# EFICACITATEA PERINDOPRILULUI ASUPRA FUNCȚIEI ENDOTELIALE VASCULARE ȘI PARAMETRILOR FUNCȚIONALI A RESPIRAȚIEI PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

**Constantin MARTÎNIUC,** dr. hab. în şt. med., conf. cerc.
**Serghei PISARENCO,** dr. hab. în şt. med., conf. univ.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", Chişinău

*e-mail: kim612003@mail.ru*

**Rezumat**

*Scopul:* Studierea eficacității utilizării inhibitorului enzimei de conversie a angiotenzinei II (ACE) Perindopril (P) în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcționali a respirației pulmonare, funcției endoteliale(FE) vasculare, capacității de difuzie pulmonare pentru CO (DLCO) şi toleranței la efort fizic pacienţi cu BPOC.

*Materiale şi metode:* Au fost examinați 31 pacienţi (10 - cu genotipul ID, 11 - cu genotipul II şi 10 - cu DD) - 28 bărbați şi 3 femei cu BPOC, vârsta medie 52,5±4,14 ani şi durata maladiei 14,2±7,4 ani - inițial şi după 5 săptămâni de tratament cu P (doză medie 2,9±1,5 mg), utilizând bodipletismografie, Duplex arterelor brahiocefalice (estimarea FE) și cicloergometrie.

*Rezultate:* Analiza eficacității utilizării P a relevat ameliorarea semnificativă a funcției endoteliale vasculare și DLCO paralel cu creșterea considerabilă toleranței la efort fizic după tratamentul efectuat (II>ID>DD). .

*Concluşii:* P semnificativ ameliorează funcția endotelială, DLCO și toleranța la efort fizic la pacienții cu BPOC (II>ID>DD).

**Cuvinte-cheie:** bronhopneumopatie obstructivă cronică, I/D polimorfismul genei ACE, Perindopril, hipertensiune pulmonară.

**Summary. Effects of Perindopril in endothelial function and pulmonary functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease**

*Background:* The purpose of this study was the evaluation of effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) Perindopril (P) on endothelial function (EF), pulmonary diffusion capacity for CO (DLCO) and physical exercise capacity in ACE subtypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

There were investigated 31 patients (II=10, ID=11, DD=10), mean age 52,5±4,14 years with moderate to severe forms of COPD - initial and after 5 weeks of treatment with P (mean dose 2,9±1,5 mg once-daily), using bodypletismography, brachycephalic arteries Duplex (for EF estimation), DLCO and cycloergometry.

*Results:* Considerable significant improvement of endothelial function and DLCO in parallel with considerable increasing of physical exercise capacity and total bronchial resistance decreasing in response to P administration was the II>ID>DD genotype.

*Conclusions:* Thus, P considerable improves endothelial function, DLCO and physical exercise capacity in patients with COPD (II>ID>DD).

**Key words:** BPOC, ACE gene subtypes, Perindopril, short-term treatment, pulmonary hypertension.

**Резюме. Влияние Периндоприла на эндотелиальную функцию и функциональные легочные параметры у пациентов с ХОБЛ**

*Цель:* Изучение безопасности применения и влияния ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) Периндоприла (П) на эндотелиальную функцию (ЭФ), диффузионную способность легких (DLCO) и толерантность к физической нагрузке в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ у пациентов с ХОБЛ.

*Материалы и методы:* Обследованы 31 больных (II=10, ID=11, DD=10) с ХОБЛ умеренной и тяжелой степенью тяжести (согласно GOLD). Средний возраст больных составил 50,5±4,3 года, давность ХОБЛ - 14,2±7,4 года. Помимо клинических методов обследование включало применение бодиплетизмографии, дуплексного исследования брахиоцефальных артерий (для определения ЭФ) и велоэргометрии до назначения П и после 5 недель лечения (П) в средней суточной дозе 2,9±1,5 мг/сут.

*Результаты:* Анализ полученных данных показал достоверное улучшение ЭФ и DLCO параллельно с ростом толерантности к физической нагрузке и существенным уменьшением общего бронхиального сопротивления после лечения П. При этом выраженность положительных эффектов П отличалась у носителей разных вариантов I/D полиморфизма гена АПФ: II>ID>DD.

*Выводы:* П наряду с достоверным улучшением ЭФ и DLCO, существенно повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает общее бронхиальное сопротивление у больных ХОБЛ (II>ID>DD).

