

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a inclus 16 copii cu cardiomiopatie dilatativă severă și fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) $\leq 31\%$, care au fost tratați cu carvedilol ca medicament adjuvant la terapia convențională, adică IECA (Enap sau Captopril), diuretice (furosemid, Spironolactona) și digoxină.

Pacienții au fost evaluați clinic în termenii scorului ROSS / NYHA. Parametrii ventriculului stâng au fost măsurați ecocardiografic în modul M-parasternal ax lung. Frația de ejecție (FEVS) a fost obținută prin formula Simpson cu transductor aplicat în poziția apicală 4 camere. Pentru măsurarea carvedilolului în plasma umană s-a utilizat cromatografia de lichide de înaltă performanță asociată cu spectrometria de masă (HPLC-MS), metoda standardului extern. Principalii parametri farmacocinetici determinați au fost: concentrația plasmatică maximă (Cmax), timpul necesar pentru atingerea concentrației plasmaticice maxime (Tmax), timpul mediu de rezidență în organism (MRT), timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$), aria de sub curba concentrațiilor plasmaticice în funcție de timp (ASC).

REZULTATE

Am evaluat 16 pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă congestivă care nu au răspuns la terapia convențională (IECA, diuretice, digoxină) aplicată minimum 8 săptămâni și care au avut indicație pentru asocierea carvedilolului. Din punct de vedere clinic, la evaluarea inițială, au avut un scor NYHA/ROSS III, IV, și examinarea cu ultrasunete a arătat o FEVS $<31\%$. Pacienții au fost cu vârste cuprinse între 8 luni și 6,10 ani. Au primit carvedilol în următoarele doze: doza inițială 0,05 mg/kg / zi, divizată și administrată în două fracțiuni; doza a fost dublată la interval de 2 săptămâni până la doza țintă de 0,8 mg/kg / zi. Titrarea (creștere graduală) dozei a durat 8 săptămâni. Dozele au fost crescute sub controlul clinic și al tensiunii arteriale. Doza țintă a fost menținută timp de cel puțin 8 săptămâni. După acest interval de timp copiii au suferit o evaluare clinică și paraclinică, iar pentru un subgrup de 7, s-au efectuat și studii de farmacocinetică.

Dintre cei 16 copii cu cardiomiopatie dilatativă severă tratați cu carvedilol ca medicament adjuvant la terapia convențională, 14 evoluat spre ameliorare și doi spre deces. Din punct de vedere clinic, copiii au tolerat carvedilolul bine, tabloul clinic și scorul

NYHA s-a îmbunătățit (II,III) și fracția de ejecție a ventriculului stâng a avut o evoluție favorabilă, crescând de la mai puțin de 31% la peste 40%, pentru supraviețuitori.

Concentrațiile plasmatice de carvedilol au fost măsurate în probe clinice prin metoda HPLC-MS. Spre exemplificare, nivelurile plasmatice de carvedilol la subiectul DD, în funcție de doza administrată, sunt prezentate în Figura 1. Cmax și Tmax oferă indicații cu privire la viteza de absorbție, iar ASC, despre mărimea absorbției. Parametrii farmacocinetici ai carvedilolului sunt prezentați în Tabelul I.

Concentrația maximă crește odată cu creșterea dozei, cu toate acestea, creșterea nu este liniară. Variabilitatea intra-individuală, precum și numărul relativ mic de subiecți incluși în studiu ar putea explica acest comportament, în condițiile în care literatura de specialitate nu raportează (pe subiecți adulți!) creșteri non-liniare pentru carvedilol. Aria de sub curba concentrație-timp crește, de asemenea, odată cu creșterea dozei. Timpul pentru a ajunge la concentrația de vârf, Tmax, este practic același pentru toți subiecții, indiferent de doza administrată. Acest lucru indică faptul că viteza de absorbție nu se modifică odată cu creșterea dozei administrate. Valoarea medie a timpului de înjumătățire a fost de 2,88 ore (cu o medie de 2,71 ore). Aceste date sunt în conformitate cu literatura de specialitate, care raportează, de asemenea, timpul de înjumătățire al carvedilolului la copii de aproximativ 2,5-3 ore, mult mai scurt decât la adulți. Timpul mediu de rezidență al carvedilolului în organism (MRT) variază în mod similar. TMR al CVD în organism a fost $4,28 \pm 1,52$ ore.

