

# TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ LA COPIL

Dr. Mădălina Alice Simona Gălice, Prof. Dr. C. Arion

Clinica de pediatrie Fundeni, Facultatea de Medicină „Carol Davila”, București

## REZUMAT

*Cardiomiopatia dilatativă (CMD)* este caracterizată prin dilatația progresivă a ventriculului stâng și o afectare importantă a funcției sistolice a ventriculului stâng, ce culminează eventual cu insuficiență cardiacă congestivă în stadiul final și deces. În ciuda recentelor ameliorări ale tratamentului medical, prognosticul pacienților cu CMD este, în general, încă mediocru.

**Cuvinte cheie:** cardiomiopatie dilatativă; insuficiență cardiacă

## ABSTRACT

### *Medical management in children dilated cardiomyopathy*

*Dilated cardiomyopathy (DCM)* is characterized by progressive left ventricular (LV) dilatation and greatly impaired LV systolic function, eventually culminating in end-stage congestive heart failure and death. Despite recent improvements in medical management, the overall prognosis of individuals with DCM is still poor.

**Key words:** dilated cardiomyopathy (DCM); congestive heart failure; medical management children

Cardiomiopatia dilatativă (CMD), fiind considerată mult timp incurabilă, majoritatea autorilor au fost influențați de acest element în atitudinea terapeutică. La început, faptul că această boală avea un prognostic fatal nu a încurajat instituirea unui tratament intensiv și prelungit. Chiar și tratamentul cu tonicardiac era abandonat imediat după dispariția semnelor clinice, deși semnele electrocardiografice și radiologice alarmante persistau.

Cu toate că rezultatele transplantului de cord sunt mult mai bune în ultimii ani, numărul celor de pe listele de așteptare este mult mai mare decât cel al donatorilor. Pe lângă aceasta, se adaugă și calitatea vieții unui pacient care a suferit un transplant, costul mare de întreținere al terapiei imunosupresive, cu toate riscurile inerente și speranța de viață încă redusă. Din aceste motive, devine tot mai imperioasă introducerea unor noi strategii terapeutice pentru optimizarea tratamentului insuficienței cardiace la copilul cu CMD.

Cardiomiopatia dilatativă idiopatică (CMD) se referă la o insuficiență cardiacă congestivă secundară unei dilatații și disfuncții sistolice (cu sau fără asocierea unei disfuncții diastolice) a ventriculilor (predominant stâng), în absența unei afecțiuni congenitale, valvulare, a unei boli a arterelor coronare sau a unei alte afecțiuni sistemice capabile să genereze o disfuncție miocardică. CMD este considerată de unii autori cea mai frecventă afecțiune a miocardului la copil (1).

S-au efectuat noi cercetări care descriu incidența, etiologia, factorii de risc și prognosticul CMD la copil, arătând diferențele semnificative față de boala adultului.

Astfel, pe un lot de 1.426 de copii sub 18 ani din SUA și Canada, diagnosticați pe baza unor criterii ecografice și anatomopatologice, Towbin și colab au raportat o incidență anuală de 0,57 cazuri la 100.000, dar cu un maxim la copiii sub 1 an, la care incidența a fost de 4,4 cazuri la 100.000, față de doar 0,34 la 100.000 pentru copiii peste 1 an. Pe sexe, incidența a fost cu 30% mai mare la băieți față de fete (0,66 față de 0,47 la 100.000:  $p < 0,001$ ), în principal datorită unor modificări transmise X-linkat.

## I. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

**Repausul.** Este factorul terapeutic esențial pentru cardiomiopatia dilatativă. Repausul prelungit de săptămâni și luni de zile este considerat ca terapia cea mai eficace în această afecțiune. Cardiomegalia și celelalte semne de insuficiență cardiacă răspund, de asemenea, la repausul prelungit.