**Ключевые слова:** ХОБЛ, I/D полиморфизм гена АПФ, Периндоприл, легочная гипертензия.

**Introducere.** Sistemul renină-angiotensină-aldosteronă (RAAS) joacă un rol primordial în corecția tensiunii arteriale (TA) / pulmonare și în prevenirea complicațiilor severe cardio-vasculare [1, 2, 5]. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) sunt asigurate cu un mecanism de acțiune dublă. Inhibitorii ACE blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II și împiedică distrugerea bradichininei. În primul rând, la inhibarea enzimei de conversiei a AT II se reduce nivelul vasoconstrictorului angiotensinei II în ser și în endoteliul vascular. Angiotensina II mai puțin activează receptorul propriu AT I și, ca rezultat, se reduce considerabil rezistența periferică vasculară cu micșorarea ulterioară a TA. În al doilea rând, enzima de conversie a AT II este responsabilă pentru inactivarea și distrugerea bradichininei. Astfel deprimarea enzimei de conversie sporește accesibilitatea biologică a bradichininei, ce duce spre vasodilatarea adițională și micșorarea stresului oxidativ. La pacienții cu hipertensiune arterial/pulmonară bradichinina de asemenea acționează asupra endoteliului vascular indiferent de efectele oxidului nitric [2].

În comparație cu alți inhibitori ACE, Perindopril manifestă o lipofilitate sporită și exercită o acțiune locală inhibitorie asupra sistemului RAAS în țesuturi, în special, a cordului, creierului, rinichilor, suprarenalelor, și a vaselor sanguine - de asemenea posedând o funcție mai înalt selectivă față de sectoarele de conexiune a bradichininei. Perindopril contribuie la creșterea considerabilă a accesibilității bradichininei și, în așa mod, la o corelație extrem de înaltă a concentrației bradichinină-angiotensină. Perindopril îmbunătățește funcția endotelială vasculară pe calea reducerii concentrației angiotensinei II și creșterea concentrației bradichininei și oxidului nitric. Eliberarea bradichininei nu numai induce relaxarea endoteliu-dependentă, dar și eliberarea activatorului tisular a plazminogenului, îmbunătățind funcția endoteliului a arterelor mari. La pacienții cu hipertensiune arterială bradichinina funcționează similar asupra endoteliului vascular indiferent de acțiunea oxidului nitric [2, 5]. Acest proces permite a explica proprietățile antiaterosclerotice a perindoprilului, aducând un aport considerabil în reducerea frecvenței complicațiilor cardiace și cerebrovasculare. Perindopril posedă un șir de calități, care îl diferă de alte preparate din clasa IEC a AT II. Perindopril este cel mai lipofil din inhibitorii ACE, ușor pătrunde în țesuturi și posedă o analogie puternică față de enzima de conversie, ce determină o acțiune de lungă durată a ultimului, asigurând-ui un control de 24 și mai multe ore a TA. Pe lângă un control eficient al tensiunii arteriale și cei pulmonare pentru pacienții hipertensivi cu BPOC nou depistați, Perindopril asigură și protecția pe termen lung a organelor-ținta: 1. Corectează remodelarea arteriolelor mici și medii cerebrale, reduce riscul de accident vascular cerebral**;** 2. Micșorează microalbuminurie la pacienții hipertensivi cu afectarea renală; 3. Corectează remodelarea cardiacă, reduce colagenul ventricular și pulmonar, considerabil crește rezerva coronariană; 4. Micșorează rigiditatea pereților arterelor, ce se apreciază după indicele vitezei răspândirii

*Tabelul 1*

**Dinamica funcţiei endoteliale după tratamentul cu P (I/D genotip)**

| Indicatori | Iniţial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| Diametrul iniţial al arterei brahiale, mm | 4,24±0,82 | 4,22±0,72 | 0,770 |
| Funcţia endoteliului vascular, % | **3,66±10,84** | **9,16±5,34** | **0,032** |
| Grosimea complexului intimă-medie, mm | 0,55±0,045 | 0,54±0,036 | 0,164 |
| F (volumul sanguin), ml/min | 688,65±320,22 | 784,60±236,15 | 0,044 |

a undei pulsatile în aortă, în paralel s-a observat, că efectul dat nu depindea de influenţa preparatului asupra TA în artera brahială [4, 5, 7].

Prezintă un interes ştiinţific anumit studierea aspectelor funcţionale şi instrumentale a perindoprilului asupra funcţiei endoteliale vasculare, capacităţii de difuzie pulmonare şi toleranţei la efort fizic în funcţie de I/D polimorfismul genei ACE la pacienţii cu BPOC de gravitate moderată şi severă.

