

4. Dumbrava V., Tofan-Scutaru L, Hepatopatii pag.16-27
5. Dumbrava V-T, Iu. Lupașco, E. Berliba Bazele Hepatologiei, Compendiu pentru studenți și rezidenți. Vol I .Editura Sirius, Chisinau 2010 p.199-234
6. Dumbravă V-T, Țurcanu A, Lupașcu Iu., Țurcan S., Protocol clinic național „Ascita în ciroza hepatică la adult”, Chișinău 2009
7. Gudumac V. ș.a. Bazele normative ale activității laboratoarelor de diagnostic clinic. Chișinău, 2006. p.350.
8. Jalan R., Williams R., Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 20, p.252—261 (2002).
9. Kuntz E., H.-D.Kuntz The 2nd English edition of the book “Hepatology Principles and Practice” (2006), History, Morphology, Biochemistry Diagnostic, Clinic Therapy p.381
10. Kunz E. Hepatology Textbook and Atlas, History, Morpholog, Biochemistry, Diagnostics Clini, Therapy 3rd Edition, 2008 capitolul 20 p. 380-392
11. Laleman W., Verbeke L., Meersseman Ph., Wauters J., et.al., In : Acute-on-Chronic Liver Failure: Current Concepts on Definition, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Potential Therapeutic Interventions CME., p.10
12. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P., Verslype C., et.al. In : article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23, p.351—363 (2006).
13. Spînu C., Holban T., Dumbravă V., Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012 – 2016
14. Schepke M., Roth F., Fimmers R., et.al., Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting, *The American Journal of Gastroenterology* (2003), 1167–1174.
15. Sherlock S., Dooley J., Diseases of the Liver and Biliary System, 11th edition, Chapitre Hepato-cellular Failure, Blackwell Science, 2002, p.81-109
16. Sherlock S., Dooley J., Diseases of the Liver and Biliary System, 1th edition, Chapter 21 Hepatic Cirrhosis, 365, Blackwell Science, 2002, p.372-380
17. Usatîi A., ministrul Sănătății, Conferința de presă, dedicată Zilei mondiale de combatere a hepatitei, 28 iulie, Moldova suverana;
18. Van den Besselaar A., Precision and accuracy of the international normalized ratio in oral anticoagulant de comparație. *Hemostasis* 1996; 26, p.248–265
19. Маевская М.В., Федосьина Е., Лечение осложнений цирроза печени.с. 47.

## ACȚIUNEA LOSARTANULUI ASUPRA HEMODINAMICII PULMONARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

**Olga Corlăteanu<sup>1</sup>, Eugen Tcaciuc<sup>1</sup>, Natalia Nacu<sup>2</sup>,  
Angela Tcaciuc<sup>1</sup>, Diana Medvețchi-Munteanu<sup>1</sup>**

1 - Clinica medicală nr.1, Departamentul Medicină Internă,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

2 - Institutul de Cardiologie, Departamentul de Diagnostic Funcțional, Chișinău

### Summary

#### *Action of losartan on pulmonary circulation in patients with liver cirrhosis*

30 patients with liver cirrhosis were enrolled into the study. The efficiency of losartan in relation with clinical, functional and paraclinical parameters was studied. Was demonstrated that losartan significantly improves the dyspnea, the tolerance at the physical effort, reduces the pressure in pulmonary artery and right heart dimensions, increases the velocity of flux in vena portae and reduces portal output in patients with liver cirrhosis, but another parameters are not significantly influenced statistically.

## Rezumat

La 30 pacienți cu ciroză hepatică a fost studiată eficacitatea tratamentului cu losartan în funcție de modificările indicilor clinici, funcționali și paraclinici. A fost demonstrat că losartanul ameliorează semnificativ dispneea, toleranța la efort fizic, reduce presiunea în artera pulmonară și scade dimensiunile părții drepte ale cordului, crește viteza fluxului în vena portă și scade debitul portal la pacienții cu ciroză hepatică, iar ceilalți parametri ecocardiografici și Dopplerografici nu sunt influențați semnificativ statistic.

## Actualitatea

Hipertensiunea portopulmonară reprezintă hipertensiunea arterială pulmonară asociată hipertensiunii portale, cu sau fără boală hepatică subiacentă, în absența altor cauze de hipertensiune arterială pulmonară. Este bine cunoscut faptul că ciroza hepatică este cea mai frecventă cauză de hipertensiune portală [1], doar o mică parte din pacienți având o altă etiologie a acestei afecțiuni, cum ar fi: atrezia biliară, obstrucția extrahepatică a venei porte, fibroza portală non-cirotică și hipertensiunea portală idiopatică etc.

