



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

تواتر ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الداء الرئوي الساذ المزمن (COPD)

Frequency of Pulmonary Hypertension in Patients with COPD

بحث علمي أعد في قسم الأمراض الباطنة لنيل شهادة الدراسات العليا

(الماجستير) في أمراض الجهاز التنفسي

إعداد

د. المنذر مهنا

رئاسة أ. د. حسام الدين شبلي

إشراف م. د. محمد أمين الخطيب

فهرس المحتويات:

• القسم النظري:

1-الداء الرئوي الساد المزمن:

- ❖ التعريف
- ❖ الوبائيات
- ❖ عوامل الخطر
- ❖ الآلية الإمراضية
- ❖ الفيزيولوجيا المرضية
- ❖ الأعراض السريرية
- ❖ العلامات السريرية و الفحص السريري
- ❖ التشخيص
- ❖ تقييم شدة الداء الرئوي الساد المزمن
- ❖ العوامل الإنذارية

2-ارتفاع التوتر الرئوي:

- ❖ التعريف
- ❖ الوبائيات
- ❖ القيمة الإنذارية عند مرضى الـ COPD
- ❖ الآلية الإمراضية
- ❖ الفيزيولوجية المرضية
- ❖ الإستراتيجيات التشخيصية

3- العلاج :

- ❖ علاج الـ COPD
- ❖ علاج ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـ COPD

• الدراسة العملية:

- ❖ هدف الدراسة
- ❖ طرائق الدراسة

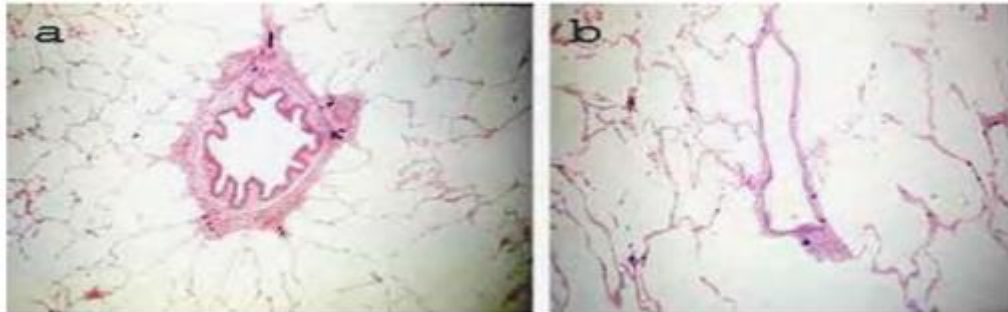
- ❖ نتائج الدراسة:
- نتائج المرحلة الأولى
- نتائج المرحلة الثانية
- ❖ مناقشة النتائج
- ❖ المقارنة مع دراسات عالمية
- ❖ عيوب الدراسة
- ❖ التوصيات
- قائمة المراجع

التعريف:

الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) مرض شائع قابل للوقاية والعلاج، يتميز بتحدد جريان غير عكوس ومتراقي، مترافق مع استجابة التهابية مزمنة في الطرق التنفسية والبرانشيم الرئوي تجاه الجزيئات المخرشة. ورغم أنه يصيب الرئتين بشكل أساسي، إلا أن له اختلاطات جهازية. (gold 2013)

يشارك في إحداث تحدد جريان الهواء المزمن مزيج من إصابة الطرق التنفسية الصغيرة (التهاب القصيبات الساد) و تخرب البرانشيم الرئوي (النفاخ)، علماً أن درجتيهما تختلف بين الأشخاص. (gold 2013) ويعزى سبب هذه التبدلات البنيوية إلى الالتهاب المزمن. إن تخرب البرانشيم الرئوي الناتج عن الالتهاب المزمن يؤدي إلى فقد الارتباط بين النسيج الضام والطرق الهوائية ونقص قوة الإرتداد المرن للرئة وتكون المحصلة النهائية انخماص الطرق الهوائية خلال الزفير. بالنتيجة فإنه على مستوى الرئة يحدث تحدد متراقي في جريان الهواء مع فرط انتفاخ واحتباس للهواء و كذلك ارتفاع التوتر الشرياني الرئوي أما على مستوى الدم فيحدث نقص أكسجة وفرط كربون الدم. (1)

الشكل (1) يبين في الصورة (a) الطرق الهوائية الطبيعية و علاقتها مع النسيج الضام وفي (b) تخرب الجدر السنخية و فقدان الارتباط مع النسيج الضامة في النفاخ الرئوي.



الوبائيات:

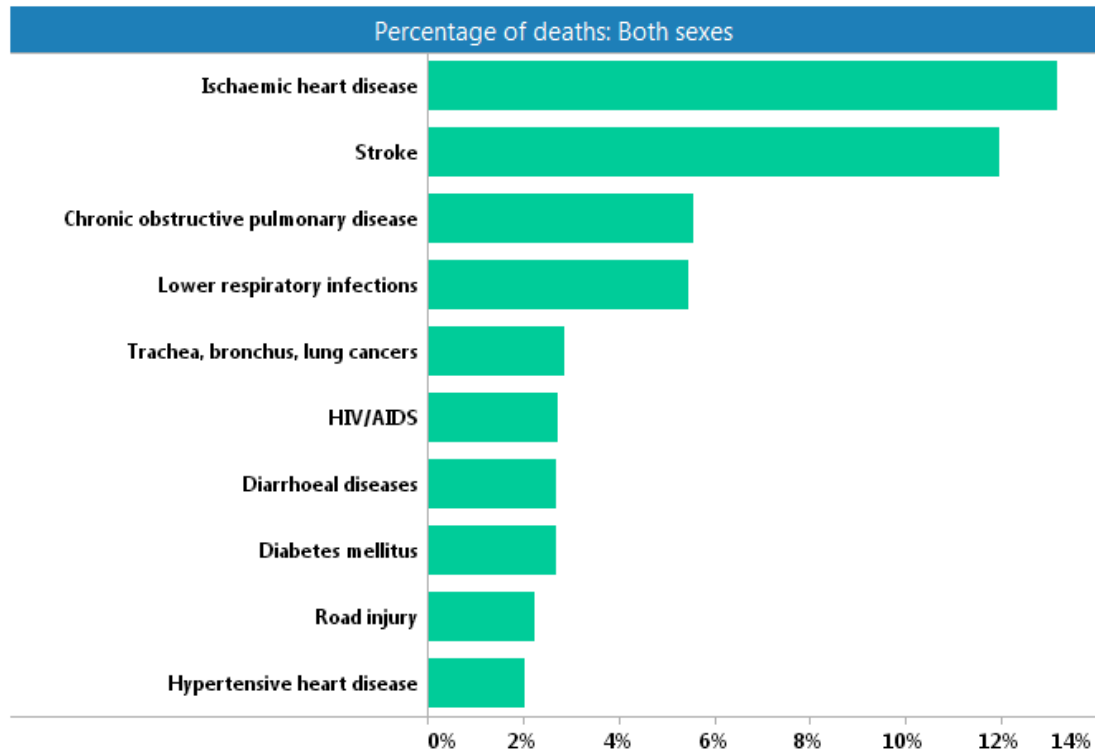
الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) شائع^(3,2)، والسبب الرئيسي له هو التدخين (سواء التدخين الشخصي أو التدخين السلبي).

تبين حسب تقديرات منظمة الصحة العالمية أن 65 مليون نسمة أصيبوا بالداء الرئوي الساد المزمن متوسط الشدة إلى الشديد في عام 2004، مع أكثر من ثلاثة ملايين وفاة مسجلة في عام 2005 والتي شكلت حوالي 5% من الوفيات على مستوى العالم، ومعظمها كان في الدول النامية (90%)، وتوقعت التقديرات زيادة الوفيات بما يقارب الـ 30% في العقد القادم (WHO) كما يلاحظ في الشكل (2).

الشكل (2)

النسب المئوية للوفيات حول العالم	2008	2015	2030
الإنذانات التنفسية السفلية	6.1	5.5	4.2
الداء الرئوي، الساد المزمن،	5.8	6.6	8.6
أورام الرئة و القصبات	2.4	2.8	3.4
السل	2.4	1.6	3.4

وعام 2012 احتل المرتبة الثالثة كسبب رئيسي للوفيات (WHO) حسب منظمة الصحة العالمية كما يبين الشكل (3) ومن المتوقع أن يبقى كذلك حتى العام 2020.



الشكل (3) يبين النسب المئوية للوفيات المحدثة بـ COPD الصادر عام 2012

وإن نسبة الشبوع الحقيقية للمرض حول العالم غير معروفة بدقة ومتفاوتة بسبب الاختلاف في طرق المسح والمعايير التشخيصية، وتقدر إجمالاً بـ (7-19) %، وتختلف حسب المناطق، وفي دراسة The Burden Of Obstructive Lung Disease (BOLD) كانت النسبة 10.1%.⁷²

كان الـ COPD في السابق أكثر شيوعاً عند الذكور، ولكن بسبب زيادة نسبة التدخين بين الإناث وخاصة في الدول المتطورة وزيادة التعرض للملوثات الهوائية (مثل الوقود الحيوي المستخدم في الطهي والتدفئة) وخاصة في الدول النامية فإن معدل إصابة الذكور إلى الإناث أصبحت متساوية تقريباً (WHO).

حالياً يزداد الاهتمام بارتفاع التوتر الرئوي المترافق مع الـ COPD كعامل مساهم في الأعراض السريرية والمراضة والوفيات الناتجة عن الـ COPD، فقد لوحظ عند هؤلاء المرضى أن البقاء

تتناسب عكساً مع قيمة التوتر الرئوي، كما لوحظ زيادة نسبة المراضة والاستشفاء في حالات الـ COPD المترافق مع ارتفاع التوتر الرئوي.^{(4) (5) (6) (7)}

عوامل الخطر:

ينتج الداء الرئوي الساد المزمن عن عوامل سريرية ووراثية⁽⁸⁾.

عوامل الخطر السريرية :

إن عوامل الخطر المثبتة هي التدخين وفرط الاستجابة القصبية^(9,10). أما التعرض للملوثات البيئية الأخرى⁽¹¹⁻²²⁾ مثل نواتج احتراق الوقود الحيوي ونقص مضادات الأكسدة (مثل الفيتامين C والفيتامين E)^(23,24,25) , والأرجية^(26,27) فيمكن أن تكون عوامل خطر فردية.

التدخين : تشير العديد من الدراسات الوبائية إلى أن التدخين يشكل في غالبية الحالات عامل الخطر الأهم لتطور المرض.⁽²⁸⁻³²⁾ حيث يشكل أكثر من 90% من أسباب الـ COPD. رغم ذلك فإن الـ COPD يتطور عند 15% فقط من المدخنين.

فرط الاستجابة القصبية: إن فرط الاستجابة القصبية للمؤرجات هو عامل خطر هام لتطور الـ COPD.⁽³³⁻⁴⁰⁾

العمر: يزداد احتمال حدوث الـ COPD بعد سن 40 سنة، لكن من غير المعروف إذا كان التقدم بالعمر هو عامل خطر بحد ذاته أو أنه يعكس طول فترة التعرض المستمر للمرضات.

الجنس: سابقاً بينت معظم الدراسات أن نسبة الشيوخ والوفيات أعلى عند الذكور، لكن تبين حالياً من خلال الإحصاءات في الدول النامية أن معدل الإصابة أصبح تقريباً متساوياً عند الذكور والإناث.^(41,42)

الحالة الاقتصادية والاجتماعية : من الواضح أن الفقر هو عامل خطر، حيث أن خطر الإصابة بالـ COPD يتناسب عكساً مع الحالة الاقتصادية والاجتماعية⁽⁴³⁾، لكن الآلية في ذلك غير واضحة هل هي ناتجة عن زيادة التعرض للملوثات مثل نواتج احتراق الوقود الحيوي^(44, 45, 46) والإنتانات وسوء التغذية أو إلى عوامل أخرى.

الإنذانات: تترافق الإنذانات التنفسية الشديدة (الجرثومية أو الفيروسية) في الطفولة مع تدني وظائف الرئة^(48,47)، يسرع HIV تطور النفاخ عند المدخنين^{49,71} (حيث يلاحظ وجود كيسات رئوية عند (10-20) % من مرضى HIV) ، ويمثل السل أيضاً عامل خطر لتطور COPD^(52,51,50) نتيجة الإصابة داخل القصبة وبالتالي التضيق القصبي، أو عبر التخريب البرانشيمي وبالتالي ضعف ارتباط القصبات بالبرانشيم⁵⁰ ، كما أنه يدخل في التشخيص التفريقي لـ COPD ويكون أحياناً اختلاطاً له⁽⁵¹⁾.

عوامل الخطر الوراثية:

لقد برزت الوراثة كعامل خطر هام في تطور COPD⁽⁵⁷⁻⁵³⁾ وإن العامل الوراثي الوحيد المعروف جيداً حتى الآن هو مورثة SERPINA 1 التي ترمز مثبط الإيلاستاز alfa-1 antitrypsin (AAT)^{77,78} المسؤول عن تثبيط فعل الإيلاستاز المتحرر من العدلات في البرانشيم الرئوي، وجود طفرة في هذه المورثة تؤدي إلى عوز هذا الأنزيم وبالتالي غياب تثبيط الإيلاستاز مما يؤدي إلى حدوث النفاخ باكراً⁵⁸، توجد هذه الطفرة فقط عند (1-2) % من البشر مما يشير إلى إمكانية وجود عوامل وراثية أخرى مساهمة^{77,78} في تطور الـ COPD.

الآلية المرضية :

إن استنشاق دخان السجائر وغيره من الجزيئات المخرشة مثل دخان الوقود الحيوي يسبب التهاباً مزمناً يشمل كلاً من الطرق الهوائية والبرانشيم الرئوي والبنى الوعائية⁽⁵⁹⁾، تسيطر فيه للمفاويات التائية CD 8+ والمعدلات والبالعات^(61,62,63,64,65).

1) على مستوى الطرق الهوائية:

في الطرق الهوائية الدانية (والتي تحوي غضاريف وتقيس < 2 ملم) نلاحظ زيادة حجم الغدد تحت المخاطية وحؤول خلايا غوبلت مما يؤدي إلى زيادة إفراز المخاط والتهاب القصبات المزمن وحؤول خلايا الظهارة التنفسية مع عسر حركة الأهداب وضخامة الخلايا العضلية الملساء.

في الطرق الهوائية المحيطية (والتي لا تحوي غضاريف وتقيس >2 ملم) يتطور فيها التهاب قصيبات في مرحلة باكراً مع نتحات إنتهابية وتليف حول القصيبات وتضييق في المرحلة المتقدمة من تطور المرض.^(67,68,69)

(2) على مستوى البرانشيم الرئوي:

تشكل العنبات (acinus) البنى الأبعد من القصيبات الإنتهابية وتتكون من القصيبات التنفسية والأقنية السنخية والأسناخ، وتؤدي إصابتها إلى النفاخ، وإن جزء العنبة الذي يصاب بالتخرب و التوسع هو ما يحدد نمط النفاخ الرئوي:

1- النفاخ الفصيصي المركزي (الداني): يشير إلى إصابة القصيبات التنفسية (الجزء المركزي

من العنبة). ويشاهد أساساً عند المدخنين وفي تغبرات الرئة (مثل رئة عمال الفحم). و يصيب المناطق العلوية من الرئتين بشكل أساسي⁶⁷.

2- النفاخ الفصيصي الشامل: يشير إلى إصابة وتخرب كل أجزاء العنبة، ويشاهد عادة في

عوز ألفا 1 أنتي تريسين، وقد يشاهد مشاركاً للنفاخ المركزي عند المدخنين. يصيب عادة الأقسام السفلية من الرئتين.⁶⁷

3- النفاخ الفصيصي القاصي: هو الأقل شيوعاً حيث تصاب الأقنية السنخية والأسناخ

بشكل أساسي، قد يحدث لوحده أو بالترافق مع الأنواع الأخرى، وتتوضع الإصابة عند الحواجز الليفية والجانب مما يؤدي إلى تشكل فقاعات قد تختلط بالريح الصدرية. لا يترافق هذا النوع عادة مع انسداد قصبي.

