

NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Lech Poloński

Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc

Pulmonary hypertension in lung diseases

Aleksandra Majsnerowska, Ilona Skoczylas, Alicja Nowowiejska-Wiewióra, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

STRESZCZENIE

Nadciśnienie płucne (PH) rozwijające się w przebiegu chorób płuc zalicza się do grupy 3. w klasyfikacji zaakceptowanej przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego. Wystąpienie PH u osób z chorobą płuc prowadzi do pogorszenia wydolności wysiłkowej, nasila niewydolność oddechową oraz skraca okres przeżycia pacjentów. Tacy chorzy są szczególnym wyzwaniem dla pulmonologów i kardiologów, ponieważ wymagają diagnostyki i leczenia PH uwzględniających szczególny charakter przedwłośniczkowego PH. Poniższy artykuł stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczący tego zagadnienia.

Choroby Serca i Naczyni 2018, 15 (2), 86–90

Słowa kluczowe: nadciśnienie płucne, hipoksemia, przewlekła obturacyjna choroba płuc

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) due to lung disease is classified as a 3rd group in comprehensive clinical classification of pulmonary hypertension according to European Society of Cardiology and Pulmonology. In any lung disease, the development of PH is accompanied by a deterioration of exercise capacity, worsening of hypoxaemia and shorter survival. As a general rule, patients presenting with symptoms that are more severe than expected based on their lung disease should be further evaluated for PH by pulmonologists and cardiologists. This paper is a review of literature data due to the subject of PH in pulmonary disorders.

Choroby Serca i Naczyni 2018, 15 (2), 86–90

Key words: pulmonary hypertension, hypoxemia, chronic obstructive pulmonary disease

WPROWADZENIE

Nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) rozwijające się w przebiegu chorób płuc w klasyfikacji zaproponowanej przez Simonneau i wsp. [1] i zaakceptowanej przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*)

i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*) zaliczono do grupy 3. [2]. W tym typie PH stwierdza się podwyższone spoczynkowe średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące 25 mm Hg lub więcej i ciśnienie w zaklinowanej tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary arterial wedge pressure*) nie większe niż 15 mm Hg [2]. Najczęstszym wskaźnikiem rozwoju PH w grupie pacjentów z chorobami płuc są niewspółmiernie niskie wartości dyfuzji pęcherzykowej mierzonej metodą pojedynczego oddechu (DLCO, *diffusing capacity of the lungs*) i niskie ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej PaO₂.

W wytycznych ESC/ERS z 2015 roku wymieniono następujące choroby płuc mogące doprowadzić do PH [2]:

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Lech Poloński
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
tel. 32 373 37 00, faks 32 273 26 79
e-mail: scchs@sum.edu.pl

- przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*);
- śródmiąższową chorobę płuc;
- inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi;
- zaburzenia oddychania w czasie snu;
- zaburzenia wentylacji pęcherzykowej;
- długotrwałe przebywanie na dużych wysokościach;
- wady rozwojowe płuc.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszą chorobą płuc. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia choruje na nią około 65 mln osób i jest ona czwartą pod względem częstości, a przewiduje się, że będzie trzecią przyczyną zgonów [3]. Ponadto chorzy na COPD są obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, co dodatkowo sprawia, że jest to szczególna grupa pacjentów wymagających interdyscyplinarnego leczenia. Ze względu na największe, spośród chorób układu oddechowego, rozprzestrzenienie COPD poniżej przedstawiono aktualne doniesienia dotyczące patomechanizmu, diagnostyki oraz leczenia towarzyszącego jej PH.