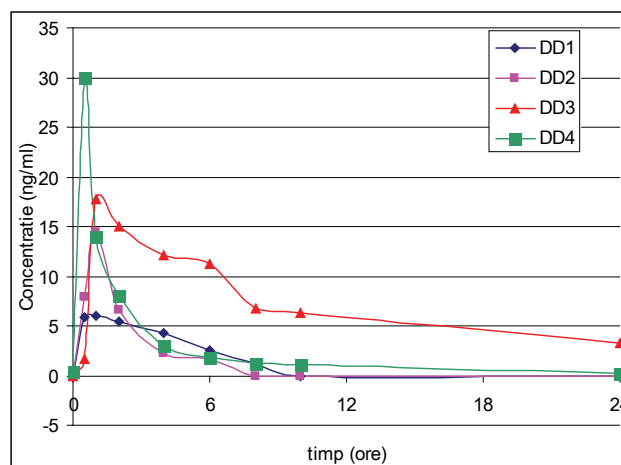


Figura 1. Profiluri plasmatice ale carvedilolului la un subiect la administrarea 1 (0,05 mg/kg); 2 (0,2 mg/kg), 3 (0,4 mg/kg) și 4 (0,8 mg/kg).

Tabelul I. Principalii parametri farmacocinetici ai carvedilolului calculați pentru subiecții incluși în studiu

Subiect	Doza (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	Tmax (ore)	ASCtot (ng/ml*oră)	t1/2 (ore)	TMR (ore)
DD1	0,05	6,04	1,0	34,29	2,29	4,25
DD2	0,2	14,37	1,0	33,56	2,00	2,94
DD3	0,4	17,80	1,0	142,30	4,75	7,97
DD4	0,8	29,94	0,5	60,24	7,05	5,79
DMS1	0,1	10,66	1,0	32,87	1,84	3,25
DMS2	0,2	13,54	1,0	64,13	3,84	5,82
MD1	0,1	7,82	2,0	36,76	2,40	4,20
MD2	0,2	8,52	0,5	22,03	2,45	2,76
MD3	0,3	68,49	0,5	158,33	2,71	3,48
MD4	0,4	192,72	1,0	65,99	2,81	4,59
SGL1	0,1	15,78	0,5	31,90	3,13	3,49
MGP1	0,1	13,23	1,0	85,59	3,28	5,79
MGP2	0,2	19,49	1,0	76,11	2,30	3,84
MGP3	0,4	26,96	1,0	56,64	2,75	4,83
SPO	0,8	133,59	0,5	38,70	2,95	2,53
MIH1	0,2	25,46	1,0	39,22	1,07	1,95
MIH2	0,4	126,85	4,0	78,99	1,31	5,26
N	-	17	17	17	17	17
media aritmetică	-	43,02	1,09	150,45	2,88	4,28
media geometrică	-	23,94	0,92	82,24	2,62	4,03
deviația standard	-	54,99	0,83	208,06	1,39	1,52
mediana	-	17,80	1,00	64,13	2,71	4,20

DISCUȚII

Rata de apariție a cardiomiopatiilor dilatative este de 0,57 cazuri la 100.000 de copii (2). Studiile efectuate între 1975 și 1990 au raportat o rată de supraviețuire de 75 % la 2 ani de la diagnostic și de 52% la 5 ani (3-5). Terapia cardiomiopatiei dilatative pediatrice vizează insuficiența cardiacă (6). Clasic, aceasta presupune administrarea de digoxin, diuretice și de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. În caz de non-răspuns la aceste medicamente, unii autori recomandă asocierea carvedilolului (7,8).

În seria de cazuri prezentate de noi, diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă fost evident pe baza examenului ecocardiografic. Ecocardiografia a permis, de asemenea, monitorizarea tratamentului. Am prezentat cardiomiopatii dilatate severe care nu au răspuns la tratamentul conventional, care au necesitat suplimentare cu medicație beta-blocantă. Evoluția sub carvedilol a fost favorabilă.

