

## PROBLEMA CORIJĂRII DEREGLĂRILOR HEMODINAMICII PULMONARE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (REVISTA LITERATURII)

### THE PROBLEM OF CORRECTION OF PULMONARY HAEMODYNAMICS CHANGES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW)

Sergiu MATCOVSCHI<sup>1</sup>, Ion NIKOLENKO<sup>2</sup>, Tatiana DUMITRAȘ<sup>3</sup>, Eudochia ȚERNĂ<sup>3</sup>

Catedra Medicină internă nr. 5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>1</sup>Dr. hab. în med., Profesor universitar

<sup>2</sup>Dr. în med., Conferențiar universitar

<sup>3</sup>Dr. în med.

#### Rezumat

În articol este pusă în discuție oportunitatea corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia obstructivă cronică cu medicamente din diverse grupe: metilxantine,  $\beta_2$ -adrenomimetice, diuretice, glicozide cardiace, anticoagulante, vasodilatatoare, almitrina, statine, precum și prin aplicarea metodelor nemedicamentoase: sângerare, oxigenoterapie, intervenții chirurgicale.

#### Summary

The article deals with the correction of pulmonary haemodynamics changes in chronic obstructive pulmonary disease with drugs from different groups (methylxanthines,  $\beta_2$ -adrenergic agonists, diuretics, cardiac glycosides, anticoagulants, vasodilators, almitrine, statins), as well as by using non-medicamentous methods (bloodletting, oxygen therapy, surgical treatment).

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una din cauzele principale (deși subestimată) de morbiditate și mortalitate în toată lumea. Prevalența BPOC în populația generală este  $\approx 1\%$ , iar în populația în vârstă de 40 ani și mai mare depășește valoarea de 10%. Se prognozează că în anul 2020 această afecțiune va deveni a treia cauză majoră de deces și se va situa pe locul cinci din punct de vedere al costurilor la nivel mondial. Din toate maladiile comparabile între ele în ce privește morbiditatea, mortalitatea și costul pentru societate nu există nici una mai subapreciată și neglijată de către sistemul de ocrotire a sănătății decât BPOC [23, 37].

Odată cu progresarea obstrucției bronșice în BPOC se deteriorează și hemodinamica în circuitul mic: crește rezistența vasculară, se instalează hipertensiunea pulmonară precapilară ce duce la dezvoltarea și decompensarea ulterioară a cordului pulmonar cronic (CPC) [112].

Mărirea rezistenței vasculare este cauzată de spasmul și remodelarea vaselor pulmonare (hipertrofia stratului muscular al arterelor și fibroza intimei) provocate de hipoxia alveolară și hipoxemia cronică [9, 17, 73]. Studii recente au demonstrat că remodelarea vaselor pulmonare poate să coreleze cu gradul de inflamație din căile respiratorii de calibr mic [69, 73]. Poate fi și un proces inflamator în vase, similar cu cel din căile aeriene și, evident, o disfuncție endotelială [37]. Hipercapnia și acidoza au un efect vasoconstrictiv slab, dar potentează acțiunea hipoxiei. În producerea hipertensiunii pulmonare pot fi implicate și alte mecanisme: hiperinflația alveolară, mărirea vâscozității sanguine, micșorarea patului vascular în emfizemul pulmonar, creșterea volumului de sânge circulant etc. [53, 112].

Conform unor autori, hipertensiunea pulmonară se caracterizează prin mărirea în repaus a presiunii sistolice din artera pulmonară mai mult de 30 mm Hg și a celei medii – mai mult

de 20 mm Hg [75, 93, 104]. Alții consideră, că hipertensiunea pulmonară precapilară se definește printr-o presiune medie din artera pulmonară peste 25 mm Hg în repaus sau peste 30 mm Hg la efort fizic și presiunea din capilarele pulmonare  $\leq 15$  mm Hg [15, 64, 78]. La persoanele sănătoase presiunea medie din artera pulmonară în repaus nu depășește valoarea de 20 mm Hg [22].

Progresarea BPOC și a hipertensiunii pulmonare duce la hipertrofia și/sau dilatarea ventriculului drept, deci, la dezvoltarea CPC inițial compensat, iar ulterior – decompensat [37, 112].

Obiectivele corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC sunt: a) reducerea postsarcinii ventriculului drept prin micșorarea rezistenței vasculare pulmonare și a hipertensiunii în circuitul mic; b) terapia insuficienței cardiace drepte în cazurile când ea s-a instalat. Pentru realizarea acestor obiective au fost încercate mai multe metode de abordare a pacientului: tratarea bolii de bază (BPOC), generatoare a dereglărilor hemodinamicii pulmonare, utilizarea oxigenoterapiei, metilxantinelor,  $\beta_2$ -adrenomimeticeleor, diureticelor, glicozidelor cardiace, sângerării, anticoagulantelor, vasodilatatoarelor, almitrinei, statinelor, intervențiilor chirurgicale.

#### Tratamentul BPOC

Tratarea BPOC urmărește: combaterea episoadelor de acutizare (antibiotice), ameliorarea ventilației pulmonare prin administrarea de bronhodilatatoare (betamimetice, anticolinergice, metilxantine) și corticosteroizi (combaterea sindromului obstructiv de natură inflamatorie), fluidifierea secrețiilor bronșice.

Faptul acțiunii benefice a mării permeabilității bronhiilor și ameliorării ventilației pulmonare asupra hemodinamicii în

circuitul mic a fost demonstrat de noi într-un studiu precedent pe un lot constituit din 21 pacienți cu BPOC și hipertensiune pulmonară [97]. Tuturor bolnavilor li s-a administrat Bromură de ipratropium (Atrovent, produs de firma Boehringer Ingelheim, Germania) câte 2 puffuri de 4 ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Medicamentul a îmbunătățit permeabilitatea bronhiilor, măbind volumul expirator maxim în 1 sec (VEMS). A crescut și capacitatea vitală a plămânilor. Pe lângă aceasta tratamentul cu Bromură de ipratropium a dus la micșorarea presiunii din artera pulmonară (PAP) optimizând în așa mod hemodinamica din circuitul mic. Deoarece medicamentul, administrat prin inhalare acționează predominant local, în bronhii, și nu are efecte sistemice [58] sau directe asupra circulației sanguine pulmonare [108], se poate afirma că hemodinamica s-a ameliorat grație bronhodilatării.

Deși tratarea BPOC joacă un rol primordial în ameliorarea circulației sanguine, nu mai puțin importantă este și corijarea nemijlocită a hemodinamicii pulmonare.

### **Oxygenoterapia**

Ținând cont de faptul că rezultatul final al insuficienței respiratorii și al deteriorării hemodinamicii în BPOC este hipoxia tisulară, sunt firești încercările de a trata bolnavii cu oxigen. Altă premisă pentru aplicarea oxygenoterapiei este faptul că la baza schimbărilor structurale și funcționale ale hemodinamicii stă hipoxia.

Oxigenul (O<sub>2</sub>) a fost descoperit de J. Priestley în anul 1772, iar rolul lui fiziologic a fost elucidat de A. Lavoisier în 1778. În anul 1780 medicul francez F. Chaussier a folosit O<sub>2</sub> pentru prima dată în tratamentul bolnavilor cu dispnee și nou-născuților cu cianoză. Deși O<sub>2</sub> a fost descoperit și se aplică în medicină mai mult de 200 de ani, eficacitatea tratamentului BPOC și a corijării dereglărilor hemodinamicii cu acest gaz a fost studiată mai profund și multilateral doar pe parcursul ultimelor 3-4 decenii [112].

