

# EFECTUL IVABRADINEI FAȚĂ DE METOPROLOL ASUPRA PRINCIPALILOR PARAMETRI TISSUE DOPPLER LA DIABETICII CU DISFUNȚIE DIASTOLICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ

RODICA MOGA<sup>1</sup>, I. MANIȚIU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doctorand Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, <sup>2</sup>Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

**Cuvinte cheie:** *Rezumat:* Obiective: Verificarea efectelor ivabradinei, față de metoprolol, asupra principalilor parametri ai funcției diastolice a ventriculului stâng, cu fracție de ejeție păstrată, pe un lot de pacienți diabetici, pentru a aprecia oportunitatea înlocuirii metoprololului cu ivabradină, la pacienții cu reacții adverse sau contraindicații la metoprolol. Metodologie: S-au studiat parametrii principali Tissue Doppler ai funcției diastolice a ventriculului stâng pe un lot de 90 pacienți diabetici cu fracție de ejeție păstrată, aflați sub tratament cu metoprolol, din care, la 50 acesta a fost înlocuit cu ivabradină. Concluzii: Ivabradina are efecte similare cu metoprololul asupra parametrilor principali Tissue Doppler ai funcției diastolice a ventriculului stâng, la diabetici.

**Keywords:** *Abstract:* Objectives: To check the effects of ivabradine, compared to metoprolol on the main parameters of left ventricular diastolic function with preserved ejection fraction, on a group of diabetic patients in order to determine the opportunity of replacing metoprolol by ivabradine in the patients with side effects or contraindications to metoprolol. Methodology: We have studied the main Tissue Doppler parameters of the left ventricular diastolic function on a group of 90 diabetic patients with preserved ejection fraction, under metoprolol treatment, of which, in 50 patients, it was replaced by ivabradine. Conclusions: Ivabradine has similar effects to metoprolol on the Doppler Tissue main parameters of the left ventricular diastolic function in diabetics.

## INTRODUCERE

Disfuncția diastolică cu fracție de ejeție a VS păstrată apare la diabetici datorită cardiomiopatiei specifice, dar și prin asocierea, mai frecventă la diabetici decât la nediabetici, a hipertensiunii arteriale, cardiopatiei coronariene și a neuropatiei diabetice cardiovasculare. Niciunul din medicamentele recomandate de ghidurile europene sau americane pentru tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată nu și-a dovedit clar, în studii mari, eficiența în ameliorarea calității vieții sau supraviețuirea acestor pacienți. Analizând parametrii ecografici Doppler standard și Tissue Doppler se poate aprecia funcția diastolică în relație cu frecvența cardiacă și eventualele beneficii terapeutice ale terapiei de rărire a ritmului sinusal.

## OBIECTIVE

Ne-am propus să evaluăm beneficiile ivabradinei față de metoprolol asupra disfuncției diastolice a VS cu fracție de ejeție păstrată, la diabetici. 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.

## MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Design. Am efectuat un studiu caz-control pe două loturi de pacienți diabetici, cu fracție de ejeție VS păstrată,

provenind din ambulatorul Clinicii de Diabet și Boli de Nutriție a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, neexaminați cardiologic în trecut, aflați inițial în tratament cu metoprolol, din care, la un subgrup a fost înlocuit metoprololul cu ivabradină, în doze echivalente, ca efect de scădere a frecvenței sinusale, creându-se două loturi, lotul studiat tratat cu ivabradină, față de lotul-martor, care a continuat metoprololul. Cele două loturi au avut structură similară ca vârstă, sex, aspect ecografic Doppler inițial, asocieri morbide și medicamentoase. Aceste două loturi au fost examinate Tissue Doppler, urmărindu-se în special parametrii funcției diastolice a VS, în momentul inițial, al schimbării tratamentului unuia dintre loturi și după 3 luni de tratament, în care nu s-au mai produs modificări.

Pacienți. 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 180/110 mmHg), necontrolată medicamentos, hipotensiune arterială (sub 85

<sup>1</sup>Autor corespondent: Rodica Moga, Bd. C. Coposu 2-4, Sibiu, România, Tel: +40723 396526, 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 Decembrie 2012;2(4):37-38

mmHg), asocierea tratamentului cu blocați de calciu non-dihidropiridinici, antiaritmice de clasa I și clasa III, sau de medicamente care inhibă puternic citocromul P4503A4 (antibioticele din grupul macrolidelor, ciclosporina, medicamentele antiretrovirale, antifungice azolice sistemice, nefazodona), insuficiență hepatică sau renală severă, anemie cunoscută, lipsa contracepției la femeile fertile.

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. Ca patologie asociată, prezentau hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică (diagnosticată clinic: simptome, modificări electrocardiografice), nefropatie diabetică, insuficiență renală cronică cel mult stadiul II, arteriopatie obliterantă a membrilor inferioare, polineuropatie diabetică, bronhopneumopatie cronică obstructivă. Medicația administrată pentru această patologie a fost în conformitate cu ghidurile internaționale, toți aflați sub tratament cu metoprolol, care ulterior, la 50 dintre aceștia a fost înlocuit cu ivabradină, urmărindu-se obținerea unei frecvențe cardiace de repaus între 50 și 65 bătăi pe minut.

### *Aprecierea evoluției parametrilor ecografici*

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 ne reprezentând alte tipuri cu prognostic mai sever de disfuncție diastolică. Ameliorarea 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.

