

HIPERTENSIUNE PULMONARĂ LA PACIENȚII CU BRONHOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

*Constantin Martîniuc*¹ – cercet. șt. superior, dr. șt. med., *Romeo Grăjdieru*² – conf. univ.,
dr. șt. med., *Sergiu Matcovschi*² – prof. univ., dr. hab. șt. med., *Inna Cernei*² – medic rezident,
*Liviu Grib*² – prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, ²Disciplina de cardiologie,
Departamentul Medicină Internă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373 68226934, *timovskaya.inna@mail.ru*

Rezumat

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o condiție fiziopatologică ce poate include multiple situații clinice și care poate complica majoritatea bolilor cardiovasculare (CV) și respiratorii. HTP se definește prin creșterea presiunii arteriale medii pulmonare (PAPm) ≥ 25 mmHg în repaus, evaluată prin cateterism cardiac drept (CCD). HTP secundară bolilor parenhimului pulmonar și/sau hipoxie este clasificată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca HTP Grupul 3. Dezvoltarea HTP în bronhopatia obstructivă cronică (BPOC) afectează negativ supraviețuirea și capacitatea de efort, și este asociată cu un risc crescut de exacerbări acute severe. HTP contribuie la dezvoltarea cordului pulmonar cronic.

Cuvinte-cheie: hipertensiune pulmonară, bronhopatie cronică obstructivă, adult

Summary. Pulmonary hypertension in chronic obstructive lung diseases

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological disorder that may involve multiple clinical conditions and can complicate the majority of cardiovascular and respiratory diseases. PH is defined as an increase in average pulmonary arterial pressure (PAPm) ≥ 25 mmHg at rest as assessed by right heart catheterization (RHC). According to World Health Organization (WHO) PH due to chronic respiratory disease and/or hypoxia is classified as 3 PH Group. The development of PH in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) adversely affects survival and effort capacity, and it is associated with an increased risk of severe acute exacerbations. PH contributes to the formation of the chronic pulmonary heart in COPD.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary diseases, adult

Резюме. Лёгочная гипертензия у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких

Лёгочная гипертензия (ЛГ) является физиопатологическим состоянием, которое может в себя включать различные клинические ситуации и которое может быть осложнением большинства сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. ЛГ определяется повышением среднего давления в легочной артерии (PAPm) ≥ 25 мм рт. ст. в состоянии покоя, которое измеряется при помощи катетеризации правых отделов сердца. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ЛГ на фоне патологии дыхательной системы относится к 3-ей клинической группе. Развитие ЛГ при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) негативно влияет на выживаемость и переносимость физической нагрузки, а также ассоциировано с более частыми и тяжёлыми обострениями респираторных заболеваний. ЛГ способствует развитию хронического легочного сердца.

Ключевые слова: лёгочная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь лёгких, взрослый

Introducere. HTP este o stare fiziopatologică și hemodinamică care poate progresa spre insuficiență cardiacă dreaptă și poate fi găsită în mai multe afecțiuni ce asociază dispnee și scădere a toleranței la efort fizic. Atât patologiile pulmonare obstructive, cât și cele restrictive reprezintă cauzele cele mai frecvente, dar potențial prevenibile ale HTP. Datele din literatură de specialitate cu privire la incidența HTP la nivel global sunt deficitare și contradictorii. În Marea Britanie se menționează o prevalență de 97 cazuri la un milion, cu un raport femei: bărbați de 1:8 [10]. Rata de mortalitate pe grupe de vârstă în Statele Unite ale Americii variază între 4.5-12.3 la 100.000 locuitori [10]. Nu sunt disponibile date epidemiologice comparative cu privire la prevalența diverselor grupuri de HTP, dar este evident faptul că bolile cordului stâng (grupul 2) constituie cea mai frecventă cauză de HTP, deși formele severe sunt mai rare în acest caz [9, 10]. În pofida faptului că pacienții incluși în grupurile 2 și 3 alcătuiesc cea mai mare parte a practicii

clinice, există o discrepanță cu privire la existența datelor demografice și a evoluției clinice ale acestora, sugerând astfel necesitatea unei metodologii cu privire la o bază de date [10].

