

CZU: 616.233-007.272-036.12:6161.131 .008

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.34>

## VALSARTAN vs. PRESTARIUM ÎN CONTROLUL HIPERTENSIUNII PULMONARE ȘI FUNCȚIEI ENDOTELIALE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Iurie SIMIONICĂ, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Aliona DAVID, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: [kim612003@mail.ru](mailto:kim612003@mail.ru)

### Rezumat.

**Obiectiv:** Studiarea eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Valsartan (V) și inhibitorului enzimei de conversie a angiotenzinei II (ACE) Perindopril (P) asupra presiunii sistolice (PSAP) și medii (PMAP) în artera pulmonară și funcției endoteliale vasculare (FE) la pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

**Materiale și metode:** Au fost examinați 31 pacienți (28 bărbați și 3 femei) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta medie  $52,5 \pm 4,14$  ani - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu V (doză medie  $54,5 \pm 15,4$  mg) și 31 pacienți, tratați cu P (doză medie  $2,9 \pm 1,5$  mg), utilizând spirometrie, ECG standard, Duplex Color (estimarea FE) și EcoCG cu Doppler.

**Resultate:** Analiza comparativă eficacității utilizării V și P n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv. După tratamentul efectuat cu V și P s-a constatat ameliorarea semnificativă a FE, paralel cu reducerea considerabilă a PSAP și PMAP.

**Concluzii:** V și P sunt bine tolerați și înalt efectivi în controlul HP și FE și funcției endoteliale la pacienții cu BPOC ( $p=0,002-0,032$ ).

**Cuvinte cheie:** bronhopneumopatia obstructivă cronică, blocator receptorilor ATII Valsartan, inhibitorul ACE Perindopril, hipertensiune pulmonară, funcția endotelială.

### Summary. Efficacy of Valsartan vs. Perindopril in pulmonary hypertension and endothelial function control in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Background:** The purpose of this study was evaluation of efficacy of angiotensin-II receptor blocker Valsartan (V) and angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) Perindopril (P) in pulmonary hypertension (PH) and endothelial function (EF) control in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods:** There were investigated 31 patients (mean age  $52,5 \pm 4,14$  years), with moderate to severe forms of COPD - initial and after 5 weeks of treatment with V (mean dose  $54,5 \pm 15,4$  mg once-daily) and 31 patients - cu P (mean dose  $2,9 \pm 1,5$  mg), using standard ECG, EcoCG with Doppler, spirometry and ultrasound Duplex (for EF estimation).

**Results:** There were not detected any negative changes on bronchial permeability after treatment with V and P. Considerable significant improvement of endothelial function in parallel with considerable decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure in response to V and P administration were noticed.

**Conclusions:** Thus, V and P are well-tolerated and high effective in PH and EF control in patients with moderate to severe forms of COPD ( $p=0,002-0,032$ ).

**Key words:** obstructive pulmonary disease, angiotensin-II receptor blocker Valsartan, angiotensin converting enzyme inhibitor Perindopril pulmonary hypertension, endothelial function.

### Резюме. Эффективность Валсартана и Периндоприла в контроле легочной гипертензии и эндотелиальной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких.

**Цель:** Изучение безопасности применения и влияния блокатора рецепторов AT II Валсартана (В) и ингибитора АТ - превращающего фермента (АПФ) Периндоприла (П) на давление в легочной артерии (ДЛА) и функцию эндотелия (ЭФ), у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

**Материалы и методы:** Обследован 31 пациент - мужчины с ХОБЛ умеренной и тяжёлой степенью тяжести (согласно критериям GOLD), среднего возраста  $52,5 \pm 4,14$  лет, исходно и после 5 недель лечения В (средняя суточная доза  $54,5 \pm 15,4$  мг/сут) и П (средняя суточная доза  $2,9 \pm 1,5$  мг/сут), с использованием спирометрии, бодиплетизмографии, дуплексного исследования магистральных сосудов и ЭхоКГ с Допплер.

**Результаты:** Анализ полученных результатов не выявил ухудшения течения ХОБЛ и бронхо-обструктивного синдрома после лечения В и П. Отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости, показателей ЭФ наряду с существенной динамикой уровня систолического и среднего ДЛА после лечения В и П ( $p=0,002-0,032$ ).

**Выводы:** В и П и наряду с существенным улучшением ЭФ, достоверно уменьшает уровень систолического и среднего ДЛА у пациентов с ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, блокатор рецепторов AT II Вальсартан, ингибитор АПФ Периндоприл, легочная гипертензия, эндотелиальная функция.

### Introducere.

*Blocatorul receptorilor a angiotenzinei (AT) II Valsartan* se deosebește de Losartan și alți blocatori receptorilor a 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 în 3000 de ori mai înaltă față de AT II-receptori, la Valsartan indice 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 [1,2].

