلب-اضطراب نظم-ارتفاع ضغط.

- الديجوكسين:

غليكوزيد قلبي،وهو الدواء طويل الأمد المستخدم لتحسين الوظيفة الانقباضية البطينية ،يحصر مضخة NA/Katapase ،كما له تأثير نظير ودي يؤدي إلى إبطاء القلب و تثبيط العقدة الأذينية البطينية (AVnode) ويجب الانتباه إلى الشوارد وخاصة الكالسيوم و البوتاسيوم للتقليل من خطر الانسمام بالديجوكسين .

جرعة الديجوكسين المستخدمة في اعتلال العضلة القلبية التوسعي

العمر	جرعة الصيانة
الخدج	5مكغ/كغ/يوم
الولدان	8 مكغ/كغ/يوم
الأطفال <2سنة	10-12مكغ/كغ/يوم
الأطفال>2سنة	8-10 مكغ/كغ/يوم

(الجدول رقم 5)

- المدرات:

تعتبر المدرات العلاج الأساسي للسيطرة على الاحتقان الوعائي الرئوي و الجهازي،حيث تخفض المدرات من الحمل القبلي و تحسن الأعراض الاحتقانية لكن ليس لها تأثير على نتاج القلب و القلوصية القلبية .

وهناك ثلاثة مجموعات رئيسية من المدرات:

- المدرات التيازيدية (هيدروكلورتيازيد-كلورتيازيد) التي تؤثر على الأنابيب الكلوية القريبة والبعيدة .
- المدرات سريعة التأثير :الفوريسميد و ethacrynic acid و هي العلاج الأساسي في معظم المرضى ،تؤثر بشكل أساسي على مستوى عروة هانلة ،هذا و إن مراقبة الشوارد أمر الزامي حيث قد يحدث نقص بوتاسيوم.
- spiranolacton :يعاكس عمل الألدسترون على الأنابيب الكلوية البعيدة و يثبط التبادل بين الصوديوم و البوتاسيوم ،حيث يرتفع تركيز الألدسترون عند الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية و قصور قلب مزمن مؤديا إلى احتباس السوائل و الأملاح و استجابة ضعيفة لباقي المدرات. ولهذه الأدوية تأثير يساعد في الحفاظ على البوتاسيوم عبر معاكسته عمل الألدسترون.

جرعة المدرات المستخدمة في اعتلال العضلة القلبية التوسعي

الدواء	طريق الاستخدام	الجرعة
كلورتيازيد	فموي	20-40 مغ/كغ/يوم
هيدروكلورتيازيد	فموي	2-4 مغ/كغ/يوم

فوريسميد Ethacrynic acid	وريدي +فموي وريدي +فموي	2-3مغ/كغ/يوم فموي 2-3مغ/كغ/يوم فموي
سبيرولاكتون	فموي	1-3مغ/كغ /يوم

(الجدول رقم 6)

- منقصات الحمل البعدي :

يمكن أن تقسم إلى ثلاث مجموعات معتمدة على موقع التأثير:

موسعات الأوعية الشريانية :هيدرلازين و هي تقوم بعملها عبر ارخاء العضلات الملساء في الطبقة العضلية منقصة الحمل البعدي و تزيد نتاج القلب .

موسعات الأوردة:نتروغلسيرين تؤثر بشكل بدئي على الأوردة مؤدية إلى توسيعها و إعادة توزيع الدم من الأوردة الرئوية إلى الجهازية منقصة الأعراض الرئوية الاحتقانية

حاصرات الأنزيم القالب للانجيوتنسين:(ACEI) كابتوبريل-اينابريل و هذه العوامل تؤثر على الأوردة و الشرينات و تعتمد آلية تأثيرها على انقاص تصنيع الانجوتنسين 2 مؤدية لانقاص المقاومة الوعائية ،كما تؤدي إلى انقاص تخريب البراديكنين وهو موسع وعائي فعال و الحفاظ على البوتاسيوم بمعاكسته افراز الالدسترون.