(3) على مستوى البنى الوعائية :

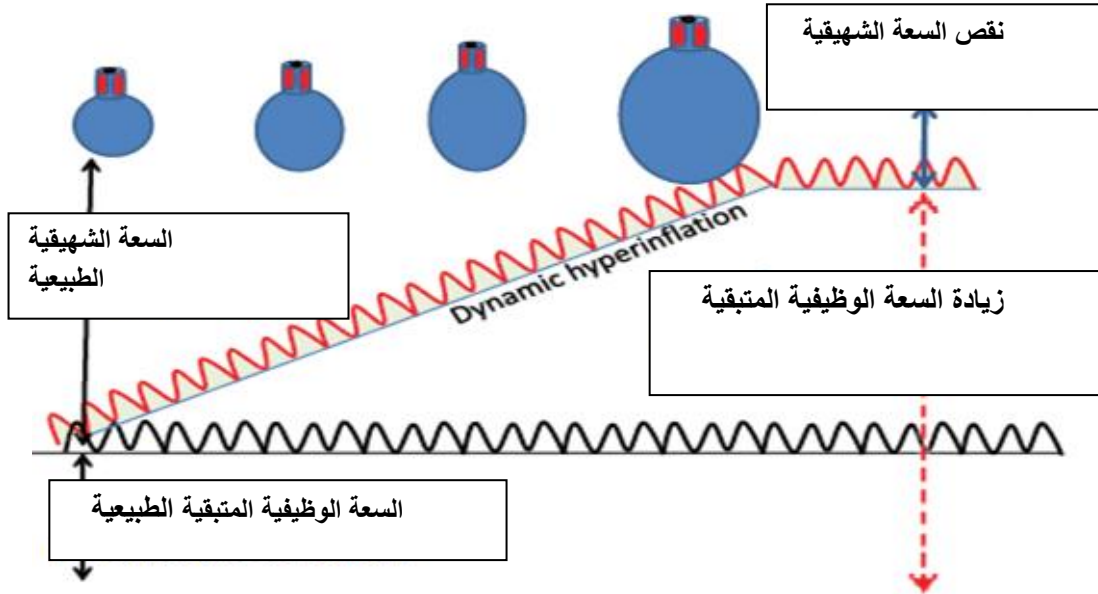
في المراحل الباكرة يحدث تسمك وفرط تصنع للبطانة الوعائية، وفي المراحل المتأخرة تحدث ضخامة في الخلايا العضلية الملساء الوعائية وتراكم الكولاجين وفقدان السرير الوعائي بسبب التخرب في سياق النفاخ، مما يؤدي إلى ارتفاع التوتر الرئوي والقلب الرئوي لاحقاً.⁶⁷

الفيزيولوجيا المرضية:

أصبح هناك حالياً فهم كافٍ لآلية حدوث الأعراض السريرية والتبدلات الفيزيولوجية لـ COPD:

(1) **تحدد جريان الهواء:** إن وجود الالتهاب وما ينتج عنه من التليف والنتحات الالتهابية في الطرق الهوائية الصغيرة يؤدي لنقص النسبة (Fev_1/Fvc) والنقص المترقي في الجريان الأقصى الزفيري في الثانية الأولى (Fev_1) المميز لـ COPD⁶⁶, ويقدر نقص قيمة Fev_1 عند مرضى COPD سنوياً بمقدار (50-60) مل مقارنة مع (20-30) مل عند الأشخاص الطبيعيين⁷⁶. إن هذا التضيق القصبي المحيطي المترقي يؤدي لحبس الهواء أثناء الزفير مؤدياً إلى فرط انتفاخ يسبب نقص السعة الشهيقية وزيادة السعة الوظيفية المتبقية خصوصاً خلال الجهد (فرط إنتفاخ حركي أو ديناميكي) كما يبين الشكل (4)، وهذا يؤدي إلى زلة تنفسية وتحدد السعة الجهدية كما يساهم في ضعف قوة العضلات التنفسية. ويعتقد أن فرط الانتفاخ يتطور باكراً في سير المرض ويشكل العامل الرئيسي في الزلة الجهدية.

الشكل (4) يبين آلية حدوث فرط الانتفاخ الديناميكي عند مريض الـ copd



(2) **نقص الأكسجة الدموية مع أو بدون فرط كربون الدم:** إن الآلية الأساسية المسؤولة هي

اضطراب التبادل الغازي الناتج عن عدم توافق التهوية/التروية.^{67,70}

(3) **فرط إفراز المخاط:** مما يؤدي إلى سعال منتج للقشع، وهو العرض الرئيسي لالتهاب القصبات المزمن، وليس من الضروري أن يترافق مع تحدد الجريان الهوائي، وبالمقابل ليس كل مرضى الـ COPD لديهم سعال مزمن منتج لقشع.

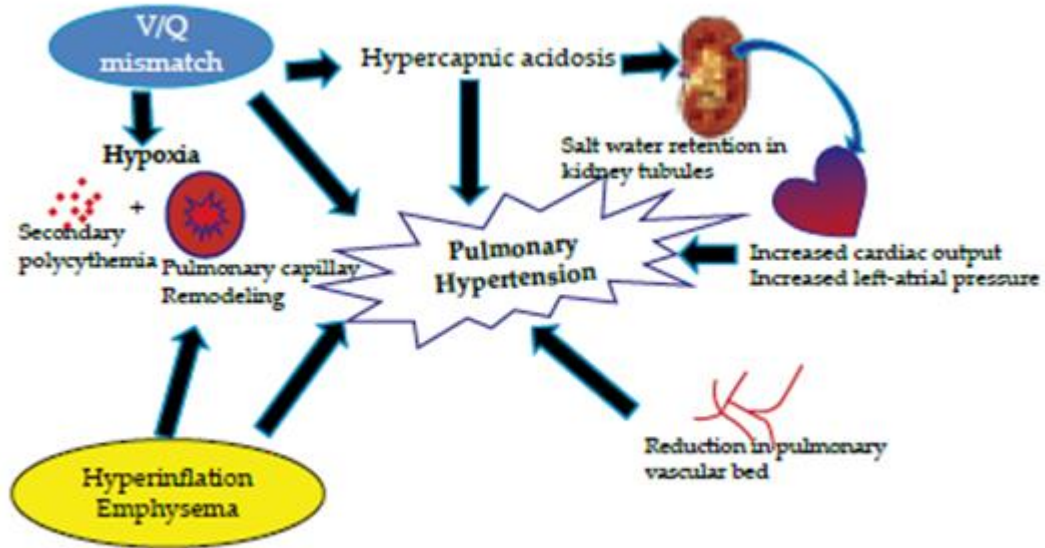
(4) **ارتفاع التوتر الرئوي:** إن التبدلات البنيوية في الـ COPD تؤدي إلى عدم استقرار هيموديناميكي في الدوران الرئوي. ومعظم مرضى الـ COPD متوسط الشدة إلى الشديد لديهم درجة من ارتفاع التوتر الرئوي الخفيف (25-35) ملمز ونادراً يكون شديداً (<45 ملمز)⁷⁹. لكنه في حالات نادرة قد يرافق بعض حالات الـ COPD الخفيفة الشدة إلى المتوسطة.

إن ارتفاع التوتر الرئوي معروف كعامل خطر إنذاري مستقل للـ COPD، إن التوتر الشرياني الرئوي هو محصلة جمع الضغط الشرياني الرئوي الإسفيني (PCWP) والذي يعادل ضغط الأذينة اليسرى، مع محصلة نتاج القلب والمقاومة الوعائية الرئوية، وفي الـ COPD يكون ارتفاع نتاج القلب غير ملحوظ، بينما لوحظ ارتفاع قيمة الضغط الإسفيني في شريحة واسعة من مرضى الـ COPD^{86,87}، قسم منهم كان لديهم قصور قلب أيسر، وعند البقية فسر بارتفاع الضغوط داخل الصدر عند مرضى النفاخ والذي لوحظ بشكل أساسي أثناء الجهد⁸⁸ وأرجع إلى فرط الانتفاخ الديناميكي،⁸⁹ (أثناء الراحة وخارج أوقات السورات الحادة فإن الـ PCWP غالباً يكون طبيعي في غياب قصور القلب الأيسر) وهكذا فإن ارتفاع التوتر الرئوي المرافق للـ COPD هو ناتج من ارتفاع المقاومة الوعائية في غالبية الحالات^(90,91)، إن العوامل المؤدية إلى زيادة المقاومة الوعائية عند مرضى الـ COPD متنوعة مثل نقص الأكسجة (وهو العامل الأساسي)⁹² الذي يؤدي إلى التقبض الوعائي وإلى تسمك وزيادة عدد الخلايا العضلية الملساء الوعائية (muscularization) والتي تسبب تغير في بنية الشعريات الرئوية (Pulmonary capillary Remodeling)⁷³ الذي يساهم فيه أيضاً التهاب الأوعية الرئوية⁹³

كما أن نقص السرير الوعائي الرئوي في النفاخ واحمرار الدم الثانوي تؤدي أيضاً إلى زيادة المقاومة الوعائية الرئوية⁷⁹ كما يبين الشكل (5)، ويؤدي الارتفاع المزمن الشديد

في الضغط الرئوي إلى زيادة الحمل البعدي على البطين الأيمن ولاحقاً إلى اللوحة السريرية المميزة لقصور القلب الأيمن .

الشكل (5) يبين الآليات المرضية لارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى copd



(5) الإصابة الجهازية: تتمثل بوجود اختلالات جهازية تؤثر على نوعية الحياة و البقاء⁷⁴,

تنشأ التأثيرات الجهازية عن الالتهاب المحدث في الرئة والذي تنتقل وسائطه عبر الدم محرضاً تأثيرات التهابية في أعضاء أخرى.

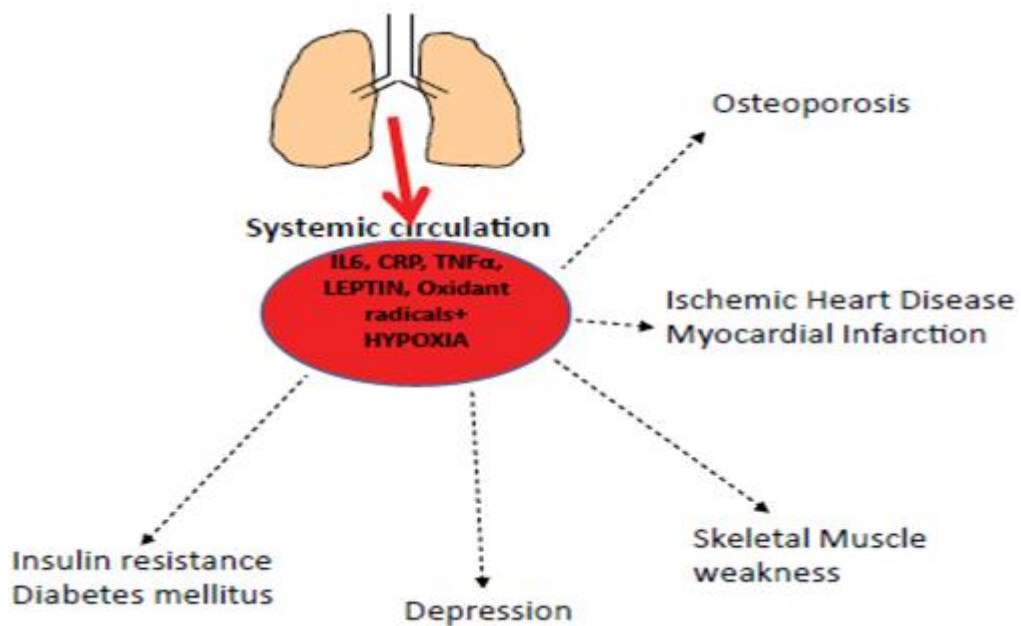
وقد أظهرت العديد من الدراسات ارتفاع مستويات بروتينات الطور الحاد مثل الـ CRP و الـ TNF- α والـ IL-6 عند العديد من مرضى الـ COPD⁸¹.

إن الإصابة الجهازية الأهم هي الإصابة القلبية الوعائية وهي سبب مهم للوفيات في حالات الـ COPD⁷⁵, وقد بينت الدراسات ارتفاع مستويات الأنزيمات القلبية مثل الـ NT pro BNP و الـ Troponin-T في مرضى الـ COPD خلال السورات الحادة حيث يكون الالتهاب في ذروته^(82,83,84), يضاف إلى ذلك أن تأثير احتباس الهواء على ضغط نهاية الانقباض يؤثر على القلوصية القلبية.

تليها من حيث الأهمية إصابة الجهاز الهيكلي، فبينما آليتها الأساسية غير محددة بشكل دقيق، يعتقد أنها ناتجة عن عدة عوامل أساسها هو الالتهاب المزمن الذي يؤدي بالنتيجة إلى تخرب سلاسل الميوزين الثقيلة وتفعيل حلقة الموت الخلوي في الخلايا العضلية الهيكلية، ما يؤدي إلى الضعف العضلي وضياع الكتلة العضلية خاصة عضلات الأطراف الدانية وهو أحد أسباب ترقى الزلة التنفسية عند مرضى الـ COPD ، وقد أظهرت الخزعات العضلية هذه التبدلات بشكل جيد.⁸⁵

كما أن هناك دلائل على تطور حالات مقاومة على الأنسولين عند مرضى الـ COPD، وقد تم تسجيل حالات ترافق للـ COPD مع الداء السكري والمتلازمة الاستقلابية أيضاً. ومن بين التأثيرات الجهازية الأخرى أظهرت الدراسات أن ما يقارب الـ 70% من مرضى الـ COPD لديهم ترقق عظمي والعديد منهم يعاني من الاكتئاب⁸⁵ .

الشكل(6)يبين التأثيرات الجهازية للـcopd



الأعراض السريرية: معظم المرضى يراجعون في مراحل متقدمة من سير المرض لأنهم غالباً يتجاهلون الأعراض بسبب بدئها التدريجي وترقيها المزمن على مدى سنوات، فيعدلون الجهد المبذول ونمط الحياة للتخفيف من الزلة التنفسية مع تجاهل السعال المنتج للقشع، لذلك يجب

وضع التشخيص في الاعتبار عند أي شخص عمره <35 سنة مدخن سابقاً أو حالياً⁹⁴, (حسب توصيات الجمعيات الأمريكية ATS/ACP/ACCP والجمعية الأوروبية لأمراض الصدر ERS لعام 2011 حول تشخيص وتدبير الـ COPD المستقر, فإن قصة تدخين أكثر من 40 باكييت /السنة هي أفضل مشعر فردي لوجود آفة قصبية سادة وتكون الفائدة التشخيصية أكبر بمشاركتها مع قصة وزيز شخصي أو مكتشف بالفحص السريري).⁹⁹ ويشكو من أي من الأعراض النموذجية مثل الزلة التنفسية المزمنة المتفرقة (والتي تكون جهدية في البداية) و السعال المزمن المنتج للقيح^{96,97} (ولكنه قد يكون غير منتج لأي قيح)⁹⁸ أو الوزيز وحس ضيق الصدر (Chest Tightness) غير النوعيان, ودائماً يجب الإنتباه لإمكانية وجود تشخيص بديل أو مرافق⁹⁴.

ولحساب مقدار السجائر المدخنة مقدرة بباكييت / السنة نضرب عدد السجائر المدخنة في اليوم الواحد بعدد سنوات التدخين وتقسم على 20, مثال ذلك: الشخص الذي يدخن 15 سيجارة باليوم طوال 40 سنة يكون لديه قصة تدخين $(15 \times 40) = 20 = 30$ باكييت السنة.⁹⁴

الفحص السريري:

قد يكون الفحص السريري طبيعياً تماماً في الحالات الخفيفة⁹⁴, ويمكن أن نشاهد طيف متعدد من الموجودات السريرية خاصة مع إزدياد شدة المرض (عادة لا تتوضح العلامات السريرية لتحدد الجريان حتى تتدنى وظائف الرئة بشكل ملحوظ)^(100,101) وهي تشمل زيادة عدد مرات التنفس واستخدام العضلات المساعدة والسحب الداخلي للمسافات الوريية بشكل عجائبي خلال الشهيق (علامة هوفر) وخفوت الأصوات التنفسية والزرقة وقد نجد فرط انتفاخ (الصدر البرميلي) ووزيز (خاصة أثناء الزفير) مع تطاول الزفير ونقص الأصوات التنفسية المعمم وفرط الوضاعة بالقرع ولكنها علامات منخفضة الحساسية والنوعية^{gold 2013} يمكن أن نجدها في أمراض رئوية مزمنة أخرى⁹⁴.

