

Сарыбаев А. Ш., Сыдыков А. С., Марипов А. М., Сартмырзаева М. А., Мамажакыпов А. Т.
Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР,
720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, д. 3

ГИПОКСИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ

УДК: 616.24–008.1

Ключевые слова: гипоксия, легочная вазоконстрикция, легочное артериальное давление, легочная гипертензия, высокогорный острый отек легких

Ссылка для цитирования: Сарыбаев А. Ш., Сыдыков А. С., Марипов А. М., Сартмырзаева М. А., Мамажакыпов А. Т.
Гипоксическая легочная вазоконстрикция. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16 (4):274–285

РЕЗЮМЕ

Легочная вазоконстрикция играет ключевую роль в перераспределении кровотока в ответ на альвеолярную гипоксию и обеспечении адекватного газообмена. В данном обзоре рассмотрены межвидовые и индивидуальные различия, основные механизмы, клиническое значение и фармакологические методы модулирования гипоксической легочной вазоконстрикции.

Sarybaev A. Sh., Sydykov A. S., Maripov A. M., Sartmyrzaeva M. A., Mamazhakypov A. T.
National Center of Cardiology and Internal Medicine Kyrgyz Republic, Togolok Moldo str. 3, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic

HYPOXIC PULMONARY VASOCONSTRICTION

KEYWORDS: HYPOXIA, PULMONARY VASOCONSTRICTION, PULMONARY ARTERY PRESSURE, PULMONARY HYPERTENSION, HIGH ALTITUDE PULMONARY EDEMA

For citation: Sarybaev A. Sh., Sydykov A. S., Maripov A. M., Sartmyrzaeva M. A., Mamazhakypov A. T.
Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Russian Heart Journal. 2017;16 (4):274–285

SUMMARY

Pulmonary vasoconstriction plays a key role in distribution of the blood flow in response to alveolar hypoxia thus providing adequate gas exchange. We review interspecies and interindividual differences, basic mechanisms, clinical meaning and pharmacological methods of modulation of the hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Низкое содержание кислорода в большом круге кровообращения вызывает расширение мелких артерий и артериол, благодаря чему поддерживается адекватная доставка кислорода к тканям [1, 2]. В противоположность этому в малом круге кровообращения в ответ на острую альвеолярную гипоксию происходит сокращение мелких легочных артерий, или гипоксическая легочная вазоконстрикция [3]. Недавние эксперименты с перекрестной трансплантацией митохондрий легочных и бедренных артерий крыс свидетельствуют о том, что митохондрии могут определять различия в реакции сосудов на гипоксию [4]. Кроме того, эксперименты с избирательной инактивацией митохондриальных комплексов в гладкомышечных клетках мышц показали важное значение митохондрий в гипоксической реакции легочных сосудов [5].

Легочная вазоконстрикция в ответ на гипоксию развивается на протяжении всего легочного сосудистого русла, однако основным местом локализации являются мелкие легочные артерии [6–8]. Хотя легочные вены также сокращаются в ответ на гипоксию, при этом легочное венозное давление изменяется незначительно [9].

Гипоксическая легочная вазоконстрикция в период внутриутробного развития плода

Во время внутриутробного периода гипоксическая легочная вазоконстрикция играет важную роль в ограничении кровотока через легкие плода [10]. У плода в средней оболочке мелких легочных артерий хорошо развит мышечный слой; сокращение этих артерий поддерживает легочное сосудистое сопротивление на высоком уровне и способствует шунтированию значительной части плацентарного кровотока через открытое овальное окно и открытый артериальный проток напрямую в системное кровообращение, минуя легкие, которые не функционируют в этот период. Поэтому легочный кровоток у плода составляет лишь 10–15% выброса ПЖ сердца [11].