La pacienții cu BPOC complicată cu cord pulmonar cronic oxygenoterapia contribuie la micșorarea rezistenței vasculare pulmonare și PAP, ameliorarea funcției cordului drept atât în repaus, cât și la efort fizic [53, 104]. Ameliorarea modestă a hemodinamicii pulmonare, care poate fi observată în cure scurte de tratament cu oxigen sau în experiențe acute, devine evidentă în tratamentul de durată (nu mai puțin de 4-6 săptămâni), când respirația continuă cu acest gaz (cu un debit de 2-3 l/min de O<sub>2</sub>) depășește valoarea de 15-17 ore/zi [9, 40, 53].

Oxygenoterapia ameliorează pronosticul, calitatea și durata vieții pacienților cu BPOC și cord pulmonar cronic, statusul lor neuropsihic și somnul, diminuează dispneea și mărește toleranța la efort fizic [112].

Oxygenoterapia cronică se poate efectua la domiciliu fie prin concentratoare, fie prin rezervoare portabile de oxigen lichid.

Oxygenoterapia cronică este indicată pacienților cu presiunea parțială a O<sub>2</sub> din sângele arterial (PaO<sub>2</sub>) ≤ 50-60 mm Hg sau saturația cu O<sub>2</sub> a sângelui arterial ≤ 80%, hematocritul ≥ 55%.

### **Metilxantinele**

Metilxantinele, deși sunt bronhodilatatoare certe ce pot ameliora permeabilitatea bronhiilor și ventilația pulmonară, acționează benefic și asupra hemodinamicii pulmonare în BPOC [59].

N. A. Zimmerman a relatat în anul 1951 că teofilina, introdusă intravenos în doză de 0,5 g, scade PAP la bolnavii cu astm bronșic și cord pulmonar.

La pacienții cu BPOC și cord pulmonar teofilina dilată arteriolele pulmonare și scade PAP, mărește debitul cardiac și fracția de ejeție a ambilor ventricule. Dar, la unii bolnavi, sub influența teofilinei PAP poate să rămână neschimbată sau chiar să crească. Aceasta se explică prin faptul că metilxantinele, pe lângă efectul vasodilatator, au și acțiune de stimulare a contrac-

țiilor cardiace. Probabil, că valoarea PAP în administrarea metilxantinelor depinde de corelarea dintre gradul de modificare a tonusului vascular și al debitului cardiac [62, 112].

Pe lângă bronhodilație și acțiune asupra hemodinamicii pulmonare, metilxantinele stimulează centrul respirator [85], ameliorează clearance-ul mucociliar [125], au proprietăți diuretice, pot ameliora funcția musculaturii respiratorii atât la subiecții sănătoși [92] cât și la cei cu BPOC [71] și măresc contractilitatea diafragmului, în special în condiții de hipoxie sau oboseală musculară [24, 64].

### **Beta<sub>2</sub>-adrenomimeticele**

Beta<sub>2</sub>-adrenomimeticele, ca și metilxantinele, sunt folosite pe larg în calitate de bronhodilatatoare, dar au capacitatea de a ameliora și hemodinamica pulmonară deteriorată în BPOC.

Terbutalina micșorează rezistența vasculară pulmonară, atât în repaus, cât și la efort fizic, scade sau nu modifică PAP și presiunea din capilarele pulmonare, mărește debitul cardiac și fracția de ejeție a ventriculului drept și stâng, scade volumul tele-diastolic a ambilor ventriculi, ameliorează transportul oxigenului spre organe și țesuturi, nemodificând esențial oxigenarea sângelui arterial [53, 112]. Mărirea dozei preparatului sporește efectul lui asupra hemodinamicii pulmonare. Salbutamolul, fenoterolul și pirbuterolul au un efect asemănător cu cel al terbutalinei [90, 101, 105, 112].

### **Diureticele**

Retenția hidrosalină, care se observă la pacienții cu BPOC și cord pulmonar cronic decompensat, duce nu numai la dezvoltarea hipervolemiei și a edemelor periferice, dar și la acumularea de lichid în organele parenchimatoase, inclusiv și în plămâni. Apa extravasculară pulmonară sporește rigiditatea acestui organ, deteriorarea metabolismului gazos, mărește rezistența vasculară pulmonară și contribuie la progresarea dereglării hemodinamicii. În consecință crește retenția hidrosalină. Acest cerc vicios poate fi rupt de diuretice. Ele reduc volumul de sânge circulant, expansiunea volemică și edemele periferice, ameliorează performanța ventriculară, reduc apa extravasculară pulmonară și eventual îmbunătățesc schimburile gazoase pulmonare. Sub influența diureticelor se micșorează rezistența vasculară pulmonară și PAP, iar debitul cardiac nu se modifică esențial [6, 35, 63, 112].

P. N. Mathur și col. [60] au studiat acțiunea diureticelor în diverse faze de evoluție ale CPC și au constatat, că ele sunt indicate numai în faza de decompensare.

Sunt interesante rezultatele studiului efectuat de I. Gertz și col. [35] care au demonstrat că administrarea de durată mare (de la 2 săptămâni până la 6 luni) a furosemidei în doze mari (120-250 mg/zi) nu numai că nu a mărit, ci din contra, a micșorat hematocritul cu 8%.

În tratamentul CPC decompensat se utilizează diuretice de ansă (furosemid sau acid etacrinic) și antialdosteronice (spironolactonă), sau alte diuretice care economisesc potasiu. A fost observat și efectul pozitiv al tratamentului cu indapamid al pacienților cu CPC timp de 3 săptămâni [112].

La bolnavii cu BPOC și cord pulmonar cronic tratamentul cu diuretice se va face cu precauție. Un tratament prea drastic riscă să provoace hemoconcentrație – care la bolnavii deja poliglobulici poate favoriza accidente trombotice; alcaloza hipocloremică poate induce depresie semnificativă a centrului respirator și agravarea insuficienței respiratorii [63]. Pe lângă aceasta, hipopotasemia poate favoriza suplimentar tulburările de ritm.

Mai des se utilizează diureticele de ansă (furosemid sau acid etacrinic) și antialdosteronicele (spironolactonă).

### Glicozidele cardiace

Glicozidele cardiace au început să fie folosite pe larg în tratamentul insuficienței cardiace după ce W. Withering a descris în anul 1785 acțiunea lor pe miocard. În tratamentul CPC se recurge la aceste medicamente pe parcursul a câtorva decenii [112].

În prezent se consideră că administrarea glicozidelor cardiace în CPC nu este justificată în absența și insuficienței ventriculului stâng [53]. P. N. Mathur și col. [61] au demonstrat că digoxina în CPC mărește fracția de ejeție a ventriculului drept numai în acele cazuri, când crește și fracția de ejeție a ventriculului stâng, inițial scăzută.

Efectul inotrop relativ mic pe ventriculul drept poate fi explicat prin faptul, că decompensarea CPC nu este, de obicei, însoțită de o scădere importantă a contractilității ventriculului drept și a debitului cardiac [12, 122, 123]. Pe lângă aceasta, majoritatea pacienților cu BPOC și CPC rămân în ritm sinusal, în care eficacitatea digitalei este modestă.

De remarcat toxicitatea înaltă a glicozidelor cardiace în CPC, datorită hipoxiei miocardice și eventual depleției de potasiu [112].

