

EFFECTUL ASOCIERII INHIBITORILOR DE ENZIMĂ DE CONVERSIE ȘI A SARTANILOR LA IVABRADINĂ VERSUS METOPROLOL ASUPRA PRINCIPALILOR PARAMETRI DOPPLER AI FLUXULUI TRANSMITRAL, LA DIABETICI CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ

RODICA MOGA¹, IOAN MANIȚIU²

¹Doctorand Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, ²Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: Rezumat: Am studiat, în cadrul unui studiu mai amplu al efectului ivabradinei față de metoprolol asupra inhibitorilor ai enzimei de conversie, sartani, ivabradină, metoprolol, flux Doppler transmitral normală, evoluția acestor parametri în funcție de asocierea sau non-asocierea inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei și a sartinilor, considerate împreună, ca medicație inhibitoare a aceleiași sistem. Rezultatele au indicat un efect benefic independent al asocierii acestor droguri la ivabradină (în unele cazuri acestea chiar îi amplifică efectele favorabile), respectiv la metoprolol.

Keywords: angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, sartans, ivabradine, metoprolol, mitral Doppler flow **Abstract:** Within a larger study of the effect of ivabradine versus metoprolol on the main Doppler parameters of the mitral inflow in diabetic patients with normal ejection fraction, we studied the outcome of these parameters in relation with the association or non-association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and sartans, taken together as inhibiting medication of the same system. The results showed an independent beneficial effect of the association of these drugs to ivabradine (in some cases they even enhance its favourable action), respectively to metoprolol.

INTRODUCERE

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și sartinii sunt implicați în procese fiziopatologice asociate insuficienței cardiace, cum sunt hipertensiunea arterială, hipertrofia VS, fibroza miocardică și disfuncția endotelială. Utilizarea lor s-a dovedit benefică pentru pacienții cu disfuncție sistolică a VS. Această medicație contribuie la reducerea hipertrofiei VS la pacienții cu hipertensiune arterială, motiv pentru care se consideră pe scară largă că ar fi benefică și în tratamentul disfuncției diastolice cu fracție de ejeție păstrată. Efectul asocierii lor la tratamentul cu metoprolol sau ivabradină asupra parametrilor principali ai fluxului Doppler transmitral nu a fost studiat până în momentul începerii acestui studiu.

IPOTEZA DE LUCRU

S-a pornit de la ipoteza că asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau a sartinilor ar putea crește beneficiile utilizării ivabradinei, respectiv a metoprololului în tratamentul disfuncției diastolice cu fracție de ejeție păstrată, la pacienții diabetici, cu reflectare în ameliorarea parametrilor fluxului Doppler transmitral.

SCOP

Ne-am propus să evaluăm utilitatea asocierii inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei și a sartinilor la ivabradină, respectiv la metoprolol, în tratamentul disfuncției diastolice cu fracție de ejeție păstrată, la pacienții diabetici.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Am efectuat un studiu experimental, pe pacienți diabetici cu disfuncție diastolică a ventriculului stâng cu fracție

de ejeție păstrată, provenind din ambulatoriul 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, timp de trei luni.

Au rezultat două loturi: unul experimental, tratat cu ivabradină și un lot martor, care a continuat metoprololul. Cele două loturi au avut structură asemănătoare ca vârstă, sex, aspect ecografic Doppler inițial, asocieri morbide și medicamentoase. Acestor două loturi le-au fost determinați principalii parametri ai fluxului Doppler transmitral în momentul inițial și după trei luni și s-au evaluat efectele asocierii inhibitorilor de enzimă de conversie și sartinilor la fiecare în parte.

Medicația administrată a fost în conformitate cu ghidurile internaționale. Pacienții celor două loturi, care, din diverse motive au renunțat la tratamentul indicat, au fost excluși din studiu.

Pentru prelucrarea statistică s-a folosit programul SPSS v.10. Pentru compararea variabilelor cantitative s-a utilizat testarea egalității mediilor a două eșantioane (Independent T Test), iar pentru compararea variabilelor calitative s-a folosit tabelul de asociere Crosstabs.

Tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei, respectiv cu blocați ai receptorilor de angiotensină a fost omogen repartizat la pacienții celor două loturi, permițând comparația lor.

Din lotul experimental au primit medicamente din aceste clase 33 pacienți (66%), iar din lotul martor 24 pacienți (60%). Efectul lor antihipertensiv, de reducere a hipertrofiei cardiovasculare și a disfuncției endoteliale, a acționat deci

¹Autor corespondent: Rodica Moga, Bd. C. Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: rodica.moga@yahoo.com, Tel: +40723 396526
Articol intrat în redacție în 23.10.2012 și acceptat spre publicare în 03.12.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):59-60

similar asupra pacienților din cele două loturi (Likelihood ratio, $p=0,558$).

REZULTATE

În grupurile cu asociere de IEC sau sartani la ivabradină și la metoprolol, se remarcă o scădere nesemnificativă statistic a vitezei unde E la debutul unde A după 3 luni, în timp ce la grupurile fără asociere de IEC sau sartani acest parametru nu este influențat. În momentele inițiale și finale nu au existat diferențe semnificative statistice între grupuri.

