

CZU: 616.233-007.272-036.12:6161.131.008

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.20>

VASOCONSTRICTIȚIA PATOLOGICĂ A ARTEREI BRAHIALE ȘI VALOAREA EI APLICATIVĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

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

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

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

Larisa PROCOPIȘIN, dr. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

Scopul. Studiarea reacțiilor patologice din partea arterei brahiale (AB) la cercetarea funcției endoteliale vasculare (FE) cu aplicarea probei cu hiperemia reactivă (HR) și valoarea lor aplicativă în tratamentul pacienților cu formele grave a BPOC.

Materiale și metode. Au fost examinați 60 bărbați, vârsta medie $47,7 \pm 5,11$ ani și durata maladiei $13,0 \pm 5,4$ ani, cu evoluție de gravitatea medie și gravă (conform criteriilor GOLD). Cercetarea neinvazivă a disfuncției endoteliale s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, aplicând Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor liniar 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de David S. Celermajer []. Diametrul a. brahiale a fost măsurat inițial și imediat după decompresie. Disfuncția endotelială se considera atunci când indicele funcției endoteliale era sub 10%.

Rezultate. Analiza datelor dobândite a relevat scăderea considerabilă a FE: indice FE a fost $7,14 \pm 11,22\%$, cu variații între $-15,0\%$ și $29,4\%$. La 10 pacienți după probă cu HR a fost depistată reacția patologică din partea AB: în locul dilatării endoteliiu-dependente solicitate, s-a observat reacția spastică sau negativă (în limitele între 0% și $-15,0\%$). Paralel la toți 10 pacienți au fost vizualizate plăci aterosclerotice solitare și pare în a. carotide cu stenoză lumenului în limitele 20-40% fără orice manifestări clinice. Nivelul colesterolului total și LDL-colesterol au fost crescute: $7,5 \pm 2,0$ mm/l și $4,7 \pm 1,8$ mm/l respectiv. Nici la unul din 10 pacienți în urma tratamentului ulterior de 5 săptămâni cu *perindopril* (doza medie $2,9 \pm 1,5$ mg/zi) sau *valsartan* (doza medie $54,5 \pm 15,4$ mg/zi) nu a fost relevată scăderea semnificativă a presiunii sistolice și medii în artera pulmonară.

Concluzii. Reacțiile patologice din partea AB la estimarea FE cu aplicarea probei cu HR pot fi utilizate ca un criteriu eficacității tratamentului ulterior a hipertensiunii pulmonare cu prestarium sau valsartan și pronosticul supraviețuirii pacienților cu formele grave a BPOC.

Cuvinte cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, funcția endotelială vasculară, hipertensiune pulmonară, valsartan, perindopril.

Summary. The pathological reactions of brachial artery during and their significance in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Background. The purpose of this study was to analyse the pathological reactions of brachial artery (BA) during test with reactive hyperemia (RH) for endothelial function (EF) estimation and their applicable significance in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. There were investigated 61 patients, mean age $47,7 \pm 5,11$ years with moderate to severe forms of COPD (by GOLD criterion). Endothelial dysfunction (ED) estimation was performed non-invasive, using probe with RH with brachycephalic arteries Duplex with high resolution 8,0-10,0 MHz („Logiq S8” „General Electric”, SUA) by David S. Celermajer proposed method. ED was considered when EF index was less than 10%.

Results. The analysis of obtained data revealed considerable decreasing of EF: mean EF index was $7,14 \pm 11,22\%$, between $-15,0\%$ and $29,4\%$. In 10 patients after RH test was noted pathological reaction of BA: instead of awaited endothelial-dependent BA dilatation, there were observed spastic and negative reactions (in limits between 0% and $-15,0\%$). In parallel there were visualized in a. carotis solitary and binary atherosclerotic plaques with 20-40% of vascular stenosis without any clinical manifestations. The levels of total cholesterol and LDL-C also were elevated: $7,5 \pm 2,0$ mm/l and $4,7 \pm 1,8$ mm/l, respectively. In all 10 patients with pathological BA reactions do not reduced mean and systolic pulmonary artery pressure after 5 weeks of treatment with *perindopril* (mean dose $2,9 \pm 1,5$ mg once daily) or *valsartan* (mean dose $54,5 \pm 15,4$ mg once daily).

