

EVALUARE ECOGRAFICĂ DOPPLER STANDARD A EFECTULUI IVABRADINEI FAȚĂ DE METOPROLOL ASUPRA FUNCȚIEI DIASTOLICE A VENTRICULULUI STÂNG

RODICA MOGA¹, I. MANIȚIU²

¹Doctorand, Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, ²Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: ivabradină, metoprolol, funcție diastolică, ecografie Doppler

Rezumat: Scopul: Studiul a evaluat oportunitatea înlocuirii tratamentului cu metoprolol, la pacienți diabetici cu disfuncție diastolică a ventriculului stâng, cu ivabradină, un inhibitor specific al curentului If la nivelul nodului sinoatrial, al cărui efect este exclusiv răirirea ritmului sinusal, cu indicație în cardiopatia ischemică și în disfuncția sistolică a ventriculului stâng, neevaluat până în prezent pentru disfuncția diastolică. Metodologie: S-a efectuat un studiu terapeutic controlat pe un eșantion de 90 pacienți diabetici aflați inițial sub terapie cu metoprolol. La lotul experimental, n= 50 pacienți, s-a înlocuit metoprololul cu ivabradină. Lotul mator, n=30 pacienți, a continuat tratamentul cu metoprolol. Evaluare: Au fost evaluați parametrii ecografici Doppler standard în momentul inițial și după 3 luni de tratament. Concluzii: Ivabradina s-a dovedit a fi cel puțin similară cu metoprololul ca efect asupra parametrilor ecografici Doppler ai funcției diastolice, putând reprezenta o alternativă terapeutică la pacienții cu reacții adverse sau contraindicații la metoprolol.

Keywords: ivabradine, metoprolol, diastolic function. Doppler

Abstract: Purpose: The study evaluated the opportunity of replacing the therapy with metoprolol in the diabetic patients with left ventricular dysfunction with ivabradine, a specific inhibitor of the If current in the sinoatrial node, indicated in reducing the sinus rhythm, ischemic heart and left ventricular dysfunction. Methods: A therapeutic controlled study was performed on a sample of 90 diabetic patients with metoprolol therapy. The experimental group, n=50 subjects, replaced metoprolol with equivalent doses of ivabradine. The reference group, n=40 subjects, continued the therapy with metoprolol. Evaluation: Doppler ultrasound parameters were assessed at the beginning of the study and after 3 months of follow-up. Conclusions: Ivabradine proved to be at least similar to the effect of metoprolol on Doppler parameters of the diastolic function and may represent a therapeutic alternative in the patients with side effects or contraindication to metoprolol.

INTRODUCERE

Pornind de la proporțiile epidemice ale diabetului zaharat și de la faptul că 30-50% din diabetici au disfuncție diastolică cu fracție de ejecție păstrată a VS, patologie potențial letală, inițial asimptomatică, apare necesitatea combaterii impactului acesteia, prin acțiuni de profilaxie primară și secundară. Nu există un tratament specific pentru disfuncția diastolică, mecanismele fiziopatologice implicate nefiind perfect elucidate. Niciunul din medicamentele recomandate de ghidurile europene sau americane pentru tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată nu și-a dovedit clar, în studii mari, eficiența în ameliorarea calității vieții sau supraviețuirea acestor pacienți. Tehnica Doppler are capacitatea de a evalua adaptarea frecvenței cardiace la condițiile hemodinamice și derularea fiziologică a proto-, mezo- și telediastolei. Analizând parametrii ecografici Doppler standard se poate aprecia funcția diastolică în relație cu frecvența cardiacă și eventualele beneficii terapeutice ale terapiei de rărire a ritmului sinusal.

IPOTEZE DE STUDIU

Ivabradina este un inhibitor specific al curentului If la nivelul nodului sinoatrial, producând exclusiv reducerea frecvenței ritmului sinusal, cu indicație în tratamentul anginei pectorale stabile, la pacienți aflați în ritm sinusal, cu intoleranță sau contraindicație la beta-blocanți și în tratamentul insuficienței

cardiace cronice cu disfuncție sistolică clasa NYHA II-IV cu disfuncție sistolică, la pacienți în ritm sinusal, cu frecvență cardiacă peste 75/min, în asociere cu terapia standard. Eficiența globală de scădere a frecvenței sinusale este similară pentru ivabradină (15mg/zi) și metoprolol (50mg/zi), după cum a fost demonstrat anterior.