Dozele de glicozide cardiace trebuie să fie relativ mici (0,25 mg digoxină de 5-6 ori pe săptămână), urmărindu-se eventualele semne de supradozaj.

### Sângerarea

Sângerarea este indicată bolnavilor cu BPOC și CPC decompensat, la care în consecința hipoxemiei cronice s-a dezvoltat o poliglobulie secundară marcată. Corecția policitemiei induce scăderea vâscozității sanguine, a rezistenței vasculare pulmonare și a PAP. C. Macarie și D. D. Ionescu [54] recomandă sângerarea în CPC, în care hematocritul depășește valoarea de 55%, iar hemoglobina este mai mare de 180 g/l. Micșorarea hematocritului până la 50% ameliorează indicii hemodinamici atât în repaus, cât și la efort fizic [53]. Se consideră, că valoarea optimă a hematocritului care trebuie atinsă este de 38-45% [112]. Reducerea vâscozității sanguine și a hematocritului prin sângerări și hemodiluții repetate influențează benefic nu numai asupra hemodinamicii, dar și ameliorează metabolismul gazos și toleranța pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară la efort fizic [14, 69]. Metoda de sângerare este următoarea: se puncționează o venă de la plica cotului extrăgându-se 350-400 ml sânge. Sângerările pot fi repetate în condiții de ambulatoriu, la un interval de 4-6 săptămâni.

### Anticoagulantele

În exacerbarea BPOC și decompensarea CPC crește riscul de formare de trombi în circuitul mic [42]. I. P. Zamotav [121], analizând rezultatele necropsiei, a constatat schimbări trombotice în artera pulmonară în 39,2% de cazuri de CPC cu insuficiență cardiacă. J. M. Polu și col. [83] consideră, că factorii care contribuie la tromboză sunt: poliglobulia, care se asociază des cu hiperfibrinemie și trombocitoza. În geneza acestei complicații poate avea o importanță și tratamentul neadecvat cu diuretice. În pofida celor expuse, anticoagulantele nu prezintă o medicație de rutină în CPC secundar BPOC. La ele se va recurge numai în cazurile de risc major de formare de trombi în circuitul mic. Anticoagulantele ameliorează microcirculația, dar nu influențează indicii hemodinamicii pulmonare. Medicamentele de elecțiune sunt heparina și nadroparina, deoarece ele pot fi dozate ușor.

### Vasodilatatoarele

Interesul față de vasodilatatoare a apărut după comunicarea lui D. A. Majid și col. [56] despre tratamentul cu succes cu

phentolamină a insuficienței cardiace refractare în cardiopatia ischemică. Medicamentele cu capacitatea de a dilata vasele au suscitad mari speranțe de o terapie eficientă a CPC. A fost studiat și în prezent continuă să fie investigat efectul diverselor medicamente cu acțiune vasodilatatoare.

**Alfa-adrenoblocantele.** Conform studiului lui L. Gould și col. [38] pe un lot de 10 pacienți cu CPC phentolamina micșorează rezistența vasculară pulmonară și PAP, dar nu modifică esențial presiunea din circuitul mare, frecvența contracțiilor cardiace și debitul cardiac. W. Van Maighem și col. [99] au relatat despre rezultatele pozitive obținute de ei în tratamentul bronșitei cronice obstructive cu phentolamină pe parcursul a 4 săptămâni. Prazosinul și urapidilul, de asemenea, produc dilatarea arteriolelor din circuitul mic, scad rezistența vasculară și PAP și măresc debitul cardiac [2, 100]. Cu toate că au acțiune pozitivă, alfa-adrenoblocantele nu sunt recomandate în tratamentul BPOC complicate cu hipertensiune pulmonară secundară din cauza efectelor adverse potențiale și în primul rând a hipotensiunii arteriale sistemice.

**Ganglioblocantele,** cunoscute din anii '40 ai secolului trecut, au fost primele remedii hipotensive efective. Deja după anul 1950 se știa, că aceste medicamente pot ameliora hemodinamica pulmonară în BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară [6]. Ganglioblocantele au acțiune arteriolo- și venodilatatoare marcată, ce duce la scăderea PAP. Dar, debitul cardiac poate scădea, rămâne neschimbat sau crește în dependență de volumul sângelui circulant și de alți factori [112].

Ținând cont de faptul că ganglioblocantele sunt greu de dozate (se administrează în doze crescând pentru a evita hipotensiunea arterială sistemică) și au și efecte secundare, aceste droguri nu se folosesc în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

**Hidralazina** este un vasodilatator direct arteriolar. La pacienții cu BPOC și CPC acest drog scade rezistența vasculară pulmonară, mărește debitul cardiac și fracția de ejeție a ambilor ventriculi, nemodificând esențial PAP, presiunea sistemică și frecvența contracțiilor cardiace [16]. Dar, la unii bolnavi, hidralazina poate produce vasodilatate predominant sistemică cu creșterea debitului cardiac și mărirea PAP [106]. Medicamentul nu mărește toleranța pacienților la efortul fizic [28]. Pe lângă aceasta, hidralazina are și efecte secundare, producând anemie, leucopenie, tremor, parestezii, polineuropatii, intoleranță digestivă, febră și sindrom lupic (la administrarea de durată în doze mai mari de 200 mg/zi) [106, 112].

**Metildopa,** medicament antihipertensiv cu acțiune centrală, administrat pacienților cu BPOC, complicată cu CPC, în doză de 750 mg/zi reduce ușor rezistența vasculară pulmonară atât în stare de repaus, cât și la efort fizic [29]. Dar, hipotensiunea ortostatică potențială limitează doza preparatului, care poate fi administrată [53].

**Antagoniștii de calciu.** Eficacitatea corijării cu antagoniști de calciu a dereglărilor hemodinamicii în BPOC a fost studiată de mai mulți autori.

Se știe, că nifedipina în BPOC și hipertensiune precapilară în circuitul mic scade rezistența vasculară pulmonară. PAP se micșorează sau rămâne neschimbată, deoarece debitul cardiac se mărește. Aceste efecte se observă atât în stare de repaus, cât și la efort fizic [9, 112].

C. Mélot și col. [68] au constatat la bolnavii cu BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară diminuarea PaO<sub>2</sub> după administrarea sublinguală a 20 mg de nifedipină. Acest efect poate fi explicat prin faptul că preparatul, cauzând vasodilatație, duce la deteriorarea raportului ventilație/perfuzie. Alți autori nu

au observat o schimbare esențială a valorilor gazelor sanguine sub influența nifedipinei și au demonstrat, că acest medicament mărește volumul de  $O_2$  transportat de către sângele arterial spre țesuturile organismului în consecința creșterii debitului cardiac [96]. Acțiunea pozitivă asupra hemodinamicii pulmonare și eficiența tratamentului cu nifedipină a BPOC, complicate cu CPC, a fost oglindită și în alte lucrări [89, 111, 113, 114]. De remarcat, că acțiunea pozitivă a nifedipinei în probă acută nu poate prezice beneficiul tratamentului de durată cu acest medicament [96].

Verapamilul și diltiazemul, deși fac parte din aceeași grupă de medicamente ca și nifedipina, au o acțiune asupra hemodinamicii în BPOC, complicată cu CPC, ce diferă de cea a nifedipinei. În timp ce nifedipina mărește debitul cardiac, verapamilul micșorează mai des acest indice sau nu-l modifică. Aceasta se explică prin faptul, că nifedipina are o acțiune vasodilatatoare mai pronunțată și nu influențează contractilitatea miocardului, iar verapamilul poate micșora forța de contracție a mușchiului cardiac, în timp ce efectul vasodilatator este cu mult mai modest. Mecanismul de acțiune al diltiazemului ocupă o poziție intermediară dintre cea a nifedipinei și verapamilului [34, 112]. Au fost demonstrate rezultate pozitive ale tratamentului dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC cu diltiazem [19, 20].