Conclusions. Thus, BA pathological reaction during RH test for ED estimation may be used like a criterion predictor of efficacy of treatment with perindopril or valsartan and for prognosis of survival in patients with severe forms of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial function, pulmonary hypertension, perindopril, valsartan.

Резюме. Патологические реакции со стороны плечевой артерии и их роль в лечении больных ХОБЛ.

Цель. Патологические реакции со стороны плечевой артерии (ПА) и их роль в лечении больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

Методы. В исследование были включены 60 мужчин в возрасте 40-68 лет (средний возраст $47,7 \pm 5,11$ года), с давностью заболевания 7-24 года (в среднем $13,0 \pm 5,4$ года), с среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (согласно критериям Gold). Неинвазивное исследование ЭФ проводили с помощью ультразвука высокого разрешения на аппарате „Logiq S8” („General Electric”, США) линейным датчиком 8,0-10,0 MHz по стандартной методике проб с РГ, описанной David S. Celermajer. Одновременно было проведено исследование сонных артерий и липидограмма крови. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать её расширение на фоне РГ на 10% и более от исходного диаметра.

Результаты: Анализ полученных данных выявил существенное ухудшение показателей ЭФ: индексы ЭФ составили $7,14 \pm 11,22\%$, варьируя от $-15,0\%$ до $29,4\%$. У 10 пациентов после пробы с РГ была выявлена патологическая реакция со стороны ПА: вместо ожидаемой эндотелий-зависимой дилатации была отмечена спастическая и негативная реакция (в пределах 0% и $-15,0\%$). Параллельно были визуализированы одиночные и парные атеросклеротические бляшки в сонных артериях со стенозом просвета в пределах 20 - 40% без каких-либо клинических проявлений. Уровни общего холестерина и LDL- холестерина были повышены: $7,5 \pm 2,0$ mm/l и $4,7 \pm 1,8$ mm/l соответственно. У всех 10 пациентов с патологическими реакциями ПА после проведенного лечения периндоприлом (средняя доза $2,9 \pm 1,5$ мг/сут) и валсартаном (средняя доза $54,5 \pm 15,4$ мг/сут) в течении 5 недель не было отмечено достоверное снижение среднего и систолического давления в легочной артерии.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что патологические реакции со стороны ПА при определении состояния ЭФ с использованием пробы с РГ могут считаться предиктором эффективности лечения периндоприлом и валсартаном легочной гипертензии у пациентов с среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндотелиальная функция, легочная гипертензия, периндоприл, валсартан.

Introducere.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o maladie respiratorie incurabilă comună, care afectează milioane de oameni din întreaga lume cu rate semnificative de mortalitate și morbiditate. Principala cauză a acestei patologii este fumatul, deși alți factori pot contribui la dezvoltarea acesteia. Pacienții cu BPOC dezvoltă, de asemenea, adesea boli cardiovasculare, cum ar fi cardiopatia ischemică (CPI), care le poate agrava morbiditatea și mortalitatea. Pacienții cu BPOC și CPI prezintă un risc semnificativ mai crescut a dezvoltării disfuncției endoteliale (DE) vasculare, o afecțiune, în care mucoasa interioară a vaselor sanguine își pierde elasticitatea [1, 2, 3, 9].

Sub termenul „disfuncția endotelială” se înțelege o disbalanță a factorilor endoteliale, care regulează procesele de homeostază, proliferare și tonusul vascular. DE la momentul actual ocupă un loc primordial în patogenia hipertensiunilor pulmonare (HP) cum primare, atât și secundare. În cascad reacțiilor patologice, care duc spre instalarea HP, impactul hipoxemiei se realizează, în primul rând, prin acțiunea ultimei asupra stării structurale și funcționale a endotelului vaselor pulmonare mici și medii [4, 8].

