

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATII OBSTRUCTIVE CRONICE

Constantin Martâniuc – dr. în șt. med., conf. cercet.,
Serghei Pisarenco – dr. hab. în șt. med., conf. univ.,
IMSP Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”
e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat

S-a prezentat analiza opiniilor contemporane despre noi abordări de tratament a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a AT II, sartanelor, vasodilatoarelor noi, inhibitorilor selectivi ai fosfodiesterazei, antagoniștilor receptorilor endotelinei-1, și prostaglandinei E2).

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatii obstructive cronice, tratament, hipertensiunea pulmonară

Summary. Actual aspects of treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

There were presented analysis of recent views about importance, possibilities and new clinical approach in pulmonary hypertension treatment in patients with pulmonary obstructive pathology (inhibitors of converting enzyme of AT II, sartans, antagonists of endothelin-1 receptors, phosphodiesterase selective inhibitors and prostaglandine E2).

Key words: chronic obstructive lung disease, treatment, pulmonary hypertension

Резюме. Актуальные аспекты лечения легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких

Представлен анализ современных данных о новых подходах к лечению легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, сартанов, антагонистов эндотелина-1, селективных ингибиторов фосфодиэстеразы и простагландина E2).

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания, лечение, легочная гипертензия

Introducere

Atitudinea față de hipertensiunea pulmonară (HP) la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) este foarte diferită și neunivocă. Există o opinie cum că HP este un mecanism de compensare la pacienții cu afecțiuni bronhopulmonare, poate de aceea până în prezent nu există o strategie unică privind necesitatea și metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC.

Valoarea inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) - preparate ce blochează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron (SRAA) la etapa conversiei angiotenzinei I în vasoconstrictorul de forță - angiotenzina II - în terapia hipertensiunii sistemice este cunoscută la scară largă [10], dar cu referire la armentariul farmacologic pentru hipertensiunea pulmonară evidențele sunt mai puțin elocvente. Există o opinie cum că nu atât de important este efectul vazodilatator al IEC, cât posibilitatea activității lor humorale. În acest caz este posibilă utilizarea dozelor cu mult mai mici de IEC, pentru ca pe de o parte să reușim blocarea SRAA și concomitent să activăm prin bradichinină calea endotelială de formare a L-argininei /oxidului nitric (II), dar pe de altă parte - să nu provocăm o hipotenzie sistemică nedorită pentru a influența pozitiv asupra stării pacienților cu HP avansată [1, 12].

Actualitatea problemei constă în faptul, că, în pofida anumitor succese, obținute în domeniul corecției medicamentoase a complicațiilor cardiovasculare ale BPOC, metodele contemporane de tratament (cu utilizarea blocantelor canalelor de calciu de generația III, nitraților, diureticilor, glicozidelor cardiace) nu asigură acțiunea complexă asupra verigilor principale de dezvoltare a HP și formarea cardiomiopatiei pulmonare, de aceea rezultatele de termen scurt și efectele terapiei de durată rămân nesatisfăcătoare [1, 4, 5, 12].

Metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC

Tratamentul medicamentos al hipertensiunii pulmonare secundare trebuie să fie direcționeze spre maladia de bază: de exemplu, în BPOC se va insista pentru a folosi toate mijloacele posibile de ameliorare a permeabilității bronșice, pentru optimizarea indicilor metabolismului gazos și controlul inflamației din căile respiratorii. Printre medicamentele de forță în tratamentul pacienților cu BPOC se consideră preparatele anticolinergice, beta 2 - agoniștii, teofilina, glucocorticosteroizii inhalatori, iar în caz de acutizare a infecției sunt utilizate antibioticele. De consemnat faptul, că beta 2 - agoniștii și teofilina, pe lângă efectul de bronhodilatator, pot dezvolta o acțiune mode-

rată asupra vaselor sanguine ale patului pulmonar, prin care sunt apţi să reducă presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) şi rezistenţa vasculară pulmonară (PVR), de asemenea ei pot creşte funcţia sistolică a ventriculului drept (VD) la pacienţii cu BPOC [12]. Într-un studiu recent *M. Cazzola dr. E. Weitzenblum* a demonstrat, că o inhalaţie cu beta 2 - agonişti de lungă durată formeterol sau salmeterol poate diminua PMAP în curs de 1 oră cu 3 - 4 mmHg [1].