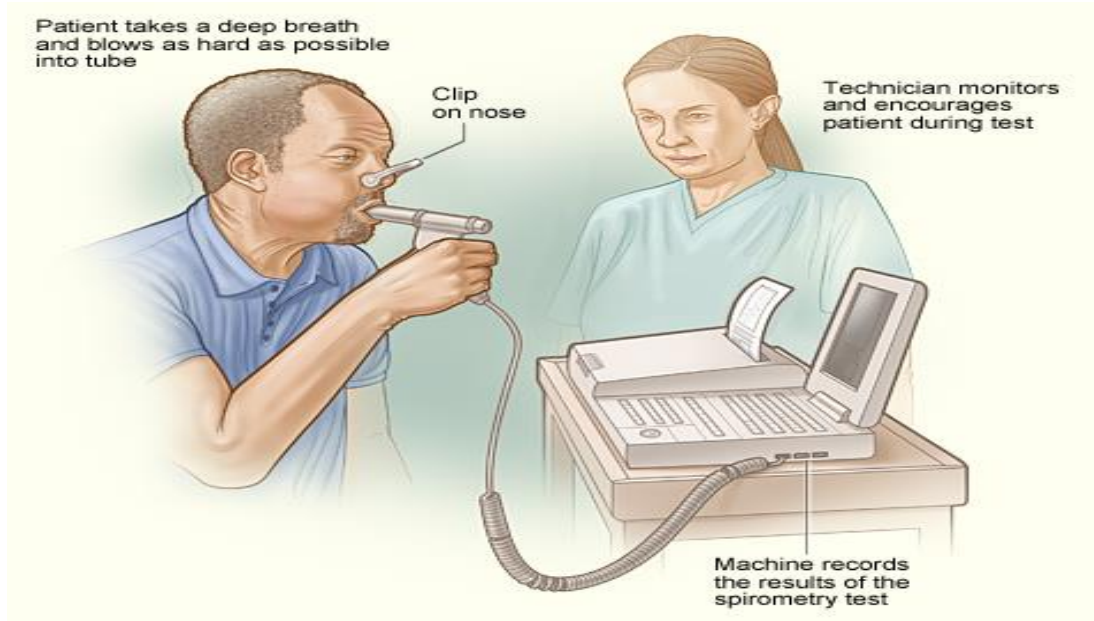
بعض المرضى في الحالات الشديدة من الـ COPD يبدون علامات تتوافق مع القلب الرئوي (وهو ضخامة البطين الأيمن بسبب مرض رئوي مزمن) مثل احتقان الوريد الوداجي واحتداد الصوت الثاني الرئوي بسبب ارتفاع التوتر الرئوي, قصور الصمام مثلث الشرف, الضخامة الكبدية المؤلمة والوذمة المحيطية⁹⁴.

من المهم إدراك أن تبقراط الأصابع غير شائع في الـ COPD لذلك عند وجوده يجب تحري أسباب أخرى مثل السرطان و التوسع القصي و التليف الرئوي.⁹⁴

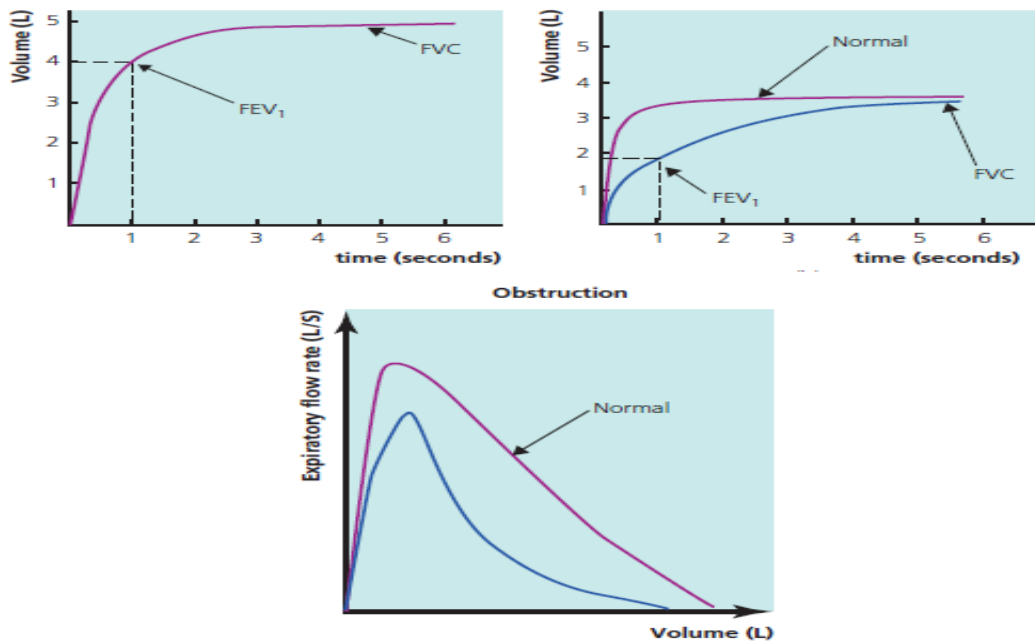
الاستقصاءات التشخيصية:

وظائف رئة (Spirometry): وهو أكثر وسيلة موضوعية متوفرة ومفيدة في تحري تحدد الجريان الهوائي, حيث أن مقياس الجريان الزفيري الأقصى ليس موثقاً كوسيلة وحيدة في التشخيص رغم حساسيته الجيدة, وذلك بسبب نوعيته المنخفضة¹⁰². عند التوجه السريري المتوافق مع التشخيص (أعراض زلة تنفسية وسعال مزمن وإنتاج مزمن للقيح بوجود قصة تعرض لعامل خطر معروف) يجب إجراء إختبار وظائف رئة (Spirometry) لتأكيد التشخيص⁹⁵ وذلك بعد نفي الأسباب الأخرى التي تدخل في التشخيص التفريقي مثل قصور القلب و التوسع القصي والتهاب القصبيات الساد والربو المتأخر الحدوث.

يقيس **spirometry** حجم الهواء المزفور بشكل قسري أعظمي بعد أخذ شهيق أعظمي ويدعى السعة الحيوية القسرية (FVC), وحجم الهواء المزفور في الثانية الأولى من هذه المناورة ويدعى حجم الزفير الأقصى المزفور في الثانية الأولى (Fev_1) ثم تقاس النسبة بينهما (Fev_1/Fvc) وتعادل القيمة الطبيعية أكثر من (70%), وتقارن القياسات المأخوذة بقيم مرجعية تعتمد على العمر والطول والجنس والعرق¹⁰³.



الشكل (7) يبين كيفية إجراء اختبار وظائف الرئة



الشكل (8) يبين صفات الآفة القصصية السادة حسب اختبار مقياس النفس

تقييم شدة الـ COPD: يهدف التقييم إلى تحديد العلاج الأنسب، وفي سبيل هذا يجب تقييم الأمور التالية بشكل إفرادي ومن ثم يتم جمعها في تقييم مشترك:

1. الدرجة الحالية للأعراض.
2. مقدار تدني قيم الـ Spirometry.

3. الخطر المستقبلي للسورات الحادة.

4. وجود الاختلاطات .

أولاً -تقييم الأعراض السريرية:

هناك العديد من الإستبيانات المستخدمة لتقييم الأعراض عند مرضى الـCOPD ,و أوصت الـGOLD(The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) باستخدام أحد الإستبيانات التالية(108,109,110,111) :

(1) استبيان المجلس الطبي البريطاني المعدل

الدرجة الأولى 0 Mmrc grade: الزلة التنفسية فقط على الجهد الشاق.

الدرجة الثانية 1 Mmrc grade: الزلة التنفسية عند الإسراع على سطح مستوي أو المشي على أرض مرتفعة قليلاً.

الدرجة الثالثة 2 Mmrc grade: عليّ التوقف للتنفس عند المشي بسرعتي الخاصة على سطح مستوي أو لا أستطيع مجازة أناس بعمرى عند المشي على سطح مستوي بسبب ضيق التنفس.

الدرجة الرابعة 3 Mmrc grade: أتوقف من ضيق النفس عند المشي لمسافة أكبر من 100متر أو بعد عدة دقائق.

الدرجة الخامسة 4 Mmrc grade: لا أستطيع مغادرة المنزل بسبب ضيق التنفس أو عند تبديل الملابس.

(2) اختبار تقييم الـCOPD(CAT):

COPD Assessment Test (CAT)

لا أكلح مطلقاً	0	1	2	3	4	5	أعاني من الكحة طوال الوقت
ليس عدي أي بلغم (مخاط) في صدري على الإطلاق	0	1	2	3	4	5	صدري ممتلئ عن آخره بالبلغم (المخاط)
لا أشعر بضيق في صدري على الإطلاق	0	1	2	3	4	5	أشعر بضيق شديد في صدري
لا تجدني أنهج عند أصعد قل أو عندما أصعد دور واحد من السلم	0	1	2	3	4	5	تجدني أنهج تماماً عند السير لأعلى التل أو عندما أصعد دور واحد من السلم
لا يقتصر عملي في المنزل على القيام بأي أنشطة	0	1	2	3	4	5	قدراتي محدودة كثيراً عند القيام بالأنشطة بالمنزل
أغادر منزلي في ثقة بالرغم من حالة رئتي	0	1	2	3	4	5	لا أشعر بالثقة مطلقاً في مغادرة منزلي بسبب حالة رئتي
أنام بعمق	0	1	2	3	4	5	لا أنام بعمق بسبب حالة رئتي
لدي الكثير من الطاقة	0	1	2	3	4	5	ليس لدي طاقة على الإطلاق

حيث نقاط الـ Mmrc التي تعادل نقطتين أو أكثر، وكذلك معدل النقاط وفق الـ CAT الذي يبلغ عشرة أو أكثر، يشير إلى أعراض شديدة، وبذلك إلى أعراض أقل شدة.

ثانياً تقييم وظائف الرئة:

يستخدم مقياس النفس (Spirometry) لتحديد درجة الشدة (STAGING) اعتماداً على قيم (80%, 50%, 30%) من القيم المتوقعة.

GOLD 1	الشدة الخفيفة	$FEV_1 \geq 80\%$ predicted
GOLD 2	الشدة المتوسطة	$FEV_1 \geq 50-79\%$ predicted
GOLD 3	الشدة الشديدة	$FEV_1 \geq 30-49\%$ predicted
GOLD 4	الشدة الشديدة جداً	$FEV_1 < 30\%$ predicted

الجدول (1) درجة شدة تحدد جريان الهواء (اعتماداً على القيم التي يتم الحصول عليها بعد إعطاء الموسعات القصية) عند المرضى الذين لديهم قيمة الـ $FVC \setminus FEV_1 > 70\%$

ثالثاً: تقييم الخطر المستقبلي للسورات الحادة:

تعرف السورة الحادة كحدث حاد يتميز بسوء الأعراض التنفسية التي تتجاوز الاختلافات اليومية في الأعراض. (104,105,106)

إن أهم مشعر لتكرر في السورات الحادة هو وجود نوبتين أو أكثر سنوياً¹⁰⁷ . بالإضافة إلى أن تحدد جريان الهواء الشديد يترافق مع إزدياد احتمال السورات الحادة وخطر الوفيات أيضاً (قيمة الـFev₁ أقل من 50% من المتوقع).

رابعاً تقييم الاختلاطات :

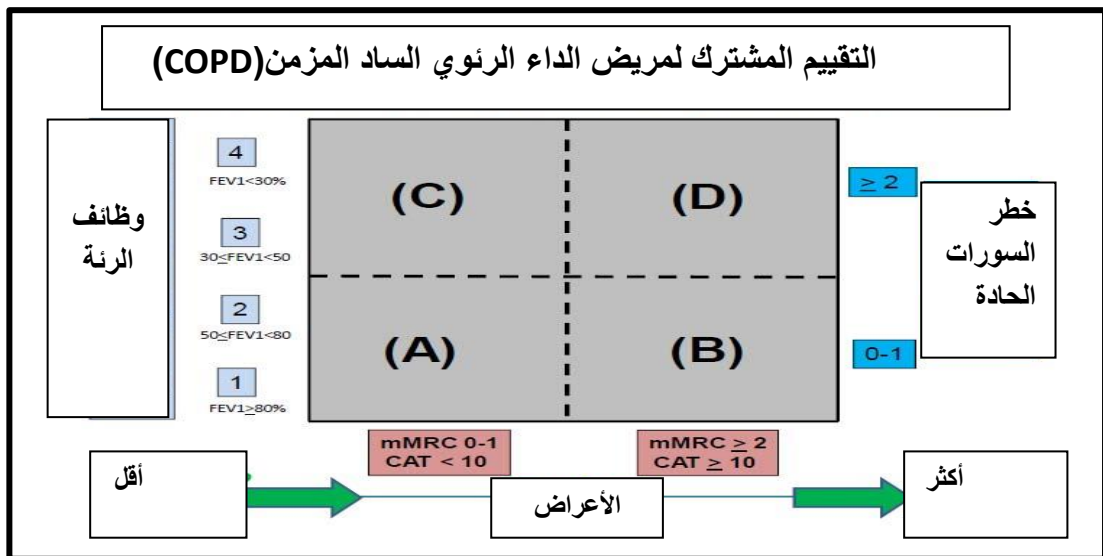
إن الـ COPD هو مرض الأعمار المتوسطة وعادة يحدث بعد التدخين لفترات طويلة نسبياً، لذا فمن الشائع وجود اختلاطات مرافقة نتيجة للتدخين أو للتقدم بالعمر¹¹² ، كما أن الـ COPD بعد ذاته هو مرض جهازى له تظاهرات خارج رئوية تشمل نقص الوزن وسوء وظيفة العضلات الهيكلية التي تتمثل بفقدان الخلايا العضلية واضطراب وظيفة الخلايا العضلية المتبقية¹¹³ وتنتج عن عوامل متعددة من قلة الحركة ونقص الأكسجة وسوء التغذية والالتهاب ، وتسهم في عدم قدرة المريض على تحمل الجهد¹¹⁴ و سوء حالته العامة .

وقد لوحظ أن الاختلاطات قد تحدث في الحالات الخفيفة أو المتوسطة أو الشديدة من تحدد الجريان على حد سواء¹¹⁵ ، وتؤثر على الوفيات وحالات الاستشفاء بشكل مستقل¹¹⁶ ، وتتطلب علاجات نوعية، لذلك يجب التحري عنها بشكل روتيني لتعالج بشكل مناسب.

التقييم المشترك للـCOPD:

يعتمد على جمع التقييم السابقة معاً لوضع مرحلة محددة للمرض تؤدي لاختيار العلاج الأمثل للمريض (دائماً نختار المرحلة التي تتوافق مع أعلى خطورة بين العوامل السابقة).

الشكل (9) يبين طريقة إجراء التقييم المشترك لمريض الـCOPD



ويمكن اختصار شرح المراحل التصنيفية بما يلي :

- 1) مرضى المجموعة (A) : الأعراض خفيفة (MMRC 0-1, أو CAT <10) وخطر السورة الحادة والاستشفاء والوفيات منخفض (عدد السورات بالسنة أقل من 2 و Fev_1 أكثر من أو يساوي 50% ولا توجد قصة استشفاء سابق بسبب السورة الحادة) وبالتالي تكون هذه مجموعة الخطر المنخفض والأعراض الأقل.
- 2) مرضى المجموعة (B): الأعراض شديدة (MMRC ≥ 2, أو CAT ≥ 10) وخطر السورة الحادة والاستشفاء والوفيات منخفض (عدد السورات بالسنة أقل من 2 و Fev_1 أكثر من أو يساوي 50% ولا توجد قصة استشفاء سابق بسبب السورة الحادة) وبالتالي تكون هذه مجموعة الخطر المنخفض والأعراض الأكثر.
- 3) مرضى المجموعة (C): الأعراض خفيفة (MMRC < 2, أو CAT < 10) وخطر السورة الحادة والاستشفاء والوفيات مرتفع (عدد السورات بالسنة أكثر أو يساوي 2 أو/و Fev_1 أقل من 50% أو توجد قصة استشفاء سابق على الأقل بسبب السورة الحادة) وبالتالي تكون هذه مجموعة الخطر المرتفع والأعراض الأقل.
- 4) مرضى المجموعة (D): الأعراض شديدة (MMRC ≥ 2, أو CAT ≥ 10) وخطر السورة الحادة والاستشفاء والوفيات مرتفع (عدد السورات بالسنة أكثر أو يساوي 2 أو/و Fev_1 أقل من 50% أو توجد قصة استشفاء سابق على الأقل بسبب السورة الحادة) وبالتالي تكون هذه مجموعة الخطر المرتفع والأعراض الأشد.