După estimările OMSBPOC cauzează decesul a peste 2.75 milioane de persoane anual, iar în plan mondial BPOC reprezenta în 1990 a șasea cauză de deces, în prezent este a patra, iar în 2020 va deveni estimativ a treia cauză de mortalitate din lume [13]. În Republica Moldova în anul 2012 au fost înregistrate 154.2 cazuri de BPOC la 10.000 populație adultă [13].

În prezent la momentul actual sunt puține studii de specialitate care au analizat incidența HTP la pacienții cu BPOC, în diferite studii micșorarea pacienților cu HTP secundară BPOC se constată între 10% și 30% în funcție de gravitatea bolii, sexul și vârsta pacienților investigați.

Fiziopatogenie și Morfopatologie. Atât noxele profesionale, poluarea mediului ambiant, cât și tabagismul, vârsta, factorii regionali și mai puțin sexul și rasa condiționează apariția și expresivitatea simptomelor BPOC [13]. Din punct de vedere hemodinamic, HTP asociată bolilor și/sau hipoxiei pulmonare este clasificată ca HTP pre-capilară care se caracterizează printr-o presiune capilară blocată (PCB) <15 mm Hg. Aspectul morfologic al leziunilor vasculare la pacienții cu BPOC corelează cu severitatea HTP [5].

Cauza principală a HTP în BPOC este hipoxemie, care duce la vasoconstricție cu înșărăcirea patului vascular pulmonar. În regiunile slab aerate inițial reflector se micșorează fluxul de sânge, iar în continuare în vasele afectate are loc remodelarea patologică. Modificările acestea duc la creșterea rezistenței vasculare pulmonare (RVP) [6].

Mecanismele patogenetice includ apariția disfuncției endoteliale din cauza vasoconstricției hipoxice, distensiei vasculare mecanice în cadrul emfizemului care duce la dezechilibru între vasoconstricție și vasodilatație, unui dezechilibru procoagulant, efectul final fiind apariția proliferării celulare, leziunii vasculare și infiltratelor inflamatorii [15]. Disfuncții endoteliale sunt datorate unei scăderi a substanțelor biologice active cu proprietăți vasodilatatoare și antiproliferative, cum ar fi oxidul nitric (NO), prostaciclina (PGI₂), peptidului intestinal vasoactiv; dar și hiperexpresiei substanțelor cu proprietăți vasoconstrictoare și proliferative – endotelina-1 (ET-1), tromboxan A₂(Tx A₂) [6,15,19]. Simultan crește sintetizarea angiopoetinei-1, care este un factor de creștere necesar pentru dezvoltarea vaselor pulmonare. Nivelurile plasmatiche ale angiopoetinei-1 corelează direct cu gravitatea patologiei [19] (Figura 1).

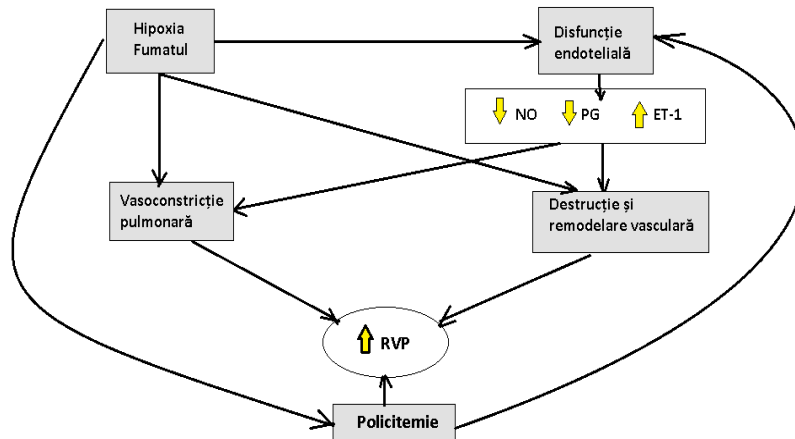


Figura 1. Patofiziologia rezistenței vasculare pulmonare crescute în HTP (Pulmonary Medicine Volume 2012, Article ID 203952).