Vasodilatatoarele. S-au făcut mai multe tentative de a găsi un vasodilatator optimal, care să reducă hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu afecţiuni obstructive cronice. În acest scop s-a propus utilizarea blocanţilor canalelor de calciu, a prazosinei, a nitraţilor şi a hidralazinei [4]. Deşi, în cadrul unor cercetări de scurtă durată s-a confirmat capacitatea acestor medicamente de a îmbunătăţi indicii hemodinamicii pulmonare, date referitor la efectul pozitiv al acestora pe o perioadă mai lungă de timp (>3 - 6 luni) practic nu există. Efectele secundare severe ale vasodilatatoarelor limitează, însă, utilizarea acestora la pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice, cel mai important risc fiind agravarea hipoxemiei arteriale, cauzată de vasodilatarea vasculară pulmonară în zonele slab vascularizate ale plămânilor. Toate vasodilatatoarele sunt selective, drept urmare acestea acţionează atât asupra circulaţiei sangvine pulmonare, cât şi asupra celei sistemice, provocând în cele din urmă hipotensiune arterială sistemică şi tahicardie pronunţată.

Mai multe studii au demonstrat capacitatea nifedipinei de a induce scăderea PMAP şi creşterea debitului cardiac la pacienţii cu BPOC, asociată cu hipertensiune pulmonară atât în repaos, cât şi în timpul efortului fizic. Nifedipina, însă, intensifică perfuzia în regiunile slab ventilate ale plămânilor, ceea ce poate duce la agravarea corelaţiei ventilaţie - perfuzie (VA/Q) şi la scăderea PaO₂. De asemenea se observă şi limitarea vasoconstricţiei hipoxice pulmonare, iar la pacienţii cu BPOC cu hipertensiune pulmonară terapia de lungă durată (săptămâni şi luni) cu antagonişti de calciu nu a rezultat cu efecte benefice asupra parametrilor hemodinamicii pulmonare. O situaţie similară poate fi urmărită şi în cazul prescrierii nitraţilor: probele acute demonstrează scăderea semnificativă a PMAP şi PVR, care pot fi însoţite de înrăutăţirea metabolismului gazos, iar cercetările de lungă durată arată lipsa unui efect pozitiv al medicamentului asupra hemodinamicii pulmonare [4]. Datele privind eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei II (IEC) sunt destul de contradictorii. Pe de o parte, pe fondul tratamentului cu inhibitori IEC se urmăreşte scăderea PMAP şi PVR, creşterea debitului cardiac. Pe de altă parte, eficacitatea acestor

medicamente la pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice în studiile placebo-controlate de lungă durată nu a fost demonstrată. Explicaţiile posibile ale acestei contradicţii se pot regăsi în descoperirea recentă a polimorfismului genei ACE: care este de 3 subtipuri – DD, II, ID.

H. Kanazawa [2] a demonstrat că prescrierea Captoprilului duce la scăderea mai accentuată a PMAP şi PVR şi a concentraţiei de lactat sangvin la pacienţii cu BPOC ce comportă subtipurile II şi ID ale genei ACE, în timp ce la pacienţii cu subtipul DD Captoprilul nu provoacă un efect pozitiv semnificativ. Pe viitor cunoaşterea polimorfismului genei ACE poate ajuta la stabilirea unui tratament eficient al hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice obstructive. Actualmente în calitate de preparate destul de promiţătoare pentru tratamentul formelor secundare de hipertensiune pulmonară sunt consideraţi antagonişti receptorilor angiotenzinei II (ARA).

