

12. Rahman I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Eur. Respir. J. 2006. Vol.28. N.1; p.219-242.
13. Княжинская Н.П. Основные принципы диагностики, классификации и лечения бронхиальной астмы. Consilium medicum 2006. Т.8. N.3; с.45-53.
14. Кокосов А.Н. Распространенность и социальное значение хронической обструктивной болезни легких в кн. Хронический обструктивный бронхит и обструктивная болезнь легких. Под ред. А.М. Кокосова. СПб.: Лань, 2002; с.80-81.
15. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2005. N.3; с. 101-111.

ASPECTELE CLINICO-FARMACOLOGICE ALE PERINDOPRILULUI ÎN TRATAMENTUL CORDULUI PULMONAR CRONIC

Serghei Butorov, Veaceslav Gonciar, Natalia Condaruc

Catedra Farmacologie și Farmacie Clinică, USMF „N. Testemițanu”

Catedra Medicina Internă

Summary

Clinical-pharmacological aspects of perindopril in the treatment of chronic pulmonary heart disease

The study included 46 patients with COPD complicated with CPH, treated with ACE inhibitor - perindopril associated with basic therapy. It was found that the inclusion of perindopril in the complex treatment of patients with COPD complicated by CPH improves the clinical course of disease, beneficially acting on indices of central and intracardiac hemodynamics and on cardiac arrhythmias.

Rezumat

Studiul a inclus 46 pacienți cu BPCO complicată cu CPC, cărora li s-a efectuat tratamentul cu inhibitorul ECA – perindopril asociat cu terapia de bază. S-a constatat că includerea perindoprilului în tratamentul complex al pacienților cu BPCO complicat cu CPC ameliorează evoluția clinică a maladiei, acționează benefic asupra indicilor hemodinamicii centrale și intracardiacă, și asupra tulburărilor de ritm cardiac.

Actualitatea

Cordul pulmonar cronic (CPC) reprezintă una din problemele importante ale medicinei contemporane. Importanța medico-socială a problemei date este determinată de creșterea progresivă a bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO). Este cunoscut că BPCO este caracterizată de recidivări dese și dezvoltarea unor procese ireversibile în pulmoni, însoțite de hipertensiune pulmonară și formarea cordului pulmonar cronic [4,7], care determină tabloul clinic, evoluția și prognosticul maladiei, agravarea calității vieții, provocând la invalidizarea precoce și decesul pacienților [3].

Conform datelor literaturii, la momentul actual, BPCO ocupă unul dintre locurile de frunte printre toate cauzele mortalității în țările industrial dezvoltate. În timp ce pe parcursul ultimului deceniu mortalitatea generală a regresat cu 22%, iar cea cardiovasculară - cu 23%, mortalitatea din cauzată de BPCO a crescut cu 28% [8,9].

Prognosticul pentru viața pacienților cu BPCO devine nefavorabil odată cu dezvoltarea CPC, care ocupă locul 3-4 printre cauzele morții la persoanele peste 50 ani după hipertensiunea arterială și boala ischemică a cordului [5].

Decompensarea concomitentă a două sisteme ce intercalează între ele (circulator și respirator) la pacienții cu CPC detrmnă mari dificultăți în diagnostic și tratament.

În pofida unui număr mare de studii consacrate cercetărilor particularităților de dezvoltare a CPC, diagnosticul hipertensiunii pulmonare, aprecierea ei cantitativă, determinarea stării compartimentelor drepte ale cordului prin intermediul metodelor neinvazive în etapa de formare a CPC, până în prezent reprezintă o problemă complicată. La progresarea insuficienței cardiace la pacienții cu BPCO este necesar de a efectua cercetarea stării ventriculului stâng. În legătură cu aceasta apare necesitatea de căutare și selecție ale indicilor informativi, ce ar caracteriza starea hemodinamicii pulmonare și intracardiace la categoria dată de pacienți, ceea ce ar permite depistarea criteriilor de diagnostic precoce și progresare CPC. Conform datelor literaturii, nivelul presiunii în artera pulmonară reprezintă nu doar un factor al prognosticului, ci și un factor predictor de spitalizare a pacienților cu BPCO. Astfel, depistarea grupului cel mai vulnerabil de pacienți, ce au nevoie de efectuarea unei corecții active a hipertensiunii pulmonare, ar putea ameliora considerabil statutul lor funcțional și ar putea diminua frecvența spitalizării în staționar[2].

Cu toate că problema hipertensiunii pulmonare este de mult timp discutată, mai sunt multe întrebări nesoluționate nu doar în estimarea patogenezei patologiei date, ci și privind tactica tratamentului pacienților cu CPC.