**Scopul.** Studierea inofensivităţii şi eficacităţii utilizării inhibitorului ACE *Perindopril (P)* în funcţie de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcţionali a respiraţiei pulmonare, funcţiei endoteliale vasculare, capacităţii de difuzie pulmonare şi toleranţei la EF la pacienţii cu BPOC.

**Materiale şi metode.** Au fost examinaţi 31 pacienţi (10 - cu genotipul I/D, 11 - cu genotipul I/I şi 10 - cu D/D) - 28 bărbaţi şi 3 femei cu BPOC de gravitate moderată şi severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie 50,5±4,34 ani) şi durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2±7,5 ani) - iniţial şi după 5 săptămâni de tratament cu IEC P (Prestarium, „Servier", Franţa) cu doză 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 2,9±1,5 mg).

Pentru determinarea I/D polimorfizmului genei ACE a fost utilizată reacţia polimerazică în lanţ, ADN genomic a fost extractat din leucocitele sângelui periferic conform metodei standard. A fost efectuată prelevarea şi cercetarea a 2-3 ml de sânge venos în colector cu EDTA (etilendiamintetraacetat).

*Grupul de control*: 30 de pacienţi, după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, au fost externaţi din spital şi în regim de asistenţă ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu recomandările GOLD. După cinci săptămâni aceştia au fost supuşi unui examen clinic şi instrumental de control.

S-a efectuat: Cercetarea neinvazivă a *funcţiei endoteliale* (FE) s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Duplex ultrasonor de rezoluţie înaltă la aparatul „Logiq S8" („General Electric", SUA) cu transductor linear 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de D. Celermajer [3]. Diametrul a. brahiale a fost măsurat iniţial şi imediat după de decompresie. Disfuncţia endotelială se considera când indicele funcţiei endoteliale era sub 10%.

Funcţia *respiraţiei pulmonare şi rezistenţa bronşială* au fost estimate la aparatul „Master Screen" (Erich Jaeger, Hamburg, Germania), inclusiv efectuarea bodipletismografiei generale (cu aprecierea capacităţii funcţionale reziduale (FRC), capacităţii vitale pulmonare (VC), capacităţii totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV); capacităţii de difuzie pulmonară pentru CO (DLCO) şi proporţiei DLCO/VA (volum alveolar).

Studierea toleranţei la efort fizic (EF) s-a efectuat cu aplicarea cicloergometriei (Cicloergometrul „Ergoline", Germania), începând cu 25 Wt treptat crescând, cu durata de 3 min, alternând cu perioadele de repaus - iniţial şi după tratament cu Perindopril.

**Rezultatele şi discuţii.** *Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienţii cu BPOC (I/D genotip)*

Au fost examinaţi iniţial şi după tratament 10 pacienţi - bărbaţi cu BPOC de gravitate moderată şi severă (conform standardului GOLD), cu vârsta de 46-64 ani (media 50,5±3,4 ani) şi vechimea maladiei de bază de 7-15 ani (media 11,2±5,5 ani), pentru care au urmat 5 săptămâni de tratament cu P în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 2,6±1,2 mg).

Analiza rezultatelor obţinute în urma tratamentului: a fost constatată (în baza examenului Duplex ultrasonor) o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai funcţiei endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la 3,66±10,84 iniţial până la 9,16±5,34% ($p<0,005$) după tratament şi în paralel cu creşterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 688,65±320,22 ml vs 784,60±236,15 ml ($p<0,005$; *Tab. 1*).

La 3 pacienţi după 3 minute de constricţie pe artera brahială reacţia vasculară a fost paradoxal negativă (între -12,4 şi 0%): în loc de dilatare vasculară după probă cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacţia spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toţi cei 2 pacienţi aveau o evoluţie gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toţi

s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice pe a. carotidă comună şi la bifurcaţia a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30%, dar în absenţa oricăror manifestări clinice. Acest fapt ne permite sa constatăm, că în formele severe de BPOC evoluţia aterosclerozei şi cardiopatiei ischemice(CPI) este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluţie moderată a maladiei.