(الجدول رقم 7)

الدواء	الجرعة	التأثيرات الجانبية
هيدرلازين	وريدي 0,1-0,2 مغ/كغ/يوم فموي 0,75-3مغ/كغ/اليوم	أعراض هضمية –نقص بيض –ذأب
نتروغليسيرين	وريدي 0,5-2 مغ/كغ/يوم	
نتروبروساید	0,5-8 مكغ/كغ/اليوم	قصور كبدي – حساسية للضياء-تسمم بالسيانيد
اينابريل	فموي 0,1مغ/كغ	هبوط ضغط – دوار –غشي

كابتوبريل	فموي ولدان 0,1-0,4مغ/كغ/اليوم	هبوط ضغط – دوار-نقص بيض –بيلة بروتينية

- حاصرات β:

كارفيدول وهو موسع وعائي ويحسن عمل البطين الأيسر.

ميتوبرولول يحسن أداء البطين الأيسر كما يحسن الأعراض السريرية.

◯ معالجات أخرى:

- (Cardiac chair) أو (infant seat) و هو يساعد في الحفاظ على وضعية نصف الجلوس لتحسين أعراض العسرة التنفسية في حال ظهورها.
- أوكسجين (40٪-50٪)مع ترطيب للأطفال ذوي أعراض العسرة التنفسية .
- يحتاج الأطفال لوارد غذائي حروري أعلى من الأطفال الأصحاء حيث تقدر بحوالي 150-160 كيلو كالوري/كغ/يوم للأطفال المصابين.
- تحديد الوارد من الماء و الملح هام في التوازن السائلي عند هؤلاء المرضى حيث يحدد مقدار الملح ب 0,5 غ/يوم ،و الراحة بالسرير يصبح أمر إلزامي في الأطفال شديدي المراضة.
- الانتباه للوزن اليومي عامل هام .
- الكارتنين و له تأثير ايجابي عند الأطفال المصابين باعتلال العضلة القلبية التوسعي و خصوصا عند الذين يعانون من مشكلة استقلابية،جرعة الكارنيتين (50-100 مغ/كغ/يوم)يعطى مرتين يوميا فموي و الجرعة العظمى 3 غ و أظهرت قدرة على تحسين عمل العضلة القلبية .
- مثبطات الصفيحات نتيجة لازدياد الاستعداد لتشكيل الخثار في الحجرات القلبية الكبيرة حيث يشجع استخدام مضادات التخثر مع الوارفارين.

في حال اثبات وجود الخثار يجب البدء بالعلاج الهجومي بالهيبارين ثم الانتقال تدريجيا إلى العلاج بالوارفارين طويل الأمد.

◯ العلاج الجراحي:

حسن زراعة القلب البقيا عند الأطفال المصابين بالإعتلال التوسعي الشديد في حال عدم الاستجابة للعلاج الدوائي .

ولكن لازلنا حتى وقتنا الحالي لا نعرف أي عامل خطورة تستخدم للتنبؤ بالانذار و نضع استطباب لزراعة القلب .(6-7)

القسم العملي.

الهدف من الدراسة:

غدت حاصرات مستقبلات β اعتبارا من عام 1995 (بعد الموافقة عليها من قبل ال FDAفي علاج قصور القلب عند البالغين) أحد الأعمدة الرئيسية في علاج قصور القلب إلى جانب العلاج التقليدي ،حيث تقاوم التأثير المفرط و المؤذي و المديد لتنشيط الجملة الودية في قصور القلب المزمن . تكون الكاتيكولامينات الجوالة مفيدة على المدى القصير من خلال زيادة سرعة القلب و الضغط الشرياني و بالتالي زيادة النتاج القلبي ، ولكن على المدى الطويل يؤدي التحريض الودي المزمن إلى تفاقم قصور القلب من خلال زيادة استهلاك الأوكسجين من قبل العضلة القلبية و زيادة النخر الخلوي و بالتالي التليف و الذي يؤدي إلى لانظميات بطينية و الموت المفاجئ.
يعتبر الكارفيدول و هو حاصر لمستقبل β وα أكثر الأدوية استعمالا لما له من دور اضافي كموسع للأوعية و مضاد للأكسدة و مضاد للاندوتيلين .
فهو يقوم باعادة هندسة البطين الأيسر و الحد من نقص الأكسجة و تخفيض الحمل البعدي ،يمنع من النخر الخلوي مؤديا إلى تحسين مشعرات القلوصية القلبية و الأعراض السريرية .
و عليه هدفنا من الدراسة هي دراسة تأثير الكارفيدول على الوظيفة الانقباضية عند الأطفال المصابين بالاعتلال التوسعي للعضلة القلبية غير المستجيبين للعلاج التقليدي.

