

## L'IPERTENSIONE POLMONARE NELLE PNEUMOPATIE

C. D. Vizza, F. Fedele

Centro Ipertensione Polmonare Primitiva e Forme Associate, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari Respiratorie e Morfologiche, Università di Roma, La Sapienza

### Introduzione

L'ipertensione polmonare (IP) è una situazione emodinamica caratterizzata da un aumento della pressione polmonare al di sopra dei 25 mmHg di pressione media (PAPm) a riposo.

Da un punto di vista emodinamico dobbiamo distinguere due diverse situazioni: un'ipertensione polmonare precapillare ed una forma postcapillare:

- IP precapillare è caratterizzata da un processo patologico che solitamente coinvolge il circolo polmonare a livello delle grandi o piccole arterie, provocando un aumento della pressione solo nel distretto arterioso. In questi casi la PAPm è alta e la pressione a catetere incuneato (WP) è normale (al di sotto dei 15 mmHg).

- IP postcapillare il meccanismo iniziale è un aumento della pressione venosa polmonare (patologie venulari, compressioni mediastiniche) o atriale sinistra (secondaria e valvulopatie o miocardiopatie, disfunzione diastolica del ventricolo sinistro). In questa situazione la WP è superiore ai 15 mmHg e la PAPm è aumentata per mantenere un normale gradiente di perfusione polmonare.

Recentemente è stata proposta una classificazione che raggruppa le patologie che possono causare IP tenendo conto delle analogie patogenetiche ed istopatologiche delle diverse malattie (Tab. 1). L'importanza di questo nuovo inquadramento nosografico consiste nel fatto che riconosce un comune percorso patogenetico, prognostico e un medesimo approccio terapeutico nelle patologie inserite nello stesso gruppo.

Tabella 1. Classificazione diagnostica della ipertensione polmonare. Modificata da Simmoneau e Coll. (1)

#### 1 - Ipertensione arteriosa polmonare

- 1.1 Idiopatica
- 1.2 Familiare
- 1.3 Ipertensione polmonare associata a:
  - Malattie del collagene
  - Cardiopatie congenite
  - Ipertensione portale
  - HIV
  - Anoressizzanti ed altre sostanze tossiche
  - M. di Gaucher, Teleangectasia Ereditaria Emorragica
- 1.4 Associata a significativa compromissione venosa o capillare
  - Malattia Polmonare Veno-occlusiva
  - Emangiomatosi Capillare Polmonare
- 1.5 Ipertensione polmonare persistente del neonato

#### 2 - Ipertensione venosa polmonare

- 2.1 Cardiopatie sinistre
- 2.2 Valvulopatie sinistre

#### 3 - Ipertensione polmonare associata a malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia

- 3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- 3.2 Interstiziopatie
- 3.3 Sindrome dell'apnea durante il sonno
- 3.4 Esposizione cronica ad alte altitudini
- 3.5 Fibrosi cistica

#### 4 - Ipertensione polmonare secondaria a malattie tromboemboliche

- 4.1 Tromboembolia prossimale delle arterie polmonari
- 4.2 Ostruzione distale delle arterie polmonari
  - Embolia polmonare
  - Trombosi in situ
  - Talassemia
- 4.3 Embolia polmonare non trombotica (parassiti, corpi estranei)

#### 5 - Miscellanea

Sarcoidosi, Istiocitosi X, linfangioleiomiomatosi, compressione dei vasi polmonari

Nell'ambito di questa review tratteremo in particolare della IP secondaria a patologie respiratorie (Gruppo 3).

## **Ipertensione polmonare secondaria a pneumopatie**

### **Epidemiologia e storia naturale**

L'ipertensione polmonare è una complicanza non infrequente delle patologie polmonari in fase avanzata. In ampi studi che prendono in considerazione pazienti candidati a trapianto di polmone (2) per patologie parenchimali o delle vie aeree, o candidati a chirurgia di riduzione di volume per enfisema polmonare (3) circa la metà dei pazienti avevano ipertensione polmonare (PAPm > 25 mmHg) ma solo il 7-8% presentavano una PAPm > 35 mmHg.

Partendo da questi dati, Naeije e Coll. (4) stimano l'incidenza di IP nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile (BPCO) intorno a 1-3/10,000, ovvero 100 volte l'incidenza di casi di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.