При рождении в условиях равнины с поступлением в альвеолы кислорода происходит быстрое снижение сопротивления легочных сосудов и увеличение кровотока через легкие. Дальнейшее снижение легочного сосудистого сопротивления происходит вследствие морфологической перестройки легочных сосудов, а именно за счет регрессии гипертрофированного мышечного слоя мел-

ких легочных артерий и артериол [12]. В течение 2 недель давление в легочной артерии достигает уровней, которые сохраняются в последующей жизни [13].

Гипоксическая легочная вазоконстрикция у детей и взрослых

Локальное повышение легочного сосудистого сопротивления в ответ на гипоксию в ограниченных участках легких считается важным адаптивным механизмом, направленным на оптимизацию вентиляционно-перфузионных соотношений [7, 14]. При этом происходит ограничение кровотока в плохо вентилируемых участках легких, что увеличивает эффективность газообмена и предупреждает развитие артериальной гипоксемии. Так, например, в случае локальной альвеолярной гипоксии при пневмонии или региональном ателектазе гипоксическая легочная вазоконстрикция также локализуется, отводя кровоток от гипоксических участков и минимизируя степень вентиляционно-перфузионного несоответствия [15].

Способность гипоксической легочной вазоконстрикции ограничивать кровоток без существенного повышения легочного АД (ЛАД) зависит от размера участка вентиляционно-перфузионного несоответствия [16]. Поэтому распространенная легочная вазоконстрикция у взрослых в ответ на глобальную гипоксию, имеющую место в условиях высокогорья, по-видимому, не имеет адаптивного значения, приводя к возрастанию легочного сосудистого сопротивления и развитию высокогорного отека легких, хронической высокогорной легочной гипертензии с последующим присоединением гипертрофии ПЖ сердца [15, 17, 18]. Хотя роль гипоксии в повышении ЛАД была впервые высказана еще в конце XIX века [19], всеобщую известность получила экспериментальная работа, проведенная на кошках в середине 40-х годов прошлого века [20]. Вслед за ними Motley с соавт. сообщили об увеличении среднего ЛАД с 13 до 23 мм рт.ст. также у людей при выдыхании газовой смеси с 10%-м содержанием кислорода в течение 20 мин [21].

Проведенные в последующем исследования показали, что гипоксическая легочная вазоконстрикция состоит из двух фаз. Острое воздействие гипоксии у здоровых людей вызывает быстрое сужение сосудов легких в течение 2 мин, достигающее максимальных значений в течение 5 мин [21, 22] и сохраняющееся на этом уровне в течение последующих 40 мин [22]. При продолжающемся гипоксическом воздействии сужение сосудов еще более усиливается, достигая нового уровня максимальных значений через 2 часа от начала экспозиции и сохраняющегося в течение последующих 6 часов [23]. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эти фазы регулируются различными механизмами [24–28]. Интересен и тот факт, что для изолированных легочных артерий также характерна двухфазная реакция на гипок-

сическое воздействие [14]. После прекращения гипоксического воздействия скорость восстановления исходного легочного сосудистого тонуса зависит от продолжительности гипоксического воздействия: чем дольше длится гипоксия, тем больше времени требуется для полного устранения легочной вазоконстрикции [22, 23].

Хотя некоторые считают, что повышение ЛАД при высокогорной гипоксии приводит к увеличению перфузии гипоперфузируемых дорсальных участков легких (у людей – верхушка легких), где кровоток в норме ниже, чем в вентральных отделах легких (у людей – основание легких) [29], польза от этого в долгосрочном плане весьма сомнительна. Поэтому некоторые исследователи полагают, что гипоксическая легочная вазоконстрикция у взрослых может представлять собой рудиментарную фетальную реакцию [30, 31].

Вариабельность гипоксической легочной вазоконстрикции

Для гипоксического легочного вазопрессорного ответа характерна значительная межвидовая вариабельность [7, 31, 32]. Так, было обнаружено, что одни виды животных реагируют чрезмерной легочной вазоконстрикцией в ответ на гипоксическое воздействие, в то время как другие обладают очень слабой реакцией. К первой группе относятся хорьки [33, 34], крупный рогатый скот [35], свиньи [33, 36, 37], а ко второй группе – мыши [38], хомяки [39] и собаки [33, 40]. К последней группе также относятся животные, обитающие на высокогорье, такие как морские свинки [41], ламы [42], голубые бараны [43], пищухи [44] и яки [45, 46].