العوامل الإنذارية :

يشكل الـ COPD أحد أسباب المراضة والوفيات المنتشرة حول العالم, حيث أن العديد من العوامل تتداخل في السير المتوقع للمرض وتحدد إنذاره, لذلك فإن إستخدام عوامل إنذارية موثوقة يشكل أداة مفيدة لكل من المريض والطبيب, (117,118) وفي سبيل ذلك تم تحديد عدد من المشعرات الإنذارية التي لها دور في تسريع تدني وظائف الرئة وتراجع الفعالية الفيزيائية أو تزيد نسبة الوفيات مثل :

1. حجم الهواء الأقصى المزفور في الثانية الأولى (Fev_1): وهو مقياس شائع الاستخدام

لتقييم سير المرض ومحاولة توقع التطور المستقبلي والبقيا,¹¹⁹ وحسب دراسات عديدة

منها أجريت لتحديد القيمة الحدية التي تزيد عندها نسبة الوفيات فقد اتفق على أن تكون (30% أو أقل) بعد إعطاء الموسعات القصبية, وكذلك فإن شدة تدني قيمة FeV_1 السنوية بالمتابعة هو مؤشر لخطورة نقص البقاء^{138,137}.

2. نقص القدرة على احتمال الجهد: يمكن تقييمها باستخدام اختبار المشي لمدة 6 دقائق.
3. شدة الزلة التنفسية: يمكن تقديرها باستخدام إستبيان المجلس الطبي البريطاني المعدل (Medical Research Council dyspnea score).

4. نقص الـ BMI (أقل أو يساوي 21): من الملاحظ أن نقص كتلة الجسم يترافق مع زيادة نسبة الوفيات^(120,121,122) بينما زيادة الوزن تترافق مع إنذار أفضل.^(123,124)

تم جمع المعايير الأربعة السابقة في مشعر واحد هو BODE index (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity), والذي تم تطويره لتقييم الخطر الفردي للوفيات عند مرضى الـ COPD, وهو مفضل على التقييم المفرد باستخدام FeV_1 لوحده⁽¹²⁵⁻¹³³⁾, ويمكن استخدامه أيضاً في توقع حالات الاستشفاء عند هؤلاء المرضى¹³⁴.

الجدول (2) يبين مشعر BODE

The BODE Index

Variable	Points on BODE Index			
	0	1	2	3
FEV1 (% predicted)	≥65	50-64	36-49	≤35
6-Minute Walk Test (meters)	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC Dyspnea Scale	0-1	2	3	4
Body Mass Index	>21	≤21		

معدل البقاء المتوقع لمدة أربع سنوات :

80%	نقاط 0-2
67%	نقاط 3-4
57%	نقاط 5-6

5. فرط الاستجابة القصيبية¹³⁵
 6. الجنس (الذكور)¹⁴²
 7. النفخ¹³⁶
 8. ارتفاع المستوى المصلي للـ CRP (أكثر من 3 ملغ/ليتر)
 9. الانتان بالـ HIV.
 10. فرط الكربون في الدم: إن ارتفاعه الحاد خلال السورات الحادة ليس معياراً لزيادة نسبة الوفيات¹³⁶, بعكس ارتفاعه المزمن الذي يترافق مع نقص البقيا المتوقعة لخمس سنوات.
 11. بالنسبة لأوكسجين الدم فإن العديد من الباحثين ربطوا زيادة نسبة الوفيات بنقصه^{139,140}, لكن هذا الأثر تراجع عند شريحة واسعة من المرضى -حسب دراسات أخرى - باستخدام العلاج بالأوكسجين.¹⁴¹
 12. الأمراض المرافقة: سواء القلبية الوعائية أو الداء السكري أو الحوادث الوعائية الدماغية أو غيرها .
 13. ارتفاع التوتر الرئوي: تشارك الجملة الوعائية الرئوية في إمراضية الـ COPD كمكونة ثالثة تضاف إلى المكونة القصيبية و البرانشيمية، وتلعب دوراً مساهماً في الإمراضيات¹⁴⁵ والوفيات¹⁴⁶ .
- وتتجلى هذه الإصابة في المراحل الباكرة بالتقبض الوعائي المحرض بنقص الأكسجة الدموية المزمنة مع تحرر الوسائط الالتهابية، وتنتهي الإصابة بحدوث تبدل بنيوي في الأوعية الدموية الوعائية تؤدي إلى تضيق اللعة الوعائية، وبالتالي زيادة المقاومة الوعائية الرئوية ما يؤدي إلى ارتفاع قيمة التوتر الرئوي.
- في معظم الحالات يكون الارتفاع في قيمة التوتر الرئوي خفيف إلى متوسط الشدة^(147,148,149), ومن غير الشائع أن يرتفع التوتر الرئوي أكثر من 40 ملمز عند مرضى الـ COPD في حال عدم ترافقه مع إصابة قلبية²⁰⁹ أو خلال السورات الحادة²¹⁰, ولكن هناك حالات قليلة يكون فيها شديداً وقد لا يترافق مع تدني كبير في وظائف الرئة، وهذه الحالة تدعى ارتفاع التوتر غير المتناسب (Out-Of-Proportion) والتي تترافق عكس الحالات المعتادة مع تطور سريع

لقصور القلب الأيمن والوفيات¹⁴⁹، والآليات المساهمة فيه هي (زيادة الحساسية الوعائية لنقص الأكسجة السنخية أو/و التدخين^{156,157}، تخرب السرير الوعائي الرئوي¹⁵⁸، الوسائط الالتهابية التي تطلق عملية تغيير بنية الأوعية الدموية⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾، أو وجود ارتفاع التوتر الرئوي بدئي مرافق).

فما هو ارتفاع التوتر الرئوي وما آلياته المرضية و ما تصنيفه ووبائياته ؟

تعريف ارتفاع التوتر الرئوي:

هو زيادة قيمة التوترالرئوي الوسطي أكثر من 20 ملمز (وفي بعض الدراسات الحديثة تعتبر القيمة الحدية هي 25 ملمز^(150,151) على الراحة المقاس باستخدام القنطرة القلبية اليمنى^{211,212}، وقد تم اعتماد هذه القيمة في معظم الدراسات^{213,214,215} ومن المعلوم أن القيم الطبيعية للتوتر الرئوي الوسطي خلال الراحة تساوي 3 ± 14 ملمز مع اعتبار أن الحد الأعلى الطبيعي يساوي 20 ملمز^{216,217}،

التصنيف الهيموديناميكي:

- ارتفاع التوتر الرئوي ما قبل الشعري:

يكون فيه ارتفاع التوتر الرئوي الوسطي ≤ 25 ملمز مع ضغط شرياني رئوي إسفيني ≥ 15 ملمز ونتاج قلبي طبيعي أو منخفض، ويشمل هذا التعريف كل أسباب ارتفاع التوتر الرئوي ماعدا السبب القلبي الأيسر²¹⁸.

- ارتفاع التوتر الرئوي ما بعد الشعري:

يكون فيه ارتفاع التوتر الرئوي الوسطي ≤ 25 ملمز مع ضغط شرياني رئوي إسفيني < 15 ملمز ونتاج قلبي طبيعي أو منخفض. وهو يشمل السبب القلبي الأيسر²¹⁸.

التصنيف السببي:

يصنف ارتفاع التوتر الرئوي إلى خمس مجموعات مختلفة^{153,152} بناءً على المسبب، حيث يصنف ارتفاع التوتر الرئوي المرافق لل COPD كارتفاع ثانوي (المجموعة الثالثة وهي مجموعة ارتفاع التوتر الرئوي الذي يترافق مع الأمراض التنفسية وأو نقص الأكسجة والتي تشمل إضافة إلى ال COPD كلاً من الأمراض الرئوية الخلالية وانقطاع التنفس أثناء النوم ومتلازمات نقص التهوية الرئوية والسكن في المرتفعات) وذلك حسب التصنيف المعتمد في

الندوة العالمية حول ارتفاع التوتر الرئوي المنعقدة في إيطاليا لعام 2003 وكذلك في المؤتمر الأخير المنعقد في كاليفورنيا عام 2008، كما أنه يمثل أحد أشيع الأسباب في هذه المجموعة.

الوبائيات:

من الصعب تحديد نسبة انتشار ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـ COPD لأسباب متعددة أهمها صعوبة جمع عينة كافية من المجتمع حيث أن كل الدراسات تقريباً أجريت على مرضى المشافي مع عدم إمكانية إجراء قنطرة أجواف قلبية اليمنى على مجال واسع كما أنه من المعلوم أنه قد يوجد بعض الأخطاء عند استخدام إيكو القلب لوحده في التقييم¹⁵⁴. تقدر نسبة إنتشار ارتفاع التوتر الرئوي (حسب التعريف <20 ملمز) بين 35 % الى 90%(162-166). وحسب الدراسات المنشورة فإن نسبة حدوث ارتفاع توتر رئوي مهم عند مرضى الـ COPD الذين تطور لديهم سورة حادة واحدة على الأقل بالماضي و أدت لدخول المشفى بسبب القصور التنفسي الحاد تساوي 20%، وفي حالات الـ COPD المتقدمة تقدر نسبة الإنتشار حسب بعض الدراسات بأكثر من 50%(220,221).

القيمة الإنذارية لارتفاع التوتر الرئوي على مرضى الـ COPD:

يشكل ارتفاع التوتر الرئوي عاملاً انذارياً مستقلاً ، فعند المرضى المتساويين بشدة تحدد جريان الهواء، تنقص البقيا المتوقعة عند وجود ارتفاع في قيمة التوتر الرئوي. (164-171) كما يزداد خطر السورات الحادة، كما أن ارتفاع التوتر الرئوي الشديد يترافق مع إنذار أسوأ ونسبة بقيا أقل مقارنة مع ارتفاع التوتر الأقل شدة (حيث أن البقيا المتوقعة لمدة خمس سنوات تعادل 15% مقارنة مع 55% للحالات الأخف)¹⁷².

الآلية الإمرضية :

يعتمد الأساس البنيوي لتطور ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـ COPD على ثلاث عوامل محتملة هي:¹⁷³

- تغير بنية الشريينات الرئوية (Remodelling)
- النقص في العدد الكلي للأوعية الدموية الرئوية.
- الخثار.

تم توثيق ودراسة التبدلات البنيوية للجملة الوعائية في العينات المأخوذة من جثث المرضى المصابين بالـ COPD الشديد^{174,175}، حيث أظهرت هذه البحوث وجود حوؤل

عضلي (Muscularisation) في الشريانات الرئوية، وهي الجزء من السرير الوعائي قبل الشعري الذي يقيس أقل من 80 ميكرومتر والذي لا يحوي بنية عضلية في الأشخاص الأصحاء ، وهو يمتد إلى الأوعية الأكثر محيطية من الجملة الوعائية قبل الشعرية والتي تقيس حتى 20 ميكرومتر، والسبب في هذه الظاهرة هو تضخم وتكاثر وتحول نمط من الخلايا القابلة للتقلص تدعى الخلايا الحوطية (Pericytes) وهي في الحقيقة طلائع الخلايا العضلية الملساء. وفي الأوعية الشريانية الرئوية الأكبر (80-1000) ميكرومتر يحدث تسمك في الطبقة المتوسطة¹⁷⁴. مع العلم أن هذه التبدلات تحدث أيضاً للأوعية الرئوية بعد الشعرية¹⁷⁶. ومن التبدلات الهامة أيضاً، ما يصيب بطانة الجملة الوعائية الشريانية الرئوية، والتي لوحظت عند مرضى الـ COPD الشديد والخفيف على حد سواء، وهي تتمثل بحدوث التسمك^(174,175,177).

كما لوحظ أن التبدلات الوعائية لا تقتصر على مرضى الـ COPD الشديد بل تلاحظ في الحالات الخفيفة وكذلك عند المدخنين مع وظائف رئة طبيعية^(174,178,179,180) مما يشير إلى وجود آليات أخرى غير نقص الأكسجة أو التخرب البرانشيemi تساهم في ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـ COPD قد يكون سوء وظيفة البطانة الوعائية المحرض بالتدخين ونواتج الالتهاب ، والذي يشمل سوء وظيفة أكسيد النيتريك والبروستاسيكلين (وكلاهما له دور موسع وعائي وتأثير مضاد للحؤول في الحالات الطبيعية) والإندوتيلين-1 ذو الخواص المقبضة الوعائية.

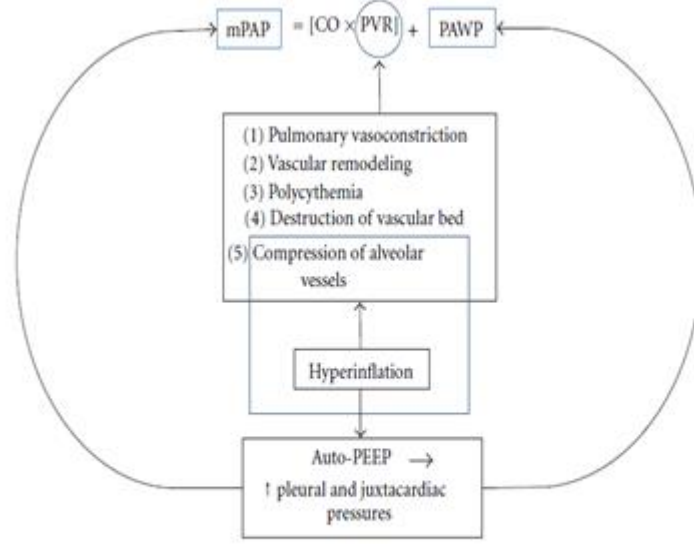
الفيزيولوجيا المرضية :

إن التوتر الرئوي هو محصلة جمع الضغط الشرياني الرئوي الإسفيني والذي يعادل الضغط في الأذينة اليسرى مع الضغط المطبق على الدوران الرئوي (والذي بدوره ينتج عن محصلة المقاومة الوعائية الرئوية في نتاج القلب)، ويمكن رسم العلاقة السابقة بالمعادلة التالية :

$$P_{pa} = P_{pwz} + (CO * PVR)$$

وبالتالي فإن هناك ثلاث متغيرات قد تؤدي إلى ارتفاع قيمة التوتر الرئوي . إن زيادة نتاج القلب عند مرضى الـ COPD يكون ضئيلاً وغير ملحوظ. بالمقابل، فقد لوحظ ارتفاع الضغط الإسفيني عند نسبة كبيرة من مرضى الـ COPD في بعض الدراسات^{181,182}، ولكن العديد من المشمولين بهذه الدراسات لديهم إصابة قلب أيسر مرافقة^{181,182}، والباقي فسر الأمر لديهم بارتفاع الضغوط داخل الصدر عند مرضى النفاخ الرئوي¹⁹⁷ وكذلك يسهم فرط الانتفاخ الديناميكي فيه¹⁸³ (حيث لوحظ ارتفاعه بشكل متكرر خاصة أثناء الجهد¹⁸⁴)، إلا أنه

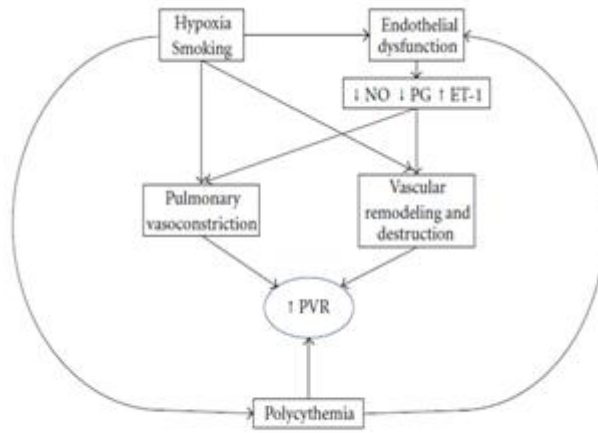
خلال الراحة وفي المرحلة المستقرة من سير المرض لم يلاحظ وجود هذا الارتفاع حيث كانت قيم الضغط الرئوي الأسفيني طبيعية في غالبية تلك الحالات عند غياب إصابة القلب الأيسر المهمة بالتالي فإن ارتفاع التوتر الرئوي هو من النمط قبل الشعري و العائد إلى زيادة المقاومة الوعائية الرئوية^{185,186}.