N. Morrell [3] a efectuat un studiu - pilot, placebo - controlat al eficacităţii *Losartanului*, care a fost indicat la 40 de pacienţi cu BPOC şi hipertensiune pulmonară în doză unică de 50 mg/zi. În decursul unui an de observaţie asupra grupului placebo a fost remarcată tendinţa de creştere a presiunii în artera pulmonară (gradientul transcuspidian s-a elevat de la 43,4 până la 48,4 mmHg). În acelaşi timp, presiunea în artera pulmonară la pacienţii medicaţi cu Losartan a rămas stabilă (TCG - 42,8 mmHg la început şi, respectiv, 43,6 mmHg - la finele studiului). Un efect mult mai pozitiv al *Losartanului* asupra hemodinamicii s-a fixat la pacienţii cu TCG > 40 mmHg (micşorarea cu 16% în grupul cu Losartan şi creşterea cu 4% - în grupul placebo).

Glicozidele cardiace şi diureticele. Eficacitatea glucozidelor cardiace la pacienţii cu cord pulmonar cronic a fost demonstrată numai în prezenţa unor patologii asociate ale ventriculului stâng, dar separat glicozidele cardiace pot fi foarte utile în prezenţa fibrilaţiei atriale [4]. La pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice şi hipoxemii secundare medicaţia cu beta 2 - agonişti comportă un risc semnificativ de intoxicaţie digitalică. Scăderea volumului de lichid intravascular poate contribui la ameliorarea hemodinamicii pulmonare, a metabolismului gazos şi a simptomelor clinice la pacienţii cu cord pulmonar cronic. În acest scop este utilizată terapia cu diuretice. Aceste medicamente necesită a fi prescrise cu precauţie, începând cu doze mici, deoarece în prezenţa insuficienţei VD, debitul cardiac este mult mai dependent de suprasolicitarea ventriculară şi drept urmare reducerea excesivă a volumului de lichid intravascular poate duce la scăderea volumului de umplere a VD cu diminuarea

debitului cardiac și creșterea excesivă a viscozității sanguine.

O metodă simplă de evaluare a volumului intravascular este determinarea concentrației ureei și creatininei sanguine. Valorile stabile ale acestor indici denotă despre funcția de perfuzie păstrată a rinichilor și a altor organe. În schimb, înrăutățirea acestor indici necesită scăderea dozelor de preparate diuretice. Un alt efect grav al tratamentului cu diuretice este alcaloza metabolică, care la pacienții cu insuficiență respiratorie poate provoca inhibarea activității centrului respirator și înrăutățirea parametrilor metabolismului gazos.

Flebotomia. O altă metodă eficientă de reducere a volumului intravascular și ameliorare viscozității sangvine este flebotomia (emisii de sânge). Aceasta permite scăderea presiunii în artera pulmonară, crește toleranța bolnavilor față de efortul fizic, favorizează schimbul gazos și redresează statutul neuropsihic al pacienților. Indicație de efectuare a flebotomiei este creșterea hematocritului > 65-70%, scopul procedurii fiind acela de a reduce acest parametru până la un nivel de < 50%.

Oxygenoterapia

Primele rezultate ale efectului benefic al oxigenoterapiei de lungă durată (OLD) asupra supraviețuirii pacienților suferind de cord pulmonar cronic s-au obținut la începutul anilor '70 ai sec. XX, când *A. Neff* și *T. Petty* au făcut publice datele care atestă că scăderea presiunii arteriale pulmonare, a hematocritului și a edemului la pacienții cu BPOC rezultă cu diminuarea semnificativă a mortalității, comparativ cu grupele cercetate precedent. Mai târziu, aceste rezultate au fost confirmate prin 2 studii randomizate, controlate [6]. În prezent, motivele cele mai probabile pentru impactul favorabil al OLD asupra supraviețuirii pacienților cu afecțiuni respiratorii obstructive cronice sunt următoarele ipoteze (care nu se contrazic reciproc):

1. Oxigenoterapia sporește concentrația de oxigen în sângele arterial, și implicit aportul acestuia spre cord, creier și alte organe vitale.

2. Oxigenoterapia micșorează vasoconstricția pulmonară (reduce PMAP și PVR), drept urmare are loc creșterea volumului de ejeție și a debitului cardiac, scade vasoconstricția în vasele renale și crește excreția renală de sodiu.

Drept argument în favoarea celei de a doua ipoteze se invocă capacitatea OLD de a provoca involuția sau prevenirea progresării hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC, care a fost de asemenea clar demonstrată în cadrul mai multor studii clinice. În studiul MRC, efectuat la pacienții referiți la grupul de control, a fost înregistrată creșterea PSAP în medie cu

2,8 mmHg în an, în timp ce la pacienții care au primit oxigenoterapie PMAP nu a crescut.