PRZEWLEKŁA OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC I PH

Ze względu na częste występowanie COPD wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej w tej chorobie jest stosunkowo największym problemem. Wielkość PH zależy przede wszystkim od ciężkości choroby zasadniczej, której wskaźnikiem może być na przykład wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ($FEV_{1,forced\ expiratory\ volume\ in\ 1\ second}$). Zwykle wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej u chorych na COPD nie są zbyt wysokie, a wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej nie przekracza 1 mm Hg/rok [4]. W badaniu GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) u ponad 90% chorych w III i IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA) średnie ciśnienie płucne (mPAP, *Mean Pulmonary Artery Pressure*) przekraczało 20 mm Hg, z najczęstszymi wartościami między 20 i 35 mm Hg, a tylko u około 5% chorych mPAP przekraczało 35–40 mm Hg. Obecność PH znacznie pogarsza rokowanie. Pięć lat przeżyło 37% chorych z COPD i PH oraz 63% chorych tylko z COPD ($p = 0,016$) [5, 6]. Znacznie wcześniej w swoich badaniach Bishop [7] wskazywał, że 5 lat przeżywa 90–95% chorych z mPAP poniżej 25 mm Hg i około 50% chorych z wartościami mPAP 25–30 mm Hg, natomiast z ciśnieniem powyżej 45 mm Hg — tylko około 5% [7]. Dość wyraźnie więc widać, że mimo upływu wielu lat rokowanie chorych z COPD i współistniejącym PH nie zmieniło się. Ponadto

rozpoznanie PH u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc jest najsilniejszym predykatorem śmiertelności [8].

PATOMECHANIZM

Prawidłowe krążenie płucne jest w stanie przyjąć znaczny wzrost przepływu przez płuca, praktycznie bez zmian ciśnienia w tym obszarze. Dzieje się tak na skutek dwóch mechanizmów adaptacyjnych: pierwszy to poszerzenie funkcjonujących w płucach naczyń, drugi to otwarcie naczyń przez które wcześniej przepływ się nie odbywał. Mechanizmy te są bardzo wydolne w warunkach fizjologicznych. Ich sprawność maleje w miarę postępu chorób płuc.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może prowadzić do wzrostu naczyniowego oporu w płucach (PVR, *pulmonary vascular resistance*) i w konsekwencji do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej na drodze różnych mechanizmów. Pierwszym i najbardziej istotnym jest gorsza wentylacja i hipoksja pęcherzykowa. Prowadzi ona do lokalnego ograniczenia przepływu krwi przez obszary słabo/niedostatecznie wentylowane oraz koncentracji przepływu przez obszary płuc prawidłowo wentylowane. Ten mechanizm już w 1946 roku opisali von Euler i Liljestrand w pracy doświadczalnej pt. „Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat” [9]; z jednej strony decyduje o optymalizacji wymiany gazowej w płucach i ogranicza domieszkę krwi żyłnej, z drugiej jednak strony prowadzi do wzrostu oporów. Natychmiastowy wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej u osób oddychających mieszaniną gazów ubogą w tlen stwierdzili Motley i wsp. [10] z ośrodka *Bellevue* w Nowym Jorku kilka lat po opublikowaniu wyników eksperymentu von Eulera i Liljestranda. Trzeba zwrócić uwagę na fakt, że w krążeniu systemowym hipoksja tkankowa powoduje efekt odmienny niż w płucach — prowadzi do wazodylatacji. To zjawisko jest najbardziej zaznaczone w krążeniu mózgowym i wieńcowym, nieco słabiej w krążeniu nerkowym [11].

Wzrost oporu płucnego w odpowiedzi na hipoksję pęcherzykową jest spowodowany skurczem mięśni małych tętnic płucnych o średnicy 1,0–0,1 mm. Nasilenie tej reakcji zależy od wielkości obszaru w płucach narażonego na hipoksję. Im jest on większy, tym bardziej wzrastają opór naczyniowy i ciśnienie w tętnicy płucnej. Reakcja na hipoksję jest niemal natychmiastowa. Początkowo zmiany mają charakter czynnościowy, ale po zaledwie jednym dniu dochodzi do rozwoju zmian anatomicznych w tętniczkach płucnych. Pojawiają się podłużnie położone włókna

mięśniowe w tętniczkach wcześniej pozbawionych tych włókien. W częściowo umięśnionych tętniczkach włókna mięśniowe ulegają przerostowi. Po 3 dniach ekspozycji na hipoksję pojawiają się obrzęk i zgrubienie komórek śródbłonna. Te mechanizmy doprowadzają do zwężenia, a w późniejszym okresie nawet do zamknięcia naczynia. Skutki hipoksji są nasilane przez kwasicę oraz hiperkapnię [12]. Gdy zwierzęta doświadczalne narażone na hipoksję umieszcza się w warunkach normoksji, to zmiany w krążeniu płucnym zaczynają ustępować. Proces powrotu hemodynamiki w płucach trwa kilka–kilkanaście tygodni. Zwykle normalizuje się ciśnienie, ale zmiany anatomiczne pozostają długo. Ta informacja ma kluczowe znaczenie przy planowaniu tlenoterapii u chorych z COPD.