I. W. Franz și col. [30] au studiat efectul amlodipinei, un alt antagonist al calciului, asupra hemodinamicii pulmonare în BPOC și au demonstrat că acest medicament, administrat în doză de 10 mg/zi, scade rezistența vasculară și PAP și ameliorează funcția cordului la efort fizic, nemodificând valorile gazelor sanguine. Acești autori au ajuns la concluzia că amlodipina este un vasodilatator pulmonar efektiv.

**Nitrații** reprezintă unele din cele mai vechi și mai bine studiate medicamente folosite în cardiologie. Ele au capacitatea de a dilata arteriolele și venele, dar predomină venodilatația [1]. La pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară nitroglicerina micșorează considerabil rezistența vasculară și PAP, nemodificând important presiunea arterială sistemică [11, 31, 120]. Dar, debitul cardiac poate să crească [109], să scadă [11], sau să rămână neschimbat [124]. Acest fenomen poate fi explicat prin dependența schimbării debitului cardiac de volumul sângelui circulant inițial. Atunci când acest indice este mărit, precum se observă în CPC decompensat, presarcina ventriculului drept, deși scade sub influența nitraților, valoarea ei rămâne totuși suficientă pentru ca scăderea postsarcinii să ducă la mărirea debitului cardiac [109]. Iar la pacienții cu volumul sanguin circulant scăzut medicamentele din acest grup micșorează debitul cardiac [54]. R. Matthey și H. Berger [63] consideră că nitrații nu pot fi utili în tratamentul pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară, deoarece pot diminua  $PaO_2$ . Alți autori sunt de părere contrară și au demonstrat, că nitrații nu modifică esențial oxigenarea sângelui arterial, iar creșterea debitului cardiac duce la mărirea volumului de  $O_2$  transportat de către sângele arterial spre organe și țesuturi [11, 31, 112]. Au fost relateate rezultate pozitive ale tratamentului bolnavilor cu BPOC și CPC decompensat cu forme retard ale nitraților [115].

Molsidomina și nitroprusiatul de sodiu au o acțiune asemănătoare cu nitroglicerina. Dar, nitroprusiatul de sodiu nu poate fi folosit în tratamentul CPC deoarece, având o acțiune de scurtă durată, necesită administrare continuă intravenoasă monitorizată [112].

**Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.** Rezultatele studiilor acțiunii inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în BPOC, complicată cu hipertensiune pulmonară, sunt controversate.

C. M. Burke și col. [18] au demonstrat că tratamentul pacienților cu BPOC și hipoxemie severă cu captopril, administrat

în doză de 25 mg de 3 ori/zi, reduce considerabil rezistența vasculară și PAP, măbind debitul cardiac și volumul de  $O_2$  transportat de către sângele arterial spre organe și țesuturi și nemodificând  $PaO_2$ . Rezultate pozitive în corijarea dereglărilor hemodinamicii centrale și celei periferice la bolnavii cu BPOC cu captopril au fost demonstrate și în altă publicație [98].

J. Zielinski și col. [107] au studiat efectul acut al captoprilului în BPOC și hipertensiune pulmonară. Peste 90 de minute după administrarea per os a preparatului în doză de 25 mg presiunea arterială sistemică s-a micșorat, iar PAP, rezistența vasculară pulmonară, frecvența respirațiilor, ventilația de repaus/minut și metabolismul gazos nu s-au modificat esențial. Într-un studiu similar, pe aceeași categorie de pacienți, J. B. Neilly și col. [76] nu au observat efect pozitiv al enalaprilului asupra hemodinamicii pulmonare. Același rezultat l-au obținut și J. Pérez-Calvo și col. [82], care au investigat efectul tratamentului timp de 6 luni cu enalapril asupra pacienților cu BPOC și CPC. Medicamentul nu a sporit toleranța bolnavilor la efortul fizic și nu a ameliorat funcția ventriculului drept, dar a prevenit deteriorarea funcției sistolice a cordului drept. În aceeași ordine de idei alți autori au obținut rezultate pozitive. În studiul lui G. P. Vasilenko și col. [119] tratamentul pacienților cu BPOC, combinată cu CPC, a contribuit la micșorarea PAP și presiunii arteriale sistemice, precum și a debitului cardiac în tipul hipercinetic al hemodinamicii. Toleranța la efort fizic și parametrii electrocardiografici s-au ameliorat. Acești cercetători au ajuns la concluzia, că enalaprilul este un remediu efektiv pentru tratamentul CPC.

**Antagoniștii receptorilor de angiotensină II.** În studiul lui D. G. Kiely și col. [50], la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară losartanul, administrat *per os* în doză de 50 mg, a micșorat atât PAP, cât și și presiunea arterială sistemică, rezistența vasculară pulmonară și sistemică și a mărit debitul cardiac, iar concentrația aldosteronului din sânge a diminuat-o considerabil. Acești autori consideră că antagoniștii selectivi de tip I ai receptorilor de angiotensină II exercită un efect benefic asupra hemodinamicii pulmonare și statusului endocrin și pot fi utili în tratamentul CPC de etiologie hipoxică. Despre eficacitatea losartanului în corijarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC au relatat și alți autori [110, 117, 118].

În schimb, aceste rezultate nu au putut fi confirmate de N. W. Morrell și col. [70]. În studiul lor tratamentul pacienților cu BPOC, asociată cu hipertensiune pulmonară cu losartan, nu s-a soldat cu schimbarea indicilor ecocardiografici, toleranței la efort fizic sau a simptomelor respiratorii.

**Oxidul nitric (NO).** Există date ample și certe despre rolul major al NO în reglarea tonusului vascular și remodelarea vaselor din circuitul mic normal și deteriorat [81]. NO contribuie esențial la menținerea tonusului normal jos al vaselor pulmonare [94], iar disfuncția de producere a NO endotelial a fost documentată în BPOC [26, 79].

Inhalarea NO, care este un vasodilatator pulmonar selectiv [80], reduce rezistența vasculară și hipertensiunea pulmonară, ameliorând metabolismul gazos la pacienții cu BPOC în stare de repaus și la efort fizic [43, 87]. După părerea lui H. Marriott și T. Higenbottam [57] inhalarea de NO poate fi folosită în tratamentul dereglărilor hemodinamicii pulmonare la pacienții cu BPOC. Nici Y. Katayama și col. [49] nu au putut confirma efectul benefic al inhalării NO asupra metabolismului gazos la subiecții sănătoși și pacienții cu BPOC, deoarece în studiul lor  $PaO_2$  nu s-a modificat. Nu s-a modificat nici debitul cardiac. La aceeași concluzie a ajuns și F. Baigorri cu col. [7].

NO inhalat are o acțiune de dilatare a vaselor pulmonare mai pronunțată decât  $O_2$  [8], dar poate diminua  $PaO_2$  [25]. Ținând

cont de aceasta, K. Vonbank și col. [103] au studiat eficacitatea tratamentului de durată (timp 3 luni) cu NO în combinație cu O<sub>2</sub> a pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară. Autorii au constatat, că terapia cu NO+O<sub>2</sub>, în comparație cu tratamentul doar cu O<sub>2</sub>, contribuie la o micșorare mai vădită a rezistenței vasculare și a PAP, la creșterea debitului cardiac și nu provoacă hipoxemie sau schimbări în hemodinamica sistemică.