Potrivit unui studiu prospectiv mic efectuat de către *E. Weitzenblum* [6], care au observat efectele fiziologice ale OLD la 24 de pacienți cu BPOC curs de 12 - 120 luni, declinul anual al PMAP pe fondal de OLD ar fi constituit $1,3 \pm 4,5$ mmHg.

Oxidul nitric. Oxidul nitric (NO) este unul dintre mediatorii cei mai importanți ai mai multor procese fiziologice și patofiziologice în majoritatea sistemelor din organism, cum ar fi: sistemul cardiovascular, respirator, nervos, imun, digestiv și urogenital. NO reglementează tonusul, permeabilitatea și structura vasculară, tonusul mușchilor netezi ai organelor interne, procesele inflamatorii și de apărare imună. Donatorii de NO sunt utilizați în medicină de mai bine de un secol (*W. Murrell* a testat nitroglicerina pentru tratamentul anginei pectorale în a. 1879), și numai în ultimii 15 ani a devenit clar care este rolul adevărat al NO.

În premieră NO s-a utilizat prin inhalare în terapia hipertensiunii pulmonare în anul 1991 de către *J. Pepke-Zaba* [7]. În prezent terapia inhalatorie cu NO este utilizată pe larg în tratamentul pacienților cu sindrom respirator acut, în multe alte stări, însoțite de hipertensiune pulmonară precum și în maladiile, care duc la modificări ale metabolismului gazos (BPOC și fibroza pulmonară interstițială).

Scopul terapiei inhalatoare cu NO în BPOC este reducerea presiunii în vasele circuitului mic și asigurarea unui metabolism gazos adecvat. Comparativ cu vasodilatatoarele sistemice, inhalarea de NO nu numai că produce un efect puternic de vasodilatare, ci exercită un efect selectiv asupra vaselor din circuitul mic, nu influențează circulația sistemică și nu induce hipotensiune arterială sistemică. Efectul hemodinamic favorabil al NO inhalat la pacienții cu BPOC și hipertensiune pulmonară a fost demonstrat într-un șir întreg de cercetări.

P. Germann [8] a remarcat scăderea PMAP și a PVR cu 17% și, respectiv, 26%; *J. Moinard* - cu 19% și 29%. Într-unul din studiile autohtone acest efect a fost de 22% și, respectiv, 32%.

De consemnat și faptul că pe lângă efectele hemodinamice, NO se poate implica important în prevenirea și remodelarea vaselor pulmonare și ale VD. Cercetări *in vitro* au demonstrat capacitatea NO de a regla procesul de îngroșare a intimei arterei pulmonare, inclusiv proliferarea, migrarea și apoptoza celulelor musculare netede, precum și formarea matricei extracelulare. Recent s-au obținut și primele date referitor la tratamentul prelungit al pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară cu inhalatii de NO în condiții casnice. Într-un studiu clinic randomizat și controlat

K. Vontbank et al. [9] au comparat curs de 3 luni eficacitatea combinării NO cu O₂, şi a monoterapiei cu O₂ la 40 de pacienţi cu BPOC de evoluţie severă. La pacienţii medicaţi cu NO şi O₂ s-au atestat schimbări pozitive semnificative în parametrii hemodinamici: scăderea PMAP de la $27,6 \pm 4,4$ mmHg până la $20,6 \pm 4,9$ mmHg ($p < 0,001$) şi creşterea debitului cardiac de la $5,6 \pm 1,3$ mmHg până la $6,1 \pm 1,0$ mmHg ($p = 0,025$), în timp ce la pacienţii, trataţi în monoterapie cu O₂, aceşti parametri nu s-au modificat.