Mecanisme de lansare a disfuncției endoteliale la HP a pacienților, care suferă de BPOC, necesită studii ulterioare, iar eficacitatea terapiei patogenetice a BPOC în prevenirea HP până la momentul actual nu sunt stabilite. Pacienți, care suferă de BPOC, în calitatea din cei mai importanți provocatori a disfunc-

ției endoteliale vasculare sunt produsele de ardere a tutunului. Este demonstrată scăderea considerabilă a NO-sintazei la toți fumători [6, 7, 8].

La pacienții cu BPOC rigiditatea arterială are dependență strânsă de corelare cu disfuncția endotelială. Posibil, anume dezvoltarea rigidității arteriale și disfuncția endotelială este verigă de conexiune între afecțiunile cardiovasculare și BPOC. Modificările rigidității arteriale are nu numai valoarea pronostică, dar și are influența asupra abordărilor terapeutice în cadrul tratamentului afecțiunilor aparatului respirator [5, 8]. S-a constatat, că la etapele incipiente a BPOC are loc lezarea intimii vasculare pulmonare. După progresarea BPOC, în prezența hipoxiei alveolare severe, cu insuficiența eliminării de către endotelium vascular a factorilor de relaxare, se dezvoltă hipertrofia stratului muscular a peretelui vascular (sau remodelarea peretelui vascular). Estimarea disfuncției endoteliale reprezintă un domeniu major de cercetare în medicina respiratorie și cardiovasculară. Testul cu hiperemia reactivă (HR) este un test sensibil și eficient, utilizat pentru evaluarea funcției endoteliale vasculare. Cu toate acestea, reacțiile paradoxale, care pot apărea la unii pacienți la efectuarea testului cu HR, nu sunt încă pe deplin înțelese.

Prezintă un interes științific anumit cercetarea reacțiilor patologice din partea arterei brahiale (AB) la cercetarea funcției endoteliale (FE) vasculare cu aplicarea probei cu HR și estimarea valorii lor aplicative în tratamentul hipertensiunii pulmonare (HP) la pacienții cu formele grave a BPOC.

Scop. Studiarea reacțiilor patologice din partea arterei brahiale (AB) la cercetarea FE cu aplicarea probei cu HR și estimarea valorii lor aplicative în tratamentul HP la pacienții cu forme grave a BPOC.

Materiale și metode.

Au fost examinați 60 bărbați, vârsta medie $47,7 \pm 5,11$ ani și durata maladiei $13,0 \pm 5,4$ ani, cu evoluție de gravitate medie și gravă (conform criteriilor GOLD). Cercetarea neinvazivă a DE s-a efectuat cu utilizarea probei cu HR, aplicând Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor liniar 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de David S. Celermajer [3]. Diametrul a. brahiale a fost măsurat inițial și imediat după decompresie.

Disfuncția endotelială se considera atunci când indicele FE era sub 10%.

Rezultatele și discuți.

Analiza rezultatelor obținute a depistat scăderea considerabilă a FE vasculare la toți pacienții cu BPOC sever. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au fost $3,66 \pm 10,84\%$ (cu variabilitatea de la valorile negative $-29,4\%$ până la valori normale a FE $-13,9\%$ și în paralel cu volumul sanguin pe secundă $736,5 \pm 226,32$ ml și grosimea complexului intima-media $0,55 \pm 0,045$ mm (Tab. 1). Presiunea sistolică (PSAP) și medie (PMAP) în artera pulmonară (AP) a fost $42,31 \pm 6,35$ și $27,11 \pm 5,12$ mm Hg, respectiv.



Figura 1. Estimarea grosimii intima-media (IMG): IMG este măsurată ca distanța între lumen-intima (linia galbenă) și media-adventitia (linia roză).

