

diabet ce dezvoltă pneumonie, care nu au administrat recent antibiotic, pot folosi macrolide sau o fluorochinolonă. Bolnavii care au folosit antibiotice recent pot alege fluorochinolonă și macrolide de generația a III-a. E importantă gestionarea nivelului glicemiei, funcția renală, de obicei, afectată, ce va necesita evitarea antibioticelor nefrotoxice. (Liu Y.,2019).

### Concluzii

În baza datelor relatate putem concluziona:

1. Prescrierea preparatelor antibacteriene în tratamentul pneumoniilor comunitare a fost empirică, selectarea fiind bazată pe datele anamnestice, particularitățile datelor subiective, obiective, de laborator și radiologice, particularitățile individuale ale pacientului și maladiile asociate.

2. În condiții de staționar a fost limitată utilizarea ampicilinei, amoxicilinei, cefazolinei, cefuroxi-

mului, claritromicinei și ciprofloxacinei în calitate de monoterapie.

3. Ceftriaxonul a fost preparatul de elecție atât în monoterapie (129 pacienți), cât și în asociere (41 bolnavi) cu predominarea selectării în cazul dezvoltării pneumoniei pe fundal de maladii cardiovasculare, pulmonare, digestive și metabolice (diabet zaharat).

4. Asocierea cefalosporinelor cu macrolidele determină un efect aditiv și este rațională prin prisma lărgirii spectrului de acțiune a combinațiilor, îndeosebi asupra agenților atipici, ponderea cărora este în creștere în etiologia pneumoniilor comunitare.

5. Utilizarea concomitentă a beta-lactaminelor și fluorochinolonei se consideră rațională prin capacitatea de potențare a mecanismului de acțiune și de acoperire a spectrului agenților etiologici ai pneumoniilor comunitare.

### Bibliografie

1. Ito A., Ishida T., Tachibana H. et al. *Azithromycin combination therapy for community-acquired pneumonia: propensity score analysis*. Scientific Reports. 2019; 9, 18406.

2. Liu Y., Zhang Y., Zhao W. et al. *Pharmacotherapy of Lower Respiratory Tract Infections in Elderly-Focused on Antibiotics*. Front. Pharmacol. 2019 Oct 31;10:1237.

3. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.

4. Modi A.R., Kovacs C.S. *Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020 March, 87 (3): 145-151;

5. Nair G.B., Niederman M.S. *Updates on community acquired pneumonia management in the ICU*. Pharmacol. Ther. 2020 Aug 15:107663.

6. Sharma R., Sandrock C.E., Meehan J., Theriault N. *Community-Acquired Bacterial Pneumonia- Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin*. Clin Drug Investig. 2020 Oct;40(10):947-960.

CZU: 616.24-036.12-06:616.12-008.331.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.25>

## HIPERTENSIUNE PULMONARĂ IDIOPATICĂ: SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR ȘI CORELAȚII ÎNTRE PARAMETRII INVAZIVI ȘI CEI NEINVAZIVI

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

### Rezumat

În studiu s-au inclus 7 tineri pacienți (4 femei și 3 bărbați) cu hipertensiune pulmonară idiopatică, având o vârstă medie  $34,6 \pm 0,8$  ani, internați și urmăriți ambulatoriu retrospectiv o perioadă de 10 ani. S-a constatat o corelație pozitivă și statistic semnificativă între diametrul telediastolic a ventriculului drept, diametrul arterei pulmonare și rezistență vasculară pulmonară după datele cateterismului cardiac drept. Supraviețuirea medie a pacienților cu HPP a fost de  $4,4 \pm 1,1$  ani.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune pulmonară idiopatică, supraviețuirea pacienților, corelații între parametrii invazivi și cei neinvazivi.

**Summary. Idiopathic pulmonary hypertension: survival in patients and correlation between invasive and non-invasive indices**

In this study performed during 10 years in 7 young patients (mean age  $34,6 \pm 0,8$  years) with severe idiopathic pulmonary hypertension we revealed a significant positive correlation between the values of right ventricle diastolic dimensions, diameter of the pulmonary artery and pulmonary artery vascular resistance. Late prognosis is unfavourable. During long-term impact the median survival was  $4,4 \pm 1,1$  years.