Repausul este tot atât de util în limitarea numărului și a gravității accidentelor sincopale, a crizelor anginoase, a tulburărilor de ritm și, în cele din urmă, a riscului morții subite. Pe de altă parte, nu trebuie interzisă complet activitatea fizică, având în vedere faptul că pacientul copil ajunge să își autolimeze efortul (8).

**Regimul hiposodat.** Este obligatoriu la copiii cu cardiomiopatie dilatativă primară, chiar în absența semnelor de insuficiență cardiacă sau în stadiile I și II N.Y.H.A. Când insuficiența cardiacă este avansată, regimul va fi desodat.

Mecanismele agravante (ca hiponatremia de diluție) impun alături de regimul desodat și *restricția lichidiană*. În formele comune de insuficiență cardiacă congestivă, când răspunsul la diuretic este bun și când se poate conta pe disciplina aparținătorilor, nu se face restricție de aport lichidian.

*Aportul caloric*. Se adaptează stării de nutriție a copilului, dar și vârstei lui. De obicei, necesitățile nutriționale sunt mari din cauza catabolismului crescut, a infecțiilor recurente care apar la acești pacienți, a necesarului pentru creștere. Aportul poate fi de multe ori insuficient din cauza anorexiei, restricțiilor dietetice, malabsorbției, diareei și exacerbărilor frecvente a insuficienței cardiace. Din aceste cauze uneori este necesară alimentarea pe sondă nasogastrică, inclusiv în fazele terminale ale bolii.

Administrarea de *carnitină* în doză de 100 mg/kg în perfuzie endovenoasă într-un interval de 30 min, urmată de 100 mg/kg/zi în perfuzie continuă timp de 24-72 ore, respectiv 25-50 mg/kg/doză, oral, până la un maxim de 200 mg/kg/zi poate să amelioreze disfuncția miocardică cauzată de deficitul sistemic de carnitină.

## II. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

În faza acută de decompensare sunt necesare metode suportive generale, incluzând manevre de resuscitare, intubația endotraheală și respirația mecanică asistată, administrarea de substanțe vasoactive și reechilibrarea acidobazică.

Administrarea de oxigen este utilă numai în condiții de hipoxie, cum ar fi în situațiile care asociază o pneumonie sau un edem pulmonar.

*Coenzima Q 10* a fost și ea utilizată la copiii cu CMD, dar cu rezultate variabile.

Modificarea echilibrului dintre concentrația serică a *hormonului de creștere* și a factorului de creștere insulin-like prin intermediul căruia acesta acționează asupra miocitelor cardiace și se asociază cu afectarea funcției miocardice (5). Pe baza acestor date, precum și în urma studiilor efectuate pe modele animale s-a încercat utilizarea terapiei cu hormon de creștere la copiii cu CMD, dar, până la această dată, rezultatele sunt neconcludente.

Au existat prezentări de caz dispartate care au demonstrat eficacitatea relativă a utilizării hormonului de creștere la copiii cu CMD. Date limitate asupra efectului STH exogen asupra miocardului copiilor cu nanism hipofizar au demonstrat o creștere a grosimii peretelui ventriculului stâng împreună cu ameliorarea fracției de ejeție dar și o ameliorare a dezvoltării somatice, fără apariția vreunui efect secundar asupra performanței cardiace (4).

## Inhibitorii enzimei de conversie

*Captoprilul* (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II) este utilizat în tratamentul vasodilatator al insuficienței cardiace refractare la tonicardiac.

Acțiunea sa este mixtă: scade presiunea de umplere ventriculară și presarcina, similar cu isosorbidul dintrat. Inhibitorii angiotensinei contracarează efectele vasoconstrictoare periferice, efectul cronotrop pozitiv și efectul de alterare a complianței ventriculare, așadar, scad postsarcina și frecvența cardiacă și îmbunătățesc performanța ventriculului stâng. În studiile clinice efectuate până la această oră și-a dovedit eficiența în ameliorarea simptomatologiei și creșterea duratei de viață a pacienților cu cardiomiopatie dilatativă. Dozele uzuale sunt de 0,1-1 mg/kg/zi, oral, în două administrații. Contraindicațiile de utilizare cuprind hipersensibilitatea dovedită la medicament, insuficiența renală și stenoza de arteră renală. La copii, la fel ca și la adult, a fost raportată tusea seacă, persistentă, la 5-20% dintre cazuri (6).