### *Tratament administrat*

În lotul tratat cu ivabradină, aceasta a fost administrată în doză echivalentă, pentru a obține o reducere similară a frecvenței cardiace, (25 mg/zi metoprolol înlocuit cu 10 mg/zi ivabradină, împărțite în două prize, 50 mg/zi metoprolol, înlocuit cu 15 mg/zi ivabradină, în două prize). Pacienții au fost examinați săptămânal de către medicii de familie, urmărindu-se menținerea frecvenței cardiace între 50-65 bătăi/minut și reacții adverse sau apariția de criterii de excludere pe parcurs.

### *Analiza Statistică*

Pentru prelucrarea statistică s-a folosit programul SPSS v.10. Pentru compararea variabilelor calitative, s-a utilizat tabelul de asociere Crosstabs, iar pentru variabilele cantitative, testarea egalității mediilor a două eșantioane (Independent T Test). Repartiția pe grupe de vârstă a celor două loturi a fost omogenă, permițând comparația (Crosstabs likelihood ratio  $p=0,687$ ). Repartiția pe sexe a celor două loturi a fost de asemenea omogenă, permițând comparația (Crosstabs likelihood ratio  $p=0,665$ ). Analiza prevalenței hipertensiunii arteriale, a anginei pectorale și modificărilor electrocardiografice specifice pentru cardiopatia ischemică și a asocierii dislipidemiei a arătat că aceasta a avut o repartiție omogenă în cele două loturi. Analiza asocierilor medicamentoase la tratamentul cu ivabradină sau metoprolol a arătat că, cele două loturi au avut un tratament asociat similar, ceea ce a influențat în proporții similare evoluția disfuncției diastolice, permițând comparația.

## REZULTATE

### *Analiza parametrilor ecografici inițiali*

Parametrii ecocardiografici Tissue Doppler au fost similari la cele două loturi în momentul examinării inițiale, permițând compararea evoluției lor ulterioare.  $V_{maxEa}$  a avut o valoare medie inițială de 0,08 m/s, cu o deviație standard de 0,04 m/s pentru lotul experimental, iar pentru lotul martor 0,07 m/s, cu o deviație standard de 0,04 m/s.

Loturile nu diferă semnificativ statistic ( $p=0,423$ ). Procentul inițial de pacienți cu valori absolute  $V_{maxEa}$  sub 0,08 m/s în lotul experimental a fost de 88% (44 pacienți), detectând relaxarea alterată cu o sensibilitate mai mare decât unda E a fluxului transmitral. În lotul martor, procentul de pacienți cu  $V_{maxEa}$  sub 0,08 m/s a fost de 95% (38 pacienți).

Raportul  $V_{maxEa}/V_{maxAa}$  a fost subunitar inițial în lotul experimental la 29 pacienți (58%), diagnosticând cu o sensibilitate mai mare disfuncția diastolică decât analiza raportului  $V_{maxE}/V_{maxA}$  al fluxului transmitral. La lotul martor  $V_{maxEa}/V_{maxAa}$  a fost subunitar la 28 pacienți (70%), crescând semnificativ procentul celor cu disfuncție diastolică diagnosticată prin această metodă.

Raportul  $V_{maxE}/V_{maxEa}$  a avut valoarea medie inițială de 10,24 cu o abatere standard de 1,72 pentru lotul experimental, iar pentru lotul martor acest raport a avut o valoare medie inițială de 11,42 cu o abatere standard de 0,04. Nu au existat diferențe semnificative statistic între loturi ( $p=0,699$ ).

### *Analiza parametrilor ecografici înregistrați după 3 luni*

$V_{maxEa}$  a avut valoarea medie finală de 0,09 m/s, cu o deviație standard de 0,05 m/s, pentru lotul experimental, iar pentru lotul martor de 0,08 m/s, cu o deviație standard de 0,05 m/s, loturile fiind similare din punct de vedere al mediilor, după tratament cu ivabradină, respectiv cu metoprolol ( $p=0,470$ ).  $V_{maxEa}/V_{maxAa}$  a avut valoare subunitară la 29 pacienți (58%) în lotul experimental și la 28 pacienți (70%) în lotul martor, ca și în momentul inițial, fără a fi influențat de tratamentul cu ivabradină, sau de continuarea tratamentului cu metoprolol.  $V_{maxE}/V_{maxEa}$  final a avut valoarea medie finală de 10,44 cu o deviație standard de 1,72 pentru lotul experimental și de 12,87 cu o deviație standard de 1,13. Nu au existat diferențe semnificative între loturi în privința mediilor finale ( $p=0,473$ ) și nici o variație în timp semnificativă a acestora.

## CONCLUZII

Analiza evoluției parametrilor principali Tissue Doppler permite concluzia că ivabradina are efecte echivalente cu metoprololul asupra funcției diastolice a ventriculului stâng la diabetici.

## BIBLIOGRAFIE

1. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, *Circulation*. 2002;105:1387-1393.
2. Oghlakan GO, Sipahi I, Fanq JC. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction, *Mayo Clinic Proceedings*. 86:531-539.
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, et al. Burden of systolic and diastolic dysfunction, *JAMA*. 2003;289:194-202.
4. Fruhwald F, Pieske B. Left ventricular remodelling in systolic heart failure using ivabradine, *European Journal of Heart Failure*. 2011;32:2481-2482.
5. 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.
6. 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.
7. 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.