Metode noi de tratament

La momentul actual pentru efectul de vasodilatare pulmonară se aplică 3 grupuri de preparate, aprobate şi recomandate de către American College of Chest Physicians Practice Guidelines: **prostaciline (PGI₂)** – Epoprostenol [5], cu administrare intravenoasă, Treprostinil (Remodulin) - administrare intravenoasă, Ilioprost - administrare intravenoasă, orală sau inhalatorie, Beraprost - administrare orală [10]; **antagonişti ai receptorilor endotelinei** - Bosentan (Tracleer), Sitaxsentan, Ambrisentan, administraţi peroral [11] şi **inhibitorii fosfodiesterazei** - Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, administraţi peroral [5]. Indicaţiile de administrare sunt similare substanţelor cu acţiune de blocare a canalelor de calciu.

Administrarea intravenoasă a **prostacilinei** la pacienţii cu BPOC cu evoluţie severă şi hipertensiune pulmonară determină scăderea PVR, dar numai peste 24 de ore efectul acestui medicament se finisă definitiv. În plus, pe fond de terapie cu prostacilină se produce scăderea PaO₂ şi creşte fracţia de şuntare.

Selectarea unei alte căi de aport al analogilor de prostacilină - calea inhalatorie - a păstrat impactul pozitiv al medicamentului asupra hemodinamicii pulmonare, concomitent fiind evitate efectele negative asupra metabolismului gazos şi hemodinamicii sistemice. H. Olschewski et al. [10] au constatat înalta eficacitate a analogului prostacilinei **Iloprost**, administrat prin inhalare la pacienţii cu hipertensiune pulmonară pe fondal de fibroză pulmonară idiopatică (IPF). Preparatul a dus la reducerea semnificativă a PVR şi nu a influenţat asupra PaO₂ şi asupra presiunii arteriale sistemice.

Sildenafilul este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5, a cărui efect farmacologic se realizează prin creşterea concentraţiei intracelulare de guanozin monofosfat ciclic, iar ulterior acest nucleotid induce efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. Prevenind degradarea GMP ciclice, acesta poate duce la scăderea PVR şi a presiunii arteriale pulmonare. Sildenafilul a fost primul inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5, care şi-a dovedit eficacitatea

la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară primară (idiopatică) şi în cazul hipertensiunii arteriale pulmonare, cauzate de maladii ale ţesutului conjunctiv. Doza recomandată de Sildenafil este de 20 mg în 3 prize pe zi [5]. După eficacitatea sa clinică este comparabil cu antagonistul receptorilor endotelinei Bosentan, dar primul nu provoacă leziuni hepatice. Astfel, Sildenafil poate fi considerat ca mai benefic şi mai puţin periculos, comparativ cu antagonişti receptorilor endotelinei, pentru tratamentul de lungă durată al pacienţilor cu hipertensiune arterială pulmonară de clasa funcţională II-III.

Eficacitatea Sildenafilului în doză de 50 mg este comparabilă cu cea a OA - după influenţa asupra PMAP şi PVR la pacienţii cu ULF şi hipertensiune pulmonară, dar spre deosebire de toate celelalte preparate medicamentoase cunoscute, Sildenafilul produce creşterea PaO₂. În studiul, efectuat de către S. Alp, tratamentul cu Sildenafil (50 mg, în 2 prize diurne), urmat curs de 3 luni de pacienţii cu BPOC a reuşit reducerea PMAP de la $30,2 \pm 5,5$ mmHg până la $24,6 \pm 4,2$ mmHg ($p < 0,01$) şi a PVR de la 401 ± 108 din/sec/c⁵ până la 264 ± 52 din/sec/c⁵ ($p < 0,05$). În paralel a crescut semnificativ distanţa parcursă în testul de 6 min de mers plat de la 351 ± 49 m până la 433 ± 52 m ($p < 0,05$).

În studiul dublu-orb, placebo-controlat, efectuat în anul 2007 (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension-1 Study*), care a inclus 278 pacienţi cu HPA, trataţi cu Sildenafil curs de 12 săptămâni s-a dovedit eficacitatea preparatului asupra clasei funcţionale a hipertensiunii pulmonare, toleranţei la efort fizic (6-min walk test) şi a stării clinice a pacienţilor - comparaţie trasată cu lotul tratat cu placebo [5].