*Enalaprilul* este un alt preparat utilizat și la copil, în doze de 0,1-1 mg/kg/zi, fără a depăși 40 mg/zi, pe cale orală având o durată de acțiune prelungită, inhibând competitiv secreția de angiotensină și aldosteron.

## Peptidul natriuretic

*Nesiritide*. Este un peptid natriuretic miocardic obținut prin recombinație genetică, utilizat din 2001 la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă. Primele cercetări efectuate de Feingold and Law la copii datează din 2004, pe adolescenți cu insuficiență cardiacă decompensată, și a constat în administrarea unei doze inițiale de 1 mg/kg *in bolus*, urmată de o perfuzie continuă cu doze variind între 0,005 și 0,02 mg/kg/min, timp de 36 + 72 ore, urmate de o ameliorare semnificativă a simptomatologiei clinice și o creștere a diurezei.

Simsic și colab. au utilizat nesiritide la doi sugari de 6 și 7 săptămâni, după ce milrinona nu a dat nici un rezultat, în doze de 0,005 mg/kg/min timp de 10 zile, respectiv 0,01 mg/kg/min 16 zile, obținând o ameliorare semnificativă a debitului cardiac.

A urmat un număr mare de studii care au dovedit eficacitatea acestui preparat în tratamentul insuficienței cardiace decompensate de etiologie diversă (9).

Nu s-a constatat apariția de interacțiuni medicamentoase cu alte preparate de uz cardiologic, iar efectele secundare au cuprins hipotensiunea arterială, unele tulburări de ritm, cefalee, dureri abdominale, unele tulburări digestive, dar într-o proporție de sub 9 procente din cei tratați.

Problema majoră o reprezintă, însă, costul prohibitiv pentru majoritatea unităților sanitare, de peste 500 de dolari pentru o fiolă de 1,5 mg. (Natreacor®; Scios)

## Beta-blocantele adrenergice

Dovezile fiziopatologice care subliniază impactul negativ al activării sistemului adrenergic asupra performanței cardiace în cardiomiopatia dilatativă au dus la utilizarea medicației beta-blocante în tratamentul acestei afecțiuni, inițial la pacienții adulți. Datele provenite din studiile efectuate până la ora actuală au dovedit o ameliorare a simptomatologiei, capacității de efort, a funcției contractile a ventriculului stâng și o prelungire a duratei de viață. Terapia cu beta-blocante a fost surprinzător de bine tolerată, observându-se doar rareori o agravare a insuficienței cardiace. Mecanismele acțiunii benefice a beta-blocantelor sunt necunoscute încă, dar pot fi legate de următoarele: efectul cronotrop negativ care reduce cererea de oxigen, reducerea efectului distructiv al catecolaminelor asupra miocardocitelor, îmbunătățirea relaxării diastolice, inhibiția vasoconstricției mediate adrenergic, ameliorarea distribuției calciului la frecvențe cardiace mai scăzute, modularea inhibitoare a proteinei G post-receptor, un efect direct asupra miocitelor și spațiului intercelular, cu inhibarea procesului de remodelare.

Modularea procesului de remodelare a fost implicată ca mecanism fiziopatologic în utilizarea cu succes în unele cazuri de cardiomiopatie dilatativă a hormonului de creștere.