الشكل (10) الآلية المرضية لارتفاع التوتر الرئوي عند مريض الـ copd

يعود ارتفاع المقاومة الوعائية الرئوية إلى عدة أسباب أبرزها نقص الأكسجة السنخية¹⁸⁷، وهنا يجب التمييز بين شكلين لنقص الأكسجة السنخية (الحاد والمزمن)، فالحاد الذي يشاهد في سياق السورات الحادة¹⁸⁸ وكذلك في سياق نوب اضطرابات النوم المرافقة للـ COPD¹⁸⁹ وخلال الجهد²⁰² يؤدي إلى التشنج الوعائي الرئوي المزمن مع مرور الزمن وإلى تغيرات بنيوية في السرير الوعائي الرئوي يتمثل بالـ (Remodelling) ونفس هذه التبدلات لوحظت عند الأفراد الأصحاء الذين يسكنون المرتفعات الأعلى من 3500 متر وتؤدي إلى ارتفاع توتر رئوي قبل شعري لديهم مشابه لمرضى الـ COPD¹⁹⁰، كما أن هناك أسباب أخرى تساهم في زيادة المقاومة الوعائية الرئوية بالإضافة إلى نقص الأكسجة وتشمل: فقدان السرير الوعائي الرئوي في حالات الـ COPD المتقدمة والنفخ الشديد¹⁹⁷ وفرط الانتفاخ واحمرار الدم الثانوي، وقد يكون هناك دور للالتهاب، سواءً الرئوي (عبر ارتشاح الجدار الوعائي بالخلايا الالتهابية في حال تطور

Remodeling باتجاه داخل اللمعة الوعائية¹⁹⁸) أو الجهازي^{194,191,192,193,199} ، وكذلك للوراثة^{196,195}.



الشكل (11) الآلية المرضية لزيادة المقاومة الوعائية الرئوية عند مريض الـ copd من المهم أن نذكر أن الاستجابة لنقص الأكسجة السخية الحاد تختلف من شخص لآخر، حيث يحدث عند بعضهم تقبض وعائي وزيادة بالمقاومة الوعائية بينما آخرون لا يبدون هذا الأثر.^{200,201}

الاستراتيجيات التشخيصية:

1-الأعراض السريرية و الفحص السريري: لهما فائدة قليلة في تشخيص ارتفاع التوتر الرئوي في هذا السياق، حيث أن الزلة التنفسية الجهدية والتعب العام يشاهدان في حالات الـ COPD مع أو بدون ارتفاع توتر رئوي، فهما ينتجان عن تحدد الجريان وفرط الانتفاخ بشكل أساسي أكثر من ارتفاع التوتر الرئوي (لكن عند وجود ترقى في الزلة التنفسية رغم استقرار التضيق القصبي ، وعند وجود آفة قصبية سادة خفيفة إلى متوسطة الشدة مترافقة مع تدني شديد في سعة الانتشار أو نقص شديد في الأكسجة الدموية أو فرط كربون الدم يجب الشك بوجود ارتفاع توتر رئوي) ، أما بالنسبة للموجودات الفيزيائية التي يمكن أن تشاهد في حالات ارتفاع التوتر الرئوي الشديد من إحتداد المكونة الرئوية للصوت الثاني والنفخة الانقباضية الشاملة الناتجة عن قصور الصمام مثلث الشرف فنادرًا ما تشاهد عند مريض الـ COPD مع ارتفاع التوتر الرئوي باستثناء بعض الحالات من السورات الحادة الشديدة وارتفاع التوتر الشديد غير المتناسب.

2- تخطيط القلب الكهربائي (ECG) : توجه موجوداته للتشخيص، فقد يظهر علامات ضخامة البطين الأيمن وهي علامة نوعية (>85%) ولكنها منخفضة الحساسية (بين 25% و 40%)

²⁰³ وهي انحراف محور القلب نحو الأيمن و موجة R مسيطرة في V1 و موجة S مسيطرة في V6 و حصار غصن أيمن، وكذلك توسع الأذينة اليمنى. مع العلم أن التخطيط الطبيعي لا ينفى وجود ارتفاع التوتر الرئوي وقد يظهر علامات أخرى قد توجه لتشخيص آخر مثل ضخامة بطين أيمن أو علامات احتشاء عضلة قلبية مثلاً.

3-صورة الصدر الشعاعية: قليلة الحساسية والنوعية²⁰⁶, لكن قد نجد علامات توجه إلى

احتمالية التشخيص مثل زيادة عرض الشريان الرئوي الأيمن النازل أكثر من 16 ملم على صورة خلفية أمامية جيدة تقنياً مع التأكيد أن غيابها لا يستبعد التشخيص.

4-وظائف الرئة فلا دور له في تشخيص ارتفاع التوتر الرئوي .

5-إيكو القلب:

يعتبر إلى حد بعيد أفضل وسيلة تشخيصية غير غازية لارتفاع التوتر الرئوي^{204,205}, ويعتمد في ذلك على تقدير قيمة التوتر الرئوي الانقباضي عبر قياس سرعة الجريان العظمى لقصور الصمام مثلث الشرف (يقاس المدرج بين الضغط الانقباضي للبطين الأيمن وضغط الأذينة اليمنى باستخدام الإيكو دوبلر على الراحة في حالات وجود قصور دسام مثلث الشرف، ويتم حساب الضغط الشرياني الرئوي الانقباضي بالإعتماد على معادلة بيرنولي

(4* مربع سرعة القصور عبر الصمام مثلث الشرف) مقدرة بال م/ثا ثم إضافة ضغط الأذينة

اليمنى الوسطي الذي يقدر حسب قطر الوريد الإجوف السفلي وفق مايلي:

❖ يساوي تقريبا 5 ملمز إذا كان القطر أقل من 1.7سم مع انخماص بحدود 50% في الشهيق.

❖ يساوي 10 ملمز عندما يكون القطر أكثر من 1.7سم مع انخماص أثناء الشهيق أكثر من 50%.

❖ يساوي 15 ملمز في حال كان القطر أكثر من 1.7 سم و الانخماص أثناء الشهيق أقل من 50%.

وبما أن قيمة الضغط الانقباضي للبطين الأيمن يساوي الضغط الرئوي الانقباضي , تكون معادلة حساب الضغط الرئوي الانقباضي كالتالي :

الضغط الرئوي الانقباضي يساوي (4×مربع سرعة جريان قصور مثلث الشرف + الضغط الوسطي داخل الأذينة اليمنى).

6-قثطرة القلب الأيمن:

تبقى هذه الوسيلة هي المعيار الذهبي لتشخيص ارتفاع التوتر الرئوي،^{207,208} وبالقياس المباشر للضغط في الأذينة اليمنى والبطين الأيمن والشريان الرئوي والضغط الأسفيني الشرياني الرئوي وذلك في سبيل تأكيد القياس غير المباشر للضغط الرئوي واستبعاد الأسباب الأخرى مثل أمراض القلب الأيسر كسوء الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر، كما تفيد في تقدير شدة ارتفاع التوتر الرئوي وتسمح بإجراء اختبار الاستجابة الوعائية للرئوية للتوسيع عند إعطاء أدوية معينة بالوريد مثل (epoprostenol, NO, adenosine) لتحديد المرضى القابلين للاستفادة من العلاج طويل الأمد بحاصرات الكلس (في حال شخص ارتفاع توتر بدئي). لكن مساوئه تكمن في أنه إجراء غازي له مخاطر معينة ويتطلب الاستشفاء، لذلك لا يمكن إجراؤه على مجال واسع بشكل روتيني.

علاج الـCOPD:

من بين كل العلاجات التي ستذكر لاحقاً، فقط إيقاف التدخين والعلاج بالأوكسجين هما من أظهرتا فائدتهما في تحسين البقاء.

الإقلاع عن التدخين:

يمثل أهم المكونات العلاجية الفعالة في التأثير في سير المرض، ومن العلاجات المساعدة في الإقلاع عنه المنتجات البديلة للنكوتين بأي شكل (علكة، إنشاقية، بخاخ أنفي، لصاقات جلدية، حبوب تحت اللسان) والتي تساهم بشكل ملحوظ وموثوق في الإقلاع عن التدخين على المدى الطويل بالمقارنة مع الدواء الغفل^(222,223,224)، إلا أنها لا تعطى عند مرضى نقص التروية القلبية والداء القرحي المعدي غير المعالج والحادث الوعائي الدماغي²²⁵ ومن أمثلتها (Varenicline^{226,227})، ويجب دائماً استخدام هذه الأدوية كجزء من برنامج تنقيفي متكامل وليس كعلاج مفرد بحد ذاته.

العلاج الدوائي للداء الرئوي الساد المزمن المستقر:

إن علاج الـCOPD يهدف لتحسين نوعية الحياة و الفعالية الوظيفية للمريض والقدرة على تحمل الجهد عبر تحسين الأعراض و تقليل شدة وعدد السورات الحادة ولكن حتى الآن لا يوجد ما يعدل بشكل نوعي تدني وظائف الرئة على المدى الطويل باستثناء زرع الرئة^{228,229}. وهكذا فحالما يتم تشخيص الـCOPD يجب وضع خطة علاجية تهدف إلى تحسين الأعراض وتقليل الخطر المستقبلي لحدوث السورات الحادة ومعدل الاستشفاء، وهذه الأهداف يجب السعي إلى تحقيقها بالحد الأدنى من الآثار

الجانبية من الأدوية المستخدمة وهو ما قد يكون من الصعب بلوغه دائماً وخاصة لإمكانية وجود أمراض أخرى مرافقة تحتاج إلى تشخيص وعلاج أيضاً، وأول خطوة في العلاج هي تثقيف المريض حول المرض وطبيعته المزمنة المتروية وكذلك تحديد عوامل الخطر المتهمة (التدخين والتعرض المهني والملوثات البيئية) ومحاولة تحييدها .

سابقاً كان يعتمد في تحديد العلاج المناسب على درجة تدني وظائف الرئة (FeV_1) فقط، ولكن تبين لاحقاً أنه غير كافٍ، وأضيف إلى التقييم أعراض المريض وخطر حدوث السورات الحادة المستقبلية كما في التصنيف السابق وتم وضع توصيات علاجية لكل مرحلة كما يلي :

الشكل (12) توصيات علاج مريض الـ copd

التدبير العلاجي، المقترح لكل مرحلة من مراحل الشدة				
	Group A: low risk, fewer symptoms	Group B: low risk, more symptoms	Group C: high risk, fewer symptoms	Group D: high risk, more symptoms
First-choice treatment	SABA <i>p.r.n.</i> or SAMA <i>p.r.n.</i>	LABA or LAMA	ICS+LABA or LAMA	ICS+LABA and/or LAMA
Second-choice treatment	LABA or LAMA or SABA and SAMA	LABA and LAMA	LABA and LAMA LAMA and PDE4i or LABA and PDE4i	ICS+LABA and LAMA or ICS+LABA and PDE4i or LAMA and LABA or LAMA and PDE4i
Alternative choice	Theophylline	SABA and/or SAMA Theophylline	SABA and/or SAMA Theophylline	Carbocisteine SABA and/or SAMA Theophylline
Treatments are presented in alphabetical order not in order of preference. SABA: short-acting β_2 -agonist; SAMA: short-acting muscarinic antagonist; LABA: long-acting β_2 -agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; ICS: inhaled corticosteroid; PDE4i: phosphodiesterase-4 inhibitor. Reproduced and modified from GOLD (2013) with permission from the publisher.				

(1) المجموعة A (المرضى خفيفي الأعراض ومنخفضي الخطر للسورات الحادة): يوصى

باستخدام الموسعات القصبية قصيرة مدة التأثير كخط علاجي أول ²³⁰، والخط البديل هو مشاركة موسعات قصية مدة التأثير أو استخدام موسعات مديدة التأثير.

(2) المجموعة B (المرضى شديدي الأعراض مع خطر منخفض للسورات الحادة): يوصى

باستخدام الموسعات القصبية المديدة (عند الحاجة وبشكل يومي) ^{231,232}، والبديل هو استخدام مشاركة من الموسعات القصبية المديدة ^{233,234} أو يمكن استخدام الموسعات القصيرة الأمد مع التيوفيلين .

(3) المجموعة C (المرضى خفيفي الأعراض ولكن بخطر مرتفع للسورات الحادة): يوصى

بمشاركة الستيروئيدات الانشاقية والموسعات القصبية المديدة التأثير (الأدوية) أو الكولينرجية ⁽²⁴¹⁻²³⁵⁾، والبديل هو مشاركة الموسعات القصبية المديدة، أو استخدام

مثبطات الفوسفوفو دي إستيراز-4 مع أحد الموسعات القصبية المديدة في حال وجود التهاب قصبات مزمن.^{242,243}

(4) المجموعة D (المرضى شديدي الأعراض و مرتفعي الخطر للسورة الحادة): الخط العلاجي الأول عند هؤلاء المرضى هو المشاركة الدوائية بين الستيروئيدات الإنشاقية وأحد الموسعات القصبية المديدة^(244,245,246), والبديل هو المشاركة الثلاثية للستيروئيدات الإنشاقية وكلا الصنفين من الموسعات القصبية المديدة²⁴⁷, كما يمكن إضافة مثبط الفوسفوفو دي إستيراز-4 عند وجود التهاب قصبات مزمن²⁴⁸, وعند عدم توفر الموسع القصبي المديد التأثير يمكن استخدام الموسع قصير الأمد والتيوفيللين أو الكاربوسيستئين²⁴⁹.

نلاحظ أن الركن الأساسي في العلاج هو الموسعات القصبية التي تحسن إفراغ الرئة وبالتالي تخفف من فرط الانتفاخ السكوني والديناميكي وبالتالي تحسن الأداء الوظيفي والفعالية الحركية, تحسن وظائف الرئة وتقلل من معدل السورات الحادة, والركن الآخر للعلاج هو الستيروئيدات الإنشاقية (التي تقلل من معدل تدني الـ Fev_1 عند الإستخدام المنتظم حسب أحد الدراسات الحديثة), كما أنها تقلل من معدل السورات الحادة وتحسن الحالة العامة للمريض.

ولا ينصح بالإستخدام الطويل الأمد للستيروئيدات الجهازية بسبب آثارها الجانبية مثل الإعتلال العضلي الذي يزيد من اختلاطات الـ COPD العضلية وبالتالي نقص الفعالية الوظيفية للمريض.

العلاج غير الدوائي للـ COPD:

1_ الإقلاع عن التدخين: وهو أمر مهم بغض النظر عن مرحلة المرض, التمارين الرياضية والتأهيل الصدري الذي يساعد في تخفيف الزلة التنفسية ويحسن تحمل الجهد.^{250,260,261}

2- اللقاحات: وتشمل لقاح الإنفلونزا والذي يقلل من نسبة الإنتانات التنفسية السفلية التي تحتاج إلى دخول المشفى وكذلك يقلل نسبة الوفيات عند مرضى الـ COPD^{254,253,252,251}, وهو يعطى مرة سنوياً²⁵⁵.

ولقاح المكورات الرئوية الذي يوصى به لمرضى الـ COPD فوق الـ 65 سنة وعند الأقل عمراً بوجود اختلاطات مهمة مثل الأمراض القلبية^(256,257,258), وهو يقلل من حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمجتمع عند مرضى الـ COPD الأقل عمراً من 65 سنة بوجود $Fev_1 > 40\%$ ²⁵⁹.

والبعض ينصح بإعطائها لجميع المرضى حيث أنها تقلل الاختلاطات الخطيرة والوفيات الناتجة عنها بنسبة تقارب الـ 50%، إلا أن أخذها يتوقف على التوفر والإمكانية المادية والقوانين المحلية.

3- إعادة التأهيل التنفسي: يهدف إلى تحسين الأعراض والقدرة على تحمل الجهد وبالتالي تحسين نوعية الحياة، ويستفيد منه المرضى في مختلف مراحل شدة المرض، وهو يشمل برامج تدريبية وتغذوية وتنقيفية.

4- العلاج المديد: (<15 ساعة باليوم) بالأوكسجين المنزلي عند مرضى القصور التنفسي المزمن يزيد من البقاء²⁶² مرتين أو أكثر، وتشمل الاستطبانات GOLD 2014:

1-Po₂>55 ملمز أو Sato₂≥88% مع أو بدون ارتفاع في كربون الدم بشرط إثباته بقياسين منفصلين بفصل ثلاثة أسابيع.

2-Po₂>60 ملمز أو Sato₂>90 ملمز في حال وجود ارتفاع توتر رئوي أو وذمة محيطية تقترح وجود قصور قلب أو إحصار دم ثانوي (هيماتوكريت أكثر من 55%).

نظرة في العلاجات الأخرى:

*يوصى باستخدام مثبت الـ (α 1 انتي تريسين) عند المرضى اليافعين المصابين بنفاخ رئوي مع عوز شديد فيه.

*إن استخدام الصادات الحيوية في غير حالات السورات الحادة غير منصح به حالياً^{263,264}.

*إن استخدام المقشعات على نطاق واسع لا يوصى به حالياً لكون الفائدة المرجوة منها قليلة^{265,266,267} ولا يبدو أن لها تأثير على نوعية الحياة²⁶⁸.

*مهدئات السعال لا يوصى باستخدامها الروتينى .