Există probabil un subgrup important de pacienți care fie au reacții adverse la metoprolol, fie acesta le maschează simptomatologia simpatică a hipoglicemiei și care ar beneficia de înlocuirea metoprololului cu ivabradina, cu atât mai mult dacă s-ar arăta că aceasta are efecte benefice cel puțin similare metoprololului pe disfuncția diastolică a VS cu fracție de ejecție păstrată.

SCOP

Studiul a evaluat oportunitatea înlocuirii tratamentului cu metoprolol, la pacienții diabetici cu disfuncție diastolică a ventriculului stâng, cu ivabradină, un inhibitor specific al curentului If la nivelul nodului sinoatrial, al cărui efect este exclusiv răirirea ritmului sinusal, cu indicație în cardiopatia ischemică și în disfuncția sistolică a ventriculului stâng, neevaluat până în prezent pentru disfuncția diastolică.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Cercetarea s-a realizat având la bază design-ul unui trial clinic randomizat.

Populația de referință a fost reprezentată de 90

¹Autor corespondent: Rodica Moga, Bd. C. Coposu 2-4, Sibiu, România, Tel: +407233 96526, E-mail: rodica.moga@yahoo.com

Articol intrat în redacție în 12.01.2012 și acceptat spre publicare în 23.03.2012

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2012;2(3):61-63

pacienți diabetici din ambulatorul Clinicii de diabet și boli de nutriție a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu aflați sub terapie cu metoprolol. Au fost cuprinși în studiu 90 pacienți, 36 femei și 54 bărbați, cu vârste cuprinse între 20 și 80 ani, cu diabet zaharat de tip II, având o frecvență cardiacă de repaus cuprinsă între 60 și 70/minut, fără semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă. Pacienții nu fost examinați cardiologic în trecut. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi prin selecție randomizată. *Lotul experimental* a constat din 50 subiecți la care s-a înlocuit metoprololul cu ivabradină, în doze echivalente. *Lotul martor* a constat din 40 subiecți la care s-a continuat terapia cu metoprolol ca terapie standard. Cele două loturi au avut structură omogenă din punct de vedere al vârstei medii ($p=0,687$), sex ratio ($p=0,665$), al bilanțului ecografic Doppler inițial și asocierilor morbide ($p=0,817$). Analiza asocierilor medicamentoase a arătat că cele două loturi au avut un tratament asociat similar, ceea ce a influențat în proporții similare evoluția disfuncției diastolice, permițând comparația.

Criteriile de includere în studiu au fost: prezența diabetului zaharat de tip II, fracție de ejeție peste 50%, disfuncție diastolică absentă, sau de tip "relaxare alterată", ritm sinusal, stare clinică stabilă și tratament neschimbat în ultima lună.

Criteriile de excludere din studiu au fost: renunțarea, din diverse motive la tratamentul început la momentul inițial al studiului, infarctul miocardic recent (sub 2 luni), patologie valvulară semnificativă hemodinamic, patologie pericardică, antecedente chirurgicale cardiace, de revascularizare coronariană, sau de terapie de resincronizare, pacemaker atrial sau ventricular, patologie cardiacă congenitală, accident vascular cerebral în ultima lună, miocardită activă, fereastră ecografică improprie, calcificare semnificativă de inel mitral, fibrilație atrială, flutter atrial, boală de nod sinusal, bloc atrioventricular, tulburări de ritm ventriculare severe, hipertensiune arterială severă (peste 180/110mmHg), necontrolată medicamentos, hipotensiune arterială (sub 85mmHg), asocierea tratamentului cu blocați de calciu non-dihidropiridinici, antiaritmice de clasa I și clasa III, sau de medicamente care inhibă puternic citocromul P450A4 (antibioticele din grupul macrolidelor, ciclosporina, medicamentele antiretrovirale, antifungice azolice sistemice, nefazodona), insuficiență hepatică sau renală severă, anemie cunoscută, lipsa contracepției la femeile fertile.

Parametrii urmăriți au fost aspectul clinic, aspectul electrocardiografic și ecografic Doppler standard și Tissue Doppler, în special parametrii funcției diastolice a VS.