În anul 2001, au fost publicate primele două articole cu privire la utilizarea carvedilolului la copii, urmată de alte câteva, în următorii ani. Majoritatea au fost studii clinice, efectuate pe un număr limitat de cazuri, neomogene din punct de vedere al vârstei. Rezultatele au fost, în general, favorabile. Terapia beta-blocantă a fost asociată cu o creștere a

ratei de supraviețuire și o diminuare a nevoii de transplant de inimă. Într-un studiu clinic efectuat de noi într-o serie limitată de cazuri, am găsit efecte favorabile (în ceea ce privește scorul NYHA/ROSS și fracția de ejeție a ventriculului stâng) ale carvedilolului la copiii cu ICC prin disfuncție sistolică ventriculară sistemică (9). În 2007 Shaddy publică rezultatele singurului trial pediatric pentru carvedilol (10). Autorul trage concluzia că sunt necesare studii suplimentare, deoarece rezultatele sunt incerte și că efectele carvedilolului sunt diferențiate la copii și adolescenți, în funcție de morfologia ventriculară (ventricul sistemic poate fi nu numai cel din stânga, așa cum se întâmplă de obicei, dar de asemenea, cel drept, la fel ca în transpoziția de vase mari). Există foarte puține cercetări farmacocinetice privind carvedilolul la pacienții copii și adolescenți. Laer și colab. au raportat rezultatele unui studiu deschis la 15 pacienți (cu vârste cuprinse între 6 săptămâni și 19 ani) cu insuficiență cardiacă, la care terapia convențională nu a reușit (11).

Autorii au comparat profilul farmacocinetic al carvedilolului la 15 copii și 9 adulți sănătoși. Timpul de înjumătățire a fost semnificativ mai scurt la copii și adolescenți decât la adulți (2,9 ore, comparativ cu 5,2 ore). În cazul în care copiii și adolescenții au fost împărțiți în două grupe (copii <3,5 ani și peste), timpul mediu de înjumătățire a fost de 2,2 ore la

copiii mai mici, comparativ cu 3,6 ore la pacienții mai în vârstă.

Studiile noastre farmacocinetice se adaugă celor puține existente.

CONCLUZII

Scorul NYHA s-a îmbunătățit și fracția de ejeție a ventriculului stâng a crescut de la mai puțin de 31 % la peste 40 % la cardiomiopatiile dilatative care au primit tratament cu carvedilol asociat terapiei

clasice cu digoxină, diuretice, și inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Studiul farmacocineticii carvedilolului a arătat: concentrația plasmatică a carvedilolului crește o dată cu doza, timpul mediu de rezidență al carvedilolului în organism de $4,28 \pm 1,52$ ore și timpul mediu de înjumătățire plasmatică de 2,88 ore.

Mulțumiri

Această lucrare a fost susținută prin grantul guvernamental CNCSIS PNII-IDEI-cod 1147/2008.

Dilated cardiomyopathies in children – Wvolutive aspects under Carvedilol treatments

Angela Butnariu, Mariana Andreica, Daniela Iacob, Mircea Margescu, Laurian Vlase, Gabriel Samasca

“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

ABSTRACT

In dilated cardiomyopathies carvedilol can be a therapeutic resource, but experience with children is limited.

Objectives. The study of the clinical and paraclinical evolution of dilated cardiomyopathies in children, unresponsive to conventional treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics, digoxin, requiring the association of carvedilol; the study of the pharmacokinetics of carvedilol in children.

Materials and methods. 16 children with severe dilated cardiomyopathy and left ventricular ejection fraction $\leq 31\%$ were clinically evaluated according to the ROSS / NYHA score and echocardiographical. The measurement of carvedilol in human plasma, high performance liquid chromatography associated with mass spectrometry the external standard method, was used for 7 patients.