**Key-words:** idiopathic pulmonary hypertension, correlation between invasive and non-invasive indices.

**Резюме. Идиопатическая легочная гипертензия: выживаемость пациентов и корреляция между инвазивными и неинвазивными параметрами**

В исследование были включены 7 пациентов (4 женщины и 3 мужчин) с идиопатической легочной гипертензией (средний возраст больных  $34,6 \pm 0,8$  лет), госпитализированных и наблюдаемых ретроспективно амбулаторно на протяжении 10 лет. Была выявлена позитивная и статистически достоверная корреляция между теледиастолическим размером правого желудочка, диаметром легочной артерии и общим легочным сопротивлением – по результатам катетеризации правых отделов сердца. Средняя выживаемость пациентов составила  $4,4 \pm 1,1$  года.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, корреляция между инвазивными и неинвазивными параметрами, выживаемость пациентов.

**Introducere.** Hipertensiune pulmonară idiopatică (primară, hipertensiune pulmonară precapilară, hipertensiune arterială pulmonară, HPI) maladie rară cu prognosticul fatal, etiologie și patogeneza căreia până în prezent nu sunt cunoscute. Hipertensiune pulmonară arterială este diagnosticată în cazul, dacă la cateterismul cardiac drept presiunea medie în artera pulmonară (AP) depășește 25 mmHg în repaos sau  $> 30$  mmHg la efortul fizic, cu condiție, că valorile presiunii arteriale pulmonare „blocate” (PCB) sau presiune telediastolică în ventriculul stâng  $\leq 15$  mm.Hg, iar rezistență vasculară pulmonară  $- > 3$  un. Wood (sau  $240 \text{ din} \times \text{cm} / \text{c} - 5$ ) [2, 7]. Frecvența HPI în populația generală este 1-2 pacienți/1 milion/an și prezintă o indicație principală pentru transplantarea plămânului (plămânilor) pe parcursul anilor precedenți. Predilecția este semnificativă pentru femei (raportul femei/bărbați este 2/1,7 [1, 3, 6, 8, 9], în unele studii 9/1) cu vârsta între 20-40 ani. În Germania anual se depistează de la 100 până la 200 de cazuri noi de HPI. Majoritatea pacienților sunt de vârstă medie, dar în deosebi sunt afectate cu HPI femeile tinere. După datele Rich S. formele familiale (congenitale) au fost înregistrate numai la 7% din toți pacienții cu HPI [1,6]. Durata maladiei la pacienți cu HPI pe larg variază: există progresare rapidă cu termenul de 6 luni de la debutul bolii [3, 4, 6], sunt descrise cazuri despre HPI cu durata maladiei de la 20 până la 38 ani [6, 7]. Mai mult că atât, au fost înregistrate cazuri de vindecare completă a pacienților cu HPI. Frecvent, simptomele sunt absente la pacienții cu HPI medie. Trebuie de accentuat, că simptomele nu sunt specifice HPI și nu pot face diagnosticul diferențial între forma primară a hipertensiunii și formele secundare de hipertensiune pulmonară. Dar totuși, pentru HPI este caracteristic pronosticul nefavorabil: majoritatea bolnavilor decedază peste 3-5 ani după apariția primelor simptome.

**Objective.** Scopul studiului a fost în estimarea corelațiilor între parametri invazivi și cei neinvazivi și supraviețuirii tinerilor pacienți cu HPI avansată.

**Materiale și metode.** În studiu s-au inclus 7 tineri pacienți (4 femei și 3 bărbați) cu HPI, având o vârstă medie  $34,6 \pm 0,8$  ani, internați și urmăriți ambulatoriu retrospectiv o perioadă de 10 ani. Examinările *neinvazive* au constatat din electrocardiograma standard, spiogramă, radiografia toracică, Ecocardiografia cu Doppler, scintigrafia pulmonară de perfuzie (Tc-99). Examinarea *invazivă* a constatat din cateterism cardiac drept cu măsurarea presiunilor din cordul drept și circulația pulmonară. Supraviețuirea pacienților a fost evaluată retrospectiv. Punctul inițierii calculului longevității vieții a fost momentul apariției primelor simptome clinice. Pacienții au fost urmăriți retrospectiv 10 ani, unul este în viață, 6 au decedat, supraviețuirea medie fiind de  $4,4 \pm 1,1$  ani.