Pentru grupurile tratate cu inhibitori de enzimă de conversie sau sartani din cele două loturi, se remarcă o prelungire a timpului de relaxare izovolumetrică nesemnificativă statistic după 3 luni de tratament ($p=0,243$, respectiv $p=0,436$), diferențele dintre loturi rămânând tot nesemnificative statistice, atât pentru grupul care a primit IEC sau sartani ($p=0,985$, respectiv $p=0,371$), cât și pentru grupul care nu a primit IEC sau sartani ($p=0,919$, respectiv $p=0,983$).

Pentru grupul cu asociere de IEC sau sartani din lotul experimental, tratat cu ivabradină, timpul de decelerare mitrală s-a prelungit nesemnificativ statistic ca valoare medie ($p=0,635$), iar pentru grupul cu asociere de IEC sau sartani din lotul martor, tratat cu metoprolol, timpul de decelerare mitrală s-a scurtat nesemnificativ statistic ($p=0,276$). În timp, cele două loturi nu au diferit semnificativ statistic nici în momentul inițial ($p=0,997$ respectiv $p=0,947$), nici în momentul final ($p=0,747$ respectiv $p=0,626$).

În grupul la care s-au asociat IEC sau sartani la ivabradină, durata unde A s-a prelungit semnificativ statistic după 3 luni ($p=0,005$), în timp ce în grupul la care s-au asociat inhibitori de enzimă de conversie sau sartani la metoprolol, durata unde A a crescut nesemnificativ statistic ($p=0,578$). În momentul inițial, cele două grupuri nu au diferit semnificativ ($p=0,630$ respectiv $p=0,781$), dar în momentul final a existat o diferență semnificativă între grupuri la asocierea de IEC sau sartani ($p=0,004$) și nesemnificativă la neasocierea acestora ($p=0,445$). Concluzia, cu o certitudine de 95%, este că asocierea de inhibitori de enzimă de conversie sau sartani la tratamentul cu ivabradină este benefică pentru funcția diastolică a ventriculului stâng cu fracție de ejecție păstrată la diabetici.

Nici în grupurile tratate cu asociere de inhibitori de enzimă de conversie sau sartani la ivabradină, respectiv metoprolol nu s-au înregistrat creșteri semnificative statistice ale vitezei maxime a unde E. Nu au existat diferențe semnificative între grupuri nici în momentul inițial, nici în cel final din punct de vedere al vitezei maxime a unde E.

Asocierea de inhibitori de enzimă de conversie sau sartani la ivabradină, respectiv metoprolol nu a influențat semnificativ statistic viteza maximă a unde A. Neasocierea de inhibitori de enzimă de conversie sau sartani la ivabradină produce un efect favorabil, de reducere a vitezei maxime a unde A la pacienții cu relaxare alterată, fără semnificație statistică însă, în timp ce neasocierea de IEC sau sartani la metoprolol nu influențează viteza maximă a unde A. În momentele inițiale și finale grupurile nu au diferit semnificativ din punct de vedere al vitezei maxime a unde A.

Rezultă un efect benefic asupra parametrilor Doppler ai funcției diastolice a ventriculului stâng al asocierii inhibitorilor de enzimă de conversie și sartanilor la tratamentul cu metoprolol, respectiv ivabradină, la pacienții diabetici cu fracție de ejecție păstrată, confirmând date anterioare. În special s-a remarcat efectul acestor medicamente de favorizare a acțiunii ivabradinei de prelungire a duratei unde A a fluxului transmitral, unicul parametru asupra căruia ivabradina a avut efect superior metoprololului în acest studiu.

CONCLUZIE

Asocierea tratamentului cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor de angiotensină la tratamentul cu ivabradină, respectiv metoprolol, la pacienții diabetici cu fracție de ejecție păstrată, este favorabilă și independentă, asupra majorității parametrilor Doppler ai fluxului transmitral.

BIBLIOGRAFIE

1. Daneshvar D, Wei J, Tolstrup K, Thomson LE, Shufelt C, Merz CN. Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques. *Am Heart J.* 2010 Sep;160(3):394-404.
2. Anselmino M, Ohrvik J, Rydén L. Euro Heart Survey Investigators. Anselmino M, Ohrvik J, Rydén L. Euro Heart Survey Investigators. *Eur Heart J.* 2010 Dec;31(24):3040-5. Epub 2010 Oct 8.
3. Edelmann F, Wachter R, Düngen HD, Störk S, Richter A, Stahrenberg R, Neumann T, Lüers C, Angermann CE, Mehrhof F, Gelbrich G, Pieske B. German Competence Network Heart Failure. Heart failure therapy in diabetic patients-comparison with the recent ESC/EASD guideline. *Cardiovasc Diabetol.* 2011 Feb 8;10(1):15.
4. Shuai XX, Chen YY, Lu YX, Su GH, Wang YH, Zhao HL, Han J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: which parameters and diagnostic strategies are more valuable? *Eur J Heart Fail.* 2011 Jul;13(7):737-45. Epub 2011 May 20.
5. Maurizio Galderisi, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography. How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(5):339-353. doi: 10.1093/ejehocardiography/er051.
6. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Jan;11(1):51-6. Epub 2009 Nov 12.
7. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, et al. I-Preserve Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation.* 2010;121(12):1393-1405. [PubMed].