Для людей [23, 47], кроликов [33, 48], крыс [37, 49], овец [50, 51] и кошек [33, 37, 52] характерна умеренная гипоксическая легочная вазоконстрикция.

Следует однако отметить, что для гипоксического легочного вазопрессорного ответа характерна также значительная индивидуальная вариабельность [7, 31, 32]. Так, выраженная легочная гипертензия с застойной правожелудочковой недостаточностью развивается лишь у небольшой части бычков, перемещенных на высокогорные пастбища [35]. Описано полное отсутствие гипоксического легочного вазопрессорного ответа у определенной части овец [53] и собак [54]. У людей также наблюдается широкий размах индивидуальной гипоксической легочной вазореактивности [55]. У большинства людей (нормореакторов) вдыхание гипоксической газовой смеси (10–13% кислород в азоте) приводит к умеренному повышению среднего ЛАД [21, 55, 56]. В то же время у некоторых людей (гипореакторов) наблюдается едва заметная легочная вазоконстрикция, тогда как у другой небольшой части людей (гиперреакторов) происходит чрезмерная констрикция легочных сосудов [56, 57]. Вероятно также, что на величину гипоксической вазореактивности оказы-

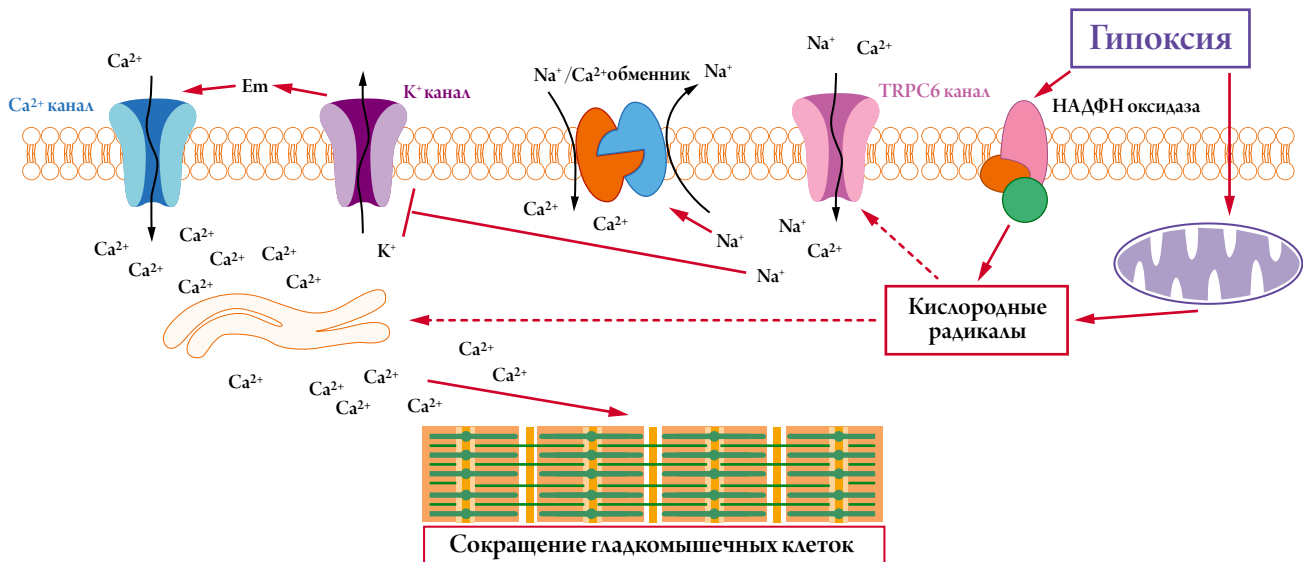


Рисунок 1. Упрощенное схематичное представление механизмов острой гипоксической легочной вазоконстрикции

вает влияние этническая принадлежность [58, 59]. Так, в ранних исследованиях было показано, что дополнительная экзогенная гипоксия приводит к значительному повышению ЛАД у перуанских индейцев, в то время как у жителей Тибета ЛАД изменяется незначительно [60–62].