Tratamentul beta-blocant este astăzi acceptat ca a patra măsură terapeutică în cardiomiopatia dilatativă alături de digoxin, vasodilatatoare și diuretice, fiind indicat la toți pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

Pacienții cu insuficiență cardiacă avansată sau decompensată nu beneficiază de tratament beta-blocant, din cauza posibilității de agravare a insuficienței.

*Propranololul.* Este unul dintre cele mai vechi beta-blocante utilizate în pediatrie. Dozele uzuale sunt de 1-4 mg/kg/zi, divizate în 2-3 administrări. Trebuie cunoscute interacțiunile cu alte medicamente: sărurile de aluminiu, barbituricele, penicilinele, sărurile de calciu, rifampicina, care pot scădea efectul terapeutic, sau blocantele de calciu, cimetidina, diureticele de ansă, inhibitoarele de MAO care pot crește toxicitatea preparatului.

*Carvedilolul.* Beta-blocant neselectiv cu efect vasodilatator, a fost utilizat și la copil în doză inițială de 0,08 mg/kg p.o. în două administrări inițiale, cu creșterea progresivă a dozelor în funcție de toleranță. Majoritatea studiilor precizează o doză eficientă între 0,2-1 mg/kg/zi, fără a depăși 2 mg/kg/zi. Aparținătorii trebuie să știe că nu este permisă oprirea bruscă a tratamentului, să evite hipotensiunea ortostatică și expunerea neprotejată la soare din cauza fotosensibilității induse de acest preparat.

Efectul de prevenire a aritmiilor, constatat la adult, nu a fost încă demonstrat la copil. Dintre contraindicațiile acestui preparat menționăm: hipersensibilitatea, insuficiența cardiacă decompensată, bradicardia, șocul cardiogen, anomaliile de conducere atrio-ventriculare.

Williams și colab au condus un studiu retrospectiv pe două grupe a câte 6 pacienți, care au beneficiat de tratament cu *metoprolol*, 0,4-2,4 mg/kg/zi și, respectiv *carvedilol*, 0,4-0,9 mg/kg/zi. După un interval de 6 luni s-a constatat o ameliorare semnificativă a fracției de scurtare și a fracției de ejecție a ventriculului stâng, fără diferențe notabile între cele două subgrupe. Un răspuns mai rapid la terapia betablocantă s-a asociat cu o creștere a ratei de supraviețuire și o scădere a indicației de transplant la acești pacienți.

În 2003, Giardini și colab au studiat efectele carvedilolului la 9 copii cu CMD pe o perioadă de 1 an. Terapia a fost inițiată cu doze de 0,05 mg/kg/zi și a fost crescută la intervale de 1-2 săptămâni, până la o doză finală de 0,08 mg/kg/zi. La evaluarea după 12 luni de terapie s-au decelat valori considerabil reduse ale concentrațiilor plasmatice de noradrenalină, dopamină și aldosteron. S-au constatat și efecte pozitive asupra remodelării ventriculare, cu reducerea semnificativă a diametrelor telesistolice și telediastolice ventriculare, precum și o creștere a fracției de ejecție (12).

Rusconi și colab au studiat produsul timp de 3 ani, acesta fiind adăugat la terapia standard la pacienți cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng sub 40%. Lotul a cuprins 24 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 zi și 16 ani, administrându-se doze inițiale de 0,15-0,09 mg/kg/zi, în creștere până la 0,1-0,26 mg/kg/zi. S-a constatat și în acest caz o creștere a performanței ventriculare, 15 pacienți reușind să își îmbunătățească clasa NYHA funcțională.

În momentul de față se desfășoară un studiu multicentric cuprinzând aproximativ 150 de copii cu insuficiență cardiacă la care se utilizează carvedilolul, ale cărui rezultate urmează să fie publicate.