Iniţial Sildenafilul a fost creat pentru tratarea anginei pectorale, apoi preparatul s-a dovedit efectiv în disfuncţia erectilă, atingând o înaltă aprobare în marketing, pentru ca într-un final să fie demonstrată eficacitatea preparatului ca vasodilatator pulmonar în HP avansată [12]. După eficacitatea sa clinică Sildenafilul este comparabil cu bosentanul, doar că primul nu provoacă leziuni hepatice [12].

Bosentan este un antagonist al receptorilor endotelinei-1, care blochează receptorii endotelinei de tip A (ET-A) şi de tip B (ET-B) [11]. Activarea receptorilor ET-A şi a ET-B a celulelor musculare netede poate provoca vasoconstricţie şi un efect mitogen. Luând în considerare creşterea semnificativă a nivelului de endotelina-1 în sânge la pacienţii cu BPOC, sunt mai multe premize teoretice pentru utilizarea în cazul acestora a antagoniştilor receptorilor de endotelină. Într-un studiu randomizat controlat, efectuat recent de către D. Stolz [11], s-a comparat eficacitatea bosentanului şi placebo la 30 de pacienţi cu BPOC (FEV1=

36%) cu hipertensiune pulmonară ușoară (PAPS - 33 mmHg), tratamentul fiind administrat timp de 12 săptămâni.

Spre finele studiului nu s-au remarcat deosebiri între grupe pentru așa indicatori ca: dispneea, toleranța de efort fizic, PMAP, funcția pulmonară și distribuția regională a perfuziei în plămâni, dar pe fondalul curei cu Bosentan s-a relevat o scădere semnificativă a PaO₂ ($p = 0,018$). Rezultatele negative, obținute în acest studiu, pot fi explicate prin selectarea neadecvată a pacienților pentru efectuarea tratamentului adresat hipertensiunii pulmonare. Într-un alt studiu eficacitatea Bosentanului a fost studiată curs de 1 an la 17 pacienți cu BPOC și hipertensiune pulmonară „disproporțională” și severă (PMAP > 35 mmHg), cu parametri funcționali pulmonari relativ păstrați (FEV1 > 40% în medie cu 59%). Tratamentul cu Bosentan a dus la scăderea PMAP de la 54 la 49 mmHg și la creșterea indexului cardiac de la 2,8 la 3,1 l/min/m²; a sporit cu 48 m și distanța în testul 6 - MWT și s-a diminuat dispneea, evaluată pe scala MRS cu până la 1,1 puncte. Înrautățirea oxigenării s-a înregistrat doar la 3 pacienți, care au necesitat cure suplimentare cu oxigen. Conchidem, că selecția prudentă a pacienților cu BPOC și hipertensiune pulmonară avansată este esențială pentru folosirea rezultativă a antagoniștilor receptoarelor endotelinei-1.

Bibliografie

1. Weitzenblum E., Demedts M., *Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur. Respir. Mon., 1998; 7: 180 - 188.
2. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J., *Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study*. Thorax, 2003; 58:629 - 631.
3. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al., *Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory Research, 2005; 6:88.
4. Humbert M., Simonneau G., *Vasodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: not ready for prime time!* Am.J. Respir. Crit. Care. Med., 2010; 181: 202 - 203.
5. Galie N., Seeger W., Naeije R., et al., *Comparative analysis of clinical trials and evidence - based medicine treatment algorithm*. Cardiol., 2004; 43: 81 - 88S.
6. Weitzenblum E., Oswald M., Apprill M. et al., *Evaluation of physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during long-term oxygen therapy*. Respiration, 1991; 58: 126 - 131.
7. Pepke - Zaba J., Higgenbottam T.W., Dinnh - Xuan A.T. et al., *Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension*. Lancet, 1991; 338: 1173 - 1174.
8. Germann P., Ziesche R., Leitner C. et al., *Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD*. Chest, 1998; 114: 29 - 35.
9. Vonbank K., Ziesche R., Higenbottam T.W. et al., *Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary hemodynamics of the ambulatory long-term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD*. Thorax, 2003; 58: 289 - 293.
10. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al., *Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999; 160: 600 - 607.
11. Stolz D., Rasch H., Linka A. et al., *A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD*. Eur Respir J., 2008; 32: 619 - 628.
12. 121. Weitzenblum E. *Chronic cor pulmonale*, Heart, 2003; 89: 225 - 230.