Results. Of the 16 children with dilated cardiomyopathies treated with carvedilol as adjuvant medication to conventional therapy, 14 evolved towards clinical and echocardiographic improvement and two towards death. Clinically, the children tolerated carvedilol well, the NYHA score improved and the left ventricular ejection fraction increased from 31 % to more than 40 %. The study of the pharmacokinetics of carvedilol was performed for 7 subjects. It was demonstrated that the absorption rate does not change with the increase of the administered dose. The time to reach peak concentration is identical for all subjects. The mean half-time is 2.88 hours, being much shorter than in adults. The mean residence time of carvedilol in the body varies similarly, 4.28 ± 1.52 hours.

Conclusions. At the pediatric age, dilated cardiomyopathies unresponsive to conventional treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics and digoxin benefited from the association of beta-blocking medication – carvedilol, with the improvement of the NYHA/ROSS score and of the left ventricular ejection fraction. The study of the pharmacokinetics of carvedilol in children evidenced a mean half-time of 2.88 hours and a mean residence time in the body of 4.28 ± 1.52 hours.

Key words: dilated cardiomyopathy, evolution, pharmacokinetics of carvedilol, child

INTRODUCTION

Dilated cardiomyopathies are heart diseases with generally poor prognosis, the treatment being for congestive heart failure (1).

Beta-blockers such as carvedilol (CVD) are recommended in pediatric congestive heart failure (CHF) which does not improve under conventional therapy with angiotensin-converting enzyme inhib-

itors (ACEI), diuretics, digitalics. CVD is more frequently used in adult therapy whereas in pediatrics, there are very few studies leading to disputed conclusions.

The last therapeutic solution for dilated cardiomyopathies is heart transplant, a real problem especially for the pediatric population, due to the limited number of donors, so that carvedilol therapy might improve this problem.

OBJECTIVES

We aimed to study the clinical evolution of some echocardiographic parameters in dilated cardiomyopathies in children under conventional treatment (digoxin, diuretics, and angiotensin-converting enzyme inhibitors), to which beta-blocking medication was added. Another objective was the study of the pharmacokinetics of carvedilol in children.

MATERIALS AND METHODS

The study included 16 children with severe dilated cardiomyopathy and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 31\%$, who were treated with carvedilol as adjuvant medication to conventional therapy, i.e. angiotensin-converting enzyme inhibitors (Enap or Captopril), diuretics (Furosemid, Spironolactona) and digoxin.

The patients were clinically evaluated according to the ROSS/NYHA score. The left ventricular parameters were measured in M-mode parasternal long-axis. The ejection fraction (EF) was obtained with Simpson's formula with the transducer applied in Apical 4 chamber position. For the measurement of carvedilol in human plasma, high performance liquid chromatography associated with mass spectrometry (HPLC-MS), the external standard method, was used. The main pharmacokinetic parameters determined were: peak plasma concentration (Cmax), the time to reach peak plasma concentration (Tmax), the mean residence time in the body (MRT), the half time ($t_{1/2}$), the area under the curve of plasma concentrations depending on time (AUC).

RESULTS

We evaluated 16 patients with dilated cardiomyopathies and congestive heart failure (CHF) unresponsive to conventional therapy (ACEI, diuretics, digoxin) for minimum 8 weeks, who had an indication for the association of carvedilol. Clinically, they had a NYHA/ROSS score III, IV, and ultrasound showed a LVEF $<31\%$. The patients were aged between 8 months and 6.10 years. The patients received carvedilol in the following doses: the starting dose 0.05 mg/kg/day divided and administered in two fractions; the dose was doubled at 2 week intervals up to the target dose of 0.8 mg/kg/day. The titration (incremental increase) of the doses lasted 8 weeks. The doses were increased under clinical and blood pressure control. The target dose was maintained for at least 8 weeks. After this

time interval, children underwent clinical and para-clinical evaluation and in 7 children, pharmacokinetic studies were performed.

Of the 16 children with severe dilated cardiomyopathies treated with carvedilol as adjuvant medication to conventional therapy, 14 evolved towards improvement and two towards death. Clinically, the children tolerated carvedilol well, the clinical picture and the NYHA score improved (II,III) and the left ventricular ejection fraction had a favorable evolution, increasing from less than 31% to over 40% for survivors.