În comparație cu alți *inhibitorii 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 - deasemenea 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 bradichinin-angiotenzină [3]. Perindopril îmbunătățește funcția endotelială vasculară pe calea reducerii concentrației angiotenzinei II și creșterea concentrației bradichininei și oxidului nitric. Eliberarea *bradichininei* nu numai induce relaxarea endotelio-dependentă, dar și eliberarea activatorului tisular a plazminogenului, îmbunătățind funcția endotelului a arteriilor mari. La pacienții cu hipertensiune arterială bradichinina funcționează similar asupra endotelului vascular indiferent de acțiunea oxidului nitric [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, asigurându-i 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-țintă**: 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 venricular și pulmonar, considerabil crește rezerva coronariană; 4. Micșorează rigiditatea pereților arteriilor, ce se apreciază după indicile vitezei răspândirii a undei pulsatile în aortă, în paralel s-a observat, că efectul dat nu depindea de influența preparatului asupra TA în artera brahială [5,6,7].

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale a Valsartanului și Perindoprilului asupra hemodinamicii centrale și cei pulmonare și funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BPOC. Aceste circumstanțe au determinat scopul și obiectivele acestui studiu.

**Scopul lucrării** – Studierea comparativă siguranței și eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Valsartan și inhibitorului enzimei de conversie a AT II Perindopril asupra presiunii sistolice (PSAP), medii (PMAP) și funcției endoteliale (FE) vasculare la pacienți cu BPOC.

### Materiale și metode.

Au fost examinați 31 pacienți (28 bărbați și 3 femei) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie 52,5±4,14 ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2±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±15,4 mg). Paralel au fost examinați 31 pacienți (26 bărbați și 5 femei) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-62 ani (medie 50,5±4,34 ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2±7,5 ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu IEC Perindopril (Prestarium, „Servier”, Franța) cu doză 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 2,9±1,5 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 maxima și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); ECG standard, EcoCG cu Doppler, bodi-

pletismografia - inițial și după tratament cu Valsartan și Perindopril.

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.

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

Cercetarea neinvazivă a FE s - a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Duplex 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.

### Rezultatele și discuții

*Eficacitatea valsartanului în tratamentul HP și corecției FE la pacienții cu BPOC.*

Analiza siguranței și eficacității utilizării valsartanului la pacienții cu BPOC și n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament.

**EcoCG cu Doppler** a relevat dilatarea moderată a părților drepte a cordului (diametrul telediasto-

lic(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 Valsartan n-a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, a fost observate unele tendințe pozitive (Tabelul 1). 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 Valsartan: *PASP* s-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 obținute în urma tratamentului cu Valsartan a relevat o dinamică semnificativ pozitivă a *FE vasculare*. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la  $7,6 \pm 11,92\%$  iniți-

Tabelul 1.

**Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și cei pulmonare după tratamentul cu Valsartan**

Indicii	Inițial	După tratament	p
DTD a VD (mm)	$31,9 \pm 3,72$	$30,9 \pm 3,52$	0,729
Peretele anterior a VD (mm)	$5,1 \pm 1,0$	$5,1 \pm 0,86$	0,57
DTD a VS (mm)	$49,6 \pm 4,10$	$48,5 \pm 4,49$	0,073
<b>Presiunea sistolică în AP (mmHg)</b>	$42,3 \pm 6,35$	$36,0 \pm 5,54$	<b>0,002</b>
<b>Presiunea medie în AP (mmHg)</b>	$27,1 \pm 5,12$	$20,6 \pm 5,58$	<b>0,035</b>
<b>Timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec)</b>	$102,2 \pm 13,44$	$115,2 \pm 13,17$	<b>0,0001</b>
Diametrul AP (mm)	$20,75 \pm 1,53$	$20,6 \pm 1,52$	0,335
Fracția de ejecție a VS (%)	$59,29 \pm 7,73$	$61,9 \pm 4,91$	0,114
Raport VD / VS	$0,55 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,09$	0,214

Tabelul 2.

**Dinamica funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Valsartan**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	$4,1 \pm 0,54$	$4,0 \pm 0,72$	0,77
<b>Funcția endotelială vascular, %</b>	<b><math>7,6 \pm 11,92</math></b>	<b><math>15,4 \pm 6,32</math></b>	<b>0,002</b>
Grosimea complexului intimă-medie, mm	$0,4 \pm 0,056$	$0,4 \pm 0,048$	0,224
<b>F (volumul sanguin), ml/min</b>	<b><math>660,3 \pm 322,76</math></b>	<b><math>788,5 \pm 344,75</math></b>	<b>0,003</b>

al (cu variațiile - **13,6** - 29,4%) până la  $15,4 \pm 6,32\%$  (**5,7** – 34,5% respectiv) ( $p < 0,005$ ) după 5 săptămâni de tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă:  $660,3 \pm 322,76$  ml vs  $788,5 \pm 344,75$  ml ( $p < 0,005$ ; Tabelul 2).

