

- Eastern Europe and the Former Soviet Union. Washington: World Bank, 2008.
34. Mitra S, Posarac A, Vick B. Disability and poverty in developing countries: a snapshot from the world health survey. Washington: Human Development Network Social Protection, forthcoming.
  35. Loeb ME, Eide AH. Living conditions among people with activity limitations in Malawi: a national representative study. Oslo: SINTEF, 2004.
  36. Mitra S. The recent decline in the employment of persons with disabilities in South Africa, 1998-2006. *The South African Journal of Economics*. 2008;76:480-492.
  37. People with disabilities in India: from commitments to outcomes. Washington: World Bank, 2009.
  38. Rischewski D. Poverty and musculoskeletal impairment in Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102:608-617.
  39. Trani J, Loeb M. Poverty and disability: a vicious circle? Evidence from Afghanistan and Zambia. *Journal of International Development*. 2010;10:17-29.
  40. Zambrano S. Trabajo y Discapacidad en el Perú: laboral, políticas públicas e inclusión social. Lima: Fondo Editorial del Congreso del Perú, 2006.
  41. Braithwaite J, Mont D. Disability and poverty: a survey of World Bank poverty assessments and implications. *ALTER – European Journal of Disability Research/Revue Européenne de Recherche sur le Handicap*. 2009;3:219-232.
  42. Fritz D. Making poverty reduction inclusive: experiences from Cambodia, Tanzania and Vietnam. *Journal of International Development*. 2009;21:673-684.
  43. Mwendwa TN, Murangira A, Lang R. Mainstreaming the rights of persons with disabilities in national development frameworks. *Journal of International Development*. 2009;21:662-672.
  44. Riddell RC. Poverty, disability and aid: international development co-operation. In: Barron T, Ncube JM, eds. *Poverty and Disability*. London: Leonard Cheshire Disability, 2010.
  45. Realizing the MDGs for persons with disabilities. New York: United Nations, General Assembly, 2010 (A/RES/64/131)
  46. Draft outcome document of the high-level plenary meeting of the General Assembly on the Millennium Development Goals. New York: United Nations, General Assembly, 2010 (A/RES/64/299, OP 28).
  47. Caulfield LE. Stunting, wasting and micronutrient deficiency disorders. In: Jamison DT et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*. Washington: Oxford University Press and World Bank, 2006;551-567.
  48. Rimmer JH, Rowland JL. Health promotion for people with disabilities: implications for empowering the person and promoting disability-friendly environments. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2008;2:409-420.
  49. Maart S, Jelsma J. The sexual behaviour of physically disabled adolescents. *Disability and Rehabilitation*. 2010;32:438-443.
  50. McIlfatrick S, Taggart L, Truesdale-Kennedy M. Supporting women with intellectual disabilities to access breast cancer screening: a healthcare professional perspective. *European Journal of Cancer Care*. 2011;20:412-420.
  51. Ramirez A. Disability and preventive cancer screening: results from the 2001 California Health Interview Survey. *American Journal of Public Health*. 2005;95:2057-2064.
  52. Atijosan O. The orthopaedic needs of children in Rwanda: results from a national survey and orthopaedic service implications. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2009;29:948-951.
  53. Coleridge P, Simonnot C, Steverlynyck D. Study of disability in EC Development Cooperation. Brussels: European Commission, 2010.

## The efficacy of angiotensin-I receptor blocker Valsartan in patients with chronic obstructive lung disease

\*C. Martiniuc<sup>1</sup>, S. Pisarenco<sup>1</sup>, A. Cretu<sup>2</sup>; V. Scaletchi<sup>1</sup>, A. Moscovciuc<sup>1</sup>, Iu. Simionica<sup>1</sup>, O. Caraiani<sup>1</sup>, D. Condratchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chiril Draganiuc Institute of Phthysiopulmonology

<sup>2</sup>Department of Functional Diagnostic, Republican Diagnostic Medical Center, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: kim612003@mail.ru. Manuscript received June 12, 2014; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** The purpose of this study was the clinical, functional and instrumental evaluation of efficacy and safety of angiotensin-I receptor blocker Valsartan in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Material and methods:** There were investigated 25 patients (mean age 50.5 ± 4.34 years) with moderate to severe forms of obstructive lung disease – initial and after 5 weeks of treatment with angiotensin – I receptor blocker Valsartan (Nortivan, „Gedeon Richter”, Hungary), mean dose 54.5 ± 15.4 mg once-daily, using standard ECG, EchoCG with Doppler, bodyplethysmography, ultrasound Doppler (for endothelial function estimation), pulmonary diffusion capacity for CO, cycloergometry – initial and after short – term treatment with Nortivan.