*يتزايد استخدام التهوية غير الغازية (CPAP, BIPAP) عند مرضى الـ COPD الشديد بالمشاركة مع العلاج المديد بالأوكسجين²⁶⁹ حيث تخفف من الجهد التنفسي المبذول وتحسن التهوية السنخية، وكذلك عند تشارك الـ COPD مع انقطاع التنفس الإنسدادي أثناء النوم²⁷⁰، وفي السورة الحادة الشديدة التي تترافق مع قصور تنفسي حاد مع أو بدون فرط كربون الدم و ذلك في محاولة لتجنب التنبيب و التهوية الغازية.

***العلاج الجراحي:** ويشمل جراحة إستئصال الفقاعة، وجراحة تصغير حجم الرئة وخاصة عند مرضى النفاخ العلوي بعد فشل برنامج إعادة التأهيل بهدف إنقاص فرط الانتفاخ وبالتالي تحسين وظيفة

العضلات التنفسية وتحسين قوى الإرتداد المرن للنسيج الرئوي وبالتالي تحسين معدل الجريان الزفيري وإنقاص السورات الحادة بالنتيجة، وزرع الرئة عند المرضى المرشحين لها.

علاج السورات الحادة:

باستخدام الموسعات القصبية (المفضل هو الموسعات الإنشاقية قصيرة الأمد كخط أول) والستيروئيدات الجهازية (البريدنيزولون الفموي هو المفضل) والصادات الحيوية (بوجود الأعراض الثلاث الرئيسية من ترقى الزلة وزيادة كمية القشع وتغير لونها واثان منها أحدهما هو لون القشع أو الحاجة للتنهوية الآلية) والعلاج بالأوكسجين بهدف إيصال SaO_2 إلى (88%-92%) مع إمكانية الحاجة لاستخدام التنهوية الآلية الغازية وغير الغازية.

علاج ارتفاع التوتر الرئوي المرافق لـ COPD:

إن علاج ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى COPD يركز على الأوكسجين. من المعلوم أن ارتفاع التوتر الرئوي في سياق الـ COPD عادة ما يكون خفيف إلى متوسط الشدة عند غالبية المرضى لذا فإن الحاجة للعلاج موضع استفهام أحياناً، ولكن الحجة في تفضيل العلاج تركز على أنه قد يسوء و خاصة في السورات الحادة و أن هذا الارتفاع الحاد قد يساهم في تطور قصور قلب أيمن.^{271,272}

العلاج بالأكسجة طويلة الأمد: من المعلوم أن نقص الأكسجة السنخية هو من العوامل الأساسية في إحداث زيادة المقاومة الوعائية وبالتالي ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى COPD وبالتالي من أهداف العلاج بالأوكسجين هو تحسين الضغط الرئوي المحدث بنقص الأكسجة المزمنة. وحسب دراسات كثيرة مثل (Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)²⁷³ والدراسة المجراة بواسطة WEITZENBLUM et al²⁷⁴، فإن العلاج بالأوكسجين يؤدي الى ثبات الضغط الرئوي أو إلى تخفيف ترقيه، ولكن نادراً ما يؤدي إلى عودته للقيم الطبيعية، وكلما طالت مدة الإستخدام اليومي كلما كانت النتائج المرجوة أفضل حيث يوصى بالعلاج المستمر، والمدة التي تم اعتمادها في هذه الدراسات والتي حصلت الإستفادة بناء عليها هي (17-18) ساعة يوميا.

ومن المعلوم أن مريض COPD الذي يعاني من نقص الأكسجة خلال اليقظة سيعاني منه أيضاً خلال النوم، وفي الحقيقة عند الغالبية منهم يسوء نقص الأكسجة خلال النوم ولذلك من المهم أن يتم توفير الأكسجة لهم خلال النوم، وفي بعض الحالات يوصى بزيادة معدل جريان الأكسجين بمقدار 1 ليتر الدقيقة عن الجريان المعتمد خلال النهار.²⁷⁵

العلاج الدوائي لارتفاع التوتر الرئوي عند مريض الـCOPD :

لقد تطورت الأدوية المتوفرة لعلاج ارتفاع التوتر الرئوي الشرياني كثيراً في الآونة الأخيرة²⁷⁶, ويتوفر منها حالياً ثلاث مجموعات رئيسية هي البروستاسيكلين المصنع (epoprostenol) ومشابهاته مثل (Beraprost , Treprostinil, Iloprost), ومضادات مستقبلات الاندوتيلين (Sitaxentan, Bosentan), وAmbrisentan) ومثبطات الفوسفو دي استيراز-5 (Tadalafil, Sildenafil), وأصبح نظرياً من الممكن علاج ارتفاع التوتر الرئوي المرافق للـCOPD بها, لكن من المؤسف أن قليلاً من الدراسات^{277,278} قد أجري بهذا الخصوص ومعظمها غير مضبوط, وفي دراسة حديثة ظهر أن استخدام مضادات مستقبلات الإندوتيلين أثر بشكل سلبي على التبادل الغازي²⁷⁹. لذلك لا ينصح باستخدامها خارج المجال البحثي بإنتظار المزيد من الدراسات المضبوطة.

ومن الأدوية الأخرى المتوفرة الموسعات الوعائية والتي تستخدم في علاج ارتفاع التوتر الرئوي الشرياني (مثل حاصرات أوعية الكلس) من منطلق أن التقبض الوعائي له دور هام في الآلية الإمرضية, لكن في سياق الـCOPD, فإن الدراسات المتوفرة قليلة, وغالباً النتائج مخيبة للآمال من حيث الأثر السلبي على التبادل الغازي²⁸⁰ وكذلك تخفيض الضغط الشرياني الجهازى الغير مرغوب, وكذلك الأمر بالنسبة لمثبطات الأنجيوتنسين^{281,282}, لذلك فهذه الأدوية لا تستخدم في سياق هذا المرض.

وبالنسبة لغاز أكسيد النتريك -والذي هو موسع انتقائي للشرابين الرئوية- ففي دراسة أجراها VONBANK et al²⁸³ على 40 مريض موضوعين مسبقاً على العلاج بالأكسجين, أبقى على قسم منهم فقط على العلاج بالأكسجين و آخرون أضيف لهم جرعات من غاز النتريك بشكل متقطع على مدى ثلاثة أشهر وذلك بشكل عشوائي, تحسنت المقاومة الوعائية الرئوية وبالتالي التوتر الرئوي ونتاج القلب لدى المجموعة الثانية بشكل ملحوظ, وهذه النتائج مبشرة لكن يحدها قلة الدراسات حول التأثيرات الناتجة عن الاستخدام طويل الأمد وكذلك الحاجة إلى دراسات أكثر في هذا المجال.

الدراسة العملية

طرائق الدراسة:

شملت الدراسة مرضى الـ COPD المراجعين للعيادة الصدرية وكذلك مرضى الـ COPD المقبولين في أجنحة المشفى بين عامي 2013-2014 وذلك بعد إستبعاد المرضى الذين تنطبق عليهم معايير الاستبعاد والتي تشمل :

(1) المرضى المقبولين بحالة سورة حادة للـ COPD.

(2) قصور القلب الأيسر.

(3) الصمة الرئوية.

(4) سرطان الرئة.

(5) البدانة ($BMI < 35$).

فكان عدد المرضى المقبولين في الدراسة 96 مريضاً تم تقسيمهم إلى مجموعتين :

- مجموعة الرجال المدخنين للسجائر وسميت المجموعة A.

- مجموعة النساء المتعرضات لدخان الوقود الحيوي وسميت المجموعة B.

تم التعبير عن مقدار التعرض التراكمي لنواتج إحتراق الوقود الحيوي ك (ساعة اسنة) إي ناتج جداء عدد سنوات التعرض بمتوسط ساعات التعرض اليومية، بينما تم التعبير عن مقدار التعرض لدخان السجائر ك (باكيت|السنة).

أجريت على المرضى المشمولين في الدراسة دراسة مقطعية عرضية حيث خضع مرضى الـ COPD لتقييم قيمة التوتر الرئوي باستخدام إيكو القلب عبر جدار الصدر.

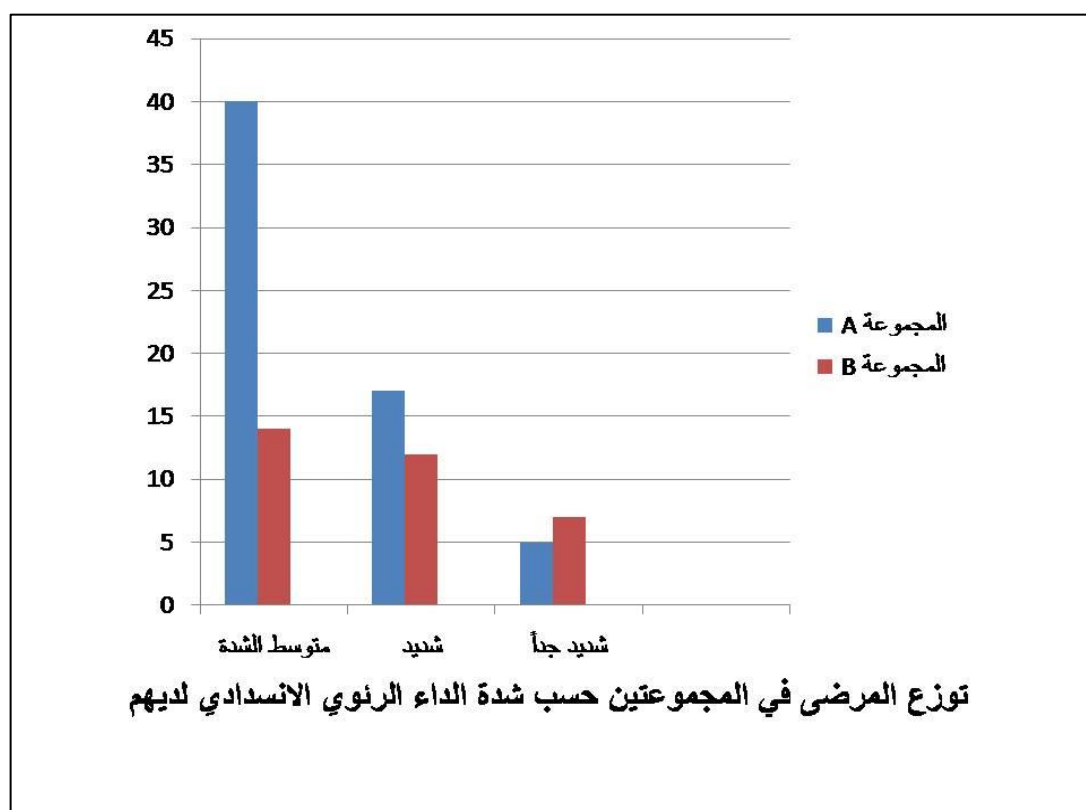
تم تشخيص الـ COPD تبعاً لإختبار وظائف الرئة وذلك عند وجود آفة قصبية سادة غير عكوسة أي أن قيمة الجريان الزفيري الأقصى بالثانية الأولى (FeV_1) /السعة الوظيفية القسرية (Fvc) أقل من 70% وذلك حسب معايير مجتمع أمراض الصدر الأوروبي و الأمريكي (على الأقل ثلاث محاولات زفير أقصى عظمى بعد شهيق عميق، ويتم أخذ أفضل قيمة للجريان الزفيري الأقصى بالثانية الأولى (FeV_1) و السعة الوظيفية القسرية (Fvc))، مع استبعاد تشخيص الربو والذي تم عبر القصة السريرية وبإجراء

اختبار العكسية (العكسية أقل من 12% في Fev_1 بعد إعطاء 400 ميكروغرام من السالبوتامول الإنشافي).

إيكو القلب عبر جدار الصدر: لتقدير قيمة ارتفاع التوتر الرئوي الإنقباضي (يقاس المدرج بين الضغط الإنقباضي للبطين الأيمن و ضغط الأذينة اليمنى بإستخدام الإيكو دوبلر على الراحة في حالات وجود قصور دسام مثلث الشرف، ويتم حساب الضغط الشرياني الرئوي بالإعتماد على معادلة بيرنولي.

ونقول بوجود ارتفاع توتر رئوي عندما تكون قيمة الضغط الرئوي الشرياني الانقباضي أكثر من 35 ملمز حسب التوصيات الجديدة لمجموعة العمل على تشخيص و تقييم التوتر الشرياني الرئوي في الندوة العالمية الرابعة لها.²⁸⁴

وكذلك تم إجراء تحليل غازات دم شريانية لتسجيل قيمة كل من PaO_2 و $Paco_2$.
ثم تم تقدير شدة الـ COPD عند كل مريض حسب تصنيف المبادرة العالمية للداء الرئوي الساد المزمن GOLD 2014 الذي يبينه الجدول رقم (3)، والمخطط رقم (11) يبين توزع مرضى دراستنا حسب شدة الداء الرئوي الساد المزمن :



المخطط رقم (1)

الجدول (3) تصنيف شدة تحدد جريان الهواء عند مرضى الـCOPD (اعتماداً على قيم الـFev₁ بعد إعطاء الموسعات القصبية):

الشدة الخفيفة : حيث تكون قيمة الـFev₁ ≤ 80%.

الشدة المتوسطة: حيث تكون قيمة الـFev₁ < 80% ≤ 50%.

الشدة الشديدة: حيث تكون قيمة الـFev₁ < 50% ≤ 30%.

الشديد جداً: حيث تكون قيمة الـFev₁ > 30%.

تم تقسيم الدراسة العملية إلى مرحلتين:

(1) **المرحلة الأولى :** وتم فيها مقارنة العمر ونتائج اختبار وظائف الرئة وتحليل غازات الدم الشريانية و قيم التوتر الرئوي الإنقباضي المقاسة باستخدام إيكو القلب عبر جدار الصدر بين المجموعتين السابقتين (A, B).

(2) **المرحلة الثانية:** وتم فيها مقارنة العوامل السابقة بين المجموعتين من أجل كل درجة من درجات شدة الـCOPD.

المرحلة الأولى من الدراسة:

تم فيها مقارنة العمر ونتائج اختبار وظائف الرئة و تحليل غازات الدم الشريانية وقيم التوتر الرئوي الإنقباضي المقاسة باستخدام إيكو القلب عبر جدار الصدر بين المجموعتين السابقتين (A, B).

عينة الدراسة	المجموعة A	المجموعة B	P value
عدد المرضى	61	35	
العمر	9±60	8.3±59.2	0.0001
شدة التعرض لنواتج احتراق الوقود الحيوي مقدرة بساعة /سنة	15±60	76±180	
شدة التدخين مقدرة بباكيت/سنة	7±58	7±54.7	0.003
قيمة الـFEV ₁ %	8±62	10±53	0.016
قيمة الـFVC %		6±49	

0.76	12±55	9±56	12±55	قيمة Pao_2 ملمز
0.069	7±50	14±49	10±50	قيمة $Paco_2$ مقدرة بالـ ملمز
0.013	%65.71(23)	%40.1(24)	%49	ارتفاع التوتر الرئوي

نلاحظ من الجدول السابق :

- وجود فرق إحصائي مهم بالعمر بين المجموعتين A و B حيث نلاحظ أن تشخيص الداء الرئوي الساد المزمن يبدأ بأعمار أصغر عند الرجال المدخنين نسبة للنساء المتعرضات لدخان الوقود الحيوي.
- وجود فرق إحصائي مهم بالنسبة لمعدل الجريان الزفيري الأقصى بالثانية الأولى Fev_1 حيث تكون قيمها أقل لدى الرجال .
- وجود فرق إحصائي مهم بالنسبة للسعة الحيوية القسرية FVC حيث تكون قيمها أقل لدى النساء.
- لم يلاحظ وجود فرق إحصائي مهم بين المجموعتين بالنسبة للضغط القسري للأوكسجين وثنائي أوكسيد الكربون في الدم.
- يوجد فرق مهم إحصائياً بالنسبة لتواتر إنتشار ارتفاع التوتر الرئوي بين المجموعتين , حيث يكون أكثر شيوعاً بين النساء المتعرضات لدخان إحتراق الوقود الحيوي.

المرحلة الثانية في الدراسة العملية:

وتم فيها مقارنة العوامل السابقة بين المجموعتين من أجل كل درجة من درجات شدة الداء الرئوي الساد المزمن COPD.