Periodicitatea măsurătorilor. Pacienții au fost examinați în momentul înrolării în studiu și după de trei luni de tratament. În momentul înrolării în studiu, pacienții au fost examinați clinic, cu evaluarea clasei NYHA, identificarea medicației în curs, a frecvenței cardiace, verificarea analizelor de laborator efectuate în ambulator în ultima lună, cu trimitere de la diabetolog (glicemie, uree serică, creatinină serică, colesterolemie, trigliceridemie, hemoleucogramă, transaminaza glutamic-oxalacetică serică, transaminaza glutamic-piruvică serică), măsurarea tensiunii arteriale, li s-a efectuat o electrocardiogramă în 12 derivații și o examinare ecografică, M, 2D, Doppler standard. Protocolul de achiziție a fost identic pentru toți pacienții. S-a utilizat un ecograf Doppler Acuson Sequoia C256, cu transductor phased array 3V2c. Aceleași examinări, cu excepția testelor biochimice, au fost repetate după 3 luni de tratament. Toți pacienții au avut la prima examinare fracție de ejeție a ventriculului stâng peste 50% și s-au încadrat în tipul de relaxare normală a VS sau în tipul de relaxare alterată, niciunul dintre ei neprezentând alte tipuri cu prognostic mai sever de disfuncție diastolică. Ameliorarea a funcției

diastolice a ventriculului stâng a fost apreciată prin creșterea raportului V_{maxE}/V_{maxA} , creșterea raportului V_{maxE}/V_{maxEa} , apropierea de valorile normale a IVRT, MDT și prelungirea Adur. Pacienții au fost examinați săptămânal de către medicii de familie și au comunicat telefonic frecvențe cardiace sub 50 sau peste 65 bătăi/minut, simptome adverse legate de bradicardie, valori extreme ale tensiunii arteriale (peste 180/110 mmHg, respectiv tensiunea sistolică sub 85mmHg), angină pectorală, dispnee, palpitații, tulburări oculare.

Tratament administrat. Subiecții din *lotul experimental* au fost tratați cu ivabradină, administrată în doză echivalentă, pentru a obține o reducere similară a frecvenței cardiace, respectiv 25mg/zi metoprolol înlocuit cu 10mg/zi ivabradină, împărțite în două prize, 50mg/zi metoprolol, înlocuit cu 15 mg/zi ivabradină, în două prize. Tuturor pacienților le-a fost cerut cosimțământul informat pentru participarea la studiu. Raportarea unei frecvențe cardiace necorespunzătoare a dus la ajustarea dozei de ivabradină de la 2x5mg/zi la 2x7,5 respectiv la 2x2,5mg/zi, pentru a obține frecvența cardiacă-țintă. Dacă ajustarea dozei nu permitea aceasta, pacientul era exclus. Raportarea unui grad semnificativ al simptomelor menționate determina de asemenea, excluderea din studiu. Subiecții din *lotul martor* au continuat tratamentul cu metoprolol, în doza care să asigure o frecvență cardiacă între 50 și 65/minut, respectiv 25mg/zi metoprolol, împărțit în două prize, 50mg/zi metoprolol, în două prize).

Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul pachetului statistic SPSS v. 10. Pentru compararea variabilelor calitative s-a folosit tabelul de asociere Crosstabs, iar pentru variabilele cantitative Independent T Test.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

A. Analiza parametrilor ecografici inițiali

În lotul experimental, la examinarea inițială, viteza maximă a unde diastolice precoce a fluxului transmitralE (V_{maxE}) a avut o valoare medie de 0,82 m/s, cu o deviație standard de 0,7m/s. Acest parametru a fost normal, depășind 1m/s doar la 9 pacienți (18%), restul de 41 pacienți (82%) prezentând valori subnormale. În lotul martor, V_{maxE} a avut o valoare medie de 0,80m/s, cu o deviație standard de 0,18 și a depășit 1m/s la 4 pacienți (10%), restul de pacienți având valori subnormale. Cele două loturi au avut diferențe nesemnificative statistic ($p=0,581$), din punct de vedere al acestui parametru al funcției diastolice, în momentul inițial.