Combinarea NO cu dobutamină în probă acută a cauzat mărirea debitului cardiac și a PaO<sub>2</sub> fără a modifica valoarea PAP în hipertensiunea arterială pulmonară secundară [102].

În pofida rezultatelor optimiste tratamentul dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC cu NO în prezent nu poate fi recomandat din cauza problemelor tehnologice și toxicologice nerezolvate [22].

**Prostaglandinele.** În experiențe pe câini a fost demonstrat, că prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) dilată vasele sanguine pulmonare și sistemice [48]. La pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară prostaciclina micșorează rezistența vasculară și PAP, mărește debitul cardiac, dar poate diminua PaO<sub>2</sub> [4, 47, 65]. M. J. Hege-wald și C. G. Elliott [41] au raportat despre rezultatele pozitive ale tratamentului de durată (timp de 2 ani) cu prostaciclina (iloprost în inhalatii câte 5 μg de 6 ori/zi) al unui pacient cu BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară severă.

Produce vasodilatare și prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>). R. Naeije și col. [72] au observat scăderea PAP cu 20% și celei sistemice cu 7%, creșterea debitului cardiac și a transportului de O<sub>2</sub> de către sângele arterial spre organe și țesuturi după administrarea PGE<sub>1</sub> în doză de 0,02 mkg/(kg x min) bolnavilor cu BPOC. PaO<sub>2</sub> a rămas neschimbată. Mărirea dozei preparatului până la 0,04 mkg/(kg x min) a diminuat PAP cu 24% și cea sistemică cu 14%. Rezultate similare au obținut și alți autori [27].

**Inhibitorii fosfodiesterazei.** Sildenafilul inhibă selectiv fosfodiesteraza de tip 5, responsabilă de degradarea guanozinmonofosfatului ciclic, mărirea concentrației căruia produce dilatarea vaselor, inclusiv celor pulmonare [32, 84].

În ultimii ani s-a demonstrat că sildenafilul este un medicament de perspectivă în tratamentul hipertensiunii pulmonare esențiale [32, 45, 77]. Ținând cont de acest fapt, se fac încercări de a corija cu sildenafil și dereglările hemodinamicii pulmonare în BPOC [74].

H. A. Ghofrani și col. [36] au demonstrat într-un studiu pe 14 alpiști voluntari sănătoși, că sildenafilul micșorează hipertensiunea pulmonară hipoxică, mărește toleranța la efort fizic în condiții de hipoxie severă la altitudine mare și nu influențează metabolismul gazos. S. Alp și col. [3] au studiat pe un lot de 6 pacienți cu BPOC severă acțiunea sildenafilului administrat intravenos (50 mg) și ulterior *per os* (câte 50 mg de 2 ori pe zi) timp de 3 luni și au demonstrat că preparatul scade PAP atât la administrarea intravenoasă, cât și la cea orală. Efectul benefic al sildenafilului asupra hemodinamicii pulmonare deteriorate în BPOC a fost elucidat și de alți cercetători [55, 91], în studiile cărora drogul a fost bine tolerat de către bolnavi și nu a produs efecte adverse în administrarea de scurtă sau de lungă durată. Acest medicament are și capacitatea de a atenua la bolnavii cu BPOC sporirea hipertensiunii pulmonare la efortul fizic [44], iar în unele cazuri și de a mări modest volumul expirator maxim în 1 secundă [24]. Contrar rezultatelor acestor studii, în investigația lui H. Rietema și col. [86], sildenafilul administrat pacienților cu BPOC stabilă în doză de 50 mg/zi timp de 12 săptămâni nu a influențat debitul cardiac și toleranța la efort fizic.

**Antagoniștii receptorilor de endotelină.** Endotelina-1 este un vasoconstrictor endogen, ce poate provoca hipertensiunea arterială pulmonară și remodelarea vaselor sanguine pulmonare. De rând cu aceasta posedă și efect proinflamator.

Bosentanul este un antagonist neselectiv al receptorilor de endotelină A și B ce poate ameliora hemodinamica pulmonară, mări toleranța la efort fizic și supraviețuirea pacienților cu hipertensiune pulmonară esențială [21, 66, 88]. Rezultate pozitive au fost obținute și în tratamentul bolnavilor cu această patologie cu antagoniști selectivi ai receptorilor de endotelină ET<sub>A</sub>: sitaxentan și ambrisentan [33, 51].

Eficacitatea tratamentului hipertensiunii pulmonare esențiale cu antagoniștii receptorilor de endotelină trezește interes față de posibilitatea de a folosi aceste medicamente pentru corijarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC [74].

Într-un studiu recent s-a raportat că tratamentul cu bosentan nu a ameliorat toleranța la efort fizic și statusul funcțional al pacienților cu BPOC și a contribuit la accentuarea hipoxemiei [95].

Bosentanul, ambrisentanul și sitaxsentanul se metabolizează în ficat și pot provoca mărirea aminotransferazelor [45, 46].

Din datele prezentate reiese, că fiecare vasodilatator are o acțiune deosebită asupra hemodinamicii pulmonare în BPOC. În unele cazuri, preparatele din aceeași grupă au o acțiune diferită asupra circulației sanguine, precum, de exemplu, verapamilul și nifedipina. Mai mult ca atât, chiar unul și același medicament poate influența divers hemodinamica. Prin urmare, nitrogliceruna poate mări sau micșora debitul cardiac în dependență de starea inițială a hemodinamicii. Și totuși, drogurile din aceeași grupă au și acțiune asemănătoare. Vasodilatatoarele de tip arterial micșorează rezistența vasculară pulmonară, măresc considerabil debitul cardiac și scad doar moderat PAP. Vasodilatatoarele de tip venos (nitrații) și arterio-venos micșorează atât presarcina cât și postsarcina, ceea ce se soldează cu micșorarea considerabilă a PAP. Schimbarea debitului cardiac va depinde de corelația modificării pre- și postsarcinii.

La mulți pacienți vasodilatatoarele (în deosebi de tip venos și arterio-venos și mai puțin – de tip arterial) pot diminua PaO<sub>2</sub>. Acest fapt este punctul de pornire în discuțiile despre oportunitatea folosirii vasodilatatoarelor în tratamentul dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC. Bineînțeles, este știut că micșorarea PaO<sub>2</sub> în BPOC nu este benefică. Dar, oxigenarea țesuturilor organismului nu depinde numai de valoarea PaO<sub>2</sub>, dar și de volumul de O<sub>2</sub> transportat de sângele arterial spre ele. De aceea, mărind debitul cardiac, vasodilatatoarele în majoritatea cazurilor ameliorază transportul O<sub>2</sub> de către sângele arterial și aprovizionarea țesuturilor cu acest gaz chiar și în caz de o scădere moderată a PaO<sub>2</sub>. E. H. Bergofsky [13] consideră, că în unele cazuri volumul de O<sub>2</sub> transportat de sângele arterial poate fi mai important decât valoarea PaO<sub>2</sub>. În hipoxemia severă tratamentul cu vasodilatatoare poate fi suplimentat cu oxigenoterapie.