**Results:** There were not detected any negative changes on bronchial permeability after the treatment. Significant improvement of endothelial function, pulmonary diffusion capacity, parallel with considerable decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure and total bronchial resistance – were observed after 5 weeks of treatment.

**Conclusions:** Nortivan is well-tolerated and highly effective in patients with moderate to severe forms of obstructive lung disease.

**Key words:** obstructive lung disease, angiotensin-I receptor blocker, Valsartan.

## Eficacitatea blocatorului receptorilor angiotensinei I valsartan la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice

### Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) constituie una dintre principalele cauze ale îmbolnăvirilor și ale

mortalității pe întreg globul pământesc [2, 7, 11]. BPOC poate fi caracterizată prin limitarea fluxului aerian, care nu este pe deplin reversibil, de obicei, boala progresând și fiind asociată

cu un răspuns inflamator anormal la particule nocive sau la gaze respiratorii. Hipertensiunea pulmonară (HP) – conform pronosticului, este o complicație nefavorabilă a pacienților cu BPOC. Sistemul de circulație arterial mic poate fi caracterizat printr-o rezistență scăzută și printr-o autoservire ridicată, în acest aspect, pentru o creștere semnificativă a presiunii medii în artera pulmonară (Ppa) la un individ sănătos, este necesară ridicarea debitului cardiac nu mai mult de 2,5 ori [1, 3, 6]. Creșterea semnificativă a presiunii în arterele circulației mici poate avea loc numai în prezența anumitor modificări semnificative ale vaselor pulmonare. La pacienții cu BPOC gravitate ușoară/moderată, Ppa și rezistența vasculară pulmonară (RVP) pot fi în limite normale sau puțin ridicate în stare liniștită, dar care totodată pot crește la efectuarea efortului fizic.

Pe măsură ce boala progresează, indicii Ppa și a RVP pot crește în stare de repaus, dar cresc și mai mult la efectuarea efortului fizic. Principala cauză de apariție și de diagnosticare a hipertensiunii pulmonare (HP) la bolnavii cu BPOC, de regulă, poate fi constituită nu doar de un singur factor, ci o combinație de mai mulți factori, care pot avea o influență activă sau pasivă asupra hemodinamicii pulmonare.

Cauza principală a hipertensiunii pulmonare (HP) este hipoxemia arterială. Efectul direct al hipoxiei poate fi asociat cu dezvoltarea depolarizării celulelor musculare vasculare netede și de reducerea acestora. În prezent, este dovedit faptul că depolarizarea celulelor musculare netede și vasoconstricția pulmonară duce la schimbarea funcției canalelor de potasiu ale membranei celulare. La mecanismul indirect al vasoconstricției pulmonare hipoxice se referă influența asupra pereților vasculari ai mediatorilor endogeni, cum ar fi leucotrienele, histamina, serotonina, catecolaminele și angiotenzina-II. Toți acești mediatori se referă la vasoconstrictori, și productivitatea lor crește foarte simțitor în prezența hipoxiei [8, 9].

În ultimii ani, se discută foarte activ disfuncția endoteliului vascular pulmonar în prezența hipertensiunii pulmonare de geneză diferită. Hipoxemia cronică duce la deteriorarea endoteliului vascular, care este însoțit și de o scădere a productivității factorilor endogeni de relaxare, precum și a prostaglandinei E<sub>2</sub>, prostacilinei și a oxidului nitric (NO). O importanță semnificativă în geneza hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu BPOC o are lipsa eliminării NO. Sinteza NO endogen este reglementată de NO – sintază, care se manifestă permanent prin intermediul celulelor endoteliale. Hipoxemia duce la perturbarea produselor și la eliminarea NO. Disfuncția endoteliului vaselor pulmonare la bolnavii cu BPOC poate fi legată nu numai de hipoxia cronică ci și de o inflamație. R. Zieche a demonstrat că inflamarea cronică duce la scăderea semnificativă a expresiei NO – sintezei III și totodată și a productivității NO [3]. În adventiția arterelor musculare mici la bolnavii cu BPOC în formă ușoară și la fumători se poate depista infiltrarea cu CD8 – limfocite, ceea ce poate duce la o reacție inflamatoare, care poate să coreleze cu îngroșarea intimei și disfuncția endotelială.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare cronice la bolnavii cu BPOC practic întotdeauna este însoțită de schimbarea structurală a pereților vasculari, ceea ce duce la remodelarea