Using the developed HPLC-MS method, plasma carvedilol concentrations were measured in clinical samples. The plasma carvedilol levels in subject DD depending on the administered dose are shown in Figure 1. Cmax and Tmax provide indications on the absorption rate, and AUC is informative of the degree of absorption. The pharmacokinetic parameters of carvedilol are shown in Table I.

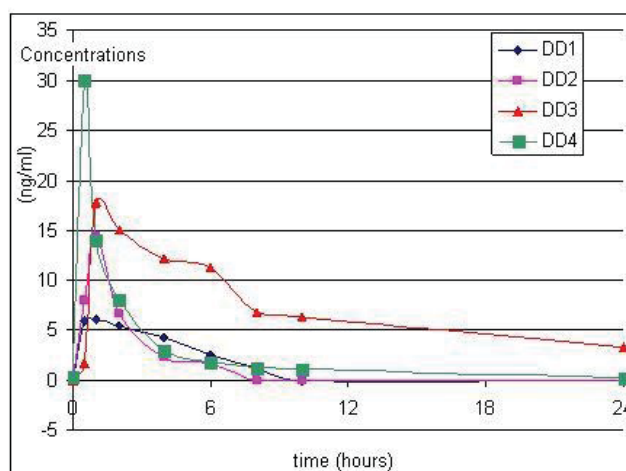


Figure 1. Plasma carvedilol levels in a subject on the 1st administration (0.05 mg/kg); 2nd administration (0.2 mg/kg); 3rd administration (0.4 mg/kg) and 4th administration (0.8 mg/kg)

Peak concentration increases with the increase of the dose; however, the increase is not linear. Intra-individual variability and the relatively small number of subjects included in the study might explain this behavior, under the conditions in which the literature does not report non-linear pharmacokinetics for carvedilol.

The area under the concentration-time curve also increases with the increase of the dose.

The time to reach peak concentration, Tmax, is practically the same for all subjects, regardless of the administered dose. This indicates the fact that the absorption rate does not change with the increase in the administered dose.

Table I. The main pharmacokinetic parameters of carvedilol calculated for the subjects included in the study

Subject	Dose (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	Tmax (hours)	AUCtot (ng/ml*hour)	t1/2 (hours)	MRT (hours)
DD1	0.05	6.04	1.0	34.29	2.29	4.25
DD2	0.2	14.37	1.0	33.56	2.00	2.94
DD3	0.4	17.80	1.0	142.30	4.75	7.97
DD4	0.8	29.94	0.5	60.24	7.05	5.79
DMS1	0.1	10.66	1.0	32.87	1.84	3.25
DMS2	0.2	13.54	1.0	64.13	3.84	5.82
MD1	0.1	7.82	2.0	36.76	2.40	4.20
MD2	0.2	8.52	0.5	22.03	2.45	2.76
MD3	0.3	68.49	0.5	158.33	2.71	3.48
MD4	0.4	192.72	1.0	65.99	2.81	4.59
SGL1	0.1	15.78	0.5	31.90	3.13	3.49
MGP1	0.1	13.23	1.0	85.59	3.28	5.79
MGP2	0.2	19.49	1.0	76.11	2.30	3.84
MGP3	0.4	26.96	1.0	56.64	2.75	4.83
SPO	0.8	133.59	0.5	38.70	2.95	2.53
MIH1	0.2	25.46	1.0	39.22	1.07	1.95
MIH2	0.4	126.85	4.0	78.99	1.31	5.26
N	-	17	17	17	17	17
arithmetic mean	-	43.02	1.09	150.45	2.88	4.28
arithmetic mean	-	23.94	0.92	82.24	2.62	4.03
standard deviation	-	54.99	0.83	208.06	1.39	1.52
median	-	17.80	1.00	64.13	2.71	4.20

The mean half-time is 2.88 hours (with a median of 2.71 hours). These data are in accordance with the literature, which also reports the half-time of carvedilol to be approximately 2.5-3 hours, much shorter than in adults. The mean residence time of carvedilol in the body (MRT) varies similarly. The mean residence time of CVD in the body is about 4.28 ± 1.52 hours.