مجموعة مرضى المرحلة الثانية من تصنيف GOLD (متوسطي الشدة):

P value	المجموعة B	المجموعة A	
	14	40	عدد المرضى
0.0001	5±65	7±55	العمر
0.038	9±65	7±60	قيمة FEV_1 %
0.018	10±52	5±57	قيمة FVC %

0.001	6±52	4±57	قيمة PaO ₂ ملمز
0.42	6±46	3±45	قيمة Paco ₂ مقدرة بالـ ملمز
0.018	%71(10)	%35(14)	ارتفاع التوتر الرئوي

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي:

- وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة للعمر و معدل الجريان الأعظمي الزفيري بالثانية الأولى والسعة الحيوية القسرية والضغط القسمي للأوكسجين بالدم .
- بينما لم يلاحظ وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة لقيم الضغط القسمي لثاني أوكسيد الكربون بالدم.
- وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة لتواتر انتشار ارتفاع التوتر الرئوي حيث يكون أكثر شيوعاً بين النساء المتعرضات لدخان إحتراق الوقود الحيوي مقارنة بالرجال المدخنين.

مجموعة مرضى المرحلة الثالثة من تصنيف GOLD (الشديدة):

P value	المجموعة B	المجموعة A	
	12	17	عدد المرضى
0.0001	3±68	4±57	العمر
0.034	5±47	7±42	قيمة FEV ₁ %
0.38	4±57	8±55	قيمة FVC %
0.22	6±45	7±48	قيمة PaO ₂ ملمز
0.005	3±55	4±51	قيمة Paco ₂ مقدرة بالـ ملمز
0.17	%66.66(8)	%41.17(7)	ارتفاع التوتر الرئوي

نلاحظ من الجدول السابق مايلي:

- يوجد فرق مهم إحصائيا بين المجموعتين بالنسبة للعمر و معدل الجريان الزفيري الأقصى بالثانية الأولى والضغط القسيمي لثاني أكسيد الكربون بالدم.
- لا يوجد فرق مهم إحصائيا بين المجموعتين بالنسبة للسعة الحيوية القسرية والضغط القسيمي للأوكسجين بالدم .
- لا يوجد فرق مهم إحصائيا بين المجموعتين بالنسبة لتواتر انتشار ارتفاع التوتر الرئوي.

مجموعة مرضى المرحلة الرابعة من تصنيف GOLD (الشديدة جداً):

المجموعة A	المجموعة B	P value	
4	9		عدد المرضى
6±60	4±65	0.2	العمر
2±27	3±25	0.19	قيمة FEV ₁ %
5±37	3±28	0.04	قيمة FVC %
2±45	4±40	0.013	قيمة Pao ₂ ملمز
10±51	8±52	0.86	قيمة Paco ₂ مقدرة بالملز
%75(3)	%55.55(5)	0.5	ارتفاع التوتر الرئوي

يلاحظ من الجدول السابق مايلي :

- وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة للسعة الحيوية القسرية والضغط القسري للأوكسجين بالدم.
- لم يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة للعمر ومعدل الجريان الزفيري الأعظمي بالثانية الأولى والضغط القسري لثاني أوكسيد الكربون بالدم.
- لم يوجد فرق إحصائي مهم بين المجموعتين بالنسبة لتواتر انتشار ارتفاع التوتر الرئوي.

مناقشة النتائج:

*في الدراسة الحالية، أكثر الموجودات أهمية هي أن مرضى الـ COPD المتعرضين لدخان إحتراق الوقود الحيوي لديهم نسبة إنتشار أكبر لارتفاع التوتر الرئوي من مرضى الـ COPD المتعرضين لدخان السجائر، حيث يبرز هذا الفرق خاصة في مراحل الـ COPD متوسطة الشدة، وقد نتمكن من تفسير هذه النتيجة بنظرية الشدة التأكسدية و الالتهاب المحرضين لسوء وظيفة الإندوتيلين²⁸⁵، كما لوحظ أن مرضى الـ COPD المتعرضين لدخان إحتراق الوقود الحيوي لديهم درجة أكبر من التليف الرئوي مع تسمك البطانة الشريانية^{286,287} الرئوية أكثر من المدخنين للسجائر.

ومما يدعم هذا الرأي دراسة أجريت على الجثث للمقارنة بين المجموعتين السابقتين سجل فيها وجود تبدلات وعائية مرضية واضحة في كلا المجموعتين لكنها كانت أكثر شدة في مجموعة المرضى المتعرضين لدخان إحتراق الوقود الحيوي²⁸⁸.

*كما يظهر في بعض الدراسات، أن ظاهرة الـ (Remodeling) التي تصيب الأوعية الدموية الرئوية قد لوحظت في عينات أخذت من مرضى COPD في مراحل خفيفة إلى متوسطة الشدة بدون وجود نقص الأكسجة المزمن، وكذلك عند مدخنين مع وظائف رئئة طبيعية^{289,290}، وهذه التبدلات التشريحية المرضية المبكرة جداً تقترح أن التبدلات الشكلية في الشرايين الرئوية تبدأ أولاً بنتيجة التأثير السمي لدخان إحتراق الوقود الحيوي و السجائر ثم تترقى بالتوازي مع الأذية البرانشيومية المحدثة في الـ COPD.²⁹¹

*كما لوحظ أن مجموعة المرضى المتعرضين لدخان السجائر كانت الآفة القصبية السادة أشد من المجموعة الأخرى، بينما الآفة الحاصرة كانت أشد في مجموعة المرضى المتعرضين لدخان إحتراق الوقود الحيوي، ولكن حسب إحدى الدراسات التي أجريت لتحري وجود فرق بين المجموعتين من حيث الأعراض و نوعية الحياة و مدة البقاء، لم يلاحظ وجود فرق بين المجموعتين²⁹².

*إن نسبة الإنتشار الفعلية و الدقيقة لارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـ COPD غير واضحة لأن إستقصاء وجود ارتفاع التوتر الرئوي باستخدام قثطرة القلب اليمنى يعد إجراءً صعباً عند كل مرضى الـ COPD و بالتالي تختلف النسبة حسب وسيلة قياس الضغط الرئوي المستخدمة و أيضاً حسب تعريف ارتفاع التوتر الرئوي المستخدم في الدراسة، وبالتالي تختلف نسبة الإنتشار المتوقعة

بين الدراسات المختلفة. معظم الدراسات سجلت نسبة انتشار ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـCOPD بين 30% و70%^{293,294,295}.

*بالنسبة لارتفاع التوتر الرئوي الشديد غيرالمتناسب مع شدة تحدد جريان الهواء عند مرضى الـCOPD (الذي يكون خفيف إلى متوسط الشدة), هل هو حالة مصادفة(ارتفاع توتر رئوي بدئي) تترافق مع مرض شائع مثل الـCOPD؟ أم هو من عقابيل الإصابة بالـCOPD؟ وفي الحالة الأخيرة لماذا يتطور عند نسبة قليلة فقط من المرضى دون الآخرين بنفس شدة المرض؟ الجواب مازال بحاجة لبحث و إستقصاء لكن الدراسات الحديثة تبين وجود عامل وراثي عند هؤلاء المرضى.^{296,297} علماً أنه حالة غير شائعة تمثل حسب إحدى الدراسات (1-2) % فقط²⁹⁸.

*يتبين حسب دراستنا أن تواتر إنتشار ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـCOPD هي كالتالي:

1-بالنسبة لكامل عينة المرضى و البالغة 96 مريض كانت تساوي 49%.

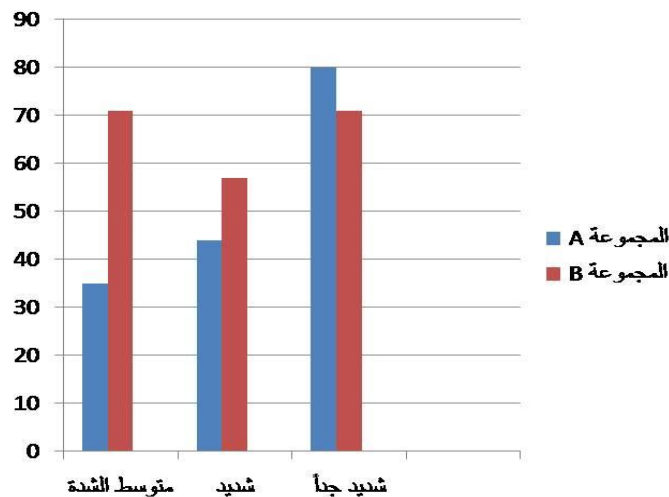
2-بالنسبة لمرضى الـCOPD في المراحل متوسطة الشدة كانت 44%.

3-لمرضى الـCOPD في المراحل الشديدة كانت 52%.

4-لمرضى الـCOPD في المراحل الشديدة جداً كانت 61.5%.

وبين المخطط التالي (2) نسبة انتشار ارتفاع التوتر الرئوي بين مرضى الدراسة حسب درجة شدة

الداء الرئوي الساد المزمن لديهم:



تواتر انتشار التوتر الرئوي مع درجات مختلفة من شدة الداء الرئوي الساد بين مرضى المجموعتين A,B

المخطط رقم (2)

كما نلاحظ وجود فرق في نسبة تواتر الانتشار بين الرجال و النساء في حالات الـCOPD بالشدات المتوسطة (35% و 71% , $p > 0.05$) , بينما لم يلاحظ بالنسبة للمراحل الشديدة و الشديدة جداً (41.17% و 66.66% بالنسبة للمراحل الشديدة و 75% و 55.55% بالنسبة للمراحل الشديدة جداً مع $p > 0.05$), وبالتالي نستنتج أن دخان الوقود الحيوي يحرض حدوث ارتفاع توتر رئوي عند النساء أبكر من دخان السجائر.

****ونستخلص مما سبق أن تواتر ارتفاع التوتر الرئوي أكبر في حالات الـCOPD الذي يصيب الإناث المتعرضات لدخان الوقود الحيوي من حالات الـCOPD الذي يصيب الرجال المتعرضين لدخان السجائر في مراحل الشدة المتوسطة من الـCOPD .**

****كما نلاحظ أن حدوث ارتفاع التوتر الرئوي يتناسب طردياً مع شدة الـCOPD.**

المقارنة مع الدراسات العالمية:

حسب معرفتنا توجد دراستان فقط تناولتا دراسة نسبة تواتر إنتشار ارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى الـCOPD عند كل مرحلة من مراحل شدة المرض وهما :

1- دراسة أجريت في الهند من قبل N. K. Gupta و زملاؤه عام 2011 في مشفى الأمراض الصدرية و السل في جامعة R.N.T الطبية في Rajasthan, شملت 40 مريض توزعوا على مختلف مراحل شدة الـCOPD كالتالي :

خفيف (18)45%, متوسط (11)27.5%, شديد (5)12.5%, شديد جداً (6)15%.

تم تسجيل ارتفاع التوتر الرئوي عند (17) مريض يشكلون 42.5% من المجموع الكلي للمرضى حيث عرّف ارتفاع الضغط الرئوي الإنقباضي أكثر من 30 ملمز, وتوزعت نسب تواتره على المراحل السابقة كالتالي:

في المرحلة الخفيفة (3)18)16.67%.

في المرحلة المتوسطة (6)11)54.55%.

في المرحلة الشديدة (3)5)60%.

في المرحلة الشديدة جداً (5)6)83.33%.

2- الدراسة الثانية أجريت في تركيا عام 2012 من قبل Bunyami Sertogullarindan وزملائه في كلية (Yuzuncu Yil) للعلوم الطبية , وشملت الدراسة 600 مريض قسموا إلى مجموعتين (الرجال المدخنين للسجائر وشكلوا 336)56% مريض و النساء المتعرضات لدخان الوقود الحيوي وشكلوا 264 مريض (44%) وتوزع المرضى على مراحل الشدة كما يلي:

المرحلة المتوسطة شملت 96 مريض من الرجال و 66 مريضة من النساء, مع تواتر لارتفاع التوتر الرئوي عند مرضى هذه المجموعة 37.5% للرجال و 56.2% للنساء.

المرحلة الشديدة شملت 156 مريض من الرجال و 150 مريضة من النساء و كانت نسبة تواتر ارتفاع التوتر الرئوي عندهم تساوي 53.8% للرجال و 60% للنساء.

المرحلة الشديدة جداً شملت 84 مريض من الرجال و 48 مريضة من النساء, وكانت نسبة انتشار ارتفاع التوتر الرئوي عندهم تعادل 57,1% للرجال و 625% للنساء.

مع ملاحظة أن الدراسة الأخيرة لم تشمل مرضى COPD خفيف الشدة.

ويمكن تنظيم المقارنة مع الدراستين السابقتين في الجدول التالي:

دراسة الهندية	الدراسة التركية	دراستنا	عدد المرضى
40 لم يتم التمييز	600 وتشمل رجال و نساء	96 وتشمل رجال و نساء	
18 مريض \16.67%			مرحلة COPD الخفيفة نسبة تواتر الـ PH
11 مريض \54.55%	162 مريض \44% يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين	44 مريض \44% يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين	مرحلة COPD المتوسطة نسبة تواتر الـ PH
5 مريض \60%	306 مريض \56% لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين	29 مريض \52% لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين	مرحلة COPD الشديدة نسبة تواتر الـ PH
6 مريض \83.33%	132 مريض \59% لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين	13 مريض \61.5% لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين	مرحلة COPD الشديدة جداً نسبة تواتر الـ PH
42.5%	54%	49%	نسبة الانتشار الإجمالية المرضى بمختلف مراحل شدة الـ COPD

عيوب الدراسة:

1- مازال إيكو القلب عبر جدار الصدر ذو قيمة كبيرة كوسيلة استقصائية تساعد في تقييم الضغط الرئوي, ورغم ذلك لديه نقاط ضعف يجب التنويه إليها مثل إمكانية حدوث زيادة أو نقص تقدير في قيمة التوتر الرئوي (وهي الحالة الأشيع) خاصة عندما تكون إشارة قصور الصمام مثلث الشرف ضعيفة مثلما يحدث عند مرضى الـ COPD المصابين بفرط إنتفاخ الصدر³⁰⁰ خاصة عندما يكون الـ الحجم المتبقي RV أكبر من 150%)²⁹⁹ , أو المرضى البدنيين أو الذين لديهم دوران في وضعية القلب³⁰¹.

وبالتالي لا يمكن أن يقوم مقام القثطرة القلبية اليمنى في التشخيص الأكيد لارتفاع التوتر الرئوي بل هو مكمل لها حيث يساعد في توفير معلومات بدئية حول الضغط الرئوي و حول هيموديناميكية القلب الأيسر من وظيفة إنقباضية و إنبساطية و ووظيفة الصمامات القلبية.

2- تبقى القثطرة القلبية اليمنى هي المعيار الذهبي لتشخيص ارتفاع التوتر الرئوي, حيث بالإضافة لتقييم الضغط الرئوي الوسطي, فإنها تساعد في تحديد الضغط الإسفيني الرئوي وبالتالي تمييز السبب الرئوي عن السبب القلبي لارتفاع التوتر الرئوي, لكن عدم إمكانية إجرائها في جميع المراكز و كذلك طبيعتها الغازية يحدان من إجرائها عند كل مريض لديه شك بوجود ارتفاع توتر رئوي.

التوصيات:

1- من الصعب تمييز الأعراض و العلامات السريرية لارتفاع التوتر الرئوي عند المريض الصدري وخاصة في المراحل المتقدمة من المرض , حيث ينصح بتحري وجود ارتفاع التوتر الرئوي عند وجود أعراض غير مفسرة مثل شدة الأعراض غير المتوافقة مع درجة الـ COPD وكذلك في الحالات المتقدمة من المرض حيث لاحظنا زيادة نسبة تواتره مع زيادة شدة الحالة .

2- يعتبر إيكو القلب أفضل وسيلة مسحية لتحري ارتفاع التوتر الرئوي, ورغم انخفاض نوعية قيمة الضغط الرئوي الإنقباضي في تحري وجود ارتفاع التوتر الرئوي مقارنة بقيمة الضغط الرئوي الوسطي إلا أن القيمة التنبؤية السلبية له تبقى مقبولة^{302,303}, أي أن إستطبابه الرئيسي في هذا السياق هو إستبعاد وجود ارتفاع توتر رئوي وتقييم وظيفة القلب الأيسر و الصمامات وكذلك إختيار المرضى المرشحين لإجراء قثطرة القلب الأيمن.

3- تبقى قثطرة القلب اليمنى هي وسيلة التشخيص الأكيد لارتفاع التوتر الرئوي .

4- من الضروري الإنتباه إلى تشخيص ارتفاع التوتر الرئوي غير المتناسب (الذي يعرف بوجود زلة تنفسية غير متوافقة مع الآلية الإمراضية التنفسية الأساسية مع ضغط رئوي وسطي يتجاوز الـ 40-45 ملمز على الراحة) , حيث من الضروري توجيههم إلى المراكز الأخصائية بعلاج ارتفاع التوتر الرئوي لإدخالهم في تجارب علاجية بالعلاجات الهدفية المستخدمة في ارتفاع التوتر الرئوي البدئي , وفي باقي الحالات

يبقى العلاج الوحيد المفيد في التقليل من ترقى الضغط الرئوي هو العلاج المديد بالأوكسجين.