vaselor pulmonare, care poate fi caracterizată prin proliferarea mediei, migrarea și proliferarea vaselor musculare netede în intimă, fibroelastoza intimei și îngroșarea adventiției. Cu toate acestea, remodelarea arterelor pulmonare poate fi întâlnită nu numai în stadiu tardiv de depistare a BPOC, ci și la bolnavii cu stadiu începător al maladiei.

Alți factori structurali, care duc la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în prezența BPOC, se referă la îngustarea vaselor capilare, care sunt însoțite de distrugerea parenhimului vascular ca urmare a hiperinflației pulmonare severe, care de asemenea poate fi urmărită în prezența unui emfizem grav. Policitemia (o consecință a hipoxemiei arteriale cronice) este dependentă de factorul de hipoxemie, ceea ce cauzează o creștere a Ppa și a RVP la bolnavii cu BPOC. În cele din urmă, aceasta duce la creșterea viscozității sanguine și, în afară de aceasta, policitemia este un factor de risc, care duce la apariția bolii tromboemolice, sporind de asemenea creșterea Ppa și a RVP. Un alt mecanism al creșterii RVP în prezența policitemiei este efectul său inhibitor asupra endoteliului dependent de relaxarea vasculară drept răspuns la acetilcolină. Efectul dat este cauzat de capacitatea concentrației crescute a hemoglobinei de a forma o legătură cu NO (*scavenge effect*) în fluxul sanguin pulmonar care, la rândul său, agravează vasoconstricția hipoxică pulmonară.

Trebuie să acordăm atenție și unei noi cauze de hipoxemie pulmonară la pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice ale aparatului respirator: o amplitudă înaltă negativă a presiunii inspiratorii intratoracice poate avea complicații hemodinamice foarte pronunțate, inclusiv creșterea avansată a presiunii în artera pulmonară.

Răspândirea reală a hipertensiunii pulmonare (HP) la bolnavii cu BPOC nu este stabilită, deoarece cercetările fundamentale cu utilizarea unor metode standard pentru aprecierea presiunii în artera pulmonară (AP), cum ar fi cateterizarea venelor centrale, practic nu s-au efectuat. Hipertensiunea pulmonară constituie un factor din cei mai importanți pentru stabilirea diagnosticului la bolnavii cu BPOC. În majoritatea studiilor efectuate, s-a arătat care este însemnătatea determinării anumitor factori, cum ar fi disfuncția ventriculului drept (VD), Ppa și rezistența vasculară pulmonară.

Tratamentul medicamentos în hipertensiunea pulmonară secundară trebuie să fie îndreptat mai întâi de toate, spre boala de bază, adică, în BPOC este necesară utilizarea tuturor mijloacelor posibile de îmbunătățire a permeabilității bronșice, optimizarea indicilor metabolismului gazos și optimizarea controlului inflamației căilor respiratorii la bolnavii. Astăzi, în calitate de preparate destul de promițătoare pentru tratamentul formelor secundare ale hipertensiunii pulmonare, sunt considerate antagoniștii receptorilor angiotensinei II (AT II). N. Morrell et al. au efectuat un studiu-pilot, placebo-controlat al eficacității Losartanului, care a fost indicat la 40 de bolnavi cu BPOC, cu hipertensiune pulmonară 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 tricuspidal (TGG) a crescut de la 43,4 până la 48,4 mmHg). În același timp, presiunea în artera pulmonară la bolnavii care au administrat 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 constatat la bolnavii cu TCG > 40 mmHg (reducerea cu 16% în grupul Losartan și creșterea cu 4% în grupul placebo).