Funcţia respiraţiei pulmonare şi rezistenţa bronşică (după rezultatele bodipletismografiei generale) a demonstrat o dinamică pozitivă a valorilor capacităţii funcţionale reziduale (FRC), capacităţii vitale pulmonare (VC), capacităţii totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV), a rezistenţei bronşice totale (R tot), capacităţii de difuzie pulmonară pentru CO sau factorului de transfer (DLCOc) şi proporţiei DLCOc/VA (p<0,05; *Tab. 2).*

*Tabelul 2*

**Dinamica indicilor bodipletismografiei generale şi a capacităţii de difuzie pulmonară la pacienţii cu BPOC după tratamentul cu P (I/D genotip)**

| Indicatori | Iniţial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| FRC, % | 164,88±70,35 | 182,36±40,33 | 0,550 |
| **R tot.,** % | 334,30±125,44 | 224,53±130,50 | **0,034** |
| TLC, % | 120,54±32,68 | 128,55±24,34 | 0,188 |
| RV, % | 240,70±92,80 | 256,34±62,37 | 0,820 |
| **DLCOc, %** | **53,03±20,14** | **58,71±21,04** | **0,036** |
| **DLCOc/VA, %** | 74,65±22,08 | 78,17±12,02 | **0,038** |
| VA, % | 88,16±22,34 | 90,94±22,67 | 0,722 |

Un prag statistic semnificativ au atins valorile rezistenţei bronşice totale (R tot), cele ale capacităţii de difuzie pulmonară pentru CO (DLCOc) şi raportul DLCOc/VA (p<0,05), ceea ce anunţă efect oportun pentru supravieţuirea pacienţilor cu sindrom bronhi**o**-obstructiv avansat.

Analiza comparată a indicilor toleranţei la EF după tratamentul cu P a relevat unele tendinţe spre creşterea intensităţii ultimului efort, a $SaO_2$, a valorilor FCC la ultimul efort, în paralel cu reducerea FCC medii în urmă tratamentului cu 7-12%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers de 6 min şi duratei totale a efortului fizic final efectuat (p<0,001; *Tab. 3*).

Prin urmare, la pacienţii cu BPOC de evoluţie moderat-severă utilizarea IEC P ameliorează semnificativ FE vasculară, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistenţa bronşică totală şi toleranţa la EF, detaliu foarte important pentru supravieţuirea pacienţilor cu sindrom bronhio-obstructiv avansat.

*Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienţii cu BPOC (I/I genotip)*

*Tabelul 3*

**Dinamica toleranţei la efort după tratamentul cu P (I/D genotip)**

| Indicatori | Iniţial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| Intensitatea primului efort, Wt | 25,0 | 25,0 | – |
| Intensitatea ultimului efort, Wt | 50,0±20,41 | 58,64±18,35 | 4,314 |
| FCC la primul efort, băt/min | 86,64±6,36 | 78,35±5,54 | 0,044 |
| FCC la ultimul efort, băt/min | 135,90±11,35 | 130,22±12,58 | 3,122 |
| Durata efortului fizic, sec | **422,36±50,62** | **530,98±111,06** | **0,030** |
| Testul de mers de 6 minute, m | 487,43±54,32 | 549,12±121,02 | **0,032** |
| $SaO_2$, % | 94,92±4,42 | 96,02±4,56 | 0,054 |

Au fost examinaţi iniţial şi după tratament 11 pacienţi cu I/I genotip (8 bărbaţi şi 3 femei) cu vârsta de 47-60 ani (media 54,4±3,1 ani) şi vechimea maladiei de bază de 7-11 ani (media 8,6±3,4 ani), care au urmat 5 săptămâni de tratament cu P în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 3,6±1,5 mg).

Analiza rezultatelor obţinute în urma tratamentului cu Perindopril a relevant o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai disfuncţiei endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (triplu) de la 3,9±8,64 iniţial până la 11,2±3,50% (p<0,005) după tratament şi în paralel cu creşterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 725,2±233,67 ml vs 778,0±229,13 ml (p<0,005; *Tab. 4*).

*Tabelul 4*

**Dinamica funcţiei endoteliale după tratamentul cu P (I/I genotip)**

| Indicatori | Iniţial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| Diametrul iniţial al arterei brahiale, mm | 4,7±1,07 | 4,7±0,96 | 0,734 |
| Funcţia endoteliului vascular, % | **3,9±8,64** | **11,1±3,50** | **0,034** |
| Grosimea complexului intimă-medie, mm | 0,5±0,055 | 0,5±0,040 | 0,166 |
| F (volumul sanguin), ml/min | 725,2±233,67 | 778,0±229,13 | **0,028** |

La 2 pacienţi reacţia vasculară a fost paradoxal negativă (între -2,85 şi -10,68%): după probă cu hipe-

remie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Amândoi pacienţi aveau o evoluție gravă a BPOC, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice și vasculare avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice pe a. carotidă comună cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30%, dar fără manifestări clinice.