Remodelarea vasculară la pacienții cu BPOC este observată în toate stadiile bolii și se caracterizează prin proliferarea obstructivă a intimei și hipertrofia mediei (miocitele slab diferențiate) simultan cu o depozitare excesivă a elastinei și collagenului [3,19] (Figura 2). Aceste modificări sunt prezente preponderent la nivelul arteriolelor distale (pre-capilare) [13]. De asemenea, se micșorează lumenul arteriolelor afectate.

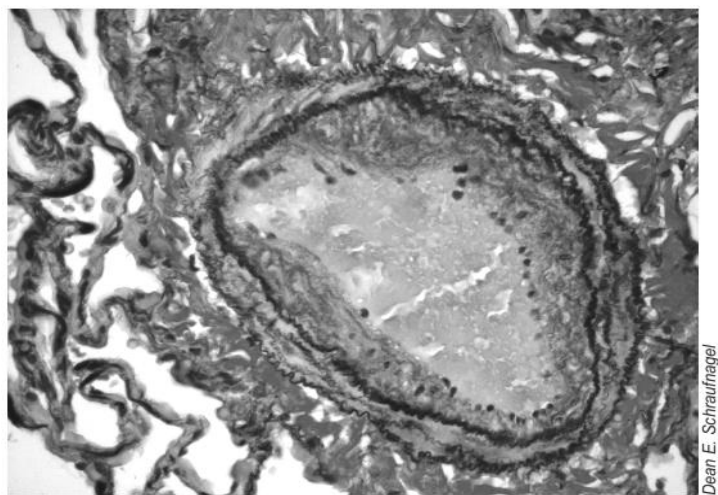


Figura 2. Remodelarea patologică în peretele arteriolelor în cadrul HTP.

La pacienții cu BPOC și HTP ușoară, tabloul histopatologic preponderent este dominat de îngroșare intimală a arterelor pulmonare care poate fi prezent chiar și la fumători fără BPOC. La pacienții cu BPOC și HTP severă este prezentă hipertrofia mediei [13]. Acest lucru sugerează faptul că există și alte mecanisme pe lângă hipoxie, care de asemenea, joacă un rol important în patogeneza remodelării vasculare [15]. Într-un studiu s-a dovedit că polimorfismul genetic al transportatorilor serotoinei, care participă în hiperplazia musculaturii netede, a fost asociat cu severitatea HTP la pacienții cu BPOC [8]. În rezultatul remodelării vasculare, se dezvoltă cordul pulmonar cronic, care împreună cu modificările patologice în parenhimul pulmonar, induce hipoxemia cu încheierea cercului vicios.

Diagnostic. O distincție clinică importantă între acești pacienți comparativ cu cei cu boli pulmonare izolate este faptul că dispneea de efort este “disproporționată” cu testele funcționale ventilatorii și este mai mult legată de o rezervă circulatorie limitată [14].

Simptomele HTP sunt legate, predominant, de disfuncția ventriculară dreaptă (VD) și nu sunt specifice. Simptomatologia este indusă de efortul fizic și este de tipul: dispnee, fatigabilitate, senzația de slăbiciune. Prezența HTP în BPOC a fost asociată cu o distanță redusă a testului de mers 6 minute [2].

Semnele și simptomele HTP pot fi dificil de identificat la pacienții cu tulburări respiratorii. În plus, la pacienții cu boli pulmonare, edemele periferice nu reprezintă obligatoriu semn de insuficiență de VD, ci pot fi datorate efectelor hipoxemiei și hipercapniei asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron [10]. În plus, afectarea cordului stâng, frecvent asociată bolii pulmonare cronice, contribuie de asemenea la dezvoltarea HTP [10]. De aceea, acești pacienți prezintă simptome mai severe decât se estimează pe baza probelor funcționale respiratorii, necesită evaluare suplimentară, și anume ecocardiografie (Eco-CG) pentru detectarea afectării ventriculului stâng (VS) sau existența HTP [10].