Механизмы гипоксической легочной вазоконстрикции

Хотя еще не все механизмы гипоксической легочной вазоконстрикции раскрыты, считается, что основным сенсором и эффектором являются гладкомышечные клетки легочных артерий [7, 63, 64]. В то же время более поздние данные свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки также могут служить в качестве сенсора кислорода [65]. Поэтому согласно современным представлениям именно тесное взаимодействие между эндотелиальными и гладкомышечными клетками определяет ответ легочных сосудов на гипоксию [7, 8, 66, 67].

В ответ на гипоксию происходит повышенное образование митохондриями и/или (НАДФ•Н) – оксидазами кислородных радикалов внутри клеток (рис. 1), что вызывает сокращение гладкомышечных клеток путем увеличения внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые поступают внутрь клеток через кальциевые каналы, а также высвобождаются из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуме [5, 24, 68–71].

Внутриклеточный кальциевый гомеостаз зависит от активности потенциал-управляемых кальциевых каналов. Потенциал-зависимые калиевые каналы являются основными регуляторами потенциала покоя мембраны гладкомышечных клеток легочных артерий, влияющего на активность потенциал-управляемых кальциевых каналов [72]. Острая гипоксия вызывает угнетение окислительного фосфорилирования в митохондриях [73], веду-

щее к активации АМФ-активируемой протеинкиназы и угнетению активности потенциал-зависимых калиевых каналов [74–76]. Вследствие ингибирования калиевых каналов происходит деполяризация мембраны гладкомышечных клеток легочных артерий с последующим повышением внутриклеточного содержания кальция за счет увеличенного поступления в клетку через потенциал-управляемые кальциевые каналы [77].

При повышении внутриклеточной концентрации ионов кальция происходит взаимодействие ионов кальция с кальмодулином, что ведет к активации киназы легких цепей миозина [78]. Активированная киназа легких цепей миозина, в свою очередь, фосфорилирует регуляторные легкие цепи миозина [78]. После фосфорилирования легких цепей миозиновой АТФ-аза гидролизует АТФ и за счет высвободившейся энергии происходит образование актомиозиновых мостиков и сокращение гладкомышечных клеток [79]. Следует отметить, что увеличение чувствительности к ионам кальция миофиламентов гладкомышечных клеток легочных артерий за счет активации RhoA/Rho-киназы или снижения активности фосфатазы легких цепей миозина способствует поддержанию гипоксической легочной вазоконстрикции [14, 80, 81]. Процесс расслабления в гладкомышечной клетке начинается с удаления фосфатного остатка с регуляторных легких цепей миозина [82]. Этот процесс осуществляется под действием фосфатазы легких цепей миозина. В результате дефосфорилирования регуляторных легких цепей миозина происходит расслабление гладкомышечной клетки.

Помимо потенциал-управляемых кальциевых каналов, внутриклеточное содержание ионов кальция в гладкомышечных клетках легочных артерий регулируют потенциал-независимые неселективные катионные каналы, включающие рецептор-управляемые кальциевые каналы