Un rol important în cercetările date a fost acordat studierii eficacității la administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în tratamentul categoriei date de pacienți. Într-un șir de studii s-a demonstrat influența pozitivă a IECA asupra stării hemodinamicii pulmonare și intracardiace la pacienți cu CPC [7]. Însă în ceea ce privește influența IECA asupra funcției respiratorii s-au obținut date contradictorii[3]. Unii autori consideră că nu este dezirabilă administrarea IECA la pacienții cu BPCO din cauza posibilității apariției a unui efect advers, cum este tusea seacă. Contradicția opiniilor determină necesitatea de a continua cercetările în direcția dată.

Scopul lucrării este de a stabili eficacitatea clinică a perindoprilului (Prestarium, „Servier”, Franța) în tratamentul pacienților cu bronhopneumopatia cronică obstructivă complicată cu cord pulmonar cronic.

Material și metode

Au fost supravegheați în dinamică 46 pacienți cu BPCO, complicată cu dezvoltarea cordului pulmonar cronic decompensat, care se găseau la tratament în staționar cu prelungirea ulterioară la tratamentul ambulator. Stabilirea diagnosticului, estimarea gradului de gravitate al BPCO și a insuficienței cardiace (IC) au fost efectuate conform criteriilor comune GOLD (2005), în baza anamnezei, tabloului clinic tipic, tabloului radiologic (prezența emfizemului obstructiv pulmonar, pneumosclerozei, etc.), la fel și a rezultatelor investigării funcției respiratorii de tipul obstructiv sau mixt al insuficienței respiratorii cu progresarea diminuării VEMS. Criteriile CPC au fost indicii ecocardiografici: hipertrofia miocardului al ventriculului drept (grosimea peretelui liber al ventriculului drept > 5mm) și/sau dilatarea cavității ventriculului drept (dimensiunea telediastolică > 3cm). Criteriile CPC decompensat au fost: manifestările unei insuficiențe circulatorii în circuitul sanguin mare în asociere cu dilatarea cavității ventriculului drept. În studiu n-au fost incluși pacienții ce aveau contraindicații la administrarea IECA, pacienții cu cardiopatie ischemică, cu forma permanentă a fibrilației atriale, cu diabet zaharat și alte patologii care necesitau un tratament medicamentos special și/sau care puteau influența asupra farmacocineticii preparatului cercetat. Până la inițierea tratamentului fiecare pacient a urmat procedura de semnare a acordului informat.

Pacienții examinați au fost separați în 2 loturi omogene după sex, vârstă, gravitatea manifestărilor clinice ale CPC (tabelul 1).

Pacienților din lotul 1 – 21 pacienți, li s-a administrat perindopril pe fundalul tratamentului de bază. Doza inițială de perindopril constituia 2,5 mg/zi. La toleranța bună și absența hipotensiunii peste 7-10 zile se efectua mărirea dozei până la 5 mg/zi. Durata tratamentului a constituit 3 luni. Lotul 2 – 25 pacienți a primit doar tratamentul de bază. Lotul de control a fost constituit din 20 persoane practic sănătoase.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților pe loturi în dependență de tratamentul efectuat (M±m)

Indicii	Lotul de control n=20	Lotul 1 (de bază), n=21	Lotul 2 (de comparație), n=25
Bărbați / Femei	18/2	19/2	21/4
Vârsta medie	51,9±1,8	52,0±2,1	53,2±2,4
Durata BPCO, ani	-	18,5±1,7	19,7±2,3
Durata tabagismului, ani	9,0±2,3	29,1±3,8	28,7±3,5
FCC / min	72,4±1,9	89,3±2,6	88,0±2,4
TAs, mmHg	126,2±4,1	137,2±3,4	138,1±3,6
TAd, mmHg	74,6±2,7	87,9±2,5	86,8±2,3

Notă: Diferența statistică între loturi de pacienți este nesemnificativă ($p>0,05$).