Durante l'evoluzione della BPCO la PAPm tende ad aumentare progressivamente in relazione alla peggioramento dell'ostruzione delle vie aeree e alla compromissione degli scambi respiratori (5). Tuttavia, la velocità di progressione è piuttosto lenta ed è compresa tra gli 0.4 mmHg e gli 0.6 mmHg/anno (6).

Nel corso delle riacutizzazioni la pressione polmonare può salire bruscamente causando una severa compromissione emodinamica con un quadro insufficienza cardiaca acuta (7, 8), nel corso di tali episodi l'ipercapnia può essere un importante stimolo per la ritenzione idro-salina aggravando la congestione sistemica (9).

Numerosi studi hanno documentato come l'IP sia un fattore prognostico indipendente in diverse patologie polmonari: BPCO (10), fibrosi cistica (11) e interstiziopatie (12, 13). Questo significa che a parità di compromissione respiratoria i pazienti con IP hanno un maggiore rischio di andare incontro all'exitus.

Recentemente è emerso il concetto di IP sproporzionata rispetto al grado di compromissione ventilatoria (14). Questi pazienti rappresentano un sottogruppo di pazienti BPCO con moderata compromissione ventilatoria, severa ipossiemia e severa ipertensione

polmonare (PAPm > 40 mmHg). Pazienti con simili caratteristiche hanno una mortalità del 25 e 45% a 1 e 2 anni rispettivamente (15).

## **Patogenesi**

Per quanto riguarda la eziopatogenesi un ruolo fondamentale è attribuito dalla ipossia alveolare (16). Questa ipotesi è suggerita dalla somiglianza tra le lesioni istopatologiche che si osservano nei pazienti con BPCO e quelle che si verificano nei soggetti che vivono in altitudine o negli animali da esperimento in condizioni di ipossiemia (17).

Nel soggetto normale l'ipossiemia causa una vasocostrizione arteriolare (vasocostrizione ipossica) nel tentativo di mantenere un rapporto adeguato tra ventilazione e perfusione polmonare. L'ipossia cronica provoca un rimodellamento delle arteriole polmonari che coinvolge tutte le strutture del vaso dall'endotelio all'avventizia. I mediatori che entrano in gioco in questo processo sono numerosi e comprendono un aumento di fattori vasocostrittori/mitogeni (ET-1, VEGF, TGF, PDGF, Serotonina) ed una riduzione di quelli ad azione vasodilatante/antimitogena (prostaciclina, ossido nitrico). Nell'ambito dei meccanismi coinvolti si osserva un aumento dell'espressione di molecole di adesione (P-selectina, ICAM, VCAM) e della matrice (laminina, fibronectina). Le modificazioni che si osservano comprendono l'ipertrofia della media nelle arterie di piccolo calibro e le arteriose sino alla neomuscolarizzazione dei vasi intraacinari.

Oltre al rimodellamento dei vasi arteriosi, un ruolo patogenetico è verosimilmente svolto:

- dalla distruzione anatomica del letto vascolare consensualmente ai danni che si stabiliscono a livello del parenchima per la patologia di base (enfisema, broncopneumopatia cronica ostruttiva, interstiziopatie)
- dall'aumento della viscosità ematica secondaria alla eritrocitosi da ipossiemia cronica.

Infine, recentemente è stata ipotizzata l'importanza di una componente infiammatoria come suggerito dalla presenza di infiltrati infiammatori a livello dell'avventizia delle arterie polmonari (18) e dalla correlazione tra l'entità di tali infiltrati e le anomalie strutturali dei vasi.

## Quadro clinico e reperti obiettivi

I sintomi dell'IP sono aspecifici e comprendono in ordine di frequenza la dispnea (inizialmente da sforzo, nelle forme più gravi a riposo), l'astenia, dolori precordiali, la lipotimia/sincope, segno di gravità della malattia. Questo quadro sintomatologico si può associare a segni obiettivi di ingrandimento ventricolare destro (aumento dell'aria cardiaca, itto epigastrico) con insufficienza relativa della tricuspide (rumore olostolico sulla margino-sternale sinistra in IV spazio intercostale) o suggestivi di ipertensione polmonare (aumento di intensità del II° tono sul focolo della polmonare). Nei casi più avanzati si osservano i segni di insufficienza ventricolare destra: edemi declivi; turgore delle giugulari; grave epatomegalia, cianosi periferica e centrale e versamento pleurico a destra o bilaterale.