и каналы, регулируемые высвобождением ионов кальция из внутренних депо [83–87]. Недавно была показана важная роль в регуляции кальциевого гомеостаза также и кальций-чувствительных рецепторов, относящихся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком [88–90]. Стимуляция мембранных рецепторов соответствующими лигандами ведет к активации фосфолипазы C, которая гидролизует фосфатидилинозитол на два вторичных медиатора – диацилглицерол и инозитолтрифосфат [87, 91, 92]. Диацилглицерол способствует открытию рецептор-управляемых кальциевых каналов с последующим поступлением ионов кальция внутрь клетки и увеличением цитоплазматической концентрации ионов кальция [78]. Образование диацилглицерола в мембране облегчает транслокацию протеинкиназы C из цитозоля в плазматическую мембрану, а также повышает ее сродство к Ca^{2+} -кальмодулину, вызывая его активацию при более низкой концентрации ионов кальция в цитоплазме. Инозитолтрифосфат взаимодействует с кальциевыми каналами мембраны эндоплазматического ретикулаума, в результате чего происходит опустошение запасов ионов кальция в эндоплазматическом ретикулауме вследствие выделения ионов кальция в цитоплазму, что способствует активации кальциевых каналов, регулируемых высвобождением ионов кальция из внутренних депо, и повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция [78, 93].

В недавних исследованиях была также показана роль натриево-кальциевых обменников в регуляции кальциевого гомеостаза и сосудистого тонуса [94–96]. Активация потенциал-независимых неселективных катионных каналов ведет также к значительному увеличению внутриклеточной концентрации ионов натрия, что вызывает изменение направления работы натриево-кальциевого обменника и повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция [97].

В недавних исследованиях было также показано, что гипоксическая активация нейтральной сфингомиелиназы ведет к увеличению образования церамидов, которые, в свою очередь, способствуют повышенной продукции кислородных радикалов НАДФ•Н-оксидазами, угнетению калиевых каналов и усилению легочной вазоконстрикции [98–101]. Помимо этого, нейтральная сфингомиелиназа способствует транслокации рецептор-управляемого кальциевого канала TRPC6 (canonical transient receptor potential channel 6) к клеточной мембране и его активации [102].

Под влиянием гипоксии происходит активация разнообразных факторов транскрипции, особое место среди которых занимает индуцируемый гипоксией фактор транскрипции HIF (hypoxia-inducible factor), координирующий внутриклеточные ответы на недостаток кислорода путем регуляции экспрессии нескольких сотен генов [103, 104].

В условиях нормоксии происходит гидроксирование пролинового остатка α -субъединицы HIF пролилгидроксилазами, что ведет к полиубиквитинированию и протеосомной деградации HIF [105]. При недостатке кислорода снижается активность пролилгидроксилаз и за счет этого понижается уровень гидроксирования пролиновых остатков в α -субъединице HIF [67]. Стабилизированная таким образом α -субъединица HIF формирует вместе с β -субъединицей HIF супрамолекулярный комплекс, который затем путем связывания с ДНК регулирует экспрессию генов. В недавних исследованиях была продемонстрирована специфическая роль HIF-1 α , локализованного в гладкомышечных клетках, в поддержании низкого тонуса легочных сосудов как в условиях нормоксии, так и в ответ на острую гипоксию за счет уменьшения фосфорилирования легких цепей миозина [106]. В то же время инактивация гена HIF-1 α в эндотелиальных клетках не приводила к изменению тонуса легочных сосудов и легочной вазореактивности [107]. Однако у мышей с избирательной инактивацией в эндотелиальных клетках гена, кодирующего изоформу HIF-2 α , отмечалось снижение давления в легочной артерии и ослабление острой гипоксической легочной вазоконстрикции в результате повышенной биодоступности оксида азота вследствие пониженной экспрессии фермента аргиназы [107]. Эти экспериментальные данные подтверждаются клиническими наблюдениями повышенной гипоксической легочной вазореактивности у пациентов с мутациями, вызывающими увеличение функции гена HIF-2 α [108].

Следует отметить, что многие другие факторы могут оказывать модулирующее действие на гипоксическую легочную вазоконстрикцию [77]. Ацидоз и гиперкапния приводят к усилению гипоксической легочной вазоконстрикции, в то время как алкалоз и гипокапния вызывают противоположный эффект [109–112]. Суживающее действие на стенку сосудов оказывают различные эндогенные медиаторы, такие как лейкотриены, гистамин, эпоксиэйкозатриеновые кислоты, серотонин, сероводород, эндотелин-1, нейропептид У, АП и катехоламины [6, 7, 102, 113–120]. Вазодилаторные медиаторы, такие как оксид азота и некоторые простагландины, а также эндогенные и экзогенные эстрогены, ионы железа, напротив, способствуют ослаблению вазоконстрикции [6, 7, 119, 121–127].