المرضى و الطرائق:

تمت هذه الدراسة بشكل مستقبلي على 15 طفل ،(6 اناث ،9 ذكور) مشخص لديهم اعتلال عضلة قلبية توسعي مستقر من الناحية السريرية و المقبولين في مستشفى الأطفال مابين عامين

(2011-2012)تراوحت أعمارهم مابين (5 أشهر-11 سنة) وسطيا (29,7± 42,2) شهر ،تلقى الأطفال العلاج التقليدي (الديجوكسين و المدرات –مثبطات الخميرة القالبة للانجيوتنسين) لمدة أكثر من أربعة لأشهر .
أما المعايير المتبعة للدخول في الدراسة :

1. قصور قلب درجة ثانية أو ثالثة حسب التصنيف الوظيفي المعدل ل ROSS – NYHAC.
2. الجزء المقذوف للبطين الأيسر مابين 15٪-40٪.
3. عدم الاستجابة للعلاج التقليدي من الناحية السريرية و الهيموديناميكية.

الجدول رقم (8):Modified R oss heart failure classification for children

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

أعطي الكارفيدول عن طريق الفم بجرعة أولية 0,05 مغ/كغ/اليوم مقسمة على جرعتين ،تزاد أسبوعيا بمقدار 0,05 مغ /كغ/اليوم (الجرعة العظمى 1,2مغ/كغ/اليوم)لمدة 24 أسبوع.

خطة العمل:

تم وضع استمارة خاصة للدراسة بحيث تجمع المعلومات اللازمة للدراسة و الخاصة بكل مريض عند قبوله بالمستشفى و عند مراجعته للعيادة القلبية بعد 6 أشهر.

(الجدول رقم 9)

• الاسم • العمر • الجنس • تاريخ القبول • الوزن • الطول • القرابة • السريريات - + ++ +++ • صعوبات التنفس • صعوبات التغذية • التعرق • الاقياءات • الهياج • الوذمات • تسرع القلب • الزرقة • الشحوب النبض	• فحص القلب • S1 • S2 • خبب • نفخة قلبية • فحص الصدر • خراخر بالساحتين • انصباب بالجنب • وزيز و تطاول زفير • فحص البطن • الكبد • ألم بطني • BP S D • ترتيب :NAHA • I II III IV • المخبريات • Fe • السعة

	• غازات الدم • صفيحات • Na-k-Ca –Hb-Cpk

• الشعاعيات • النسبة القلبية الصدرية • التوعية الرئوية • انصباب الجنب • ذات قصبات و رئة • ECG • HR • PR • QRS • QT • QTc • تبدلات ST-T • عدم انتظام • ايكو قلب الاستمارة	• العلاج الجرعة • Dobutamine Dopamine • Digoxin • Furosemide • Captopril • Spironolactone جرعة cardevilol المراقبة : 1 2 3 4 • فترة الاستشفاء • تاريخ التخريج

استمارة الايكو • LVEDD mm • LVES D mm • LVED V mm^3 • LVED V mm^3 • الحركة • الحجم • Fs • EF • VCF • حركة الحجاب • التاجي • موجة E • موجةA • E/A • القصور	• LA • AO • HR • الضغط الرئوي • التامور

و قمنا بدراسة المعايير التالية:

- المشعرات السريرية:

نتائج نقاط تصنيف روس المعدلة (modified ross score) الجدول رقم (10):

Historyscore			
	0	1	2
diaphoresis during exercise	head only at rest	head and body	head and body
tackyPena	rare	several times	frequent
breathing respiratory rate (respiration/min)	normal	retractions	dyspnea
0-1 Year	<50	50-60	>60
1-6 year<35	35-45	>45	
7-10 year<25	25-35	.>35	
11-14 year<18	18-28	>28	

Heart rate(beat/min)			
0-1year<160	160-170	>170	
1-6 year<105	105-115	>115	
7-10 year<90	90-100	>100	
11-14 year<80	80-90	>90	
Hepatomegaly			
(liver edge from right costal margin) <2cm		2-3cm	>3cm

(الجدول رقم 10)

المشعرات الهيموديناميكية للبطين الأيسر:LVEF,LVFS.

قبل اعطاء الكارفيدول و بشكل شهري على مدى فترة الدراسة ، مع مراقبة سرعة القلب HR،الضغط الشرياني BP،مخطط كهربائية القلب ECG،و التأثيرات الجانبية المحتملة ،كما تم تخفيض جرعة الديجوكسين 25٪.