## Dal sospetto clinico alla diagnosi

Il sospetto di ipertensione polmonare in un paziente con pneumopatia dovrebbe emergere nei soggetti che presentano una dispnea sproporzionata al livello di compromissione ventilatoria o in presenza di segni di congestione sistemica.

In questi soggetti dovrebbe essere eseguito un ecocardiogramma Doppler che consente una stima delle pressioni in arteria polmonare ed una valutazione semiquantitativa della funzione ventricolare destra. Altri esami (elettrocardiogramma [ECG], radiografia del torace) hanno una bassa sensibilità nell'identificare i pazienti con IP: solitamente quando sono presenti i segni ECG di prevalenza atriale o ventricolare destra o si rileva alla radiografia del torace l'ingrandimento della arteria polmonare di destra o un aumento delle sezioni destre dell'ombra cardiaca la malattia è molto avanzata.

L'ecocardiografia Doppler rappresenta un esame cardine nella diagnosi e caratterizzazione dei pazienti con IP. Con il Doppler continuo è possibile stimare la pressione sistolica polmonare attraverso la misura della velocità del rigurgito tricuspidalico (quasi sempre presente in caso di IP) secondo la seguente formula:

$$\Delta P = 4 \times V^2$$

(dove  $\Delta P$  è il gradiente pressorio tra ventricolo

e atrio dx,  $V$  è la velocità del flusso di rigurgito tricuspidalico). Se al gradiente pressorio si aggiunge una stima della pressione atriale destra (ricavata dalle dimensioni e dalla collassabilità della vena cava inferiore) si ottiene la pressione sistolica ventricolare destra, che in assenza di ostacoli all'efflusso ventricolare destro è uguale alla pressione sistolica polmonare (19).

Il valori di cut-off che si utilizzano nei programmi di screening sono un gradiente tricuspidalico di 30 mmHg o una PAP sistolica di 40 mmHg in quanto presentano una alta sensibilità (88%) pur con una specificità bassa (44%). Valori di gradiente tricuspidalico >45 mmHg hanno una specificità molto alta e quindi identificano con una buona sicurezza i pazienti con IP (20). La stima della pressione sistolica polmonare non è l'unica valutazione che si ottiene con questa metodica. Infatti, l'ecocardiografia bidimensionale permette di studiare l'impatto della malattia sul ventricolo destro attraverso la valutazione delle dimensioni del ventricolo destro, dello spessore e cinesi della parete libera del ventricolo, delle dimensioni della cavità atriale destra, delle dimensioni e collassabilità della vena cava inferiore, e infine dalla presenza di versamento pericardico.

Nei pazienti con pneumopatia la qualità tecnica dell'esame ecocardiografico può non essere ottimale per l'elevata impedenza acustica del torace iperinflato e la stima della pressione sistolica polmonare può essere meno attendibile (21).

Altre metodiche di imaging cardiovascolare (angio TC, risonanza magnetica [RM]) sono utili per valutare:

- i segni indiretti di ipertensione polmonare (dilatazione delle arterie polmonari, dilatazione delle sezioni destre del cuore),
- il grado di adattamento morfo-funzionale del ventricolo destro (RM),
- la presenza di pregressi episodi di embolia polmonare (angio TC, scintigrafia perfusionale).

Nella valutazione di un caso di IP non si può prescindere dall'esecuzione di un cateterismo cardiaco destro. Questo è l'unico esame che permette una precisa valutazione dell'assetto emodinamico del circolo polmonare attraverso la misurazione delle pressioni in atrio destro, arteria polmonare, della pressione venosa polmonare (WP), della portata cardiaca (Q), e il calcolo delle resistenze vascolari polmonari.

Nel corso dell'esame emodinamico oltre alla misura delle pressioni e dei flussi è possibile studiare l'ossimetria a diversi livelli delle strutture cardiache per valutare l'eventuale presenza di shunt intracardiaci. Inoltre a completamento dell'esame si esegue un test di vasoreattività (solitamente usando l'ossido nitrico per via inalatoria alla dose di 20-40 ppm) per valutare la presenza di una vasocostrizione reversibile. Nei pazienti con pneumopatia ed ipertensione polmonare clinicamente significativa (pressione sistolica polmonare stimata all'eco-Doppler >50 mmHg, con disfunzione ventricolare destra) l'esame emodinamico è indicato per i pazienti in cui si decide di iniziare una terapia "specificata", e per una stratificazione del rischio in vista di interventi chirurgici.