Analiza funcției respirației pulmonare și rezistenței bronşice a demonstrat o dinamică pozitivă a valorilor rezistenței bronşice totale (R tot) și capacității de difuzie pulmonară pentru CO sau factorului de transfer (DLCOc)(p<0,05; *Tab. 5).*

*Tabelul 5*

**Dinamica indicilor bodipletismografiei generale şi a capacității de difuzie pulmonară după tratamentul cu P (I/I genotip)**

| Indicatori | Inițial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| FRC, % | 160,6±77,32 | 174,0±55,64 | 0,656 |
| R tot., % | 348,0±124,20 | 215,76±110,54 | 0,022 |
| TLC, % | 126,7±440,78 | 130,9±26,02 | 0,190 |
| RV, % | 250,7±90,6 | 250,4±55,11 | 0,778 |
| DLCOc, % | 65,2±17,22 | 70,0±20,14 | 0,060 |
| DLCOc/VA, % | 74,5±20,12 | 77,7±18,24 | 0,085 |
| VA, % | 92,5±15,54 | 92,4±17,74 | 0,880 |

Analiza comparată a indicilor toleranței la EF după tratamentul cu P a relevat unele tendințe spre creșterea intensității ultimului efort, a $SaO_2$, a valorilor FCC la ultimul efort, în paralel cu reducerea FCC medii în urmă tratamentului cu 10-28%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers de 6 min şi duratei totale a efortului fizic final efectuat (p<0,001; *Tab. 6*).

*Tabelul 6*

**Dinamica toleranței la EF după tratamentul cu P (I/I genotip)**

| Indicatori | Inițial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| Intensitatea primului efort, Wt | 25, 0 | 25,0 | – |
| Intensitatea ultimului efort, Wt | 50,0±25,12 | 60,6±12,79 | 0,057 |
| FCC la primul efort, băt/min | 84,6±6,89 | 74,0±4,45 | 0,056 |
| FCC la ultimul efort, băt/min | 138,6±11,50 | 114,0±11,36 | 0,032 |
| Durata efortului fizic, sec | 544,2±50,77 | 604,0±122,14 | 0,033 |
| Testul de mers de 6 minute, m | 540,8±48,94 | 624,5±86,05 | 0,030 |
| $SaO_2$, % | 94,6±5,94 | 97,7±5,03 | 0,064 |

*Eficacitatea P în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (D/D genotip)*

Au fost examinați inițial şi după tratament 10 pacienţi cu D/D genotip - bărbați cu vârsta de 45-62 ani (media 52,2±4,2 ani) şi vechimea maladiei de bază de 9-13 ani (media 10,4±4,7 ani), pentru care au urmat P în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 3,5±1,8 mg).

*Tabelul 7*

**Dinamica funcției endoteliale după tratamentul cu P (D/D genotip)**

| Indicatori | Inițial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| Diametrul inițial al arterei brahiale, mm | 4,6±0,94 | 4,6±0,77 | 0,832 |
| Funcția endoteliului vascular, % | -29,4±11,56 | 13,9±4,25 | 0,022 |
| Grosimea complexului intimă-medie, mm | 0,5±0,053 | 0,5±0,034 | 0,162 |
| F (volumul sanguin), ml/min | 736,5±226,32 | 762,0±212,11 | 0,034 |

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului cu P a depistat o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la valorile negative -29,4±11,56 inițial până la 13,9±4,25% (p<0,005) după tratament şi în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 736,5±226,32 ml vs 762,0±236,11 ml (p<0,005; *Tab. 7*).

La 4 pacienţi după 3 minute de constricție pe artera brahială reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între -22,9 şi -26,6%): în loc de dilatare vasculară după probă cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Toți cei 4 pacienţi aveau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice şi vasculare avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice pe a. carotidă comună şi la bifurcația a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 30%, dar în absența oricăror manifestări clinice.