Valsartan se deosebește de Losartan și alți blocatori ai receptorilor AT I, prin structura chimică el fiind o substanță non-heterociclică. Valsartan este mai selectiv decât Losartan, în timp ce specificitatea pentru AT1-receptori a Losartanului este de 3000 ori mai înaltă față de AT II-receptori, la Valsartan acest indice fiind de 10 ori mai mare. Valsartan acționează ca antagonist non-concurent al AT II în privința receptorilor AT1. Spre deosebire de Losartan, surplusul de AT II nu poate elimina Valsartanul din conexiunile cu receptorii AT1. Valsartan, de sine stătător, posedă activitate farmacologică și, spre deosebire de Losartan, nu are metaboliți activi.

Prezintă un interes științific important studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale ale Valsartanului asupra hemodinamicii centrale și pulmonare, funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și mecanicii respirației la pacienții cu BPOC.

**Scopul lucrării** constă în studierea siguranței și eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT I Nortivan asupra parametrilor funcționali ai respirației pulmonare, hemodinamicii centrale și pulmonare și funcției endoteliale vasculare la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice.

### 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 ± 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 blocator al receptorilor AT1 Valsartan (Nortivan, Gedeon Richter, Ungaria), în doză de 40-80 mg/zi într-o priză (doza medie 54,5 ± 15,4 mg).

S-a efectuat: spirometrie (expirograma maximă și forțată cu înregistrarea curbilor flux-volum și volum-timp); electrocardiograma standard; ecocardiografia cu Doppler (pentru aprecierea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară) – inițial și după tratament cu Nortivan.

Indicii calitativi și cantitativi ai ECG au fost analizați conform codului Minnesota. Starea funcțională a cordului și indicii hemodinamicii centrale au fost studiați prin metoda ecocardiografiei cu Doppler la aparatul „Phillips HD-11XE”, în poziția pacientului culcat pe partea stânga conform metodei tradiționale Teicholtz. Au fost înregistrați: diametrul telesistolic (DTS) al ventriculului stâng (VS), diametrul telediastolic (DTDvs), volumul telesistolic (VTS), volumul telediastolic (VTD), volumul de ejeție (VE), debitul cardiac (DC), indexul de ejeție (IndE), indexul cardiac (IndC), rezistența periferică vasculară totală (RPVT), fracția de ejeție (FE), viteza de scurtare a fibrelor circumferențiale ale miocardului VS (Vcf), gradul reducerii dimensiunii antero-posterioare a VS în sistolă (%ΔS), grosimea peretelui posterior al VS (GPPvs), grosimea septului interventricular (GSIV), diametrul aortei (Dao), diametrul atrului stâng (Das).

Pentru ventriculul drept (VD) au fost determinați: diametrul telediastolic (DTDvd), grosimea peretelui anterior (GPAvd), viteza maximală de ejeție în tractul ascendent al arterei pulmonare (VEAPmax), presiunea sistolică, diastolică și medie în artera pulmonară (PAPs, PAPd și PAPm). Artera pulmonară (AP) a fost vizualizată din accesul parasternal stâng, în secțiunea transversală la nivelul aortei. Volumul eșantion era situat în artera pulmonară, imediat distal de valva pulmonară sau în conul de ejeție al VD în apropierea valvei pulmonare (în felul acesta evidențiindu-se eșantionarea de curgere turbulentă postvalvulară). Au fost estimate timpul de accelerare (TAFP) și de decelerare (TDFP) a fluxului pulmonar, timpul relaxării izovolumetrice a ventriculului drept (TRI), viteza medie și maximală a fluxului pulmonar, gradientul sistolic al presiunii între VD și AP. La determinarea indicilor cantitativi s-a utilizat formula modificată a lui Bernuli [3]:  $P = 4V^2$ , unde P – gradientul presiunii; V – viteza fluxului, m/sec. Presiunea sistolică în AP (PAPs) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstin [3]:  $PAPs = TRI + FCC - 107,5$ , unde TRI – timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC – frecvența contracțiilor cardiace, băt/min.

Presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării fluxului pulmonar în tractul de ejeție al 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 (msec), RVET – perioada de ejeție a ventriculului drept (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 conform metodei propuse de D. Celermajer [4]. Diametrul brahial a fost măsurat inițial și imediat după decompresie. Disfuncția endotelială se considera când indicele funcției endoteliale era sub 10%.