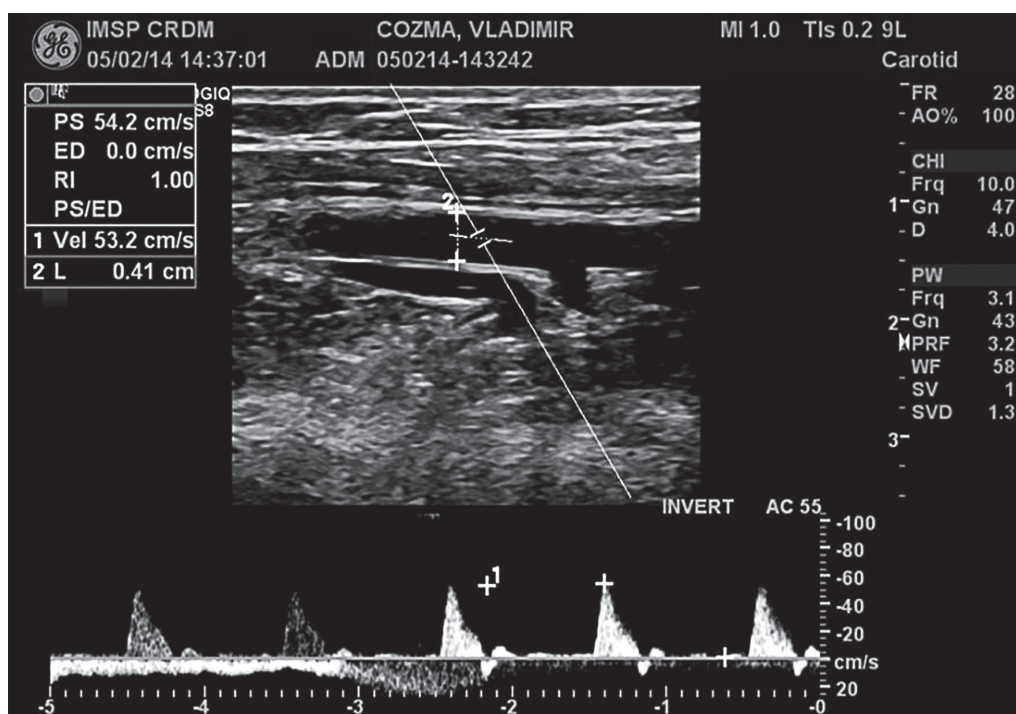


Figura 2. Estimarea non-invazivă a funcției endoteliale aplicând Duplex ultrasonor

Tabelul 1

Funcția endotelială vasculară la pacienții cu BPOC sever

| Indicatori | Inițial | După tratament | p |
|---|-------------------|------------------|--------------|
| Diametrul inițial al arterei brahiale, mm | 4,24±0,82 | 4,22±0,72 | 0,770 |
| Funcția endotelială vasculară, % | 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 |

La 10 pacienți după 3 minute de constricție pe artera brahială reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între **-12,4** și **0%**): în loc de dilatare vasculară după probă cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. La un bărbat cu BPOC cu evoluție foarte severă s-a constatat indice FE **-29,4** % (!) cu presiunea sistolică în artera pulmonară 50-54 mm Hg. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toți cei 10 pacienți aveau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice solitare și pare pe a. carotidă comună și/sau la bifurcația a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30%, dar în absența oricăror manifestări clinice (fig. 2). Acest fapt ne permite să constatăm, că în formele severe de BPOC evoluția arteriosclerozei și cardiopatiei ischemice (CPI) este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.

Din lotul cercetat 30 pacienți au fost supuși tratamentului de 5 săptămâni cu *perindopril* (doza medie 2,9±1,5 mg/zi) pentru corecția hipertensiunii pulmonare.