#### Almitrina

Almitrina prezintă un stimulent al centrului respirator și acționează benefic în BPOC complicată cu CPC asupra metabolismului gazos (mărește PaO<sub>2</sub> și scade PaCO<sub>2</sub>), debitului cardiac și funcției sistolice de ejecție [10]. În același timp nu toate studiile pot confirma efectul pozitiv al acestui drog în patologia în cauză [67]. Deoarece almitrina sporește vasoconstricția hipoxică, tratamentul de durată bazat pe ea poate provoca apariția sau progresarea hipertensiunii pulmonare [53].

#### Statinele

T.M. Lee și col. [52] au relatat recent despre rezultatele studiului efectuat de ei pe un lot de 53 pacienți cu BPOC și hipertensiune pulmonară, că pravastatina administrată în doză de 40 mg/zi timp de 6 luni a contribuit la micșorarea PAP, mărirea considerabilă a toleranței la efortul fizic și a scorului

Borg. Autorii explică efectul benefic al medicamentului prin inhibiția endotelinei-1 de către el.

### Intervenția chirurgicală

În pofida faptului, că hiperinflația pulmonară este un factor potențial al deteriorării hemodinamicii în circuitul mic, reducerea chirurgicală a volumului pulmonar nu influențează circulația sanguină. Doar transplantul pulmonar poate contribui la normalizarea PAP în BPOC [69].

**În concluzie**, pentru corijarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC au fost studiate și sunt în curs de investigație o mare varietate de metode medicamentoase și nemedicamentoase. Unele din ele se folosesc pe larg în practica

medicală (metilxantinele, beta<sub>2</sub>-adrenomimeticele, diureticele), altele – mai rar (sângerarea, anticoagulantele, oxigenoterapia). Oxigenoterapia, deși este eficientă în tratamentul BPOC complicate cu CPC, este scumpă și de aceea la ea se recurge rar. Vasodilatatoarele în prezent nu reprezintă o medicație de rutină pentru această categorie de bolnavi datorită riscului de provocare a hipotensiunii arteriale sistemice și de accentuare a hipoxemiei. Actualmente este în curs de cercetare oportunitatea folosirii unor medicamente noi (prostaglandinele, inhibitorii fosfodiesterazei, antagoniștii receptorilor de endotelină, stativele). Sunt necesare noi studii pentru a determina, care este tratamentul cel mai eficient al dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC.

### Bibliografie

1. ABRAMS J. Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N Engl J Med* 1980; 302: 1234-1237.
2. ADNOT S., SAMOYEAL R., WEITZENBLUM E. Treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: position of vasodilators with special focus on urapidil. *Blood Press* 1995; 3: 47-57.
3. ALP S., SKRYGAN M., SCHMIDT W.E., BASTIAN A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD: an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 386-390.
4. ARCHER S.L., MIKE D., CROW J., et al. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109: 750-755.
5. ASHUTOSH K., PHADKE K., JACKSON J. F., STEELE D. Use of nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55(2): 109-113.
6. AVIADO D.M. Special article: Hemodynamic Effects of Ganglion Blocking Drugs. *Circ Res* 1960; 8: 304-314.
7. BAIGORRI F., JOSEPH D., ARTIGAS A., BLANCH L. Inhaled nitric oxide does not improve cardiac or pulmonary function in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1999; 27(10): 2153-2158.
8. BARBERA J.A., ROGER N., ROCA J., et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-440.
9. BARBERA J.A., PEINADO V.I., SANTOS S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(5): 892-905.
10. BARDSLEY P.A., TWENEY J., MORGAN N., HOWARD P. Oral almitrine in treatment of acute respiratory failure and cor pulmonale in patients with an exacerbation of chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1991; 46: 493-498.
11. BEHRENBECCK D.W., NIEHUES B., ROMER C.F., et al. The effect of nitroglycerine on haemodynamics and airway resistance in patients with chronic obstructive lung disease. *Bull europ Physiopath resp* 1980; 16: 103P-106P.
12. BERGLUND E. Hemodynamics of the right ventricle in chronic lung disease. *Bull Physio-path resp* 1972; 8: 1417-1422.
13. BERGOFSKY E.H. Tissue oxygen delivery and cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 1092-1094.
14. BORST M.M., LESCHKE M., KONIG U., WORTH H. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. *Respiration* 1999; 66: 225-232.
15. BOTNARU V. Boli cardiovasculare. Chișinău, 2008, 524 p.
16. BRENT B.N., BERGER H.J., MATTHAY R.A., et al. Contrasting acute effects of vasodilators (nitroglycerin, nitroprusside, and hydralazine) on right ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: a combined radionuclide-hemodynamic study. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1682-1689.
17. BUDEV M.M., ARROLIGA A.C., WIEDEMANN H.P., MATTHAY R.A. Cor Pulmonale: An Overview. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(3): 233-243.
18. BURKE C.M., HARTE M., DUNCAN J., et al. Captopril and domiciliary oxygen in chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1985; 290: 1251.
19. CALANCEA V., MATCOVSCHI S., BUTOROV I., PARASCA V. Efectele hemodinamice ale Delay-Tiazem SR în cordul pulmonar cronic / Materialele conferinței științifice, dedicate aniversării 125 ani de la întemeierea Spitalului Municipal Bălți. Bălți, 1997, p. 173.
20. CALANCEA V., BUTOROV I., MATCOVSCHI S., CREȚU A. Eficacitatea diltiazemului în tratamentul cordului pulmonar cronic / Probleme actuale în medicina modernă. Materialele conferinței științifico-practice, consacrate aniversării 30 ani a Spitalului Clinic Municipal nr. 5. 8 iunie 2000. Chișinău, 2000, p. 565-569.
21. CHANNICK R.N., SIMONNEAU G., SITBON O., et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-1123.
22. CHAOUAT A., NAEJE R., WEITZENBLUM E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-1385.
23. CHAPMAN K.R., MANNINO D.M., SORIANO J.B., et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
24. CHARAN N.B. Does Sildenafil Also Improve Breathing? *Chest* 2001; 120: 305-306.
25. CREMONA G., HIGENBOTTAM T.W., BOWER E.A., et al. Hemodynamic effects of basal and stimulated release of endogenous nitric oxide in isolated human lungs. *Circulation* 1999; 100: 1316-21.
26. DINH-XUAN A.T., HIGENBOTTAM T.W., CLELAND C.A., et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1539-1547.
27. DUJIC Z., ETEROVIC D., TOCILJ J., et al. About mechanisms of prostaglandin E1 induced deterioration of pulmonary gas exchange in COPD patients. *Clin Physiol* 1993; 13(5): 497-506.
28. ELWING J., PANOS R.J. Pulmonary hypertension associated with COPD. *International Journal of COPD* 2008; 3(1): 55-70.
29. EVANS T.W., WATERHOUSE J., FINLAY M., et al. The effects of long-term methylglucamine in patients with hypoxic cor pulmonale. *Br J Dis Chest* 1988; 82: 405-413.
30. FRANZ I.W., VAN DER MEYDEN J., SCHAUPP S., Tönnemann U. The effect of amlodipine on exercise-induced pulmonary hypertension and right heart function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Z Kardiol* 2002; 91(10): 833-839.
31. FOURRIER F., CHOPIN C., DUROCHER A., et al. Intravenous nitroglycerine in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive lung disease, secondary hypertension and cor pulmonale. *Intensive Care Med* 1982; 8: 85-88.
32. GALIÉ N., GHOFRANI H.A., TORBICKI A., et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
33. GALIÉ N., BADESCH D., OUDIZ R., et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
34. GASSNER A., SOMMER G., FRIDRICH L., et al. Differential Therapy with Calcium Antagonists in Pulmonary Hypertension Secondary to COPD. Hemodynamic Effects of Nifedipine, Diltiazem, and Verapamil. *Chest* 1990; 98: 829-834.
35. GERTZ L., HEDENSTIERNA G., WESTER P.O. Improvement in pulmonary function with diuretic therapy in hypervolemic and polycythemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979; 75: 146-151.
36. GHOFRANI H.A., REICHENBERGER F., KOHSTALL M.G., et al. Sildenafil Increased Exercise Capacity during Hypoxia at Low Altitudes and at Mount Everest Base Camp. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 169-177.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. MCR VISION, Inc., 2007, 92 p. ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
38. GOULD L., DEMARTINO A., GOMPRECHT R.F., et al. Hemodynamic Effects of Phentolamine In Cor Pulmonale. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1972; 12: 153-157.
39. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
40. HAN M.K., MCLAUGHLIN V.V., CRINER G.J., MARTINEZ F.J. Pulmonary Diseases and the Heart. *Circulation* 2007; 116: 2992-3005.
41. HEGEWALD M.J., ELLIOTT C.G. Sustained Improvement With Iloprost in a COPD Patient With Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2009; 135: 536-544.
42. HIDA W., TUN Y., KIKUCHI Y., et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002; 7: 3-13.
43. HIGENBOTTAM T. Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Case for Treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 12-19.
44. HOLVERDA S., RIETEMA H., BOGAARD H.J., et al. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(3): 558-564.
45. HUMBERT M., SITBON O., SIMONNEAU G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.
46. HUMBERT M., SEGAL E.S., KIELY D.G., et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 338-344.
47. JONES K., HIGENBOTTAM T., WALLWORK J. Pulmonary vasodilation with prostacyclin in primary and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 1989; 96: 784-789.
48. KADOWITZ P.J., SPANNHAKE E.W., CHAPNICK B.M., et al. Pulmonary and systemic vasodilator effects of prostacyclin in the anesthetized dog. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117 (suppl.): 355.
49. KATAYAMA Y., HIGENBOTTAM T.W., DIAZ DE ATAURI M.J., et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52(2): 120-124.
50. KIELY D.G., CARGILL R.J., WHEELDON N.M., et al. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res* 1997; 33(1): 201-208.