Algoritmul de diagnostic debutează cu suspiciunea de HTP și pe semne compatibile cu HTP. În cazul unei probabilități înalte sau intermediare de HTP, istoricul clinic, simptomele, semnele, electrocardiograma (ECG), radiografia toracică, testele funcționale pulmonare și tomografia computerizată (TC) de înaltă rezoluție sunt necesare pentru a identifica pacienții incadrabili în grupul 2 sau 3 (Figura 3). Dacă diagnosticul de afectare a cordului stâng sau de afectarea parenhimului pulmonar nu este confirmat, se recomandă efectuarea unei scintigrafii pulmonare de ventilație/perfuzie (V/Q) pentru diagnosticul diferențial dintre hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT) și hipertensiune pulmonară arterială (HTPA) [10].

Electrocardiograma. Electrocardiograma poate orienta spre o HTP posibilă, însă un traseu ECG normal nu exclude diagnosticul. Un ECG anormal deseori este întâlnit în formele severe de HTP. Anormalitățile ECG includ unda P pulmonară, devierea axială dreaptă, hipertrofie de VD, bloc de ramură dreaptă și prelungirea QT [10].

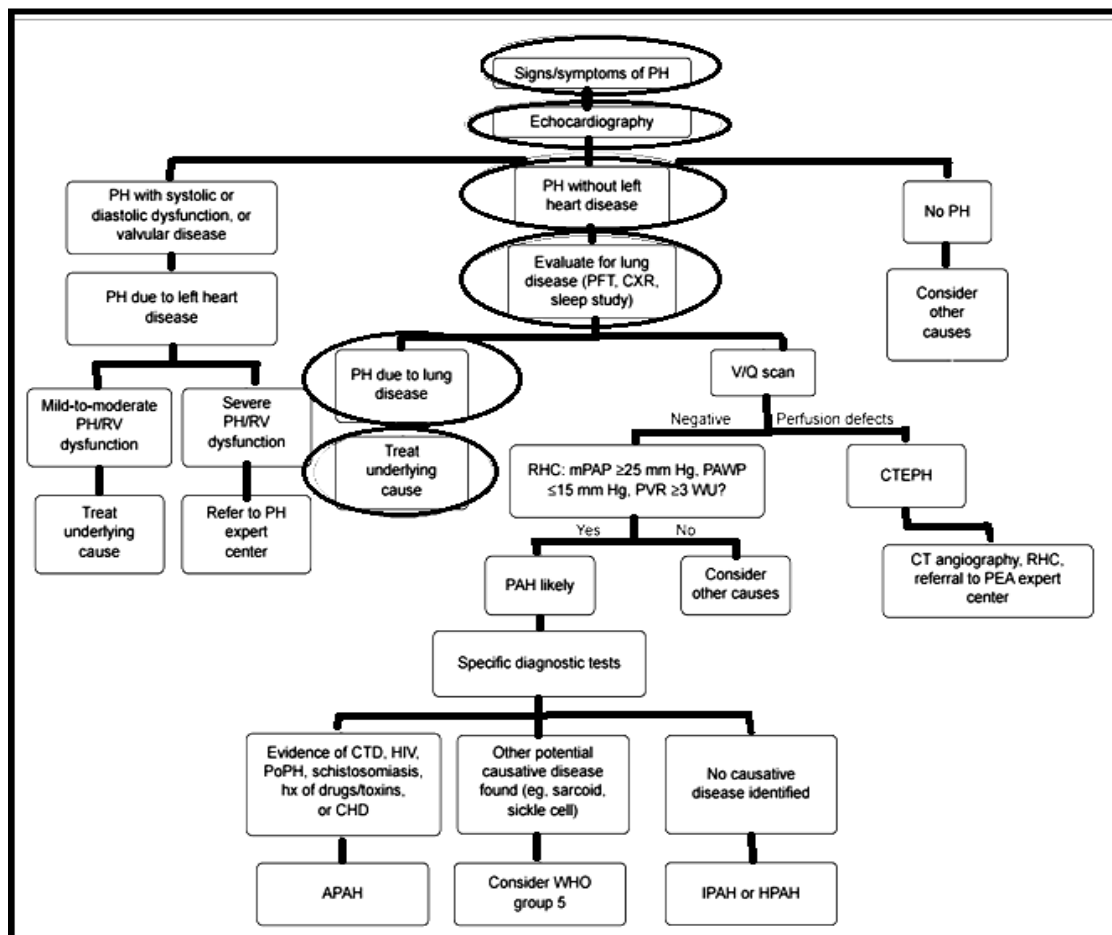


Figura 3. Algoritm de diagnostic (Reprinted from RHC: Journal of the American College of Cardiology, 62(25_S), Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al)