DISCUSSION

The reported occurrence rate of dilated cardiomyopathy is 0.57 cases per 100,000 children (2). Studies performed between 1975 and 1990 reported a 2-year survival rate of 75 % and a 5-year and more survival rate of 52 % (3, 4, 5). The therapy of pediatric dilated cardiomyopathies is aimed at heart failure (6). Classically, it implies the administration of digoxin, diuretics, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. In the case of non-response to this medication, some authors recommend the association of carvedilol (7,8).

We presented severe dilated cardiomyopathies, unresponsive to conventional treatment which needed additional beta-blocking medication. Evolution was favorable in carvedilol treatment.

In 2001, the first two articles on the use of carvedilol in children were published, followed by a few

more over the next years. The majority were clinical studies, performed in a limited number of cases, inhomogeneous in terms of age. The results were generally favorable; an early response to beta-adrenergic blocking therapy was associated with an increase in the survival rate and a diminution of the need for heart transplant. In a clinical study performed by us in a limited series of cases, we found favorable effects (in terms of the NYHA/ROSS score and left ventricular ejection fraction) of carvedilol in children with CHF through systemic systolic ventricular dysfunction (9). The preliminary results of the only pediatric trial on carvedilol were published by Shaddy in 2007 (10). The author draws the conclusion that further studies are required because the results are uncertain and that the effects of carvedilol are differentiated in children and adolescents, depending on ventricular morphology (the systemic ventricle can be not only the left one, as it usually happens, but also the right one, as in great vessel transposition). There are very few pharmacokinetic researches on carvedilol in pediatric patients. Laer et al. reported the results of an open study in 15 patients (aged from 6 weeks to 19 years) with heart failure, in whom conventional therapy failed (11). The authors compared the pharmacokinetic profile of carvedilol in the 15 children to that of 9 healthy adults. The half-time was sig-

nificantly shorter in pediatric patients than in adults (2.9 hours compared to 5.2 hours). When the pediatric patients were subdivided in two groups (<3.5 years old and older children), the mean half-time was 2.2 hours in younger children compared to 3.6 hours in older patients.

Our pharmacokinetics study adds to the few existing.

CONCLUSION

NYHA score has improved and left ventricular ejection fraction increased from less than 31% to 40%

REFERENCES

1. **Reka BB, Groza L, Toganel R.** Diagnoses and treatment of dilated cardiomyopathy: Surprises. *Orvosi es Gyogyszerezeti Szemle* 2008;54:48-53.
2. **Towbin JA, Lowe AM, Colan SD et al.** Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867-1879.
3. **Griffin ML, Hernandez A, Martin TC et al.** Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:139-144.
4. **Akagi T, Benson LN, Lightfoot NE et al.** Natural history of dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1991;121:1502-1506.
5. **Chen SC, Nouri S, Balfour I et al.** Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:189-193.
6. **Venugopalan P.** Dilated cardiomyopathy. *Sep 17 2007*; 1-28 [Emedicine].
7. **Williams RV, Tani LY, Shaddy RE.** Intermediate effects of treatment with metoprolol or carvedilol in children with left ventricular systolic dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:906-909.
8. **Giardini A, Formigari R, Bronzetti G et al.** Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young* 2003;13:333-336.
9. **Butnariu A, Andreica M, C Munteanu et al.** Carvedilol in infant with dilated cardiomyopathy. *Acta Paediatrica* 2007;96:180.
10. **Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al.** Carvedilol for children and adolescents with heart failure – a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;10:1171-1179.
11. **Laer S, Mir TS, Behn F et al.** Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002;143:916-922.

in dilated cardiomyopathy who were treated with carvedilol therapy associated classical digoxin, diuretics, and angiotensin converting enzyme inhibitors.

Carvedilol pharmacokinetics study showed: serum carvedilol increases with dose, the mean residence of carvedilol in the body of 4.28 ± 1.52 hours and the mean half-life of 2.88 hours.

Acknowledgements

This work was supported by governmental grant CNCSIS-PNII-IDEAS code 1147/2008.