La examinarea inițială, în lotul experimental, raportul dintre V_{maxE} și viteza maximă a unde diastolice tardive a fluxului transmitralA (V_{maxE}/V_{maxA}) a fost subunitar la 25 pacienți (50%) și supraunitar sau unitar la 25 pacienți (50%), iar în lotul martor a fost subunitar la 24 pacienți (60%) și supraunitar la 16 pacienți (40%). Loturile au cuprins proporții care nu au diferit semnificativ statistic ($p=0,343$) de pacienți cu acest raport patologic, având semnificație de relaxare alterată, (în condițiile unui V_{maxE} sub 1m/s), respectiv normal, rezultat așteptat, luând în considerare repartiția omogenă a celorlalte variabile calitative și cantitative, analizate până acum. În lotul experimental, la momentul inițial, viteza unde E la debutul unde A (VE_{laA}) a avut o valoare medie de 0,31m/s, cu o deviație standard de 0,11m/s, iar la lotul martor de 0,30m/s, cu o deviație standard de 0,11m/s, neexistând diferențe semnificative statistic între cele două loturi ($p=0,703$). În lotul experimental, valorile VE_{laA} au fost sub 0,20m/s, deci normale doar la 7 pacienți (14%), iar la restul de 43 pacienți (86%) au fost crescute, indicând o relaxare ventriculară întârziată și trecerea de la umplerea ventriculară predominant protodiastolică la cea telediastolică, în timp ce în lotul martor au fost normale la 8 pacienți (18%) și crescute la 32 pacienți (80%). Timpul de

ASPECTE CLINICE

relaxare izovolumetrică (IVRT) a avut inițial, în lotul experimental o valoare medie de 143,74ms, cu o deviație standard de 35,63ms, iar în lotul martor o valoare medie de 144,55ms, cu o deviație standard de 35,19ms, loturile nediferind semnificativ statistic ($p=0,914$). În lotul experimental, IVRT a fost între 60 și 100ms, deci normal, doar la 6 pacienți (12%) și peste 100ms, semnificând relaxare întârziată, la 44 pacienți (88%). Din lotul martor, 3 pacienți (7,5%) au avut IVRT normal și restul de 37 pacienți (92,5%) au avut IVRT prelungit, deci relaxare ventriculară întârziată. Timpul de decelerare mitrală (MDT), a avut la lotul martor o valoare medie inițială de 251,58ms, cu o deviație standard de 100,69ms, iar la lotul martor o valoare medie de 253,60ms, cu o deviație standard de 100,78ms, loturile fiind similare ($p=0,925$). În lotul martor, MDT a avut valoare normală (între 140 și 200ms) la 16 pacienți (32%) și a fost prelungit peste 200ms, semnificând relaxare alterată, la 34 pacienți (68%). În lotul martor, MDT a fost normal la 12 pacienți (30%) și prelungit la 28 pacienți (70%). Durata undei A (Adur) a avut în lotul experimental, o valoare medie inițială de 143,68ms, cu o deviație standard de 47,22ms, iar în lotul martor o valoare medie inițială de 141,03, cu o deviație standard de 47,02ms, neexistând diferențe semnificative între loturi. Adur a avut în lotul experimental valori patologice, sub 120ms, la 19 pacienți (38%) și valori normale la restul de 31 pacienți (62%). În lotul martor, Adur a fost scurtat inițial la 14 pacienți (35%) și normal la restul de 26 (65%). Acest parametru a indicat disfuncție diastolică în cele două loturi mai rar decât alți parametri. Nu s-au observat fuziuni parțiale ale undelor E și A, nici tulburări de ritm cardiac, bloc atrioventricular de gradul II sau III, sau PR scurt, care să facă dificil de interpretat Adur.