Diagnosticul hipertensiunii portopulmonare se bazează pe criteriile hemodinamice obținute prin cateterism al cordului drept, conform Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Respirologie din 2009:

- presiunea arterială pulmonară medie peste 25 mm Hg în repaus sau > 30 mmHg în timpul efortului;
- presiunea de ocluzie în capilarul pulmonar normală, sub 15 mm Hg;
- rezistența vasculară pulmonară crescută peste 240 dyn·s/cm<sup>5</sup>;
- prezența hipertensiunii portale;
- absența altor cauze secundare de hipertensiune pulmonară [2].

Creșterea moderată a presiunii în artera pulmonară este decelată la mai mult de 20% din pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală [2].

Metoda cea mai folosită de screening a pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cirozei hepatice este ecocardiografia. Prin examen ecocardiografic se pot determina neinvaziv parametrii hemodinamici pulmonari ce permit: măsurarea presiunii sistolice în artera pulmonară, folosind viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană ( $AP=4v^2$ ) [1]. Valoarea limită a PSAP de la care se consideră că pacientul are HAP este contraversată, oscilând între 40 și 50 mmHg în unele studii [3]. Ecocardiografic pot fi determinați și alți parametrii hemodinamici ce intră în definiția HTPP, respectiv presiunea medie în artera pulmonară (PAP medie) și rezistența vasculară pulmonară (RVP).

Losartanul este un antagonist al angiotensinei II, stimularea căreia, induce o contracție a celulelor hepatice stelate care sunt considerate ca reglatori ai fluxului sanguin sinusoidal. Losartanul, de asemenea, descrește secreția aldosteronului și concomitent cu accelerarea eliminării sodiului și apei micșorează gradul hidremiei și, ulterior descrește presiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică [4].

Studiile efectuate până în prezent au fost extrem de restrânse și nu s-au dovedit a fi, concludente. Până în prezent nu au fost găsite remedii eficiente care ar corija pe deplin modificările hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică.

## Obiectivul

Studierea acțiunii losartanului asupra hemodinamicii pulmonare și portale la pacienții cu ciroză hepatică.

## Material și metode

Studiul a fost realizat pe 30 pacienți cu ciroză hepatică, la care a fost administrat un blocant al receptorilor AT-1 ai angiotensinei II: losartan (12,5 – 50 mg/zi). Doza losartanului a fost administrată în dependență de valorile tensiunii arteriale (> 90/60 mmHg).

Din studiu au fost excluși pacienții care ar putea avea alte cauze de hipertensiune pulmonară: valvulopatii mitrale și aortice, cardiomiopatii, pericardite, pneumopatii intersițiale difuze, boli pulmonare cronice obstructive.

Evaluarea hipertensiunii pulmonare s-a făcut prin examen clinic, electrocardiografie (ECG), radiografie toracică, ecocardiografie transtoracică și ecografie Doppler. Pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare s-a folosit elementele Eco Doppler: dimensiunile ventricolului drept (VD) și atriului drept (AD), dimensiunile atriului stâng (AS), debitul venei cave inferioare, estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP), diametrul venei cave inferioare și a arterei pulmonare, timpul accelerării fluxului pulmonar (TAFP), timpul relaxării izovolumetrică (TRIV).

Inițial și peste 1 lună de tratament cu losartan a fost efectuat: examenul clinic, spirometria, ecocardiografia și ecografie Doppler, testul de mers de 6 minute, puls-oximetria, scorul dispneei.

### Rezultatele

În total au fost incluși în studiu 30 de pacienți, dintre care 20 (66,7%) bărbați și 10 (33,3%) femei, cu vârsta cuprinsă între 28 și 60 ani, vârsta medie fiind de  $49,1 \pm 8,3$  ani. Diagnosticul de ciroză hepatică a fost confirmat de investigațiile paraclinice.

Din lotul pacienților examinați, scorul Child-Pugh în mediu a fost de  $8,3 \pm 1,7$ . În funcție de severitatea bolii clasificată după Child-Pugh pacienții s-au repartizat astfel: 16,6% din pacienți – clasa A după Child-Pugh, 66,7% din pacienți clasa B după Child-Pugh, iar 16,6% din pacienți clasa C după Child-Pugh. După cum observăm în studiul nostru predomină pacienți din clasa B după Child-Pugh. Din clasa A și C după Child-Pugh numărul pacienților este același.

Tabelul 1. Caracteristica pacienților cu ciroză hepatică

	Media $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Vârsta (ani)	49,1 $\pm$ 8,3	28	60
Scor Child-Pugh (puncte)	8,3 $\pm$ 1,7	5	12

Am evaluat repetat peste 4 săptămâni de tratament cu losartan simptomele clinice (dispneea cu chestionarul MRC), spirometria, ecocardiografia, distanța parcursă timp de 6 minute și puls-oximetria.