Nie poznano mechanizmu, na drodze którego hipoksja powoduje skurcz naczyń. Zgodnie z klasyczną hipotezą Weira hipoksja prowadzi do destabilizacji fizjologicznej równowagi między substancjami kurczącymi naczynia a substancjami rozszerzającymi, wywołując przewagę tych pierwszych [13]. Główną rolę w tym procesie odgrywają tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) i endotelina produkowane przez komórki śródbłonna. Podkreśla się jednak, że reakcja na hipoksję jest indywidualnie zmienna, co klinicznie przekłada się na różne zmiany ciśnienia w tętnicy płucnej u chorych z COPD. W piśmiennictwie mówi się o grupie *responders* i *non-responders* w odniesieniu do hipoksji [14].

Zmiany w krążeniu płucnym rozpoczynają się z chwilą, gdy wartość PaO₂ wynosi poniżej 55–60 mm Hg. U osób zamieszkujących tereny powyżej 3500 metrów nad poziomem morza, gdzie PaO₂ waha się w granicach 45–60 mm Hg, często stwierdza się PH o umiarkowanym nasileniu. W badaniach morfologicznych przeprowadzonych w tej grupie wykazano przebudowę płucnego łożyska naczyniowego z przerostem mięśniówki w małych tętnicach płucnych oraz pojawienie się komórek mięśniowych w arterioliach, w których fizjologicznie nie występują.

Hipoksja może nie być jedynym powodem wzrostu oporu naczyniowego w płucach, szczególnie u chorych z istotną komponentą rozedmy. Dochodzi wtedy czynnik mechanicznej destrukcji naczyń, prowadząc do szybkiego wzrostu PVR. Podobny jest mechanizm ograniczenia przekroju płucnego łożyska naczyniowego w chorobach płuc przebiegających z rozległym włóknieniem. Te dwie patologie — włóknienie płuc i rozedma płuc — zwłaszcza gdy występują razem, szybko prowadzą do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej [15]. Nadciśnienie płucne stwierdza się u 30–50% takich chorych. W czasie cew-

nikowania serca ciężkie PH zdiagnozowano u połowy chorych z objawami nasilonej duszności i hipoksemią w czasie wysiłku: mPAP przekraczające 35 mm Hg występowało u 68% chorych, a mPAP wynoszące ponad 40 mm Hg — u 48% [15]. Poloński [16], badając 18 chorych z zawnosowanym, samoistnym zwłóknieniem płuc, u 9 stwierdził mPAP przekraczające 25 mm Hg. Bardzo sprawne mechanizmy adaptacyjne powodują, że wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej obserwuje się dopiero wtedy, gdy dojdzie do zamknięcia 2/3 łożyska płucnego. Nie ma znaczenia, czy zmiany dotyczą jednej lub kilku większych tętnic, czy też wielu małych.

Przewlekła hipoksemia stymuluje szpik kostny do wzmożonej produkcji erytrocytów. Dlatego często u chorych z COPD obserwuje się poliglobulię. Z jednej strony zwiększa się w ten sposób możliwość transportu tlenu, z drugiej jednak wzrasta lepkość krwi, powodując dodatkowe obciążenie prawej komory [17]. Przyjmuje się, że poliglobulia zaczyna wpływać na hemodynamikę, gdy hematokryt przekroczy wartość 55. Koncepcja wpływu hematokrytu na hemodynamikę płucną nie jest powszechnie akceptowana.

ROZPOZNANIE PH U CHORYCH Z COPD

Podstawą początkowej nieinwazyjnej diagnostyki PH u pacjentów z COPD jest badanie echokardiograficzne. Badanie to, w porównaniu z wynikami pomiarów w czasie cewnikowania serca, wykazuje dobrą negatywną wartość przewidywania (93% *v.* 67%) i gorszą pozytywną wartość przewidywania (32% *v.* 68%) [18].