B. Analiza parametrilor ecografici 3 luni

V_{maxE} a avut o valoare medie finală de 0,94m/s, cu o deviație standard de 0,21m/s pentru lotul experimental și de 1,03m/s, cu o deviație standard de 1,46m/s pentru lotul martor. Nu se înregistrează o diferență semnificativă între cele două loturi, după tratament cu ivabradină, respectiv cu metoprolol ($p=0,672$) neluat în calcul. V_{maxA} a avut valoarea medie finală la lotul experimental de 0,84m/s, cu o deviație standard de 0,19m/s și la lotul martor de 1,08m/s, cu o deviație standard de 1,28m/s, fără diferențe semnificative între loturi, după tratament cu ivabradină, respectiv cu metoprolol. V_{maxE}/V_{maxA} a avut valoare finală supraunitară la 25 pacienți (50%) din lotul experimental și la 24 pacienți (60%), aceeași situație ca în momentul inițial și fără vreo diferență semnificativă statistic între loturi ($p=0,343$). $VELaA$ a avut o valoare medie finală de 0,29m/s, cu o deviație standard de 0,14m/s la lotul experimental și de 0,29m/s, cu o deviație standard de 0,09m/s la lotul martor. Nu au existat diferențe semnificative între loturi ($p=0,934$), în urma tratamentului cu ivabradină, respectiv cu metoprolol. IVRT a avut o valoare medie finală de 142,12ms, cu o deviație standard de 41,29ms la lotul experimental și de 149,32ms, cu o deviație standard de 37,03ms la lotul martor. Cele două loturi nu au diferit semnificativ, din punct de vedere al valorilor medii ($p=0,597$), după tratament cu ivabradină, respectiv cu metoprolol și nici valorile lor medii nu s-au ameliorat în timp, dar în lotul tratat cu ivabradină se remarcă un procent de 20% (10 pacienți) la care valorile IVRT au fost între 60 și 100ms, deci normal, în creștere semnificativă față de momentul inițial, în timp ce în lotul tratat cu metoprolol s-a înregistrat un procent de 5% (2 pacienți) cu valori normale, în scădere față de momentul inițial. Acest rezultat ar putea explica parțial evoluția Adur.

MDT a avut o valoare medie finală de 262,68ms în lotul experimental, cu o deviație standard de 92,83ms și în lotul martor de 251,65ms, cu o deviație standard de 103,91ms, nediferind semnificativ statistic în momentul final, ca valori

medii. Procentul de pacienți cu valori normale ale MDT a fost constant, față de înregistrarea inițială: 32% (16 pacienți) în lotul experimental și 30% (12 pacienți) în lotul martor, neobservându-se vreo deosebire între pacienții tratați cu ivabradină, respectiv cu metoprolol.

Adur a avut o valoare medie finală de 177,78ms, cu o deviație standard de 54,96ms pentru lotul experimental și de 146,53ms, cu o deviație standard de 44,94ms pentru lotul martor, $p=0,04$, deci se poate trage concluzia că ivabradina prelungeste semnificativ statistic acest parametru, față de metoprolol, după 3 luni de tratament, în momentul inițial neexistând diferențe între loturi din acest punct de vedere. Procentul de pacienți cu valori normale ale Adur a crescut în lotul experimental de la 62% (31 pacienți) în momentul inițial, la 74% (37 pacienți) în momentul final, sub tratament cu ivabradină.

CONCLUZII

- Singurul parametru ecografic al funcției diastolice a ventriculului stâng care a fost influențat semnificativ statistic este durata undei diastolice tardive A, care a fost prelungită, demonstrând un efect benefic suplimentar asupra funcției diastolice a ventriculului stâng al ivabradinei, față de metoprolol.
- Deși media IVRT în cele două loturi nu a diferit semnificativ statistic și anume cei care au prezentat prelungiri mai puțin drastice ale IVRT au beneficiat de tratamentul cu ivabradină, în timp ce cei cu prelungiri extreme ale IVRT, care probabil aveau modificări structurale miocardice mai severe, nu au beneficiat.
- În urma sintezei sistematice a literaturii rezultă că variația duratei undei A a fluxului transmital sub tratament poate aprecia ameliorarea funcției diastolice.
- Analiza evoluției parametrilor principali Doppler standard permite concluzia că ivabradina are efecte cel puțin echivalente cu metoprololul asupra funcției diastolice a ventriculului stâng la diabetici, un parametru (Adur) fiind chiar ameliorat suplimentar.

BIBLIOGRAFIE

1. Eckman I, Chassany O, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure, *European Heart Journal*. 2011;32:2395-2404.
2. Fruhwald F, Pieske B. Left ventricular remodelling in systolic heart failure using ivabradine, *European Journal of Heart Failure*. 2011;32:2481-2482.
3. Heidenreich PA, Sahay A, et al. Divergent trends in survival and readmission following a hospitalization for heart failure, *Journal of American Coll. Cardiol*. 2010;56:362-368.
4. Oghlakan GO, Sipahi I, Fanq JC. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction, *Mayo Clinic Proceedings*;86:531-539.
5. Redfield MM, Jacobsen SJ, et al. Burden of systolic and diastolic dysfunction, *JAMA*. 2003;289:194-202.
6. Tardif JC, Meara E, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. *European Heart Journal*. 2011;32:2507-2515.
7. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, *Circulation*. 2002;105:1387-1393.