5- إجراء دراسات مستقبلية تهدف الى تحديد عوامل الخطر المنبئة بوجود ارتفاع توتر رئوي عند مرضى الـ COPD.

المراجع

- 1- Jean E, Ralph J P. Pulmonary hypertension associated with COPD. *International Journal of COPD* 2008;3(1) 55-70.
- 2- Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378:991.
- 3- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741.
- 4- Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al.. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease 1972. *N Engl J Med*, 286:912-18.
- 5- Weitzenblum E, Sautegau A, Erhart M, et al.. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease 1984. *Am Rev Respir Dis*, 130:993-8.
- 6- Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al.. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease 1999. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:158-64
- 7- Barbera JA, Peinado VI, Santos S.. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease 2003. *Eur Respir J*, 21:892-905.
- 8-Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2007. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). www.goldcopd.org (Accessed on January 08, 2008).
- 9- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:693.
- 10-de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:891.
- 11- Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, et al. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:298.
- 12- Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:38.
- 13- Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, et al. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1139.
- 14- Terho EO. Work-related respiratory disorders among Finnish farmers. *Am J Ind Med* 1990; 18:269.
- 15- Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993; 50:941.
- 16- Terho EO, Husman K, Vohlonen I. Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy, and smoking. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987; 152:19.
- 17- Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, et al. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:577.
- 18- Pope CA 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med* 2009; 360:376.
- 19- Zhou Y, Wang C, Yao W, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J* 2009; 33:509.
- 20- Hu G, Zhou Y, Tian J, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest* 2010; 138:20.
- 21- Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:455.
- 22- Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes

- and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1292.
- 23– Cantin A, Crystal RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur J Respir Dis Suppl* 1985; 139:7.
- 24– Sanguinetti CM. Oxidant/antioxidant imbalance: role in the pathogenesis of COPD. *Respiration* 1992; 59 Suppl 1:20.
- 25– Nowak D, Piasecka G, Antczak A, Pietras T. Effect of ascorbic acid on hydroxyl radical generation by chemical, enzymatic and cellular systems. Importance for antioxidant prevention of pulmonary emphysema. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50:265.
- 26– Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:561.
- 27–Zheng T, Zhu Z, Wang Z, et al. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106:1081.
- 28– Tager IB, Speizer FE. Risk estimates for chronic bronchitis in smokers: a study of male-female differences. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:619.
- 29– Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056.
- 30– Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2:1525.
- 31– Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61:935.
- 32– van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009; 135:368.
- 33– study. *CMAJ* 2009; 180:814.
- 34– Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126:59.
- 35– Frew AJ, Kennedy SM, Chan-Yeung M. Methacholine responsiveness, smoking, and atopy as risk factors for accelerated FEV1 decline in male working populations. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:878.
- 36– O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary-function decline: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:87.
- 37– Rijcken B, Schouten JP, Xu X, et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1377.
- 38– Tracey M, Villar A, Dow L, et al. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV1. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:656.
- 39– Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61:671.
- 40–O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:225.
- 41– Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671–5.
- 42– de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891–7.
- 43– Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388–95.
- 44– Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest* 2010; 137:593.

- 45– Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*;137:593–600.
- 46– Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180–5.
- 47–Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM, et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J* 1999; 14:1009.
- 48–Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:245.
- 49– Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1770.
- 50–– Marciniak SJ, Lomas DA. What can naturally occurring mutations tell us about the pathogenesis of COPD? *Thorax* 2009; 64:359.
- 51– Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the **Guangzhou** Biobank Cohort Study. *Chest*;137:593–600.
- 52– Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp* 2001; 234:45.
- 53– National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
- 54– Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance– United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1–16.
- 55– Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462–9.
- 56– Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645–51.
- 57– Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126–35.
- 58– Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:592– 604.
- 59– Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709–21.
- 60– McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567.
- 61– Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:35.
- 62– Baraldo S, Turato G, Badin C, et al. Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59:308.
- 63– Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:819.
- 64– Turato G, Zuin R, Miniati M, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:105.
- 65–Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2445.
- 66–Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–53.

- 67– ABC of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ*. May 20, 2006; 332(7551): 1202–1204.
- 68– Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298:1277–1281.
- 69– Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834–839.
- 70–Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Monograph* 1998;3:107–126.
- 71– Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. Nov 2006;130(5):1326–33.
- 72– Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. Sep 2006;28(3):523–32.
- 73–Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808–14.
- 74–Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165–85.
- 75–Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217–27.
- 76–Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2009 Update. www.goldcopd.org.
- 77–Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL et al Definition, epidemiology and natural history of COPD. SERIES “COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF END-STAGE COPD” Edited by N. Ambrosino and R. Goldstein Number 1 in this Series. *Eur Respir J* 2007;30:993– 1013.
- 78– Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225–36.
- 79–Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Series “Pulmonary Hypertension: Basic Concepts for Practical Management” Number 6 in this Series. *Eur Respir J* 2008;32:1371–1385
- 80–Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23–28.
- 81–Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797–799.
- 82– Fabbri LM, Beghe B, Agusti A Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. *Thorax* 2011;1e3.
- 83– Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. Published Online First: 7 April 2011. doi:10.1136/thx.2010.155333.
- 84– Hoiseith AD, Neukam A, Karlsson D, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Published Online First. doi:10.1136/thx.2010.153122.
- 85–Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204–212
- 86– Scharf S., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166: 314–322
- 87– Chabot F., Schrijen F., Poincelot F. et al. Interpretation of high wedge pressure on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 2001; 95: 139–145.
- 88– Lockhart A., Tzareva M., Nader F. et al. Elevated pulmonary artery wedge pressure at rest and during exercise in chronic bronchitis: fact or fancy. *Clin. Sci*. 1969; 37: 503–517.
- 89– Butler J., Schrijen F., Henriquez A. et al. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1988; 138: 350–354.
- 90– Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225–230.

- 91- Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
- 92- Fishman A.P. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.* 1976; 38: 221–231.
- 93-Wright J.L., Levy R.D., Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605–609.
- 94- ABC of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ.* May 20, 2006; 332(7551): 1261–1262.
- 95- Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust* 2011 Aug 15;195(4):168–71.
- 96-Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola, M, Vogelmeier, C, Leynaud, D, Ostinelli, J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European crosssectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264–72.
- 97- Espinosa de los Monteros MJ, Pena C, Soto Hurtado EJ, Jareno J, Miravittles M. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:3–7.
- 98- Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665–78.
- 99- [Guideline] Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* Aug 2 2011;155(3):179–191
- 100- Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254–8.
- 101- Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930–4.
- 102- Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653–4.
- 103- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
- 104- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S–401S.
- 105- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s–53s.
- 106- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224–38.
- 107-Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–38.
- 108- Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11:42.
- 109- Kelly JL, Bamsey O, Smith C, et al. Health status assessment in routine clinical practice: the chronic obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. *Respiration* 2012; 84:193.
- 110- van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1:13.
- 111- COPD Assessment Test (CAT). file://www.catestonline.org (Accessed on September 20, 2012).
- 112-Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099–107.
- 113-Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492–501.

- 114–American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1–40.
- 115–Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
- 116–Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962–9.
- 117–Dolan S, Varkey B. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:149.
- 118–Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths from chronic obstructive pulmonary disease—United States, 2000–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:1229.
- 119–Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:895.
- 120–Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435.
- 121–Gray–Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:961.
- 122–Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791.
- 123–Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856.
- 124–Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002; 20:539.
- 125–Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005.
- 126–Heffner JE, Mularski RA, Calverley PM. COPD performance measures: missing opportunities for improving care. *Chest* 2010; 137:1181.
- 127–Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1313.
- 128–Diaz PT, King MA, Pacht ER, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132:369.
- 129–Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, et al. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1090.
- 130–Berry MJ, Adair NE, Rejeski WJ. Use of peak oxygen consumption in predicting physical function and quality of life in COPD patients. *Chest* 2006; 129:1516.
- 131–Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:250.
- 132–Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2008; 134:497.
- 133–de Torres JP, Cote CG, López MV, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:528.
- 134–Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128:3810.
- 135–Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1313.

- 136- Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997; 102:239.
- 137-Diener CF, Burrows B. Further observations on the course and prognosis of chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:719-724.
- 138- Postma DS, Gimeno F, van der Weele LT, et al. Assessment of ventilatory variables in survival prediction of patients with chronic airflow obstruction: the importance of reversibility. *Eur J Respir Dis* 1985;67:360-368.
- 139-Nishimura K, Tsukino M. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Op Pulm Med* 2000;6:127-132.
- 140- Hansen EF, Pharaneth K, Laursen LC, et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267-1271.
- 141-Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(suppl):95-99
- 142-Miyamoto K, Aida A, Nishimura M, et al. Gender effect on prognosis of patients receiving long-term home oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:972-976
- 143- Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):314-322.
- 144- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371-1385.
- 145-Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-164.
- 146- Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-1198.
- 147-Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
- 148- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-230.
- 149- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-194.
- 150-Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lungvolume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-1536.
- 151-Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914-921.
- 152-Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: Suppl. 12, 5S-12S.
- 153- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43.
- 154-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: 735-740.
- 156-Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, et al. Variability of the pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest* 1988; 94: 772-778.
- 157-Yildiz P, Oflaz H, Cine N, et al. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1282-1288.
- 158-8 Wiebe BM, Laursen H. Lung morphometry by unbiased methods in emphysema: bronchial and blood vessel volume, alveolar surface area and capillary length. *APMIS* 1998; 106: 651-656.
- 159-Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 711–717.
- 160– Peinado VI, Barbera 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: 1605–1611.
- 161– Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung* 1992; 170: 109–124.
- 162– Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
- 163– Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
- 164– Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
- 165–vWeitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
- 166– Scharf S., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 314–322.
- 167–Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576–583.
- 168– Boutin–Forzano S, Moreau D, Kalaboka S, et al. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan-European estimation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 695–702.
- 169– Lindberg A, Bjerg–Backlund A, Ronmark E, Larsson LG, Lundback B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2006; 100: 264–272.
- 170– Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993–1013.
- 171– Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
- 172– A. Chaouat, A. S. Bugnet, N. Kadaoui et al., “Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 172, no. 2, pp. 189–194, 2005..
- 173– Wagenvoort CA, Mulder PG. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? *Chest* 1993; 103: 844–849.
- 174– Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988; 66: 65–85.
- 175– Magee F, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183–189
- 176–Harris P, Heath D. The pulmonary circulation at high altitude. In: Harris P, Heath D, eds. *The Human Pulmonary Circulation*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986; pp. 493–506.
- 177–Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: Suppl. 12, 25S–32S.
- 178–Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 273–278.
- 179– Wright JL, Lawson L, Pare PD, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 702–707.

- 180- Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632–638.
- 181- Scharf S., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 314–322
- 182- Chabot F., Schrijen F., Poincelot F. et al. Interpretation of high wedge pressure on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 2001; 95: 139–145.
- 183- Butler J., Schrijen F., Henriquez A. et al. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 350–354.
- 184- Lockhart A., Tzareva M., Nader F. et al. Elevated pulmonary artery wedge pressure at rest and during exercise in chronic bronchitis: fact or fancy. *Clin. Sci.* 1969; 37: 503–517.
- 185- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225–230.
- 186- Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
- 187- Fishman A.P. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.* 1976; 38: 221–231.
- 188-Abraham A.S., Cole R.B., Green I.D. et al. Factors contributing to the reversible pulmonary hypertension of patients with acute respiratory failure studied by serial observations during recovery. *Circ. Res.* 1969; 24: 51–60.
- 198-Fletcher E.C., Levin D.C. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of short and long-term oxygen. *Chest* 1984; 85: 6–14.
- 190- Penaloza D., Sime F., Banchemo N. et al. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitude. *Med. Thorac.* 1962; 19: 449–460.
- 191- Peinado V.I., Barbera J.A., 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: 1605–1611.
- 192- Joppa P., Petrasova D., Stancak B. et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326–333.
- 193- Eddahibi S., Chaouat A., Tu L. et al. Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 475–476.
- 194- Hoeper M.M., Welte T. Systemic inflammation, COPD, and pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 634–635.
- 195- Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839–1844.
- 196 Chaouat A., Savale L., Chouaid C. et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136: 678–687.
- 197- Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322.
- 198-Wright JL, Levy RD, Chung A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605–609.
- 199-Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99: 675–691.
- 200-Grover RF. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. In: Fishman A, ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1990; pp. 283–299.
- 201- Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, Colas des Francs V, Lockhart A. Variability of the

- pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest* 1988; 94: 772–778.
- 202–Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–224.
- 203–Oswald–Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 419–429.
- 204–McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: Suppl. 1, 14S–34S.
- 205–Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8: 1445–1449.
- 206–Oswald–Mammosser M., Oswald T., Nyankiye E. et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71: 419–429.
- 207–McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: Suppl. 1, 14S–34S.
- 208–Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278.
- 209–Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
- 210–Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225–230.
- 211–Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
- 212–D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
- 213–Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
- 214–Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–109.
- 215–D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
- 216–Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894.
- 217–Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S55–S56.
- 218–Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233–241.
- 219–Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839–1844.
- 220–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: 1531–1536.
- 221–Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.

- 222–The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244–54.
- 223– Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355–8.
- 224– Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334–42.
- 225–Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
- 226– Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591–9.
- 227– Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571–5.
- 228– Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819–23.
- 229– Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948–53.
- 230– Gagnon P, Saey D, Provencher S, Milot J, Bourbeau J, Tan WC, Martel S, Maltais F. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012 Dec;106(12):1695–705.
- 231– Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005;CD002876.
- 232– Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD001104.
- 233– Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17–25.
- 234– van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214–22.
- 235–Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
- 236–Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane*
- 237–Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
- 238–Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–56.
- 239–Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74–81.
- 240–Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912–9.
- 241–Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive

- pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
- 242- Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
- 243- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
- 244- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasonesalmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
- 245 - Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012 Jan;106(1):91-101.
- 246- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Oct 15;180(8):741-50.
- 247- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
- 248- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
- 249- Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
- 250- Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1248-53.
- 251- Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
- 252- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (RR08):1-52.
- 253- Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
- 254- Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
- 255- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
- 256- Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
- 257- Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>.
- 258- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.

- 259-Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
- 260-Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
- 261-Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
- 262-Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
- 263-Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
- 264-Siafakas NM, Celli BR. Overall management of stable chronic obstructive Pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 258-265.
- 265-Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general wellbeing in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88:531-5.
- 266-Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1:351-5.
- 267-Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, Loo CK, Chan MH. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HACE study. *Chest* 2013 Jul;144(1):106-18.
- 268-Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD001287
- 269-McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal noninvasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
- 270-Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
- 271-Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
- 272-Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-230.
- 273-Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
- 274-Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-498.
- 275-Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S121.
- 276-McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-1431.
- 277-Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759-764.
- 278-Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 386-390.
- 279-Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-628.
- 280-Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Longterm treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988; 1: 716-720.

- 281-Bertoli L, Fusco M, Lo Cicero S, Micallef E, Busnardo I. Influence of ACE inhibition on pulmonary haemodynamics and function in patients in whom b-blockers are contraindicated. *Postgrad Med J* 1986; 62: Suppl. 1, 47-51.
- 282- Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005; 6: 88.
- 283-Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289-293.
- 284-Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 55-66.
- 285-Elizabeth S. Klings,et al. OXIDATIVE STRESS AND SIGNALING IN PULMONARY VASCULAR DISEASE. May 1, 2014, A5542-A5542.
- 286-Zelikoff JT, Chi Chen L, Cohen MD, Schlesinger RB. The toxicology of inhaled wood smoke. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2002; 5: 269-282.
- 287- Montañ˜o M, Becerril C, Ruiz V, Ramos C, Sansores RH, Gonz˜alez- Avila G. Matrix metalloproteinases activity in COPD associated with wood smoke. *Chest* 2004; 125: 466-472.
- 288- Rivera RM, Cosio MG, Ghezzi H, Salazar M, Pérez-Padilla R. Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 972-7.
- 289-Santos S , Peinado VI , Ramírez J, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632 – 638.
- 290- Peinado VI, Barbera JA, Ramírez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 18:908-913.
- 291-Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1980. 122:273-8.
- 292-Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Vel  z-quez A, Sánchez C, Mayar ME. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 393-397.
- 293-Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-1385.
- 294-Chatila WM , Thomashow BM , Minai OA, Criner GJ , Make BJ . Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549 – 555.
- 295-Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 543 – 548.
- 296- Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108:1839-1844
- 297-Eddahibi S, Chaouat A, Tu L, et al. Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:475-476.
- 298- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:189-194.
- 299-International Journal of COPD 2007;2(3) 273-282.
- 300-Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-40.
- 301-Indian J Chest Dis Allied Sci 2010;52:29-40.

302–Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735–740.

303–. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914–921.