Ecocardiografia transtoracică cu Doppler. Eco-CG ar trebui întotdeauna realizată în cazul oricărei suspiciuni de HTP și este utilă în confirmarea HTP în cazurile în care modificările ECG sugerează acest lucru [10]. Eco-CG este pe departe de cea mai bună metodă pentru diagnosticul neinvaziv al HTP care permite estimarea presiunii în artera pulmonară (PAP) din măsurarea vitezei maxime pe valva tricuspidă. Eco-CG este un instrument bun de screening. Estimarea PAP prin Eco-CG este posibilă doar la 44% dintre pacienți (hiperinflația exclude vizualizarea optimă a inimii), iar 52% din estimări de presiune s-au dovedit a fi inexacte (diferența de >10 mmHg comparativ cu presiunea măsurată în timpul CCD) [7]. Evaluarea disfuncției VD prin Eco-CG Doppler poate fi mai veridică în HTP severă [10]. Indicațiile pentru efectuarea Eco-CG la pacienții cu BPOC reprezintă suspiciunea clinică de HTP importantă și evaluarea existenței afectării concomitente de VS [10]. Pacienții cu semne clinice sau Eco-CG de HTP severă sau disfuncție severă de VD ar trebui transferați către un centru de referință pentru HTP [10].

Testele sanguine. Un alt test adjuvant este nivelul plasmatic de peptida natriuretică tip B (BNP), care este ridicată în HTP, dar nu și în bolile pulmonare izolate [3]. Eliberarea BNP se datorează întinderii pereților atriilor și poate avea o sensibilitate bună pentru identificarea HTP la pacienții cu BPOC. Cu toate acestea, valorile de BNP sunt destul de variabile, lipsește sensibilitatea în HTP moderată și, de asemenea, poate fi confundată cu orice patologie ale inimii stângi [3,10].

Testele funcționale pulmonare și gazele arteriale. Cu toate că spirometria nu este utilă pentru predicția HTP, ea este obligatorie pentru diagnosticul de BPOC. BPOC reprezintă o cauză de HTP hipoxică care duce la creșterea volumului rezidual și scăderea capacității de difuziune pulmonară pentru monoxidul de carbon (DLCO). La pacienții cu BPOC analiza gazelor arteriale indică valori scăzute ale PaO₂ cu o valoare normală sau crescută a PaCO₂ [10]. O scădere a volumelor pulmonare, împreună cu scăderea DLCO, poate indica o boală interstițială. Severitatea unui emfizem și a unei boli interstițiale se poate aprecia pe baza examinării CT de rezoluție înaltă [10].

Radiografia toracică. O radiografie toracică poate contribui la diagnosticul diferențial al HTP prin semne sugestive de afectare a parenchimului pulmonar sau semne de congestie venoasă pulmonară, secundară afectării cordului stâng [10]. În ansamblu, gradul HTP în cazul unui pacient nu se corelează cu

existența anomaliilor radiologice [10]. La fel ca și pentru ECG, o radiografie toracică normală nu poate exclude o HTP.

Scintigrafie pulmonară de ventilație și perfuzie. Scintigrafie pulmonară de V/Qalături de TC cu substanță de contrast și angiografia pulmonară poate fi utilă la pacienții cu HTP severă în scopul excluderii unui tromboembolism pulmonar cronic. Un rezultat normal sau puțin probabil al scintigrafiei V/Q poate exclude HTPCT [10]. În cazul HTP asociate cu BPOC vor fi prezente defecte de ventilație, iar în cazul HTPCT – defecte de perfuzie.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție. TC poate oferi detalii asupra anomaliilor vasculare, cardiace, parenchimotoase și mediastinale. TC de înaltă rezoluție oferă secțiuni detaliate asupra parenchimului pulmonar și ușurează diagnosticul unei boli interstițiale pulmonare sau al unui emfizem [10].

