

EFICACITATEA VALSARTANULUI ÎN CONTROLUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin Martîniuc – dr. în med., conf. cercet.,
Serghei Pisarenco – dr. hab. în med., conf. univ.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
kim612003@mail.ru

Rezumat

Obiectiv: Studiarea eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Nortivan asupra parametrilor funcționale a respirației pulmonare, presiunii sistolice și medii în artera pulmonară și funcției endoteliale vasculare la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice. **Material și metode:** Au fost examinați 25 pacienți - bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta medie 50,5±4,34 ani și durata maladiei de bază 15,2±7,5 ani - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu Valsartan, doză medie 54,5 ± 15,4 mg), utilizând spirometrie, ECG standard, bodipletismografie, EcoCG cu Doppler. **Resultate:** Analiza eficacității utilizării Nortivanului n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv. Creșterea semnificativă a permeabilității bronșiale, ameliorarea funcției endoteliale, capacității de difuzie pulmonare pentru CO, paralel cu reducerea considerabilă presiunii sistolice și medii în artera pulmonară - au fost relevate după tratamentul efectuat. **Concluzii:** Valsartan este bine tolerat și înalt efectiv în controlul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatii obstructive cronice, blocator receptorilor ATII Valsartan, hipertensiune pulmonară

Summary. Efficacy of Valsartan in pulmonary hypertension control in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Background: The purpose of this study was evaluation of efficacy of angiotensin-II receptor blocker Valsartan in pulmonary hypertension control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Material and methods:** There were investigated 25 patients (mean age 50,5±4,34 ani years) with moderate to severe forms of obstructive lung disease - initial and after 5 weeks of treatment with Valsartan, mean dose 54,5±15,4 mg once-daily, using standard ECG, EcoCG with Doppler, spirometry and bodyplethysmography. **Results:** There were not detected any negative changes on bronchial permeability after treatment. Considerable significant improvement of endothelial function, pulmonary diffusion capacity, in parallel with considerable decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure and total bronchial resistance - were observed after treatment. **Conclusions:** Thus, Valsartan is well-tolerated and high effective in pulmonary hypertension control in patients with moderate to severe forms of obstructive lung disease.

Key words: obstructive lung disease, angiotensin-II receptor blocker Valsartan, pulmonary hypertension

Резюме. Эффективность Валсартана в контроле легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких

Цель: Изучение безопасности применения и влияния блокатора рецепторов AT II Валсартана на давление в легочной артерии, функцию эндотелия, параметры внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной

болезнью лёгких. **Материалы и методы:** Обследовано 25 пациентов - мужчин с ХОБЛ умеренной и тяжёлой степенью тяжести (согласно критериям GOLD), среднего возраста $50,5 \pm 4,34$ лет и давностью заболевания $15,2 \pm 7,5$ лет, с использованием спирометрии, бодиплетизмографии, ЭхоКГ с Допплер - исходно и после 5 недель лечения Валсартаном в средней суточной дозе $54,5 \pm 15,4$ мг/сут. **Resultate:** Анализ полученных результатов не выявил ухудшения течения ХОБЛ и бронхо обструктивного синдрома. Отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости, диффузионной способности лёгких, показателей эндотелиальной функции наряду с существенной динамикой уровня систолического и среднего давления а легочной артерии. **Выводы:** Блокатор рецепторов AT II Валсартан наряду с существенным улучшением функциональных показателей лёгких, достоверно уменьшает уровень систолического и среднего давления а легочной артерии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Ключевые слова: хронической обструктивной болезнью лёгких, блокатор рецепторов AT II Валсартан, легочная гипертензия

Introducere

Răspândirea reală a hipertensiunii pulmonare (HP) la bolnavii cu BPOC nu este stabilită, așa cum cercetările concrete cu utilizarea unor metode standarde pentru aprecierea presiunii în artera pulmonară (AP), de exemplu, ca cateterizarea venelor centrale, în studii mari practic nu s-a efectuat. Hipertensiunea pulmonară este una dintre factorii cei mai importanți pentru stabilirea diagnosticului la pacienții cu BPOC. În majoritatea studiilor efectuate, s-a arătat care este însemnătatea diagnosticului anumitor factori, cum ar fi disfuncția ventriculului drept (VD), presiunea medie (PMAP) în AP și rezistența vasculară pulmonară.

Tratamentul medicamentos în HP secundară trebuie să fie îndreptat mai întâi de toate spre boala de bază: de exemplu, în BPOC este necesar de a utiliza pe deplin toate mijloacele posibile de îmbunătățire a permeabilității bronșice, optimizarea indicilor metabolismului gazos și optimizarea controlului inflamației căilor respiratorii la bolnavi. Astăzi în calitate de preparate destul de promițătoare pentru tratamentul formelor secundare a HP, sunt considerate antagoniștii receptorilor angiotensinei II (AT II). N. Morrell a efectuat un studiu-pilot, placebo-controlat a eficacității Losartanului, care a fost indicat la 40 de pacienți cu BPCO cu HP în doza de 50 mg [10].