51. LANGLEBEN D., HIRSCH A.M., SHALIT E., et al. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2004; 126: 1377-1381.
52. LEE T.M., CHEN C.C., SHEN H.N., CHANG N.C. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci* 2009; 116: 497-505.
53. LEE-CHIONG T.L., MATTHAY R.A. Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(3): 263-272.
54. MACARIE C. și IONESCU D.D. Insuficiența cardiacă. București. Rd. Militară, 1982. 310 p.
55. MADDEN B.P., SHETH A., WILDE M., ONG Y.E. Does Sildenafil produce a sustained benefit in patients with pulmonary hypertension associated with parenchymal lung and cardiac disease? *Vascul Pharmacol* 2007; 47(2-3): 184-188.
56. MAJID P.A., SHARMA B., TAYLOR S.H. Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart-failure. *Lancet* 1971 2(7272): 719-724.
57. MARRIOTT H., HIGENBOTTAM T. The role of nitric oxide in respiratory disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127(17): 709-714.
58. MATCOVSCI C., PROCOPIȘIN V., PARI B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006.
59. MATCOVSCI S., TERNĂ E. Rolul methylxantinelor în tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive. *Arta Medica* 2007, nr.2 (23), p.27-29.
60. MATHUR P.N., PUGSLEY S.O., PEWLES A.C.P., et al. Effect of diuretic son cardiopulmonary performance in severe chronic airflow obstruction. A controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2154-2157.
61. MATHUR P.N., POWLES A.C., PUGSLEY S.O., et al. Effect of long-term administration of digoxin on exercise performance in chronic airflow limitation. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 273-283.
62. MATTHAY R.A. Favorable Cardiovascular Effects of Theophylline in COPD. *Chest* 1987; 92: 225-265.
63. MATTHAY R.A., BERGER H.J. Cardiovascular Performance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Clin N Am* 1981; 65: 489-524.
64. MCGOON M.D., KANE G.C. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2): 191-207.
65. McLAUGHLIN V.V., GENTHNER D.E., PANELLA M.M., RICH S. Reduction in pulmonary vascular resistance with longterm epoprostenol (prostaglycin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-277.
66. McLAUGHLIN V.V., SITBON O., BADESCH D.B., et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249.
67. MÉLOT C., NAEIJE R., ROTHSCHILD T., et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528-533.
68. MÉLOT C., HALLEMANS R., NAEIJE R., et al. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 612-616.
69. MINAI O.A. Pulmonary Hypertension in COPD: A Review of the Literature. *PVRI REVIEW* 2009; 1(Issue 1): 20-26.
70. MORRELL N.W., HIGHAM M.A., PHILLIPS P.G., et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005; 6: 1-10.
71. MURCIANO D., AUCLAIR M., PARIENTE R., AUBIER M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1521-1525.
72. NAEIJE R., MELOT CH., MOLS P., et al. Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E1 in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 1-5.
73. NAEIJE R., BARBERÀ J.A. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Critical Care* 2001; 5: 286-289.
74. NAEIJE R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 20-22.
75. NAUSER T.D., STITES S.W. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1789-1798.
76. NEILLY J.B., CARTER R., MORTON J.T., STEVENSON R.D. Acute haemodynamic, hormonal and gas exchange effects of enalapril (MK 422) in stable cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: A515.
77. NEWMAN J.H. Treatment of primary pulmonary hypertension – the next generation. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 933-935.
78. PEACOCK A.J., MURPHY N.F., McMURRAY J.J.V., et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
79. PEINADO V.I., BARBERA J.A., RAMIREZ J., et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274: L908-L913.
80. PEPKE-ZABA J., HIGENBOTTAM T.W., DINH XUAN A.T. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-1174.
81. PEPKE-ZABA J., MORRELL N.W. Pulmonary hypertension in patients with COPD: NO treatment? *Thorax* 2003; 58: 283-284.
82. PÉREZ-CALVO J., CIVEIRA F., FERRANDO J., et al. The effects of enalapril on exercise capacity and right ventricular function in patients with chronic cor pulmonale. *An Med Interna* 2000; 17(10): 527-532.
83. POLU J.M., WESTPHAL J.C., MASSIN N. Le coeur pulmonaire chronique décompensé et son traitement. *Ann Cardiol Angeiol* 1978; 27: 131-141.
84. PRASAD S., WILKINSON J., GATZOLIS M.A. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342-1345.
85. RAM F.S.F. Use of Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Examining the Evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(2): 132-139.
86. RIETEMA H., HOLVERDA S., BOGAARD H.J., et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759-764.
87. ROGER N., BARBERA J.A., ROCA J., et al. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 800-806.
88. RUBIN L.J., BADESCH D.B., BARST R.J., ET AL. BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. *N ENGL J MED* 2002; 346: 896-903. CORRECTION. *IBID.*; 1258.
89. SAADJIAN A., PHILIP-JOET F., ARNAUD A. Hemodynamic and oxygen delivery responses to nifedipine in pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive lung disease. *Cardiology* 1987; 74(3): 196-204.
90. SAITO S., MIYAMOTO K., NISHIMURA M., et al. Effects of Inhaled Bronchodilators on Pulmonary Hemodynamics at Rest and During Exercise in Patients With COPD. *Chest* 1999; 115: 376-382.
91. SATPATHY C., ROUTRAY S.N., MISHRA Ch.K., et al. Sildenafil Therapy in Chronic Cor-Pulmonale. *Indian Heart J* 2004; 56(5): Abstract No. 570.
92. SHERMAN M.S., LANG D.M., MATITYAHU A., Campbell D. Theophylline improves measurements of respiratory muscle efficiency. *Chest* 1996; 110: 1437-1442.