Analizând dinamica dispneei la pacienții cu ciroza hepatică, am constatat ameliorarea dispneei cu 1,3 puncte. Valorile medii ale VEMS din valoarea prezisă inițial și după 4 săptămâni de tratament au demonstrat o îmbunătățire modestă a permeabilității bronșice, care nu era statistic veridică: VEMS s-a majorat cu 3,3 % ( $p > 0,05$ ). De asemenea, majorarea saturației hemoglobinei cu oxigen nu era statistic semnificativă.

Tabelul 2. Dinamica parametrilor clinici la pacienții tratați cu losartan

	Inițial Media $\pm$ SD	După tratament Media $\pm$ SD	P
Dispneea (puncte)	3,8 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,6	0,05
FCC (bat/min)	75,1 $\pm$ 10,98	74,7 $\pm$ 11,1	0,8
TAs (mm Hg)	116,7 $\pm$ 14,6	113,8 $\pm$ 11,2	0,03
TAd (mm Hg)	75,2 $\pm$ 7,5	73,8 $\pm$ 4,98	0,08
6 MWD (m)	358,5 $\pm$ 64,75	391,7 $\pm$ 61,3	0,001
VEMS (%)	96 $\pm$ 15,9	99,3 $\pm$ 8,86	> 0,05
Sa în repaus (%)	94,1 $\pm$ 4,66	95,7 $\pm$ 3,54	> 0,05

A fost ameliorată toleranța la efort: distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute a crescut de la  $358,5 \pm 64,75$  m până la  $391,7 \pm 61,3$  m ( $p < 0,05$ ). Administrarea de losartan timp de 4 săptămâni s-a asociat cu micșorarea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice: de la  $116,7 \pm 14,6$  până la  $113,8 \pm 11,2$  mm Hg, iar tensiunea arterială diastolică nu a fost influențată statistic semnificativ ( $p > 0,05$ ).

Valoarea medie a presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP) la pacienții incluși în studiu a fost  $25,95 \pm 5,6$  mm Hg. Administrarea de losartan timp de 4 săptămâni s-a asociat cu micșorarea semnificativă a presiunii sistolice în artera pulmonară: de la  $25,95 \pm 5,6$  până la  $23,7 \pm 4,96$  mm Hg.

Timpul accelerării fluxului pulmonar (TAFP) la pacienții cercetați a fost depistat modificat. La majoritatea pacienților au fost înregistrate valori micșorate ale TAFP (valoarea medie fiind de  $104,6 \pm 26,3$  msec). TAFP este un indice important, care de asemenea ne oferă date despre presiunea în artera pulmonară cât și despre rezistența vasculară pulmonară. La pacienții incluși în studiul nostru, TAFP a fost înregistrat sub 120 msec. Timpul accelerării fluxului pulmonar nu a fost influențat statistic semnificativ ( $p > 0,05$ ).

Este important de menționat, că după tratament cu losartan au fost reduse dimensiunile atriului drept ( $40,2 \pm 4,3$  mm versus  $38,4 \pm 3,3$  mm,  $p = 0,04$ ) și ventricolului drept ( $26,7 \pm 2,2$  mm versus  $23,5 \pm 2,1$  mm,  $p = 0,03$ ). Frația de ejeție a ventricolului stâng a crescut cu 3 % ( $p < 0,05$ ). Ceilalți parametri ecocardiografici nu au fost influențați semnificativ statistic ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 3. Dinamica parametrilor hemodinamicii pulmonare la pacienții tratați cu losartan

	Inițial Media $\pm$ SD	După tratament Media $\pm$ SD	P
PSAP (mm Hg)	25,95 $\pm$ 5,6	23,7 $\pm$ 4,96	0,00008
TAFP (ms)	104,6 $\pm$ 26,3	109 $\pm$ 20,4	0,4
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	3,2 $\pm$ 1	3,26 $\pm$ 0,98	0,9
DTE (cm/s)	90,6 $\pm$ 19	93,2 $\pm$ 21,7	0,5
FE a VS (%)	67,2 $\pm$ 5,6	70,2 $\pm$ 6,6	0,005
Debitul în VCI (ml/min)	989 $\pm$ 22	999 $\pm$ 21	0,5
AD (mm)	40,2 $\pm$ 4,3	38,4 $\pm$ 3,3	0,04
VD (mm)	26,7 $\pm$ 2,2	23,5 $\pm$ 2,1	0,03
AS (mm)	41,1 $\pm$ 4,3	40 $\pm$ 3,3	0,5
Diametrul AP (mm)	24 $\pm$ 2,1	22,3 $\pm$ 2,5	0,5
Diametrul VCI (mm)	18,8 $\pm$ 1,8	17,9 $\pm$ 1,5	0,8
TRIV (ms)	90,2 $\pm$ 6,7	89 $\pm$ 6,7	0,09