În decursul unui an de observație a grupei placebo a fost remarcată tendința de creștere a presiunii în artera pulmonară (gradientul tricuspidian (TCG) a crescut de la 43,4 până la 48,4 mmHg). În același timp presiunea în AP la pacienții, care au primit Losartan, a fost stabilă (TCG - 42,8 mmHg și respectiv 43,6 mmHg la începutul și la sfârșitul cercetărilor). Un efect cu mult mai pozitiv al hemodinamicii Losartanului a fost la pacienții cu TCG > 40 mmHg (micșorarea cu 16% în grupa Losartan și creșterea cu 4% în grupul placebo).

Valsartan se deosebește de Losartan și alți blocatori ai receptorilor AT II prin faptul, că după structura chimică el este o substanță non-heterociclică. Valsartan este mai selectiv, decât Losartan, în timp, ce la Losartan specificitatea pentru AT1- receptori este

de 3000 de ori mai înaltă față de AT II-receptori, la Valsartan indicele dat este de 10 ori mai mare. Valsartan acționează ca antagonist non-concurent a AT II în privința receptorilor AT1. Spre deosebire de Losartan, surplusul AT II nu poate elimina Valsartan din conexiunile cu receptorii AT1. Valsartan de sine stătător posedă de activitatea farmacologică și, spre deosebire de Losartan, nu are metabolite active.

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale a Valsartanului asupra PSAP și PMAP, funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și mecanicii respirației la pacienții cu BPOC.

Scopul lucrării

Studierea siguranței și eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Nortivan asupra presiunii sistolice (PSAP) și PMAP, parametrilor funcționale a respirației pulmonare și funcției endoteliale vasculare la pacienți cu BPOC.

Material și metode

Au fost examinați 25 pacienți - bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie $50,5 \pm 4,34$ ani) și durata maladiei de bază 6 - 22 ani (medie $15,2 \pm 7,5$ ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu blocator receptorilor AT II Valsartan (Nortivan, „Gedeon Richter”, Ungaria) cu doză 40-80 mg/zi într-o priză (doza medie $54,5 \pm 15,4$ mg).

Grupul de control a inclus 30 pacienți, care după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, au fost externați din staționar și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu recomandările GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control.

S-a efectuat: spirometrie (expirograma maximă și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); ECG standard, EcoCG cu Doppler, bодиплетизмография - inițial și după tratament cu Nortivan.

Pentru ventriculul drept (VD) au fost determinați: diametrul telediastolic (DTDvd), grosimea peretelui anterior (GPAvd), viteza maximală de eiecție în

tractul ascendent al arterei pulmonare (VEAPmax), presiunea sistolică, diastolică și medie în artera pulmonară (PSAP, PDAP și PMAP).

Presiunea *sistolică* în AP (PSAP) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstn [3]: $PAPs = TRI + FCC - 107,5$, unde TRI - timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

Presiunea *medie* în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept (Kitabatake A., 1983) [5]: $\text{Log } 10(\text{PMAP}) = -2,8(\text{AT} / \text{RVET}) + 2,4$, unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP, msec), RVET - perioada de ejecție a VD (msec).

Cercetarea neinvazivă a *funcției endoteliale* (FE) s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Dupplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor linear 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de D. Celermajer [4].

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșială au fost estimate la aparatul „Master Screen” (Erich Jaeger, GmbH, Germania), inclusiv efectuarea bodipletismografiei generale.

Rezultate și discuții

Din datele prezentate în *tabelul 1* rezultă, că nu au fost identificate modificări semnificative a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții din grupul de control. De menționat faptul, că la momentul examenului repetat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu s-a atins stabilizarea BPOC.

Analiza siguranței și eficacității utilizării Nortivanului la pacienții cu BPOC și n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Studiarea dinamicii indicilor **spirometriei** la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive a *permeabilității bronșiale*: cu 13,58% a crescut valorile ca-

pacității vitale forțate (FVC), $p < 0,05$, cu 10,87% - volumul expirator maxim pe secundă (FEV1), $p < 0,05$). Paralel au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea mijlocie a CV forțate (FEF25/75), debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV1/FVC) - cu 6,96%, 4,74% și 0,76% respectiv ($p > 0,05$).

EcoCG cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte a cordului (diametrul telediastolic (VTD) a VD - $31,91 \pm 3,72$ mm cu variațiile între 25,0 și 37,5 mm), valori normale a grosimei peretelui anterior a VD - $5,13 \pm 1,0$ mm, cu variațiile între 3,0 - 7, 0 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior VS - $1,25 \pm 0,09$ mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză). Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratament cu Nortivan n-a relevat dinamica semnificativă a indicilor studiați, a fost observate unele tendințe pozitive (tab. 2). Fenomenul acesta se explică cu termenul scurt de tratament efectuat, pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresul hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD, este necesitatea cel mai puțin de 7 - 12 luni de tratament îndelungat. Prezintă interes practic dinamica semnificativă a PSAP, PMAP și a TAFP după tratamentul cu Nortivan: *PASP* s-a a micșorat de la 31,6-60,0 mmHg (medie $42,31 \pm 6,35$ mmHg) inițial până la 29,0-50,0 mmHg (medie $48,50 \pm 4,49$ mmHg ($p < 0,0001$) după tratament, *PMAP* - de la $27,11 \pm 5,12$ mmHg până la $21,35 \pm 4,07$, $p < 0,05$ paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar - $102,09 \pm 13,44$ msec vs. $115,24 \pm 13,17$ msec ($p < 0,0001$), ce este foarte favorabil pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu formele grave de BPOC.