93. SIMONNEAU G., GALIE N., RUBIN L.J., et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 12): S5-12S.
94. STAMLER J.S., LOH E., RODDY M.A., et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994; 89: 2035-2040.
95. STOLZ D., RASCH H., LINKA A., et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-628.
96. STURANI C., BASSEIN L., SCHIAVINA M., GUNELLA G. Oral nifedipine in chronic cor pulmonale secondary to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 1983; 84: 135-142.
97. TERNĂ E., MATCOVSCI S., CIOBANU N., et al. Efectul tratamentului cu Bromură de ipratropium asupra permeabilității bronhiilor și hemodinamicii pulmonare la pacienții cu Bronhopneumopatie cronică obstructivă. În: *Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice: Articole: [Materialele activității șt.-practice a Inst. De Fiziopneumologie]/red.-șef: Gh. Țâmbalari. Chișinău, 2003, p. 213-219.*
98. ȚURCAN A., BUTOROV I., ȘARAPANOVȘCHI V., MATCOVSCI S.C. Influența capotenului asupra indicilor hemodinamicii centrale și celei periferice la bolnavii de bronșită cronică obstructivă cu insuficiență circulatorie. *Curier medical* 1994, nr.3-4, p. 5-8.
99. VAN MAIGHEM W., STEVENS E., BILLIET L. Phentolamine therapy in severe chronic asthmatic bronchitis. *Respiration* 1981; 42: 184-187.
100. VIK-MO H., WALDE N., JENTOFT H., HALVORSEN F.J. Improved haemodynamics but reduced arterial blood oxygenation, at rest and during exercise after long-term oral prazosin therapy in chronic cor pulmonale. *Eur Heart J* 1985; 6: 1047-1053.
101. VIK-MO H., HALVORSEN F.J., THORSEN E., et al. Improved cardiac performance by salbutamol, a selective beta 2-agonist, in chronic cor pulmonale. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(2): 129-134.
102. VIZZA C.D., ROCCA G.D., ROMA A.D., et al. Acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide, dobutamine and a combination of the two in patients with mild to moderate secondary pulmonary hypertension. *Crit Care* 2001; 5(6): 355-361.
103. VONBANK K., ZIESCHE R., HIGENBOTTAM T.W., et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289-293.
104. WEITZENBLUM E. Chronic Cor Pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-230.
105. WINTER R.J., LANGFORD J.A., RUDD R.M. Effects of oral and inhaled salbutamol and oral pirbuterol on right and left ventricular function in chronic bronchitis. *Br Med J* 1984; 288: 824-825.
106. WHYTE K.F., FLENLEY D.C. Can pulmonary vasodilators improve survival in cor pulmonale due to hypoxic chronic bronchitis and emphysema? *Thorax* 1988; 43: 1-8.
107. ZIELINSKI J., HAWRYLKIIEWICZ I., GORECKA D., et al. Captopril Effects on Pulmonary and Systemic Hemodynamics in Chronic Cor Pulmonale. *Chest* 1986; 90: 562-565.
108. Zielinski J. Effects of Ipratropium Bromide on Pulmonary Hemodynamics in COPD. *Chest* 1995; 108 (4): 1181-1182.
109. АЛЕКСАНДРОВ А.Л., МАТКОВСКИЙ С.К., ЧЕРНЯКОВА Т.Г. Влияние нитроглицерина на некоторые показатели гемодинамики у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочной гипертензией. *Тер арх* 1985, № 5, с. 45-47.
110. АРУТЮНОВ Г.П., КОРСУНСКАЯ М.И., ЧЕРНЯВСКАЯ Т.К., и др. Безопасность и клиническая эффективность длительной полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Тер арх* 2000; 72(10): 52-56.
111. БУТОРОВ И.В., БОДРУГ Н.И., БУТОРОВА В.Г., МАТКОВСКИЙ С.К. Лечение легочно-сердечной недостаточности кальциевыми антагонистами. *Сов медицина* 1988, № 8, с. 56-58.
112. БУТОРОВ И.В., МАТКОВСКИЙ С.К. Хроническое легочное сердце (патфизиология, лечения, профилактика). *Кишинев: Штиинца, 1988, 284 с.*
113. БУТОРОВ И.В., МАТКОВСКИЙ С.К., БУТОРОВА В.Г. Нифангин в комплексном лечении хронического легочного сердца. *Врач дело* 1990, № 11, с. 24-27.
114. БУТОРОВ И.В., МАТКОВСКИЙ С.К., БУТОРОВА В.Г. Применение нового антагониста кальция нифангина при хроническом легочном сердце. *Сов медицина* 1991, № 1, с. 55-57.
115. БУТОРОВ И.В., БОДРУГ Н.И., БУТОРОВА В.Г., МАТКОВСКИЙ С.К. Курсовое применение нитронга в комплексном лечении и при внутригоспитальной реабилитации больных хроническим легочным сердцем. *Клин мед* 1992, № 1, с. 51-54.
116. БУТОРОВ И.В., ВАТУЛИН В.Н., БОДРУГ Н.И., и др. Эффективность лечения рамиприлом больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочным сердцем. *Пробл туберк* 1999, № 6, с. 42-44.
117. БУТОРОВ И.В., БУТОРОВ С.И. Применение лозартана у больных хроническим легочным сердцем. *Клин мед* 2005; 83(7): 65-69.
118. БУТОРОВ И.В., ВЕРЩИЦКИЙ О.Н., БУТОРОВ С.И. Новый подход к лечению вторичной легочной гипертензии. *Пробл туберк* 2005, № 9, с. 33-36.
119. ВАСИЛЕНКО Г. П., ВЕРЩИЦИНА Г. Н., ДОЛГАНОВА Д. Н., и др. Эффективность эналаприла при хроническом легочном сердце. *Клин мед* 1999; 7(10): 45-47.
120. КАЧАН Л.В., МАТКОВСКИЙ С.К. Влияние нитроглицерина на легочное и системное артериальное давление у больных хроническим обструктивным бронхитом. *Легочная гипертензия. Материалы II совещания специалистов стран членов СЭВ. Алма-Ата, 1984, с. 121-126.*
121. ЗАМОТАЕВ И.П. Легочно-сердечная недостаточность. М.: Медицина, 1978. 200 с.
122. МАТКОВСКИЙ С.К., БУТОРОВ И.В., ЖАРОВ Е.И. Клиника и лечение правожелудочковой недостаточности при хроническом обструктивном бронхите. *Клин мед* 1986, № 12, с. 70-73.
123. МАТКОВСКИЙ С.К., ПЕРЛЕЙ В.Е. Сократительная способность миокарда правого желудочка при декомпенсации хронического легочного сердца. *Сов медицина* 1988, № 6, с. 6-8.
124. ПАЛЕЕВ Н.Р., ЦАРЬКОВА Л.Н., ЧЕРЕЙСКАЯ Н.К. Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Кардиология* 1982, № 12, с. 54-60.
125. СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ Ю.Г., РОМАНОВСКИХ А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможности современной терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2004; № 4: 12-17.*