### Terapia medica standard

È imperniata sul trattamento dei segni dell'insufficienza congestizia. L'impiego dei diuretici al alte dosi deve essere condotto con stretto controllo degli elettroliti e della funzione renale (possibilità di iponatriemia e di insufficienza prerenale). Inoltre deve essere evitata l'alcalosi metabolica che induce una riduzione dello stimolo ventilatorio con peggioramento della ipercapnia. In tali casi è possibile associare sotto controllo del pH arterioso un inibitore della anidasi carbonica a basse dosi (acetazolamide). La digitale dovrebbe essere usata con cautela e solo se è presente disfunzione ventricolare sinistra o fibrillazione atriale.

L'uso degli ACE-inibitori, ampiamente utilizzati nell'insufficienza cardiaca congestizia, è controverso per il rischio di vasodilatazione sistemica ed ipotensione nelle forme più gravi di IP in cui la pressione sistemica è mantenuta da una intensa attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA). Per ridurre gli effetti dell'attivazione dell'asse RAA è possibile utilizzare un antialdosteronico (spironolattone, canrenoati).

Per quanto riguarda i calcio-antagonisti questi farmaci sono stati ampiamente utilizzati in tutte le forme di IP nel tentativo di trattare la quota di vasocostrizione reversibile talvolta presente. Nelle forme di IP secondaria a pneumopatia non esistono studi controllati che dimostrino un effetto emodinamico e clinico benefico, inoltre l'abolizione della vasocostrizione

ipossica può condurre ad un peggioramento del rapporto V/Q con riduzione della PaO<sub>2</sub>.

L'ossigenoterapia è sicuramente indicata nei pazienti con pneumopatia e con ipossia a riposo (PaO<sub>2</sub> <60 mmHg o SaO<sub>2</sub> <90%). Oltre alla terapia è importante che i pazienti con IP seguano delle norme generali che tendono a ridurre il rischio di peggioramenti improvvisi:

- evitare sforzi fisici eccessivi
- evitare il fumo
- evitare gli ambienti eccessivamente caldi e umidi
- eseguire una profilassi anti-influenzale e trattare aggressivamente qualsiasi malattia infettiva
- nelle donne la gravidanza va sconsigliata per l'alta mortalità materna e fetale.

### Farmaci "specifici" per l'ipertensione polmonare

Nel corso degli ultimi anni sono stati fatti significativi passi in avanti nel trattamento delle forme di ipertensione arteriosa polmonare (1 gruppo della classificazione) e quindi, seguendo i criteri della medicina basata sull'evidenza, andrebbero utilizzati solo in questo ambito.

In letteratura sono apparsi alcuni lavori in aperto o randomizzati in doppio cieco anche in gruppi di pazienti con ipertensione polmonare secondaria a pneumopatia.

#### *Prostanoidi*

I prostanoidi (epoprostenolo, iloprost, treprostini) sono analoghi della prostaciclina che, agiscono legandosi ad un recettore specifico (IP<sub>1</sub>) e promuovendo un aumento dell'AMPc intracellulare attraverso l'attivazione di una chinasi. I livelli dell'AMPc intracellulare sono regolati dal sistema delle fosfodiesterasi 3 che lo degradano a AMP. Tutti gli effetti biologici dei prostanoidi (vasodilatazione, antiaggregazione piastrinica, inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce) sono mediati dall'AMPc e presuppongono la presenza di recettori IP<sub>1</sub> sulle cellule bersaglio.

I prostanoidi quando somministrati per via parenterale in pazienti con IP secondaria a pneumopatia causano degli effetti emodinamici favorevoli (riduzione delle resistenze vascolari polmonari, aumento

della portata cardiaca) a fronte di un peggioramento dello shunt intrapolmonare con peggioramento della ipossiemia (22). Uno studio controllato ha dimostrato gli effetti sfavorevoli dell'epoprostenolo in pazienti con IP secondaria a pneumopatia (23).

Si è cercato di superare questo limite somministrando i prostanoidi per via inalatoria, partendo dall'ipotesi che con questa modalità di somministrazione il farmaco agisse solo nei distretti ben ventilati con una selettività intrapolmonare. I risultati di alcuni studi in aperto sembrano confermare questa ipotesi avendo ottenuto un effetto emodinamico favorevole in assenza di significative alterazioni degli scambi gassosi sia con l'iloprost (24) che con il treprostinil (25).