Analiza rezultatelor dobândite a constatat (în baza Dupplex ultrasonor) dinamică pozitivă a *funcției endoteliale* în urmă tratamentului: indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) considerabil au crescut de la $6,37 \pm 10,84\%$

Tabelul 1

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard în grupul de control (n=30)

Indicii	Inițial	După tratament	P
DTD al VD, mm	$32,21 \pm 2,35$	$32,30 \pm 3,11$	0,35
Peretele anterior al VD, mm	$5,24 \pm 1,1$	$5,28 \pm 0,96$	0,53
DTD al VS, mm	$52,50 \pm 4,25$	$53,06 \pm 3,78$	0,078
Presiunea sistolică în AP, mmHg	$44,0 \pm 5,12$	$44,15 \pm 5,47$	0,35
Presiunea medie în AP, mmHg	$26,49 \pm 5,70$	$26,30 \pm 5,05$	0,35
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	$114,05 \pm 14,34$	$113,22 \pm 11,43$	0,122
Diametrul AP, mm	$22,14 \pm 1,24$	$22,10 \pm 1,62$	0,115
Fracția de ejecție a VS,%	$58,7 \pm 6,56$	$57,90 \pm 5,22$	0,24
Raportul VD/VS	$0,54 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,09$	0,344

Tabelul 2

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și celei pulmonare după tratamentul cu Nortivan

Indicii	Inițial	După tratament	P
DTD a VD (mm)	31,91 ± 3,72	30,96 ± 3,52	0,729
Peretele anterior a VD (mm)	5,13 ± 1,0	5,06 ± 0,86	0,57
DTD a VS (mm)	49,56 ± 4,10	48,50 ± 4,49	0,073
Presiunea sistolică în AP (mmHg)	42,31 ± 6,35	37,14 ± 5,95	0,0001
Presiunea medie în AP (mmHg)	27,11 ± 5,12	21,35 ± 4,07	0,035
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec)	102,09 ± 13,44	115,24 ± 13,17	0,0001
Diametrul AP (mm)	20,75 ± 1,53	20,60 ± 1,52	0,335
Fracția de ejeecție a VS (%)	59,29 ± 7,73	61,91 ± 4,91	0,114
Raport VD / VS	0,55 ± 0,07	0,53 ± 0,09	0,214

(cu variațiile - 13,6 - 29,4%) inițial până la 3,92 ± 9,97% (- 5,7 - 34,5% respectiv) ($p < 0,005$) după tratament, paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 657,857 ± 324,72 ml vs. 770,74 ± 302,12 ml ($p < 0,005$).

Cercetarea funcției respirației pulmonare și rezistenței bronșiale a demonstrat dinamica pozitivă după tratament efectuat a valorilor capacității funcționale reziduale, capacității totale pulmonare, volumului rezidual pulmonar, rezistenței bronșiale totale și ameliorarea considerabilă a capacității de difuzie pulmonară pentru CO ($p < 0,05$).

Concluzii

1. Tratamentul de scurtă durată cu blocatorul receptorilor AT II Valsartan considerabil reduce PSAP și PMAP paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar.

2. Valsartan semnificativ ameliorează funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, reduce rezistența bronhială totală, ce este foarte important pentru prevenirea insuficienței cardiace congestive și supraviețuirea pacienților cu BPOC.

Bibliografie

1. Olshevski H., Seeger W. *Physiology of the pulmonary circulation, in Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary selective therapy*; eds. Olshevski H. and Seeger W., Uni - Med, Bremen, 2002, 16-27.

2. Simonneau G., Gallie N., Rubin L.J. et al. *Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 5S-12S.

3. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. *Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension*. European Heart Journal. 2004; 25: 2243-2278.

4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet. 1992; 340: 1111 - 1115.

5. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. *Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique*. Circulation. 1983; 68: 302-309.

6. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. *Severe pulmonary hypertension and COPD*. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2005; 172:189-94.

7. Weitzenblum E. *Chronic cor pulmonale*. Heart. 2003;89:225-30.

8. Humbert M., McLaughlin V.V. *The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction*. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54: Suppl. 1, S1-S2.

9. Morell N.W., Higham M., Phillips P.G. *Pilot study of Losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory Research. 2005; 6:88.

10. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management*. Respiration. 2002; 7: 3-13.