## Blocantele de canale de calciu

Utilizarea acestor medicamente a intrat în discuție datorită legăturilor între anomaliile microcirculației și manipularea defectuoasă a calciului la nivelul miocardului în cardiomiopatia dilatativă. Deși acest grup de medicamente are ca efect terapeutic secundar depresia contractilității miocardice, ele s-au dovedit eficiente și bine tolerate la acești pacienți. Din nefericire, însă, asocierea acestor medicamente cu cele aparținând grupurilor terapeutice standardizate: digoxin, diuretice și vasodilatatoare, nu pare să ducă la un efect clinic favorabil sau să reducă mortalitatea globală a acestor pacienți.

În momentul de față, se consideră că utilizarea de rutină a blocanților de canale de calciu nu este de primă intenție în tratamentul cardiomiopatiei dilatative la copil.

Există totuși diferite studii care încearcă să evalueze eficiența diferitelor preparate. Dintre acestea, menționăm pe cel al lui Poongundran și colab, care au testat eficiența *Levosimendan*-ului pe un lot de 15 copii internați în terapie intensivă, care beneficiau de un preparat vasodilatator și un betablocant în asociere (13). Doza de încărcare a fost de 6-12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  administrată în 10 minute, urmată de o perfuzie continuă cu 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  timp de 24 ore. Efectele favorabile la majoritatea pacienților îl recomandă ca un preparat util pentru fazele acute, de decompensare a insuficienței cardiace.

### Terapia diuretică

Ocupă un loc important în tratamentul insuficienței cardiace din cardiomiopatia dilatativă la copil. De indicație majoră sunt diureticele de elecție, spre exemplu, *Furosemid*, pentru promptitudinea și intensitatea efectului depletiv și pentru toleranța perfectă (7).

În faza acută a bolii se poate administra *Furosemid* i.v., în doză de 1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ , o dată sau de două ori zilnic, timp de 2-3 zile. După aceasta se poate trece la tratamentul de întreținere, pe cale orală, cu doze de 2-5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ , sub supravegherea ionogramei sanguine (în special a potasemiei).

În etapa de evoluție cronică a bolii se poate utiliza *Spironolactona* în doză de 1-2  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ , pentru a evita hipokaliemia indusă de hiperaldosteronism. Au fost dovedite efectele benefice ale acestui medicament în procesul de micșorare a fibrozei miocardice prin reducerea conținutului în fibre de colagen și ameliorarea consecutivă a performanței miocardului (15). Aceasta poate reduce efectul anticoagulantelor, inhibitorilor enzimei de conversie și a ciclosporinei și poate crește toxicitatea digitalică. Un alt preparat care poate fi utilizat este *amiloridul*, un diuretic care acționează direct la nivelul tubului renal distal, fiind utilizat de obicei în asociere cu un diuretic care elimină potasiul, tip *triamteren*. Doza la copil este 0,2  $\text{mg}/\text{kg}$  po în două administrări. Poate induce tulburări gastrointestinale, uscăciunea gurii, stări confuzionale, *rash*-uri cutanate, hipotensiune ortostatică, hiperpotasemie, hiponatremie.

Se utilizează cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### Medicația vasodilatatoare

Acțiunea asupra presiunii arteriale a vasodilatatoarelor în insuficiența cardiacă este, în general, moderată, deoarece scăderea rezistenței vasculare este contracarată de creșterea volumului sistolic și a debitului cardiac. Efectul favorabil al medicației vasodilatatoare se observă adesea la începutul tratamentului: uneori are efecte de durată, dar alteori, pe termen mai lung, eficiența se reduce.

*Isosorbid dinitratul* (*Isoket*, *Isomack*, *Maycor*) este preferat dintre nitriți, având efecte mai durabile. Dozele mari de 10-20  $\text{mg}$  la copil timp de câteva săptămâni au avut la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară efecte favorabile, verificate clinic și hemodinamic.