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronhială au fost estimate la aparatul „Master Screen” (Erich Jaeger, GmbH, Germania), inclusiv bodipletismografia generală (cu aprecierea capacității funcționale reziduale (FRC), capacității vitale pulmonare (VC), capacității totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV), capacității de difuzie pulmonară (DLCO) și proporției DLCO/VA (volum alveolar).

Evaluarea toleranței la efort fizic s-a efectuat cu aplicarea cicloergometriei (cicloergometrul „Ergoline”, Germania), începând cu 25wt crescând treptat, cu durata de 3 min, alternând cu perioadele de repaus – inițial și după tratament cu Nortivan.

### Rezultate și discuții

Analiza siguranței și eficacității utilizării Nortivanului la pacienții cu BPOC n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Studierea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a constatat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (tab. 1): au crescut cu 13,58% valorile capacității 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 (FEF<sub>25/75</sub>), debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/FVC) – cu 6,96%, 4,74% și 0,76%, respectiv, ( $p > 0,05$ ).

Analiza modificărilor electrocardiograamei standard (ECG) în lotul cercetat a relevat următoarele schimbări:

1. Aspect P-pulmonar (DII, DIII, AVF) – 9 pacienți (36,0%); 2. Axa QRS deviată spre dreapta, în medie la + 110 – 2 pacienți (8,0%); 3. Amplitudinea R/S în  $V_6 < 1$  – 1 pacient (4,0%); 4. Amplitudinea R/S în  $V_1 > 1$  – 2 pacienți (8,0%); 5. Aspect S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub> sau S<sub>I</sub>S<sub>II</sub>S<sub>III</sub> – 1 pacient (4,0%); 6. Bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet – 3 pacienți (12,0%); 7. Micro-voltaj al complexelor QRS – 1 pacient (4,0%); 8. Amplituda R > S și amplituda R > S în  $V_1$  cu reducerea R/S spre stânga de la  $V_1$  (creșterea undei S spre stânga) – 15 pacienți (60,0%); 9. Semne de hipertrofie ventriculară stângă – 2 pacienți (8,0%); 10. Semne de hipertrofie biventriculară – 4 pacienți (16,0%).

Cele mai răspândite modificări ale ECG (tab. 1) au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplitudinea R/S în  $V_6 < 1$  și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

Evaluarea modificărilor electrocardiografice, în dependență de gradul severității maladiei, a arătat că răspândirea aspectului P-pulmonar mai mult decât de două ori era mai mare la pacienții cu forme grave ale BPOC, în comparație cu formele moderate (22,4% vs 10,2%,  $p < 0,05$ ). Tendințe similare s-au observat și la analiza amplitudei R > S și amplitudei R > S în  $V_1$  cu micșorarea R/S spre stânga de la  $V_1$  (semne calitative de hipertrofie ventriculară dreaptă conform codului Minnesota): practic jumătate dintre pacienții fiecărui lot au avut semne de hipertrofie ventriculară dreaptă la ECG, care

ulterior nu s-a confirmat prin metoda ecocardiografică. Alte modificări ale electrocardiograamei standard nu au atins pragul statistic semnificativ.

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic (VTD) al VD –  $31,91 \pm 3,72$  mm cu variații între 25,0 și 37,5 mm), valori normale ale grosimii peretelui anterior al ventriculului drept –  $5,13 \pm 1,0$  mm, cu variații între 3,0 – 7,0 mm), și hipertrofie ușoară a peretelui posterior al ventriculului stâng –  $1,25 \pm 0,09$  mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză). Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după 5 săptămâni de tratament cu Nortivan, n-a relevat o dinamică semnificativă a indicilor evaluați, fiind 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, fiind necesare mai puțin de 7-12 luni de tratament îndelungat. Prezintă interes dinamica semnificativă a presiunii sistolice, medii în artera pulmonară și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar după tratamentul cu Nortivan. Presiunea sistolică în AP 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; presiunea medie în AP – 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 ( $p < 0,0001$ ), ceea ce constituie un pronostic favorabil pentru supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC.