**Rezultate și discuții.** La pacienții cu HPI severă distanță medie între debutul simptomelor și diagnosticul bolii este de aproximativ 2-3 ani (medie 2,8 ani). Frecvent, simptomele sunt absente la pacienții cu HPI medie. Trebuie de accentuat, că simptomele nu sunt specifice HPI și nu pot face diagnosticul diferențial între forma primară a hipertensiunii și formele secundare de hipertensiune pulmonară. Scopurile examenului *Ecocardiografic cu Doppler EcoCG* la pacienții cu HPI sunt următoare: 1 – evaluarea presiunii sistolice în artera pulmonară; 2 – severitatea hipertensiunii pulmonare; 3 – aprecierea funcției ventriculului drept / ventriculului stâng; 4 – diagnosticul bolilor cardiace cu evoluția spre hipertensiunea pulmonară secundară: șunturi intracardiace sau extracardiace, valvulopatii, cardiomiopatii.

Indicațiile *cateterismului cardiac* la pacienții cu hipertensiune pulmonară sunt [5,11]: 1 – confirmarea diagnosticului de HPI (presiunea capilarului pulmo-

Tabelul 1

## Parametrii hemodinamicii pulmonare și cei centrale (cateterism cardiac)

Presiunea medie în artera pulmonară	Rezistența vasculară pulmonară	Diametrul telediastolic a VD	Debitul cardiac	Hipertrofie VD, bloc de ram drept a f. Hiss (electrocardiografic)
55,64±7,5 mmHg	967,33±34,5 dyn×sec/cm <sup>5</sup>	5,05±0,6 cm	3,07±0,4 l/min/m <sup>2</sup>	92,4%

Legenda: HVD – hipertrofie ventriculară dreaptă, BRD – bloc de ram drept

nar normală; creșterea PAP); 2 – estimarea severității hipertensiunii pulmonare; 3 – excluderea altor cauze; 4 – evaluarea rezervei vasodilatatoare (vasodilatate acută indusă de substanțe vasoactive: NO, prostaciclina, adenozină); 5 – inițierea terapiei parenterale cu substanțe vasoactive pulmonare (prostaciline).

În *tabelul 1* sunt prezentate valorile presiunilor medii din artera pulmonară, rezistențele vasculare pulmonare (RVP) calculate prin cateterism, valorile debitului cardiac, grosimea peretelui anterior a ventriculului drept (VD), diametrul telediastolic a VD, prezența elementelor electrocardiografice de hipertrofie și suprasolicitare ventriculară dreaptă.

Toți pacienții au fost supuși tratamentului cu inhibitorul enzimei de conversie perindopril (2,5 mg/zi) în combinația cu verapamilă (80-120mg/zi) și varfarină (3-6 mg/zi). Patru pacienți suplimentar au urmat tratamentul cu sildenafil (50-150 mg/zi) și prostaglandină E1 (vasoprostan) în doze 40-60 mcg/zi intravenos. Dihidropiridinele (amlodipină, felodipină, lercanidipină ș.a.) nu au fost utilizate din cauza hipotensiunii sistemice în repaos la toți pacienții, supuși controlului (TAS și TAD medii au fost respectiv 94,55±6,1 mmHg și 58,77±4,3 mmHg) și tahicardiei pronunțate (FCC medie la inițierea studiului a constituit 124,78±11,5 b/min). În ceea ce privește corelația între parametrii neinvazivi și cei invazivi, s-a constatat o corelație pozitivă și semnificativă statistic între diametrul telediastolic VD, diametrul AP și RVP după datele cateterismului cardiac drept ( $p < 0,005$ ). În rând cu această, valorile diametrului VD și diametrului AP s-au corelat invers, semnificativ statistic cu valoare RVP și nu cu valoarea presiunii medii în AP, faptul care este descris și de alți autori [5,16,18]. Nu a fost constatată o corelație semnificativă între valorile presiunilor medii în artera pulmonară și HVD prezintă la 92,4 % (după datele electrocardiografice).