Wykonanie cewnikowania prawego serca, które pozostaje „złotym standardem” przy rozpoznawaniu PH, u pacjentów z COPD nie jest rutynowo wskazane, jednak istnieją sytuacje niosące konsekwencje terapeutyczne, w których należy je wykonać [19]:

- obecność PH, ale decyzja dotycząca przyszłej terapii wymaga precyzyjnej oceny stanu krążenia płucnego, lub w sytuacji, gdy chorego planuje się włączyć do badań klinicznych lub rejestrów;
- w celu precyzyjnego pomiaru PAWP u chorych z COPD, u których zachodzi potrzeba kwalifikacji do przeszczepienia płuc;
- w przypadkach, w których nasilenie duszności i ograniczenie zdolności do wykonywania wysiłku jest większe niż mogłoby wynikać z zaawansowania choroby płuc;
- obecność postępujących zaburzeń w gazometrii, których nie da się uzasadnić postępu choroby płuc;

- gdy precyzyjna ocena krążenia płucnego jest konieczna do oceny rokowania;
- jeżeli na podstawie nieinwazyjnych pomiarów konieczne jest zróżnicowanie między przed- a pozawłóscinkowym rodzajem PH. Do tej grupy należą chorzy ze skurczową lub/i rozkurczową niewydolnością lewej komory.

LECZENIE

Nie ma swoistego leczenia PH w przebiegu chorób płuc. Leczenie PH u osób z COPD powinno się koncentrować na leczeniu choroby podstawowej. Podstawą specyficznego, nakierowanego na leczenie PH postępowania jest tlenoterapia służąca zmniejszeniu dolegliwości wynikających z ograniczonej podaży tlenu do tkanek i uzyskaniu poprawy hemodynamiki w krążeniu płucnym. W badaniu *British Medical Research Council* udowodniono, że stosowanie tlenoterapii u chorych z zaawansowanym zapaleniem oskrzeli wydłuża życie [20]. W innym badaniu — *The Nocturnal Oxygen Therapy Trial* — porównywano skutki tlenoterapii prowadzonej tylko przez 12 godzin nocnych z efektami terapii całodobowej. Śmiertelność była prawie 2-krotnie wyższa w grupie leczonej tlenem tylko w nocy. Całodobowe stosowanie tlenu spowodowało także redukcję PVR o 11% [21]. U chorych z PaO₂ poniżej 60 mm Hg długoterminowa tlenoterapia zwalnia postęp nadciśnienia tętniczego i być może wydłuża życie [22]. Obowiązuje zasada, zgodnie z którą leczenie tlenem powinno trwać 16–18 h/dobę, ze szczególnym zwróceniem uwagi na prowadzenie tlenoterapii w nocy, ponieważ w czasie snu najczęściej dochodzi do hipoksemii. W Polsce domową tlenoterapią zajmują się ośrodki zlokalizowane przy oddziałach pulmonologii.

Próby stosowania wazodylatorów w leczeniu PH u chorych z COPD nie powiodły się. Nie zaleca się stosowania antagonistów wapnia, gdyż mogą upośledzać wymianę gazową wskutek hamowania skurczu naczyń płucnych w odpowiedzi na hipoksję [23, 24]. Korzyści leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą płuc lekami celowanymi na tętniczki płucne, rutynowo stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*), są niwelowane przez niekorzystny wpływ na efektywność wymiany gazowej w płucach. Wszystkie grupy leków stosowanych w leczeniu PAH, tj. inhibitory fosfodiesterazy 5, antagoniści receptora endoteliny i analogi prostacyklin, wpływają niekorzystnie na odruch pęcherzykowo-włóscinkowy, którego istotą jest zapobieganie nieefektywnej perfuzji

płuc w obszarach niewentylowanych w związku z przewlekłą chorobą płuc.

U chorych z PH w przebiegu chorób płuc zaleca się optymalne leczenie choroby podstawowej, a leczeniem z wyboru u pacjentów z hipokseją pozostaje tlenoterapia.