Termenul „disfuncția endotelială” definește o disbalanță a factorilor endoteliali, care regulează procesele de homeostază,

Tabelul 1

Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu Nortivan

Indici	Inițial	După tratament	$\Delta$ (%)	p
FVC, %	$59,12 \pm 22,94$	$72,70 \pm 23,88$	+ 13,58	0,0022
FEV <sub>1</sub> , %	$40,44 \pm 17,82$	$51,31 \pm 22,74$	+ 10,87	0,0097
PEF, %	$32,16 \pm 13,58$	$36,90 \pm 13,04$	+ 4,74	0,080
FEF <sub>25/75</sub> %, %	$19,12 \pm 8,16$	$26,09 \pm 16,92$	+ 6,97	0,034
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	$53,27 \pm 10,93$	$54,03 \pm 11,0$	+ 0,76	0,70

Tabelul 2

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul cu Nortivan

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

proliferare și tonusul vascular. Actualmente, disfuncția endotelială ocupă un loc primordial în patogenia hipertensiunilor pulmonare (HP) atât primare, cât și secundare. În cascada reacțiilor patologice care duc spre instalarea HP, impactul hipoxemiei se realizează, în primul rând, prin acțiunea ultimei asupra stării structurale și funcționale a endoteliului vaselor pulmonare mici și medii.

Analiza rezultatelor obținute a constatat (în baza Duplex ultrasonor) o dinamică pozitivă a funcției endoteliale în urmă tratamentului (tab. 3): indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) au crescut considerabil (dublu), de la  $6,37 \pm 10,84\%$  (cu variații de  $-13,6-29,4\%$ ) inițial, până la  $3,92 \pm 9,97\%$  ( $-5,7-34,5$ , respectiv) ( $p < 0,005$ ) după tratament, paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă:  $657,857 \pm 324,72$  ml vs  $770,74 \pm 302,12$  ml ( $p < 0,005$ ).

La 7 pacienți, după 3 minute de strangulare a a.brahiale, reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între  $-12,6$  și  $0\%$ ): în loc de dilatarea vasculară după proba cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toți cei 7 pacienți au avut o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: plăci aterosclerotice la a.carotis comună și la bifurcația a.carotide, cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30% fără vreo manifestare clinică. Constatăm că în formele severe ale BPOC, evoluția aterosclerozei și cardiopatiei ischemice este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.

Efectele distructive ale angiotensinei II asupra endoteliului vascular:

1. Adeziunea monocitelor; 2. Permeabilizarea endoteliului (penetrarea celulelor și lipidelor);

3. Creșterea, proliferarea și migrarea celulelor netede; 4. Acumularea lipidelor; 5. Adeziunea plachetară; 6. Trombogeneza.

25 pacienți cercetați au manifestat dereglări pronunțate ale funcției endoteliale, valori crescute ale presiunii în AP cu modificări aterosclerotice în vasele magistrale. Aplicarea blocatorilor receptorilor AT 1 la pacienții cu BPOC, conform rezultatelor cercetărilor funcționale și instrumentale, permite ameliorarea funcției endoteliale vasculare, parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare, funcției respirației pulmonare și rezistenței bronhiale, toleranței la efort fizic și multe alte aspecte biochimice. Blocatorii receptorilor AT 1 au mai multe avantaje și perspective ale utilizării lor în tratamentul BPOC datorită lipsei efectelor adverse și complicațiilor (tuse uscată, edem angioneurotic, schimbări cutanate etc.), ceea ce face posibilă considerarea blocatorilor receptorilor AT 1 ca preparate de elecție.

Evaluarea funcției respirației pulmonare și rezistenței bronhiale (după rezultatele bodipletismografiei generale) a demonstrat (tab. 4) dinamica pozitivă după 5 săptămâni de tratament cu Nortivan a valorilor capacității funcționale reziduale (FRC); capacității vitale pulmonare (VC); capacității totale pulmonare (TLC); volumului rezidual pulmonar (RV); rezistenței bronhiale totale (R tot); capacității de difuzie pulmonară pentru CO sau transfer-factorului (DLCO) și proporției DLCO/VA ( $p < 0,05$ ).

Un prag statistic semnificativ au atins valorile rezistenței bronhiale totale (R tot); capacității de difuzie pulmonară pentru CO (DLCO) și raportului DLCO / VA ( $p < 0,05$ ), ceea ce este foarte actual pentru supraviețuirea pacienților cu sindrom bronho-obstructiv avansat.