În studiu Liu P. et al. au fost evaluate pacienții cu BPOC prin intermediul TC de înaltă rezoluție. La acești pacienți a fost măsurat diametrul trunchiului pulmonar și au fost analizate rapoartele diametrului trunchiului pulmonar față de aorta descendentă și traheea. Aceste rapoarte au fost crescute în grupul pacienților cu BPOC, de asemenea a fost observată și o tendință spre mărire ale acestora odată cu agravarea bolii [12].

Ventriculografie izotopică și RMN. Ventriculografia izotopică dreaptă este o tehnică utilizată pentru evaluarea funcției globale a VD. Studiile efectuate încă cu 20 de ani în urmă au demonstrat o corelație semnificativă între fracția de ejecție a VD, măsurată prin ventriculografie izotopică și PAP [10]. Cu toate acestea, metoda nu permite diagnosticarea HTP, datorită suprapunerii importante a acestei măsurători la pacienții cu BPOC într-o stare de boală stabilă, comparativ cu subiecții normali [7]. Această metodă este costisitoare.

RMN-ul permite măsurarea volumelor și a fluxului sanguin în torace. În prezent, RMN este, probabil, cea mai bună metodă pentru măsurarea fracției de ejecție și masei ale VD [18].

Cateterismul cardiac drept. CCD este “standardul de aur” pentru diagnosticul HTP. Acesta permite măsurarea directă a presiunii în atriu drept, VD, artera pulmonară și estimarea presiunii de umplere ale inimii stângi. CCD se efectuează în general cu ajutorul unui cateter de tip Swan-Ganz. Este o procedură invazivă, necesită spitalizare și include anumite riscuri. Nu există studii de evidență a valorii clinice ale cateterismului cardiac la pacienții cu BPCO avansat. CCD trebuie luat în considerare atunci când diagnosticul rămâne incert, în ciuda investigațiilor non-invazive [10]. Indicațiile pentru efectuarea CCD la pacienții cu boală pulmonară avansată sunt: (i) diagnosticul corect sau excluderea HTP la candidații pentru intervenții chirurgicale (transplant, reducerea volumului pulmonar), (ii) suspiciune de HTPA sau HTPCT, (iii) episoade de insuficiență VD și (iv) rezultate neconcludente Eco-CG, cazuri cu suspiciune înaltă și potențiale implicații terapeutice [10].

Polisomnografie. În mod similar, BPOC asociat cu sindrom de apnee în somn poate duce la HTP severă.

Mai mult de 50% dintre pacienți cu BPOC sever prezintă HTP, deși deseori doar de o severitate ușoară. De aceea, semnele fizice obiective caracteristice unei HTP severe, cum ar fi o componentă pulmonară puternică și un suflu pansistolic din cauza regurgitării tricuspidiene sunt rareori observate la pacienții cu BPOC, cu excepția perioadelor de exacerbări severe ale bolii [4]. Cu toate acestea, severitatea BPOC nu prezice severitatea HTP [3]. De aceea pacienții cu BPOC și HTP >35 mm Hg ar trebui evaluate în privința altor patologii concomitente, precum ar fi apnee obstructivă în somn sau asocierea insuficienței cardiace stângi [4].

Diagnosticul de HTP în BPOC nu este ușor și nu există un test unic și simplu pentru a confirma sau exclude HTP. Până prezent nu se cunoaște dacă recunoașterea HTP în BPOC are un impact clinic în tratamentul pacienților cu BPOC [7]. Excepția o prezintă cazurile în timpul evaluării pre-operatorie a pacienților candidați pentru transplant pulmonar [7].

Tratament. În prezent nu există tratament specific pentru HTP asociată bolilor pulmonare.

În cazul HTP asociate afecțiunilor pulmonare, se recomandă tratamentul optim al bolii pulmonare de bază, inclusiv oxigenoterapie pe termen lung la pacienții cu hipoxemie cronică [10]. S-a demonstrat totuși că **oxigenoterapia** pe termen lung reduce parțial progresia HTP la pacienții cu BPOC [1, 9, 10, 15]. Oxigenoterapia la pacienții cu BPOC severă ar putea atenua progresia HTP, dar cu toate acestea, PAP rar revine la valori normale, iar anomaliile vasculare pulmonare rămân ireversibile [9]. Această metodă de tratament este recomandată pacienților cu BPOC atunci când presiunea parțială a oxigenului sanguin este mai mică de 60 mm Hg sau saturația oxigenului arterial este sub 91% [9].