النتائج:

المشعرات السريرية : لوحظ تحسن بالمشعرات السريرية بشكل واضح بعد ستة أشهر من العلاج . فقد تحسنت نقاط ROSS من 5 إلى 1,4 الجول رقم (11):

الكارفيدول	نتائج المعايير السريرية ل ROSS	P
قبل اعطاء الكارفيدول	5	
بعد اعطاء الكارفيدول ب 6	1,4	<0.05

أشهر		

الجدول رقم(11) المعايير السريرية للمرضى

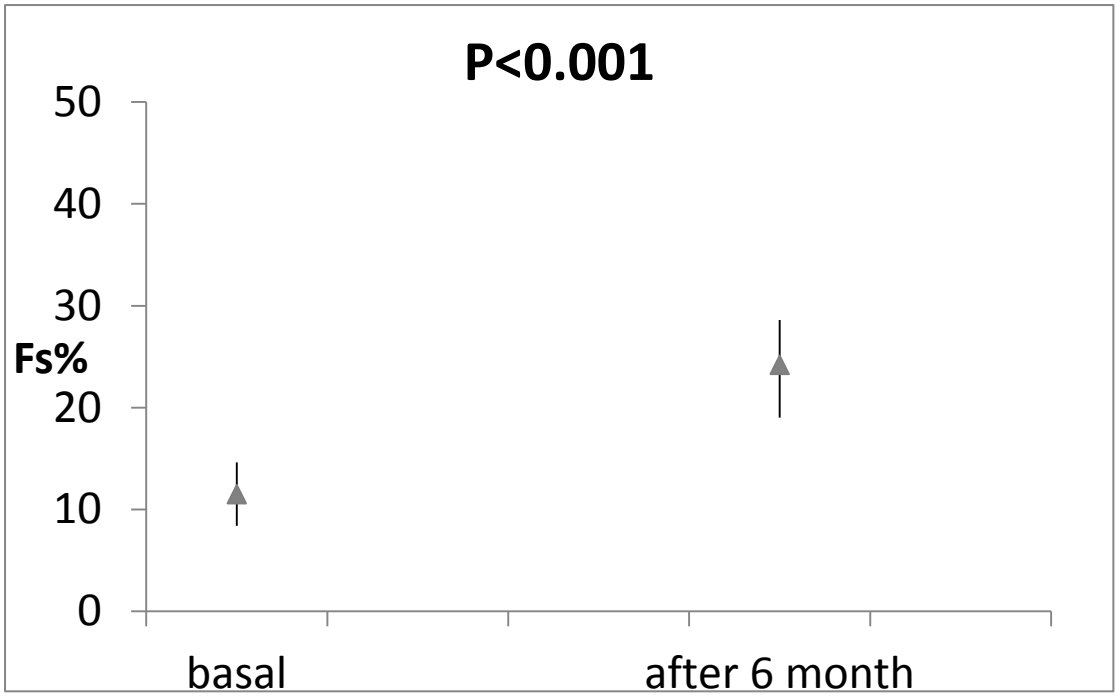
مشعرات الوظيفة القلبية :

لوحظ زيادة في الجزء المقذوف LVEF من 25±7,8٪إلى 48,5 ±7,9 ٪(P<0,001)، وتراوحت القيم من (15٪-33٪) إلى (40٪-63٪).

كما تحسن التقاصر الجزئي للبطين الأيسر LVFS من 11,5±3,1 ٪إلى 24,2± 4,4٪ و تراوحت القيم من (7٪-17٪) إلى (19٪-33٪).الجدول رقم (12)(13)