Viteza maximă a fluxului în vena portă la pacienții incluși în studiu a fost  $15,5 \pm 4,6$  cm/s. Administrarea de losartan timp de 4 săptămâni s-a asociat cu creșterea semnificativă a vitezei maxime a fluxului în vena portă: de la  $15,5 \pm 4,6$  cm/s până la  $18,2 \pm 4,2$  mm Hg. Volumul fluxului portal s-a micșorat ( $p = 0,005$ ).

Tabelul 4. Dinamica parametrilor hemodinamicii portale la pacienții tratați cu losartan

	Inițial Media $\pm$ SD	După tratament Media $\pm$ SD	p
Viteza maximă a fluxului în vena porta (cm/s)	15,5 $\pm$ 4,6	18,2 $\pm$ 4,2	0,001
Volum fluxului portal (ml)	886 $\pm$ 320	839 $\pm$ 315	0,005

## Discuții

În ultimul timp au început a fi folosiți pe larg antagoniștii receptorilor AT-1 ai angiotensinei II – losartanul în descreșterea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică. Într-un studiu recent efectuat de *Kashani* și alții tratamentul cu losartan a ameliorat hemodinamica portală prin reducerea fluxului în vena portă la pacienții cu ciroză cu sau fără ascită. Descreșterea debitului portal scade presiunea în vena portă și micșorează gradul de exprimare a hipertensiunii portale și complicațiilor ei [3, 5].

În afară de a fi vasodilatatoare eficiente, blocații receptorilor de angiotensină II exercită acțiuni neuromorale inhibitoare, cum ar fi inhibarea remodelării vasculare, proliferarea celulelor musculare netede și ameliorarea disfuncției endoteliale. Aceste efecte benefice fac ca acest remediu să fie utilizat în tratamentul hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, datele cu privire la administrarea acestui medicament în tratamentul hipertensiunii pulmonare sunt limitate și contradictorii.

În studiu efectuat de *Bozbas* [6] eficacitatea losartanului a fost comparată cu un blocant al canalelor de calciu, nifedipina în tratamentul hipertensiunii pulmonare. Evaluarea hipertensiunii pulmonare s-a făcut prin examen ecocardiografic și ecografie Doppler, testul de mers de 6 minute, testul de efort cardiorespirator și nivelul plasmatic al endotelinei-1. Losartan a fost la fel de eficient ca nifedipina în reducerea PSAP și îmbunătățirea toleranței la efort fizic. Cu toate acestea, utilizarea pe termen scurt a losartanului sau nifedipinei nu a avut nici un efect statistic semnificativ asupra concentrației endotelinei-1 la pacienții cu hipertensiune pulmonară.

În studiul nostru am obținut date similare care confirmă eficacitatea utilizării losartanului la pacienții cu ciroză hepatică: a fost demonstrată ameliorarea dispneei, s-a observat reducerea semnificativ statistică a presiunii sistolice în artera pulmonară, de asemenea au fost reduse dimensiunile cordului drept. A crescut toleranța la efort fizic evaluată cu testul de mers de 6 minute.

Studiul nostru a avut unele limitări; de exemplu: numărul relativ mic al pacienților și folosirea numai a câtorva criterii ecocardiografice de apreciere a presiunii arteriale pulmonare.

## Concluzii

Administrarea losartanului la pacienții cu ciroză hepatică ameliorează semnificativ dispneea, toleranța la efort fizic, reduce presiunea în artera pulmonară, scade dimensiunile atriului și ventricolului drept, crește viteza fluxului în vena portă și scade volumul fluxului portal, demonstrând eficacitate atât în calitate de hipotensor portal, cât și pulmonar.

## Bibliografie

1. Krowka MJ, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994, 105(5):1528-1537.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2009, 34(6):1219-1263.
3. Kashani A, Landaverde C, Medici V et al: Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM* 2008, 101(2):71-85.
4. Vlachogiannakos J, Tang AKW, Patch D et al: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease. *Gut* 2001, 49(2):303-308.
5. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP: Effect of losartan, an Angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999, 29(2):334-339.
6. Şerife Savaş Bozbaş HB, Aslı Atar, Gaye Ulubay, Füsün Öner Eyüboğlu: Comparative effects of losartan and nifedipine therapy on exercise capacity, Doppler echocardiographic parameters and endothelin levels in patients with secondary pulmonary hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010, 10:43-49.