S-a observat, că din cele mai importante, din punctul de vedere a longevității vieții, sunt: vârsta pacientului, formă HPI, valorile HP medii și debitul cardiac diminuat. Studiarea supraviețuirii pacienților a stabilit, că cea mai înaltă supraviețuire a fost caracteristică pentru pacienții cu formele congenitale (familiale) a HPI, la care primele simptome a maladiei au apărut la vârsta mai mică de 18 ani, dar cea mai re-

dusă – la pacienții cu formele dobândite a HPI, la care primele simptome a maladiei au apărut după 18 ani.

La o pacientă de 21 ani cu HPI severă (PMAP = 78-80 mmHg și RVP = 910-915 dyn×sec/cm<sup>-5</sup>) Sildenafil a fost administrat în doza 50-100 mg/zi în perioada de 4 luni, starea clinică și funcțională a pacientei a fost estimată inițial și după fiecare lună de tratament. Analiza retrospectivă a parametrilor hemodinamicii centrale și cei pulmonare n-a relevat dinamică pozitivă pe nici un indice cercetat, fenomenul acesta poate fi explicat cu refractaritatea individuală a pacientei la acest grup de medicamente.

Factori *predictivi* a pronosticului *favorabil* la pacienții cu HPI severă sunt: 1 – simptome medii; 2 – funcția cardiacă în limite normale; 3 – rezervă vasodilatatoare suficientă (¼ din pacienții cu hipertensiune pulmonară răspund bine la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu).

*Rich S.* consideră că la pacienții cu HPP severă (în absența rezervei vasodilatatoare) media duratei de viață după stabilirea diagnosticului este de 2,8 ani [5,17]. Tratamentul cu substanțe vasodilatatoare pulmonare poate prelungi durata de viață (aproximativ 10 ani). După datele *Mclaughlin V.* [12], rata de evoluție a HPI variază considerabil (cel mai vârstnic supraviețuitor cu HPI este o femeie de 68 de ani, evaluată de aproximativ 22 de ani), în funcție de severitatea hipertensiunii pulmonare și gradul de alterare a funcției cardiace. Rata de supraviețuire în HPI severă tratată cu substanțe vasodilatatoare pulmonare (prostaciline de termen lung) este de 35 % la 5 ani (mortalitate la 5 ani, 65 %).

*Indicații* ale tratamentului vasodilatator oral cu substanțe blocante ale canalelor de calciu: pacienții cu hipertensiune pulmonară și răspuns vasodilatator acut (teste de apreciere a rezervei vasodilatatoare) la NO, prostaciline, adenozină – efectuat înainte de inițierea tratamentului vasodilatator [ ]. La aproximativ 25% din pacienții cu HPI este înregistrat un răspuns vasodilatator acut. Acești bolnavi sunt candidați ai tratamentului cu substanțe blocante ale canalelor de calciu administrat în doze mari (diltiazem 900 mg/zi, nifedipină 250 mg/zi, amlodipina 20-30 mg/zi) [13, 17]. *Contrindicațiile* administrării acestor substanțe sunt: indicele cardiac diminuat și presiunea în atriul

drept > 15 mm Hg. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului: îmbunătățirea calității vieții, și ameliorarea ratei de supraviețuire.

La momentul actual, tratamentul vasodilatator pulmonar special este prezentat de 3 grupuri de preparate cu acțiune vasodilatatoare pulmonară, aprobate și recomandate de către *American Colledge of Chest Physicians Practic Guideliones*: prostaciline (PGI<sub>2</sub>): Epoprostenol – administrare intravenoasă, Treprostinil (Remodulin) – administrare intravenoasă, Ilioprost – administrarea intravenoasă, orală sau inhalatorie, Beraprost – administrare orală; antagoniștii receptorilor endotelinei: Bosentan (Trancleer), Sitaxsentan, Ambrisentan – administrare orală și inhibitorii fosfodiesterazei: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil – administrare orală [8, 10, 14, 15, 19]. Indicațiile de administrare sunt similare substanțelor cu acțiune de blocare a canalelor de Ca.