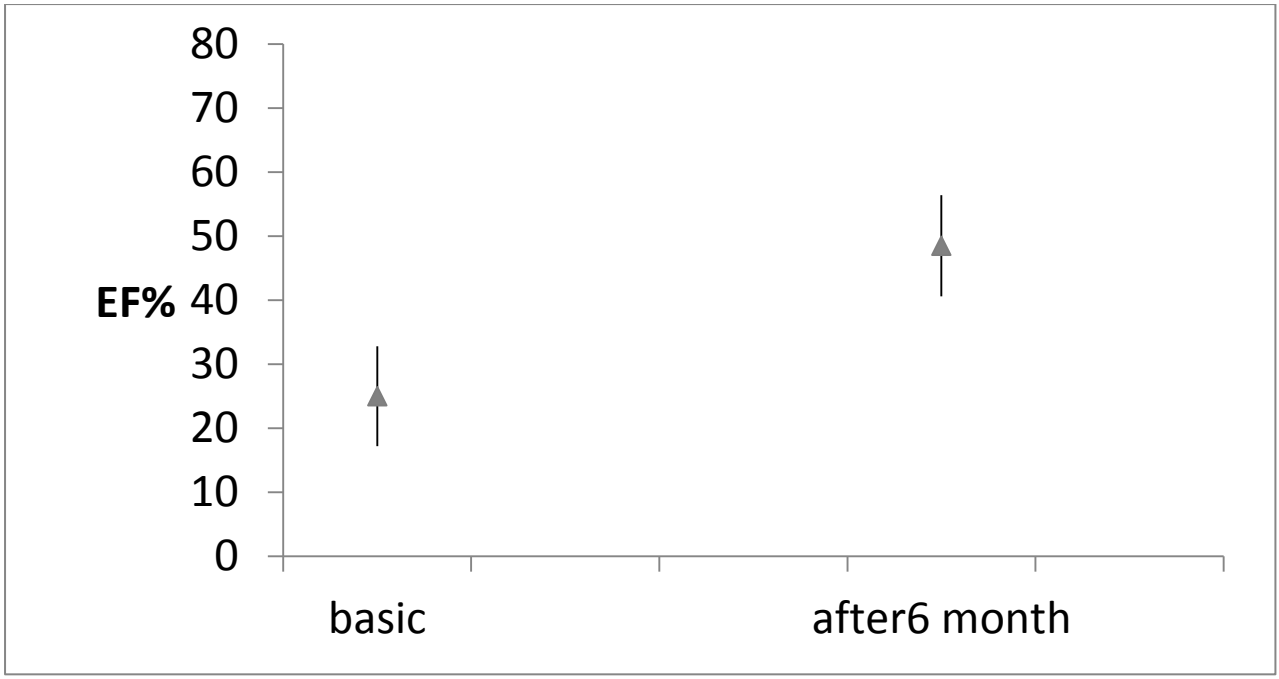
المشعرات القلبية	قبل الكارفيدول	بعد الكارفيدول	P
LVEF ٪	25 ±7,8	48,5±7,9	<0,001
LVFS٪	11,5±3,1	24,2± 4,4	<0,001

الجدول رقم(12) المعايير الصدوية للمرضى



Change in shortening fraction

Shortening fraction (fs) at entry and at 6 month of carvedilol treatment <there was a signification change in shortening fraction in 6 month (p <0.001)



Change in ejection fraction

Ejection fraction at entry and 6 month of carvedilol ,there was a significant change in ejection fraction in 6 month ($p < 0.001$)

الجدول(13):

التأثيرات الجانبية	LVEF% بعد الكارفيدول	LVFS% بعد الكارفيدول	LVEF% قبل الكارفيدول	LVFS% قبل الكارفيدول	الجنس	العمر (الشهر)	عدد المرضى
-	55	28	28	13	انثى	24	1
-	45	22	30	14	انثى	4	2
-	47	24	20	9	انثى	20	3
-	40	20	29	13	انثى	8	4
-	51	26	30	12	انثى	24	5
-	50	25	22	11	انثى	6	6
-	35	20	35	17	ذ كر	4	7
-	62	32	20	9	ذكر	10	8
-	40	20	20	9	ذكر	6	9
--	41	19	15	8	ذ كر	24	10
-	52	26	15	8	ذ كر	8	11
-	44	22	25	11	ذ كر	132	12
-	63	33	40	15	ذ كر	24	13
-	51	26	15	7	ذ كر	132	14
-	51	20	33	16	ذ كر	20	15

المناقشة:

يعتبر اعتلال العضلة القلبية التوسعي هو الاستطباب الأول لزراعة القلب عند الأطفال ،معظم حالاته مجهولة السبب .

يتظاهر سريريا بعلامات وأعراض قام rosset all بتصنيفها وظيفيا عند الأطفال دون الخمسة سنوات من العمر لدرجات أربعة معتمدا على القصة السريرية و الفحص الفيزيائي ،أما بعد هذا العمر فيعتمد التصنيف الوظيفي المعدل عند الأطفال NYHAc الذي يعتمد على درجة الجهد اللازم لظهور علامات قصور القلب .