Rolul preparatelor care reduc postsarcina în tratamentul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă este bine stabilit. În fazele acute, cele mai bune preparate sunt nitroprusiatul de sodiu, administrat parenteral, sau hidralazina. Pe termen lung se preferă *hidralazina*, cu doze cuprinse între 0,25-1,00  $\text{mg}/\text{kg}$  în patru administrări, respectiv *prazosinul* 50-100  $\text{mg}/\text{kg}$ , tot în patru prize.

*Pentoxifilinul* a fost utilizat cu succes în mai multe studii, în asociere cu digoxina și carvedilolul, rezultatele după o urmărire de 6-12 luni demonstrând o creștere a ratei de supraviețuire și o ameliorare a simptomatologiei clinice la acești pacienți (14).

### Tratamentul imunosupresor

Rolul corticoterapiei și al agenților imunosupresori este neclar și destul de controversat în tratamentul copiilor cu cardiomiopatie dilatativă. Din cauza riscului mare de apariție a efectelor secundare cum sunt întârzierea creșterii, depresia medulară, infecții etc., utilizarea acestor preparate trebuie limitată doar la pacienții la care procesul inflamator miocardic a fost dovedit prin puncție biopsie.

Prezența infiltratului limfocitar similar celui din fenomenul de rejet al transplantului, evidențiat și în cardiomiopatia dilatativă prin biopsie endomiocardică, face necesară folosirea tratamentului imunosupresiv.

Pot fi utilizate regimuri terapeutice diferite, incluzând *corticoterapia*, 1-2  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ , *ciclofosfamida*, 1-2  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ , timp de 4-6 luni.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Poothirikovil Venugopalan** – Cardiomyopathy, Dilated, *e-Medicine*, Sep 17, 2007.
2. **Towbin JA, Lowe AM, Colan SD et al** – Incidence, causes and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006; 296: 1867-1876.
3. **Morales DL, Dreyer WJ, Denfield SW et al** – Over two decades of pediatric heart transplantation: how has survival changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*, Mar 2007; 133(3): 632-639.
4. **Doff B McElhinney, Steven D Colan, Adrian M Moran et al** – Recombinant Human Growth Hormone Treatment for Dilated Cardiomyopathy in Children *Pediatrics*, 2004; 114: 452-458.
5. **Birnbacher R, Marx M, Wimmer M et al** – A pilot study of growth hormone therapy in dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr*, 1999; 158: 340-341.
6. **Ikemoto Y, Teraguchi M, Higashino H et al** – Growth hormone treatment of infantile dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr*, 1999; 158: 265-266.
7. **Elshershari H, Ozer S, Ozkutlu S, Ozme S** – Potential usefulness of coenzyme Q10 in the treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *Int J Cardiol*, 2003; 88: 101-102.
8. *Pediatric Cardiology for Practitioners* 4th edition (February 15, 2002) by Myung K. Park, R. George, Md, Mph Troxler By Mosby.
9. **Marcia L Buck** – Nesiritide for Infants and Children with Heart Failure, *Pediatr Pharm*. 2006; 12(8) Children's Medical Center, University of Virginia.
10. **Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al** – Pediatric Carvedilol Study Group.
11. **Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM et al** – Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr*, 2001, Apr; 138(4): 457-458.
12. **Marcia L Buck** – Use of Carvedilol in Children With Cardiac Failure, *Pediatr Pharm*. 2005; 11(2) Children's Medical Center, University of Virginia.
13. **Poongundran Namachivayam, David S Crossland, Warwick W Butt, Lara S Shekerdeman** – Early Experience With Levosimendan in Children With Ventricular Dysfunction. *Pediatr Crit Care Med*, 2006; 7(5): 445-448.
14. **Daniel Skudicky, Annette Bergemann, Karen Sliwa et al** – Beneficial Effects of Pentoxifylline in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Carvedilol: Results of a Randomized Study *Circulation* 2001; 103: 1083-1088.
15. **Hideo Izawa colab** – Mineralocorticoid Receptor Antagonism Ameliorates Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Myocardial Fibrosis in Mildly Symptomatic Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 2940-2945.