Pentru aprecierea toleranței la tratamentul administrat s-a utilizat chestionarea liberă a pacienților la fiecare vizită de control. Pentru aprecierea eficacității clinice a tratamentului administrat, au fost stabilite 3 gradații: bună, satisfăcătoare, nesatisfăcătoare. Eficacitatea clinică bună s-a caracterizat prin ameliorarea subiectivă considerabilă a stării generale – diminuarea tusei și a dispneei la efort fizic, dispariția dispneei în stare de repaos, creșterea capacității de muncă fizică; diminuarea manifestărilor bronhoobstructive – creșterea VEMS-ului nu mai puțin de 15% de la valoarea inițială, regresarea edemelor periferice, normalizarea limitelor ficatului. Eficacitatea clinică satisfăcătoare: ameliorarea subiectivă moderată a stării generale – diminuarea tusei și a dispneei la efort fizic și în repaos, creșterea capacității de muncă fizică; diminuarea manifestărilor bronhoobstructive – creșterea VEMS-ului nu mai puțin de 10% de la valoarea inițială, diminuarea edemelor periferice, micșorarea limitelor ficatului. Tratamentul a fost apreciat ca nesatisfăcător în absența unei dinamici pozitive în evoluția stării clinice a pacienților.

Investigația ecocardiografică (ECOCG) a fost efectuată cu scopul de a evalua starea funcțională a miocardului în regimurile B și M de scanare cu aparatul Aloka SSD-650 conform metodicii habituale.

Funcția ventilatorie a plămânilor a fost examinată cu aparatul Jaeger Masterscreen Pneumo (Germania). Prin intermediul prelucrării computerizate a spiropamei și a curbei flux-volum, s-au stabilit următorii indici: volumul expirator maxim pe secundă (VEMS), indicele Tiffneau (VEMS/CVF).

Tuturor pacienților li s-a efectuat investigația electrocardiografică (ECG) și monitorizarea ECG-Hollter (ECG-HM) cu scopul aprecierii ritmului cardiac, frecvenței contracțiilor cardiace. Investigația ECG-HM s-a efectuat cu aparatul „Polispectr” (Rusia).

Rezultatele și discuții

La administrarea perindoprilului în componența tratamentului complex al pacienților cu BPCO, s-au atestat o regresie mai precoce a dispneei: în primul lot – la a 7,6±1,2 zi, în lotul al 2-lea – la a 12,1±1,4 zi ($p<0,05$); o diminuare mai precoce a edemelor: în primul lot – la a 8,9±1,3 zi, în lotul al 2-lea – la a 14,5±1,4 zi ($p<0,01$).

Eficacitatea clinică a perindoprilului la pacienții examinați a fost „bună” - la 6 (28,6%) pacienți, „satisfăcătoare” – la 14 (66,7%) pacienți și „nesatisfăcătoare” – la 1 (4,7%) pacienți. În lotul de comparație acești indici au fost, respectiv, la 4 (16%), 19 (76%) și 2 (8%) pacienți. Cazuri de intensificare a tusei la administrarea de perindopril n-au fost înregistrate. La 1 pacient pe fundalul administrării de perindopril în doza de 5 mg/zi a fost înregistrată apariția reacției alergice de tip urticarie, în legătura cu aceasta, preparatul fiind suspendat, iar eficacitatea clinică fiind apreciată ca „nesatisfăcătoare”.

În ambele loturi s-a determinat ameliorarea indicilor de volum și de viteză a funcției respiratorii și a componenței gazoase în sânge, ceea ce a fost determinat de diminuarea bronhoobstrucției pe fundalul tratamentului de bază în asociere cu efectul vasodilatator al

perindoprilului (regresia moderată a presiunii în artera pulmonară și a rezistenței periferice generale), (tabelul 2).

Tabelul 2

Modificarea indicilor funcției respiratorii și a componenței gazoase sangvine la pacienții cu BPCO complicat cu CPC la finele tratamentului combinat cu perindopril ($M \pm m$)

Indicii	Lotul de control, n=20	Lotul 1 (de bază), n=21		Lotul 2 (de comparație), n=25	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CVF, % val. precisă	80,8±2,1	61,8±4,2	75,1±2,2**	62,7±3,9	72,8±2,4*
VEMS, % val. precisă	96,8±1,3	50,3±1,4	61,1±1,1***	49,6±1,7	58,3±1,5***
VEMS/CVF, %	78,3±1,7	58,7±1,8	65,8±1,3**	58,2±1,9	63,4±1,6*
pO ₂ , mmHg	74,6±1,4	59,3±1,5	68,2±1,8***	59,4±2,0	63,4±1,7
pCO ₂ , mmHg	38,4±0,7	47,1±1,1	45,8±0,9	46,8±1,3	46,7±1,2
SAT, %	94,7±1,1	84,1±1,2	89,0±1,3**	85,3±1,8	87,0±1,5

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Datele prezentate în tabelul 2 atestă absența influenței negative a inhibitorilor ECA asupra componenței gazoase sangvine și a datelor de ventilare și perfuzie la pacienții cu BPCO.