Analiza funcției respirației pulmonare şi rezistenței bronşice (după rezultatele bodipletismografiei generale efectuate după 5 săptămâni de tratament cu Valsartan) a demonstrat o dinamică pozitivă a valorilor rezistenței bronşice totale şi capacității de difuzie pulmonară pentru CO (p<0,05; *Tab. 8).*

*Tabelul 8*

**Dinamica indicilor bodipletismografiei generale şi a capacităţii de difuzie pulmonară după tratamentul cu P (D/D genotip)**

| Indicatori | Iniţial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| FRC, % | 166,7±72,11 | 175,4±55,67 | 0,655 |
| R tot., % | 346,5±124,32 | 222,50±118,67 | 0,025 |
| TLC, % | 128,3±40,34 | 130,6±22,08 | 0,192 |
| RV, % | 245,9±97,7 | 250,4±52,82 | 0,767 |
| DLCOc, % | 63,9±15,76 | 66,6±21,04 | 0,068 |
| DLCOc/VA, % | 72,65±22,08 | 78,17±12,02 | 0,038 |
| VA, % | 93,1±19,63 | 92,4±18,76 | 0,834 |

S-a observat, că un prag statistic semnificativ au atins valorile rezistenţei bronşice totale (R tot), cele ale capacităţii de difuzie pulmonară pentru CO (DLCOc) şi raportul DLCOc/VA ($p<0,05$), ceea ce este foarte important pentru supravieţuirea pacienţilor cu BPOC sever.

Analiza comparată a indicilor toleranţei la EF după tratamentul cu Perindopril a relevat unele tendinţe spre creşterea intensităţii ultimului efort, a $SaO_2$, a valorilor FCC la ultimul efort, în paralel cu reducerea FCC medii în urmă tratamentului cu 10-24%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers de 6 min şi duratei totale a efortului fizic final efectuat ($p<0,001$; *Tab. 9*).

*Tabelul 9*

**Dinamica toleranţei la EF după tratamentul cu P (D/D genotip)**

| Indicatori | Iniţial | După tratament | p |
|---|---|---|---|
| Intensitatea primului efort, Wt | 25, 0 | 25,0 | – |
| Intensitatea ultimului efort, Wt | 50,0±20,41 | 62,5±11,32 | 5,115 |
| FCC la primul efort, băt/min | 83,5±5,78 | 75,5±4,40 | 0,058 |
| FCC la ultimul efort, băt/min | 136,0±15,45 | 124,2±12,87 | 3,252 |
| Durata efortului fizic, sec | 456,6±65,98 | 596,8±134,22 | 0,031 |
| Testul de mers de 6 minute, m | 485,3±44,211 | 565,1±124,30 | 0,033 |
| $SaO_2$, % | 93,2±5,34 | 96,1±5,08 | 0,060 |

Prin urmare, la pacienţii cu BPOC şi genomul D/D de evoluţie moderat-severă utilizarea Perindoprilului ameliorează semnificativ FE vasculară, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistenţa bronşică totală şi toleranţa la EF, detaliu foarte important pentru calitatea vieţii şi supravieţuirea pacienţilor cu BPCO severă.

Analiza comparativă a parametrilor FE, capacităţii de difuzie pulmonare pentru CO şi toleranţei la EF după tratamentul standard efectuat în *grupul de control* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiaţi, dar au fost observate unele tendinţe pozitive neînsemnate.

**Concluzii**

1. La pacienţii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică evoluţie moderat-severă, utilizarea inhibitorului ACE Perindopril la toate trei I/D genotipuri semnificativ ameliorează funcţia endotelială vasculară.

2. Tratamentul de scurtă durată cu Perindopril considerabil reduce rezistenţa bronhială totală la pacienţii cu I/I şi I/D genotipuri (II>ID>DD).

3. Utilizarea Perindoprilului la pacienţii cu BPOC semnificativ ameliorează capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO paralel cu creşterea considerabilă a toleranţei la efort fizic la toate trei I/D genotipuri (II>ID>DD).

**Bibliografie**

1. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, Comini L, Bachetti T, Ferrari R. *Angiotensinconverting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE.* Eur J Pharmacol. 2007; 577:1-6.

2. Ceconi, C., Francolini, G., Olivares, A., Comini, L., Bachetti, T., Ferrari, R. *Angiotensinconverting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE.* Eur J Pharmacol. 2007; 577:1-6.

3. Celermajer, DS., Sorensen, KE., Gooch, VM. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risc of aterosclerosis.* Lancet 1992; 340:1111-1115.

4. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. *ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT.* Cardiovasc Res. 2007; 73:237-246.

5. Ferrari R, Guardigli G, Ceconi C. *Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium.* Cardiovasc Drug Ther. 2010; 24:331-339.

6. Ferrari R. *Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril.* Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005; 3:15-29.

7. Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. *The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials.* Eur Heart J. 2009; 30:1385-1394.