Indicațiile de administrare sunt similare substanțelor cu acțiune de blocare a canalelor de calciu. Adăugător la prostacilină inhalată metodele alternative terapeutice așa ca inhibitori ai endotelinei, analogi subcutanate și perorale a prostacilinei – sunt în stu-

diu. Antagoniști de tromboxană, peptidul atrial natriuretic, antagoniștii canalelor de potasiu, inhalații cu heparină și inhibitori a fosfodiesterazii – sunt preconizați pentru aplicarea clinică.

Indicația transplantului cord-pulmon sau de transplant pulmonar este: HP severă asociată cu disfuncție ventriculară severă și clasa funcțională 3 – 4 NYHA, în absența indicației de tratament vasodilatator pulmonar [3, 5].

### Concluzii

1. S-a constatat o corelație pozitivă și statistic semnificativă între diametrul telediastolic VD, diametrul arterei pulmonare și rezistența vasculară pulmonară după datele cateterismului cardiac drept.

2. Nu a fost constatată o corelație semnificativă între valorile presiunilor medii în artera pulmonară și HVD prezentă la 92,4 % (după datele electrocardiografice).

3. Supraviețuirea medie a pacienților cu HPI severă a fost de 4,4±1,1 ani.

*Publicație realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.31, Progam de Stat 2020-2023.*

### Bibliografie

- Haworth S.G. *Primary pulmonary hypertension in childhood*. Arch. Dis. Child., 1998; 79(5): 452-455.
- Gaine S.P., Rubin L.J. *Primary pulmonary hypertension*. 1998; 352: 719-725.
- Mclaughlin V., Presberg K.W., Doyle R.L. *Prognosis of pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2004; 126: 78S-92S.
- Mehta S. *Drug therapy for pulmonary hypertension: What's on the menu today?* Chest, 2004; 126: 2045S-2049S.
- Rich S. *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension*. 1998; WHO.
- Rubin L.J. *Primary pulmonary hypertension*. N.Engl.J.Med., 1997; 336: 111-117.
- Barst R., Mcgoon M., Mclaughlin V., Tapson V. et al. *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J.Am.Coll.Cardiol., 2003; 41 : 2119-2125.
- Badesch D., Abman S., Simonneau G., et al. *Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension : Updated ACCP Evedence – Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2007; 131: 1917-1928.
- Haworth SG. *Primary pulmonary hypertension in childhood*. Arch. Dis. Child., 1998; 79(5): 452 – 455.
- Higenbottam T. , Butt A.Y., McMahon A. *Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or ilioprost) for treatment of severe primary pulmonary hypertension*. Heart, 1998; 80: 151-155.
- Gaine S.P., Rubin L.J. : *Primary pulmonary hypertension* .// 1998; 352 : 719-725.
- Mclaughlin V., Presberg K.W. , Doyle R.L., Abman S.H.: *Prognosis of pulmonary arterial hypertension* . Chest, 2004 ; 126 : 78 -92.
- Mehta S.: *Drug therapy for pulmonary hypertension : What's on the menu today?* Chest, 2004; 6: 2045-2049.
- Olschewski H., Simmoneau G., Gall M et al.: *Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension*. N.Engl.J. Med., 2002; 347: 322-327.
- Olschewski H., Ghofrani H, Seeger W. and the German PPH study group. *Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension.: An uncontrolled trial*. Ann. Intern. Med., 2000; 132: 435-443.
- Rich S.: *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension*..1998; WHO.
- Rich S., Kaufmann S., Levy P.S. *The effect of high doses of calcium channel blockers in primary pulmonary hypertension*. N.Engl.J.Med., 1992; 327:76-81.
- Rubin L.J. *Primary pulmonary hypertension*. N.Engl.J.Med., 1997; 336: 111-117.
- Sitbon O., Humbert J.L., Jagot O., G.Simonneau. *Inhaled nitric oxide as scrinning agent for safety identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension*. Eur. Resp.J., 1998; 12: 265-270.