Conform rezultatelor monitorizării ECG timp de 24 h, la pacienții cu BPCO complicată cu CPC, s-a stabilit o diminuare a frecvenței înregistrării unor aritmii cardiace comparativ cu lotul de comparație, ceea ce este determinat de influența IECA asupra stării miocardului a ventriculului stâng.

La pacienții examinați au continuat să persiste extrasistole supraventriculare și accese de tahicardie supraventriculară paroxistică, numărul lor fiind în lotul de comparație: 72% și respectiv 48%, iar în lotul de bază, în urma tratamentului cu perindopril: 42,9% și 23,8%. Extrasistole ventriculare s-au înregistrat la 20% pacienți în lotul de comparație și la 9,5% pacienți în lotul de bază.

Pe fundalul administrării de perindopril s-a atestat o ameliorare a indicilor morfofuncționali atât al compartimentului drept, cât și a celui stâng ai cordului. În lotul de bază s-a observat o diminuare semnificativă a Pm AP de la 27,8±1,1 mmHg până la 23,2±1,3 mmHg ($p < 0,01$), în lotul de comparație datele micșorându-se de la 27,9±1,0 mmHg până la 24,1±1,2 mmHg ($p < 0,05$). La majoritatea pacienților în lotul 1, s-a observat diminuarea semnificativă a DTS VD de la 28,3±0,8 mm până la 26,1±0,5 mm, ($p < 0,05$); a dimensiunilor AD de la 37,8±0,3 mm până la 35,2±0,1mm, ($p < 0,001$) și micșorarea volumului AS de la 39,2±1,3 mm până la 35,4±1,1 mm, ($p < 0,05$). A fost evidentă creșterea volumului sistolic (de la 65,6±1,1 ml până la 69,2±1,0 ml, $p < 0,05$) și FE VS (de la 49,5±0,9% până la 54,0±0,1%, $p < 0,001$), ceea ce evidențiază efectul benefic al terapiei combinate cu perindopril asupra funcției sistolice a VS. La analiza dinamicii funcției diastolice a VS s-a atestat lipsa modificărilor diagnostice semnificative ale umplerii diastolice de tip restrictiv, deși a fost prezentă o creștere semnificativă a raportului E/A cu 5,7% de la valoarea inițială ($p < 0,001$). Valorile obținute sunt prezentate în tabelul 3.

Astfel, includerea inhibitorului ECA în componența tratamentului complex al pacienților cu BPCO cu evoluție gravă pe fundal de tratament de bază, exercită un efect benefic asupra procesului de remodelare a compartimentelor drepte și stângi ai cordului, prevenind, cel puțin pe un anumit timp progresarea insuficienței cardiace la acești pacienți.

Dinamica indicilor ECOCG a pacienților examinați pe fondal de tratament administrat (M±m)

Indicii	Lotul de control, n=20	Lotul 1 (de bază), n=21		Lotul 2 (de comparație), n=25)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
PmAP, mm Hg	14,6±0,74	27,8±1,1	23,2±1,3**	27,9±1,0	24,1±1,2*
DTD VD, mm	22,1±0,2	33,2±0,3	32,4±0,2*	33,8±0,9	32,4±0,8
DTS VD, mm	15,3±0,3	28,3±0,8	26,1±0,5*	29,1±0,6	27,6±0,7
GPA VD, mm	3,8±0,1	5,8±0,3	5,3±0,2	5,7±0,9	5,4±0,7
DTD AD, mm	28,4±0,6	37,8±0,3	35,2±0,1***	38,4±0,6	37,3±0,5
TV E/A VD	1,53±0,03	1,24±0,02	1,29±0,01*	1,28±0,04	1,24±0,05
VTD VS, ml	110,4±1,3	141,0±0,3	138,0±0,4***	142,0±1,2	141,8±1,1
VTS VS, ml	45,2±1,6	77,8±1,4	74,2±1,1*	77,1±1,3	76,4±1,4
DTD VS, mm	48,1±1,5	63,2±1,2	59,9±1,1*	63,7±1,2	62,5±1,6
DTS VS, mm	30,8±1,2	47,2±1,5	45,8±1,4*	46,9±1,7	46,3±1,5
Vol. sistolic, ml	70,1±1,2	65,6±1,1	69,2±1,0*	65,9±1,7	67,3±1,6
FE, %	62,8±1,5	49,5±0,9	54,0±0,1***	48,4±1,7	50,1±1,1
GPP VS, mm	9,4±0,3	10,6±0,3	9,8±0,2*	10,2±0,6	10,1±0,5
AS, mm	29,4±1,1	39,2±1,3	35,4±1,1*	40,1±1,6	37,3±1,4
MV E/A	1,61±0,01	1,98±0,01	2,10±0,02***	1,92±0,07	1,99±0,05

Notă: * $p_1 < 0,05$; ** $p_2 < 0,01$; *** $p_3 < 0,001$.