**Eficacitatea perindoprilului** în tratamentul HP și corecției funcției endoteliale la pacienții cu BPOC.

**Ecocardiografia cu Doppler** a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD -  $30,0 \pm 3,22$  mm cu variațiile între 26,0 și 36 mm) cu valori normale ale grosimei peretelui anterior al VD ( $4,8 \pm 1,34$  mm, cu variațiile între 3,3 și 5,4 mm). Hipertrofia ușoară a peretelui posterior ai VS ( $1,3 \pm 0,24$  mm) s-a relevat la pacienții cu HTA asociată cu BPOC. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratamentul cu *perindopril* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (Tab. 3).

După tratamentul cu *perindopril* la pacienții cu BPOC s-a constatat dinamica considerabilă a PSAP (-11,2 mmHg), PMAP (-4,6 mmHg) și a TAFP (+17,1 msec), (Tab. 4). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la  $44,8 \pm 5,82$  mmHg inițial până la  $33,7 \pm 4,54$  mmHg ( $p < 0,05$ ) după tratament; PMAP s-a redus - de la  $27,4 \pm 2,24$  mmHg până la  $22,0 \pm 1,78$  ( $p < 0,05$ ), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP -  $108,8 \pm 11,44$  msec până la  $125,9 \pm 10,70$  msec ( $p < 0,05$ ).

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului: a fost constatată (în baza examenului **Duplex** ultrasonor) o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai FE, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la  **$3,66 \pm 10,84$**  inițial până la  **$9,16 \pm 5,34\%$**  ( $p < 0,005$ ) după tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă:  $688,65 \pm 320,22$  ml vs  $784,60 \pm 236,15$  ml ( $p < 0,005$ ; Tab. 4).

Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard efectuat în *grupul de control* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive neînsemnate. De menționat este faptul, că la momentul examenului repetat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu s-a atins stabilizarea BPOC.

Așa complicație destul de răspândită în urma tratamentului cu inhibitorii enzimei de conversie a AT II precum este tusea uscată, care este cauzată de eliberarea abundentă a bradichininei plasmaticice, nu s-a relevat nici la un pacient, supus tratamentului cu *Perindopril*.

### Concluzii.

1. La pacienții cu BPOC evoluție moderat - severă utilizarea blocatorului receptorilor AT II Valsartan și inhibitorul ACE *Perindopril* nu provoacă agravarea permeabilității bronșiale și tusea uscată .

Tabelul 3.

#### Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu perindopril

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	$30,4 \pm 5,96$	$28,9 \pm 5,76$	0,065
Peretele anterior al VD, mm	$4,9 \pm 1,88$	$4,7 \pm 1,80$	0,692
DTD al VS, mm	$50,7 \pm 5,75$	$44,8 \pm 5,94$	0,050
PSAP, mmHg	<b><math>44,8 \pm 5,82</math></b>	<b><math>33,7 \pm 4,54</math></b>	<b>0,032</b>
PMAP, mmHg	<b><math>27,4 \pm 2,24</math></b>	<b><math>22,0 \pm 1,78</math></b>	<b>0,047</b>
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	<b><math>108,8 \pm 11,44</math></b>	<b><math>125,9 \pm 10,70</math></b>	<b>0,036</b>
Diametrul AP, mm	$22,4 \pm 1,20$	$21,6 \pm 1,44$	0,460
Fracția de ejeție a VS, %	$59,1 \pm 6,96$	$61,0 \pm 4,72$	0,355
Raport VD/VS	$0,5 \pm 0,08$	$0,5 \pm 0,06$	0,346

Tabelul 4.

#### Dinamica funcției endoteliale după tratamentul cu P (ID genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	$4,24 \pm 0,82$	$4,22 \pm 0,72$	0,770
Funcția endoteliului vascular, %	<b><math>3,66 \pm 10,84</math></b>	<b><math>9,16 \pm 5,34</math></b>	<b>0,032</b>
Grosimea complexului intimă-medie, mm	$0,55 \pm 0,045$	$0,54 \pm 0,036$	0,164
F (volumul sanguin), ml/min	$688,65 \pm 320,22$	$784,60 \pm 236,15$	0,044

2. Tratatamentul de scurtă durată cu Valsartan și Perindopril considerabil reduce presiunea sistolică și medie în artera pulmonară paralel cu dinamică semnificativă a funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BPOC ( $p = 0,002 - 0,032$ ).

**Articolul a fost elaborat în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.31 Program de Stat 2020-2023”.**

#### **Bibliografie.**

1. 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.

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

3. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, Comini L, Bachetti T, Ferrari R. *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin*

*binding sites of human somatic ACE*. Eur J Pharmacol. 2007; 577:1-6.

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

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

6. 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.

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

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