Prezintă interes practic dinamica semnificativă a presiunii sistolice (PSAP) și medii (PMAP) în AP și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP) după tratamentul cu *perindopril* (P). După tratamentul cu P s-a constatat dinamica considerabilă a PSAP (-11,2 mmHg), PMAP (-4,6 mmHg) și a TAFP (+17,1 msec): PSAP s-a micșorat de la 44,8±5,82 mmHg inițial până la 33,7±4,54 mmHg ($p<0,05$) după tratament; PMAP s-a redus – de la 27,4±2,24 mmHg până la 22,0±1,78 ($p<0,05$), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP – 108,8±11,44 msec până la 125,9±10,70 msec ($p<0,05$).

La 6 pacienți, supuși tratamentului cu P, s-a observat reacțiile patologice din partea a.brahiale cu modificări aterosclerotice și stenozele susnumite (20-30%). Nivelul PSAP și PMAP practic a rămas la valorile inițiale: 45,5±3,72 mmHg vs 44,6±5,04 mmHg și 27,0±4,54 mmHg vs 26,8±2,34 ($p>0,05$), respectiv.

Paralel alți 30 pacienți cu BPOC au fost supuși tratamentului de 5 săptămâni cu *valsartan* (doza me-

die 54,5±15,4 mg/zi). Ca și în lotul pacienților, tratați cu P, s-a constatat dinamica pozitivă semnificativă a PSAP (-12,5 mmHg), PMAP (-5,0 mmHg) și a TAFP (+24,7 msec): PSAP s-a micșorat de la 42,31±6,35 mmHg inițial până la 37,14±5,95 mmHg ($p<0,05$) după tratament; PMAP s-a redus – de la 27,11±5,12 mmHg până la 27,11±5,12 ($p<0,0001$), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP – 102,09±13,44 msec până la 115,24±13,17 msec ($p<0,001$).

La 4 din 30 pacienți, supuși tratamentului cu *valsartan* (V), s-a observat reacțiile patologice din partea a. brahiale (vasoconstricție a AB) cu modificări aterosclerotice și stenozele susnumite (20-30%; la un pacient tânăr (34 ani) cu evoluție foarte gravă a BPOC – 40%) nu a fost relevată scăderea semnificativă a presiunii sistolice și medii în artera pulmonară.

La toți patru pacienți cercetați nu au fost relevată scăderea semnificativă a PSAP și PMAP:

46,0±4,22 mmHg vs 44,2±3,42 mmHg și 27,8±5,85 mmHg vs 26,9±3,40 mmHg, respectiv ($p>0,05$).

În concluzie, relația dintre BPOC și cardiopatie ischemică este complexă și are multiple tablouri. Pacienții cu ambele afecțiuni prezintă un risc mai crescut de evenimente cardiovasculare adverse și există multe dovezi, care sugerează, că disfuncția endotelială poate fi un factor de bază, care contribuie la instalarea și progresarea complicațiilor vasculare ireversibile. Testul cu hiperemie reactivă s-a dovedit a fi un instrument util pentru evaluarea disfuncției endoteliale vasculare la acești pacienți, dar reacțiile paradoxale, care au fost observate la unele persoane, evidențiază necesitatea de prudență atunci, când se interpretează rezultatele dobândite în urma investigațiilor efectuate. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege pe deplin mecanismele, care stau la baza acestor reacții vasculare și pentru a determina, dacă acestea reprezintă o formă mai severă sau atipică de disfuncție endotelială. În cele din urmă, o mai bună *interpretarea* a relațiilor dintre BPOC, CPI și disfuncția endotelială va fi esențială pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului pacienților și pentru a reduce povara complicațiilor cardiovasculare la această patologie.

Concluzii

În formele severe de BPOC evoluția arteriosclerozei și cardiopatiei ischemice este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.

Reacțiile patologice din partea AB, anume gradul vasoconstricției, pot fi utilizate pentru pronosticul eficacității tratamentului ulterior a hipertensiunii pulmonare cu perindopril / valsartan și supraviețuirii pacienților cu evoluție gravă a BPOC.

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. 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.
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. 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.
7. Ferrari R. *Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril*. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005; 3:15-29.8.
8. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. *Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension*. Circulation, 2004, 109: 159-165.
9. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR. *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction*. Circulation. 2002; 106:653-658.