Analiza comparativă a toleranței la efort fizic după tratamentul cu Nortivan, a relevat unele tendințe spre creșterea

Tabelul 3

Dinamica funcției endoteliale la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Nortivan

Indici	Inițial	După tratament	P
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	$4,20 \pm 0,63$	$4,15 \pm 0,78$	0,790
Funcția endotelială vasculară, %	$6,37 \pm 10,84$	$13,92 \pm 9,97$	0,003
Grosimea complexului intima-media, mm	$0,41 \pm 0,044$	$0,40 \pm 0,032$	0,162
Volumul sanguin pe secundă, ml/min	$657,857 \pm 324,72$	$770,74 \pm 302,12$	0,004

Tabelul 4

Dinamica parametrilor bodipletismografiei generale și capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Nortivan

Indici	Inițial	După tratament	P
FRC, %	$161,26 \pm 72,2$	$180,66 \pm 46,63$	0,555
R tot, %	$312,33 \pm 143,20$	$190,59 \pm 135,57$	0,016
TLC, %	$127,50 \pm 36,53$	$137,53 \pm 29,39$	0,192
RV, %	$247,66 \pm 96,89$	$262,48 \pm 77,09$	0,191
DLCO, %	$60,75 \pm 23,12$	$66,69 \pm 23,01$	0,0363
DLCO/VA, %	$73,62 \pm 21,58$	$77,89 \pm 17,06$	0,0283
VA, %	$86,13 \pm 20,68$	$89,91 \pm 20,14$	0,623

Tabelul 5

## Dinamica toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Nortivan

Indici	Inițial	După tratament	P
Intensitatea primului efort, Wt	25,0	25,0	-
Intensitatea ultimului efort, Wt	50,0 ± 20,41	55,56 ± 18,30	4,314
FCC la primul efort, bat./min	85,63 ± 8,78	80,55 ± 6,64	1,566
FCC la ultimul efort, bat./min	128,89 ± 15,22	138,23 ± 13,04	3,162
Durata efortului fizic, sec	274,74 ± 117,16	363,33 ± 119,06	0,035
Proba 6 - MWT, sec	276,55 ± 113,59	347,25 ± 118,40	0,001
Sa O <sub>2</sub> , %	93,90 ± 3,16	95,05 ± 3,07	0,055

intensității ultimului efort, a Sa O<sub>2</sub>, valorilor FCC la ultimul efort, paralel cu scăderea FCC medii în urmă tratamentului cu 7-12% (tab. 5). Un prag semnificativ au atins valorile probei de 6 min mers plat și duratei totale a efortului fizic final efectuat ( $p < 0,001$ ).

Toleranța la efort fizic a fost foarte redusă, media în grup fiind (50,0 ± 20,41 Wt), numai 2 pacienți au depășit pragul de efort fizic de 75 Wt, majoritatea pacienților la proba de efort fizic având valori de numai 25-50 Wt. În urma tratamentului, totuși, s-a observat o tendință spre creșterea toleranței la efort fizic cu 5-10% (tab. 5).

### Concluzii

1. La pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice cu evoluție moderat – severă, utilizarea blocatorului receptorilor AT I Nortivan nu provoacă agravarea permeabilității bronșice.

2. Tratamentul de scurtă durată cu Nortivan reduce considerabil presiunea sistolică și medie în artera pulmonară, paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar.

3. Nortivan ameliorează semnificativ funcția endotelială, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, reduce rezistența bronhială totală și crește toleranța la efort fizic, ceea ce este foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu bronhopneumopatii obstructive cronice.

### References

- Olschewski H, Seeger W. Physiology of the pulmonary circulation. In: Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary selective therapy. Bremen: Uni-Med, 2002;16-27.
- Simonneau G, Gallie N, Rubin LJ, et al. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5S-12S.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2004;25:2243-2278.
- 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.
- Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation.* 1983;68:302-309.
- Bogdan MA, Mitrache MS, Constantinescu T. Clasificarea, algoritmul diagnostic și aspecte terapeutice recente în hipertensiune arterială pulmonară. *Medicina Internă.* 2005;2(1):29-40.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and COPD. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;172:189-94.
- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart.* 2003;89:225-30.
- Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(Suppl. 1):S1-S2.
- Morell NW, Higham M, Phillips PG. Pilot study of Losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2005;6:88.
- Hida W, Tun Y, Kikuchi Y. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration.* 2002;73:13.