PODSUMOWANIE

Obecność PH u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc zwiększa śmiertelność i pogarsza rokowanie w tej grupie. Osoby obciążone chorobą układu oddechowego ze współistniejącym PH, u których obecna jest hipokse-mia, powinno się optymalnie leczyć chorobę podstawową, a sama tlenoterapia także obniża wartości ciśnienia w łożysku płucnym. W diagnostyce różnicowej w tej grupie chorych należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest niewspółmierny do nasilenia zmian w układzie oddechowym — ci pacjenci wymagają poszerzenia diagnostyki o cewnikowanie prawego serca. Tym samym, wobec konieczności interdyscyplinarnej opieki, diagnostyki i leczenia, stanowią wyzwanie dla kardiologów, a stosowanie leków celowanych na tętniczki płucne wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl): D34–D41, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029), indexed in Pubmed: 24355639.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia Pol.* 2015; 73(12): 1127–1206, doi: [10.5603/kp.2015.0242](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0242).
3. Niewiadomska E, Kowalska M. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP)-sytuacja epidemiologiczna w województwie śląskim. *Przeegl Epidemiol.* 2017; 71(2): 237–250.
4. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130(6): 993–998, doi: [10.1164/arrd.1984.130.6.993](https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.6.993), indexed in Pubmed: 6439091.
5. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(2): 189–194, doi: [10.1164/rccm.200401-006OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200401-006OC), indexed in Pubmed: 15831842.
6. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(4): 373–380, doi: [10.1016/j.healun.2011.11.020](https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.11.020), indexed in Pubmed: 22226804.
7. Bishop JM. Hypoxia and pulmonary hypertension in chronic bronchitis. *Prog Resp Res.* 1975; 9: 10–16.
8. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou MEI, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(7): 744–750, doi: [10.1164/rccm.200510-1545OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1545OC), indexed in Pubmed: 16415273.
9. Euler US, von Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1946; 12(4): 301–320, doi: [10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x).

10. Motley HL, Cournand A, Werko L, et al. The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. *Am J Physiol.* 1947; 150(2): 315–320, doi: [10.1152/ajplegacy.1947.150.2.315](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.150.2.315), indexed in Pubmed: 20258388.
11. Heistad DD, Abboud FM, Dickinson W. Richards lecture: circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation.* 1980; 61(3): 463–470, doi: [10.1161/01.cir.61.3.463](https://doi.org/10.1161/01.cir.61.3.463).
12. Barer GR, McCurrie JR, Shaw JW. Effect of changes in blood pH on the vascular resistance of the normal and hypoxic cat lung. *Cardiovasc Res.* 1971; 5(4): 490–497, doi: [10.1093/cvr/5.4.490](https://doi.org/10.1093/cvr/5.4.490), indexed in Pubmed: 5160453.
13. Weir EK. Does normoxic pulmonary vasodilatation rather than hypoxic vasoconstriction account for the pulmonary pressor response to hypoxia? *Lancet.* 1978; 1(8062): 476–477, doi: [10.1016/s0140-6736\(78\)90138-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90138-1), indexed in Pubmed: 76024.
14. Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, et al. Variability of the pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest.* 1988; 94(4): 772–778, doi: [10.1378/chest.94.4.772](https://doi.org/10.1378/chest.94.4.772), indexed in Pubmed: 3139371.
15. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. GERM"O" P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; 35(1): 105–111, doi: [10.1183/09031936.00038709](https://doi.org/10.1183/09031936.00038709), indexed in Pubmed: 19643948.
16. Poloński L. Dynamika krążenia olucnego I systemowego u chorych z samoistnym, przewlekłym śródmiąższowym zwłóknieniem płuc. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1978.
17. Begg TB, Hearn JB. Components in blood viscosity. The relative contribution of haematocrit, plasma fibrinogen and other proteins. *Clin Sci.* 1966; 31(1): 87–93, indexed in Pubmed: 5912708.
18. Nathan SD, Cottin V. Chapter 12. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Monogr.* 2012; 57: 148–160.
19. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981; 317(8222): 681–686, doi: [10.1016/s0140-6736\(81\)91970-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91970-x), indexed in Pubmed: 6110912.
20. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980; 93(3): 391–398, doi: [10.7326/0003-4819-93-3-391](https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391), indexed in Pubmed: 6776858.
21. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131(4): 493–498, doi: [10.1164/arrd.1985.131.4.493](https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493), indexed in Pubmed: 3922267.
22. Kennedy TP, Michael JR, Huang CK, et al. Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A controlled double-blind study. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129(4): 544–551, indexed in Pubmed: 6711997.
23. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32(3): 619–628, doi: [10.1183/09031936.00011308](https://doi.org/10.1183/09031936.00011308), indexed in Pubmed: 18448495.
24. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD.* 2012; 9(3): 268–275, doi: [10.3109/15412555.2011.651180](https://doi.org/10.3109/15412555.2011.651180), indexed in Pubmed: 22360383.