والكارفيدول هو حاصر β غير انتقائي تم استخدامه لأول مرة عند الأطفال المصابين باعتلال توسعي عام 2001 من قبل Bruns et allحيث لاحظ تحسنا في التصنيف الوظيفي لدرجات قصور القلب و مشعرات

القلوصية القلبية ،كما أثبتت معظم الدراسات انخفاض نسبة الوفيات و حالات الاستشفاء عند مرضى الاعتلال التوسعي المعالج بالكارفيدول.

وجدنا في دراستنا تحسنا واضحا في علامات روس المعدلة (Ross modified score) حيث انخفضت من 5 إلى 1,4 وهذا يتوافق مع الدراسة التركية حيث انخفضت من 5,3 إلى 1,1

الجدول رقم (14):

الدراسة	معايير ross المعدلة قبل الكارفيدول	معايير ross المعدلة بعد الكارفيدول
الدراسة التركية[17]	5,3	1,1
دراستنا	5	1,4

الجدول رقم(14) المعايير السريرية بعد ستة أشهر من العلاج

إن التحسن في المشعرات السريرية يشير لفعالية الكارفيدول كعلاج اضافي في الاعتلال التوسعي للعضلة القلبية عند الأطفال .

أوقف الكارفيدول في الدراسة التركية عند طفل بعمر (5 أشهر) بسبب تفاقم أعراض القصور القلبي ،و لدى طفل بعمر (15سنة) تم ايقافه بعد 3 أشهر بسبب ظهور هبوط الضغط كتأثير جانبي ،بينما كان التحمل جيدا في دراستنا و لم نلاحظ تأثيرات جانبية تذكر ، وقد يعزى ذلك بسبب البدء بجرعات صغيرة و اختيار أطفال الدرجة I ,II من التصنيف الوظيفي لقصور القلب .

قمنا بتخفيض جرعة الديجوكسين 25٪ في دراستنا عند بدء العلاج ،حيث وجد في بعض الدراسات زيادة التركيز المصلي للديجوكسين عند مشاركته بالكارفيدول ،و لم يلاحظ أي علامات للانسمام بالديجوكسين من خلال مراقبة تخطيط كهربائية القلب .

كما أكدت معظم الدراسات التأثير الايجابي للكارفيدول على الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر .

وجدنا في دراستنا تحسنا في الجزء المقذوف LVEF (25± 7,8٪) إلى (48,5± 7,9٪)(P<0,001)،وتحسن التقاصر الجزئي للبطين الأيسر من (11,5±3,1) إلى (24,2±4,4) (p<0,001) و هذا يدل على فعالية الكارفيدول في تحسين القلوصية القلبية .

تتوافق دراستنا مع الدراسة التركية التي أظهرت تحسن الجزء المقذوف من (38±10٪) إلى (53±13٪) (p<0,001) ، و قيمة التقاصر الجزئي من (19±6٪) إلى (27,8±8) (p<0,001) الجدول رقم (15) (16)

الدراسة	EF قبل الكارفيدول	EF بعد الكارفيدول
دراستنا	٪7,8 ±25	٪7,9±48,5
الدراسة التركية [17]	٪10±38,5	٪13 ±53

الجدول رقم (15).

الدراسة	FS قبل الكارفيدول	FS بعد الكارفيدول
دراستنا	٪3,1 ±11,5	٪4,4±24,2
الدراسة التركية[17]	٪6±19	٪ 8 ±27

الجدول رقم (16).

الخلاصة:

إن إضافة الكارفيدول للعلاج التقليدي يحسن المشعرات السريرية و الهيموديناميكية ،كما أنه حسن التحمل عند الأطفال المصابين باعتلال عضلة قلبية توسعي .

References

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

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

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

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

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

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

7-Genjyu Eto, MD, Masahiro Ishii, MD, Chuwa Tei, MD, FACC et all. Assessment of Global Left Ventricular Function in Normal Children and in Children with Dilated Cardiomyopathy. J Am SocEchocardiogr 1999;12:1058-64.

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

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

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

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

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

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

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

15-Ratnapalan S, Griffiths K, Costei AM, Benson L, KorenG.Digoxin-carvedilol interactions in children.Pediatr.2003 May;142(5):572-4.

16- Marcia L. Buck, Pharm.D, FCCP. Use of Carvedilol in Children With Cardiac Failure. Pediatr Pharm; 2005;11(2) © 2005 Children's Medical Center, University of Virginia

17- The Turkish journal of pediatric 2009;51:354-360.

.