Diureticele sunt frecvent utilizate pentru a micșora volumul intravasular la pacienții din grupul 3 al HTP care au retenție de lichide secundară la insuficiență VD [11]. Cu toate că nu există studii randomizate care să susțină această practică, experiența clinică empirică sugerează că se induce o ameliorare sim-

ptomatică ca urmare a diurezei în insuficiența cardiacă dreaptă și decompensată [9]. Pacienții care au urmat diureticele trebuie monitorizați pentru dereglările electrolitice și insuficiență pre-renală.

Tratamentul cu *vasodilatatoare* convenționale, cum ar fi blocantele canalelor de calciu (BCC), nu este recomandat deoarece acestea pot afecta schimburile de gaze prin inhibiția vasoconstricției pulmonare hipoxice și prin reducerea eficacității din cauza utilizărilor îndelungate [10].

Utilizarea *anticoagulantelor* de rutină pentru pacienții cu HTP în BPOC nu este recomandată, decât dacă există o indicație alternativă specifică pacientului pentru anticoagulare [9].

Se consideră că pneumonia poate cauza până la 7% din decese ale pacienților cu HTP [11]. Din acest motiv, *vaccinarea* împotriva gripei și pneumoniei pneumococice este recomandată în general pentru toate grupele de pacienți cu HTP, inclusiv în HTP secundară bolilor parenhimului pulmonar și/sau hipoxiei[4].

În ultimul timp se discută tratamentul cu *statine*, fiindcă acestea prin efectele lor pleiotrope (antiinflamator, antioxidant, antitrombogenic și restabilirea funcției endoteliale) par a fi benefice în HTP cu BPOC. Mai mult decât atât, statinele pot reduce sinteza de ET-1 [15]. Într-un studiu duple-blind, paralel, administrarea pravastatinei de 40 mg/zi timp de 6 luni la pacienții cu HTP (PSAP >35 mm Hg, estimat ECO-CG) asociată cu BPOC a contribuit la creșterea timpului de antrenament cu 52% și scădere a PSAP de la 47 ± 8 la 40 ± 6 mm Hg. A existat, de asemenea, îmbunătățire semnificativă a scorului de dispnee Borg [15].

Experiența publicată în legătură cu *medicamentele specifice în tratamentul HTPA* este redusă semnificativ și, deocamdată, nu există dovezi cum această terapie ameliorează simptomele sau îmbunătățește prognosticul pacienților cu boli pulmonare cronice. *Sildenafilul* a ameliorat capacitatea de efort, hemodinamica și schimburile gazoase la pacienții cu HTP și BPOC doar în câteva studii mici necontrolate, iar *bosentanul* nu a avut efecte pozitive [9, 10]. Impactul bosentanului asupra HTP asociate cu BPOC a fost studiat în cel puțin două studii clinice, cu rezultate controversate. Într-un studiu randomizat, nu numai că bosentanul nu a îmbunătățit capacitatea de efort, ci în mod contrar a condus la înrăutățirea oxigenării și calității vieții [16]. Într-un alt studiu controlat, cu criterii de înscriere mai selective, pacienții cu HTP severă (PAPm >37 mm Hg, diagnosticată prin CCD) care au beneficiat de administrarea bosentanului, au avut îmbunătățirea capacității de efort și hemodinamicii [17]. Alte studii privind efectul bosentanului asupra HTP asociate cu boli pulmonare nu au reușit să demonstreze îmbunătățiri în schimbul de gaze, hemodinamică sau simptome [9].

Pacienții la care se suspectează HTPA în plus față de boala pulmonară pre-existentă (cu următoarele caracteristici: modificări parenchimotoase pulmonare minore, simptomatologie neconcordantă cu modificările mecanice pulmonare și fenotip hemodinamic sugestiv de HTPA, de exemplu HTP ce asociază RVP crescută și CO redus) pot fi tratați conform recomandărilor pentru HTPA, fără însă a omite potențialele implicațiile bolii pulmonare co-existente asupra simptomelor și a răspunsului la tratament [10].