Concluzii

1. Includerea inhibitorului ECA - perindoprilului în tratamentul complex al pacienților cu BPCO și CPC ameliorează evoluția clinică a maladiei, acționează benefic asupra indicilor de hemodinamică centrală și intracardiacă și asupra tulburărilor de ritm cardiac.
2. Perindopril nu exercită acțiune negativă asupra funcției respiratorii și asupra echilibrului gazelor sangvine, fiind bine tolerat de pacienți.

Bibliografie

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2007. <http://www.gold.com>
2. Nakamyra M. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. // Nippon Rinsho 2001. Vol.59(6); p.1181-1185.
3. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Т. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Журнал «Сердечная недостаточность», 1998. Т.3. N.3; с.144-148.
4. Задионченко В.С., Погонченкова И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении хронического легочного сердца. В кн. Кардиология, 2000. Москва 2000. с.108-117.
5. Казанбиев Н.К. Диагностические критерии легочно-сердечной недостаточности при хронических обструктивных болезнях легких. Российский медицинский журнал, 1998. N.2. с.16-21.
6. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность, 2002. N.2. с.87-92.

7. Пьянков В.А., Вознесенский Н.К. Возможности неинвазивной диагностики легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Вятский медицинский вестник, 2000. N.1. с.20-25.
8. Ребров А.П., Кароли Н.А. Хроническое легочное сердце у больных бронхиальной астмой. Сердечная недостаточность, 2002. Т.3. N.3. с.120-123.
9. Чучалин А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М. Издательство «Атмосфера», 2004.

INFLUENȚA EFICACITĂȚII TRIMETAZIDINEI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE ASOCIATE CU CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Natalia Condaruc, Valentina Butorov

Catedra Medicina Internă Nr.3, USMF „N. Testemițanu”

Summary

The influence efficacy of trimetazidine on complex treatment of COPD associated with ischemic coronary disease

COPD associated with ischemic coronary disease is not only a medical problem, but also a socio-economic one, which tends to affect younger people, physically active. Treatment of associated pathology still remains a current direction in contemporary medicine.

The study included 52 patients with II degree of COPD, associated with ischemic coronary disease. The patients were investigated by ECG, Hollter, echocardiography and spirometry. Combined treatment with trimetazidine was established to be more efficient versus the comparison group.

Rezumat

BPCO asociată cu CI reprezintă nu doar o problemă medicală, dar și social-economică importantă, care tinde să afecteze populația tot mai tânără, aptă de muncă, tratamentul patologiei asociate rămânând o direcție actuală în medicina contemporană.

Studiul a inclus 52 pacienți cu BPCO gr.II asociată cu CI cărora li s-a evaluat ECG, ECG-Hollter, ecocardiografia și spirometria. S-a stabilit eficacitatea mai pronunțată a tratamentului combinat cu trimetazidină prin ameliorarea indicilor clinici la pacienții din lotul respectiv versus celui de comparație.

Actualitatea

În majoritatea țărilor lumii, boala ischemică a cordului și bolile cronice ale aparatului respirator reprezintă o problemă medico-socială actuală, ceea ce este determinat de nivelul înalt de morbiditate, invaliditate și mortalitate. Asocierea patologiei cardiace și pulmonare are un prognostic nefavorabil, cauzată de agravarea reciprocă a evoluției acestor maladii [5]. În ultimii 5 ani rata asocierii bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO) și cardiopatiei ischemice (CI) a atins 18,7 – 62,8%, cel mai des fiind înregistrate episoade indolore de angină pectorală. În prezent se remarcă afectarea populației din ce în ce mai tinere în rândurile pacienților cu BPCO asociată cu CI [5,6].

La momentul actual BPCO ocupă unul din locurile de frunte printre toate cauzele morții, ceea ce marchează o importanță socio-economică majoră a patologiei date. În aceleași timp, una dintre cauzele principale ale diminuării calității vieții, activității profesionale și ale morții precoce la pacienți cu BPCO este asocierea ei cu CI, care deseori evoluează spre IMA. Frecvența asocierii BPCO cu CI atinge cca 25-30% [5,6]. În prezent, BPCO asociată cu CI, reprezintă una din cauzele principale ale pierderii capacității de muncă și diminuării duratei vieții în țările economic dezvoltate. Conform datelor oficiale ale OMS (WHO, 2005), incidența BPCO printre