### *Antagonisti recettoriali dell'endotelina*

L'endotelina-1 rappresenta uno dei più potenti vasoconstrictori prodotti dall'organismo, esplica le sue azioni biologiche attraverso l'interazione con due recettori  $ET_A$  ed  $ET_B$ . I recettori  $ET_A$  promuovono un effetto vasoconstrictore e di proliferazione cellulare, mentre i recettori  $ET_B$  hanno un effetto diverso a seconda che si trovino sulle cellule endoteliali (vasodilatazione mediata da liberazione di ossido nitrico) o sulle cellule muscolari lisce (vasocostrizione).

I farmaci di questa categoria attualmente a disposizione in Italia sono il bosentan, il sitaxentan e l'ambrisentan. È recentemente comparso in letteratura un studio randomizzato controllato con placebo che ha utilizzato il bosentan in una popolazione di 30 pazienti con BPCO e lieve ipertensione polmonare documentata all'ecocardiografia Doppler. I risultati di questo studio sono stati deludenti con nessuna differenza significativa tra placebo e bosentan per quanto riguarda la tolleranza allo sforzo e la clinica, mentre si osservava un peggioramento degli scambi gassosi nel braccio del trattamento attivo (26).

### *Inibitori della fosfodiesterasi 5*

Questa categoria di farmaci agisce bloccando la fosfodiesterasi-5, l'enzima che degrada il GMPc in GMP. L'aumento del GMPc intracellulare (mediatore degli effetti dell'ossido nitrico) causa acutamente vasodilatazione e cronicamente ha un effetto anti-proliferativo sulle cellule muscolari lisce. Tra i farmaci di questa categoria, attualmente in Italia è di-

sponibile solo il sildenafil. In gruppo di pazienti con severa IP secondaria a interstiziopatie polmonari Ghofrani e Coll hanno studiato gli effetti acuti dell'ossido nitrico per via inalatoria, della prostraciclina e.v. e del sildenafil orale. In questo interessante lavoro emergeva come gli effetti emodinamici erano simili, ma solo l'ossido nitrico per via inalatoria e il sildenafil orale non causavano un aumento dello shunt intrapolmonare e peggioramento degli scambi gassosi (27). Successivamente a questo lavoro sono apparsi in letteratura studi in aperto su piccole popolazioni di pazienti con COPD che hanno dato risultati contrastanti riguardo il miglioramento della tolleranza allo sforzo (28, 29) e l'emodinamica.

## **Conclusioni**

Nonostante l'ipertensione polmonare sia una complicanza frequente delle pneumopatie e rappresenti un fattore prognostico indipendente, non vi sono studi clinici controllati in questo gruppo di pazienti. Sono maturi i tempi per uno studio che coinvolga pazienti con IP sproporzionata in cui la severità del quadro emodinamico gioca un ruolo importante nella morbilità e mortalità.

## **Bibliografia**

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
2. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. The prevalence of right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576-583.
3. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
4. Naeije R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 20-22.
5. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-998.
6. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 Patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219-24.
7. DeGautte JP, Domenighetti G, Naeije R, Vincent JL, Treyvaud D, Perret C. Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Effects of controlled oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 26-30.

8. Lejeune P, Mols P, Naeije R, Hallemans R, Melot C. Acute hemodynamic effects of controlled oxygen therapy in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1984; 12: 1032-5.
9. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1998; 53: 989-91.
10. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8.
11. Vizza CD, Yusef RD, Lynch JP, Fedele F, Patterson GA, Trulock B. Outcome of Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 819-25.
12. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 616S-7S.
13. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657-63.
14. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
15. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease? *Chest* 2005; 127: 1480-82.
16. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling: Cellular and Molecular mechanism. *Circ Res* 2006; 99: 675-91.
17. Meyrick B, Reid L. The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest* 1978; 38: 188-200.
18. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
19. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6: 750-6.
20. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-6.
21. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:735- 40.
22. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-4.
23. Archer SL, Mike D, Crow J, LongW,Weir EK. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109: 750-5.
24. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM, Behr J, Kleber FX, Seeger W. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000; 132: 435-43.
25. Voswinckel R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H. Inhaled trepostinil for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2006; 144: 149-50.
26. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-8.
27. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
28. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD - an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 386-90.
29. Madden BP, Allenby M, Loke TK, et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascula Pharmacol* 2006; 44: 372-6.