Concluzii

1. Hipertensiunea pulmonară este o problemă clinică comună ce poate contribui la dezvoltarea cordului pulmonar cronic, care în rândul său prezintă una din verigele principale ale decompensării pacientului.

2. Ecocardiografia este recomandată ca metoda screening la pacienții cu bronhopatia cronică obstructivă pentru depistarea hipertensiunii pulmonare, deoarece aceasta agravează prognosticul bolii subiacente.

3. Hipertensiunea pulmonară în bronhopatia cronică obstructivă afectează negativ supraviețuirea și capacitatea de efort și este asociată cu un risc crescut de exacerbări acute severe.

4. Cateterismul cardiac drept la pacienții cu boală pulmonară avansată se indică pentru diagnosticul corect sau excluderea hipertensiunii pulmonare la candidații pentru intervenții chirurgicale, în cazul suspiciunii de hipertensiune pulmonară arterială sau hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice și episoadelor de insuficiență ventriculară dreaptă.

5. Pacienții cu hipertensiune pulmonară și bronhopatie cronică obstructivă asociază hipoxemie, de aceea necesită oxigenoterapie pe termen lung, adaptată recomandărilor generale.

6. Tratamentul pentru boala pulmonară de bază trebuie optimizat, ceea ce necesită cooperarea strânsă între pulmonologi și cardiologi pentru a identifica cele mai bune opțiuni de tratament.

7. Tratamentul cu blocantele canalelor de calciu nu este recomandat, deoarece acestea pot afecta schimburile de gaze prin inhibiția vasoconstricției pulmonare hipoxice reflectorii.

8. Utilizarea substanțelor aprobate pentru hipertensiunea pulmonară arterială nu este recomandată la pacienții cu hipertensiune pulmonară și bronhopatie cronică obstructivă.

Bibliografie

1. Andersen CU, Mellekjær S, Nielsen-Kudsk JE et al. *Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases*. International Journal of Cardiology, 2013; 168, 1795–1804.
2. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J et al. *Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension-related end-stage chronic obstructive pulmonary disease*. J. Heart Lung Transplant, 2012, 31; 373–380.
3. Bazan IS, Fares WH. *Pulmonary hypertension: diagnostic and therapeutic challenges*. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2015, 11; 1221–1233.
4. Bridges CB, Coyne-Beasley T. *Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States*. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2014, 63; 110–112.
5. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S et al. *Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. J Heart Lung Transplant, 2013, 32; 347–54.
6. Casali L, Carratù P, Sofia M. *Clinical variability of respiratory pulmonary hypertension: implications for diagnosis and management*. Multidisciplinary Respiratory Medicine, 2013, 8; 72.
7. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. *Pulmonary hypertension in COPD*. Eur Respir J, 2008; 32; 1371–1385.
8. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N et al. *Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Circulation, 2003, 108; 1839–1844.
9. Fein DG, Zaidi AN, Sulica R. *Pulmonary Hypertension Due to Common Respiratory Conditions: Classification, Evaluation and Management Strategies*. J. Clin. Med, 2016, 5; 75.
10. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS. *Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare*. Romanian Journal of Cardiology, Vol. 26, No. 1, 2016.
11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation*. Eur. Heart J, 2009, 30; 2493–2537.
12. Liu P, Guo S, Lei J. et al. *Evaluation of pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease by multislice spiral CT*. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2012, 35(4); 264–8.
13. Protocol clinic național. *Bronhopneumopatia cronică obstructivă*. Chișinău, 2013.
14. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. *Pulmonary hypertension in chronic lung diseases*. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25); 109–116.
15. Shujaat A, Bajwa AA, Cury JD. *Pulmonary Hypertension Secondary to COPD*. Pulmonary Medicine, Vol. 2012, ID 203952.
16. Stolz D, Rasch H, Linka A et al. *A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD*. Eur. Respir. J, 2008, 32; 619–628.
17. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. *Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Ther. Adv. Respir. Dis, 2009, 3; 15–21.
18. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. *Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia*. Chest, 2005; 127: 1898–1903.
19. Кэмм А. Д., Люшер Т. Ф., Серрунс П. В. *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов*. ГЭОТАР-Медиа, 2011.-1480с. ISBN 978-5-9704-1872-7.