Клиническое значение острой гипоксической легочной вазоконстрикции **Гипоксическая легочная вазоконстрикция и локальная обструкция бронхов**

Эффективность гипоксической легочной вазоконстрикции была ранее продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на добровольцах [128–130]. Единичные наблюдения из клинической практики свидетельствуют

об эффективности и обратимости гипоксической легочной вазоконстрикции у больных с односторонней неполной обструкцией опухолью левого главного бронха [131–133].

Гипоксическая легочная вазоконстрикция в анестезиологической практике

Гипоксическая легочная вазоконстрикция имеет важное значение для обеспечения адекватной оксигенации артериальной крови во время однологочной вентиляции при торакальной анестезии [134, 135]. В многочисленных экспериментальных исследованиях на животных было показано, что ингаляционные анестетики могут ослаблять выраженность гипоксической легочной вазоконстрикции [136–138]. Считается, что инъекционные анестетики не влияют на гипоксическую реактивность легочных сосудов [139]. Кроме того, к ослаблению гипоксической легочной вазоконстрикции и усилению гипоксемии вследствие нарушения вентиляционно-перфузионного соответствия может приводить системное назначение во время операций вазодилататоров, таких как добутамин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, ASa^{2+} , β_2 -агонисты, а также вазоконстрикторов (адrenalин и мезатон) [135].

Гипоксическая легочная вазоконстрикция при заболеваниях легких

Несмотря на ослабленную реактивность легочных сосудов у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, гипоксическая легочная вазоконстрикция у этих больных имеет важное значения для поддержания адекватного вентиляционно-перфузионного соответствия [140–142]. Гипоксическая констрикция легочных сосудов способствует оптимизации газообмена в легких также при других заболеваниях легких, включающих пневмонию, ателектазы, бронхиальную астму [134, 143, 144]. При этом следует всегда иметь в виду, что назначение системных вазодилататоров для лечения легочной гипертонии или сопутствующих заболеваний может спровоцировать усиление артериальной гипоксемии у этих больных [145, 146].

Клинические наблюдения усиления гипоксемии при внутривенном назначении пациентам вазодилататоров, ингибирующих гипоксическую легочную вазоконстрикцию, свидетельствуют о ее важной роли у больных с острым респираторным дистресс-синдромом [147, 148]. Назначение же таким больным ингаляционных вазодилататоров, таких как оксид азота и простаглицлин, приводит, наоборот, к улучшению оксигенации артериальной крови за счет увеличения перфузии участков легких с наиболее высоким вентиляционно-перфузионным соотношением [147, 149, 150]. Однако эффект от применения ингаляционных вазодилататоров преходящий и не сопровождается снижением смертности больных с острым респираторным дистресс-синдромом [151, 152], что может

быть связано с тем, что при данном клиническом состоянии смерть больных наступает не вследствие асфиксии, а в результате полиорганной недостаточности [148].

Гипоксическая легочная вазоконстрикция и высокогорный острый отек легких

При подъеме на высоты от 3800 до 4600 м наблюдается умеренное повышение среднего ЛАД до 20–25 мм рт.ст. и систолического легочного АД до 30–40 мм рт.ст. [153–156]. У некоторых здоровых жителей низкогогорья может наблюдаться значительно более выраженная легочная гипертония, что может предрасполагать к развитию высокогорного острого отека легких (ВООЛ) [157]. Действительно, для людей, перенесших в анамнезе ВООЛ, характерно чрезмерное повышение ЛАД в ответ на вдыхание гипоксической газовой смеси и во время акклиматизации к высокогорью [154, 158, 159]. Тем не менее, не у всех гиперреакторов развивается ВООЛ, что подразумевает наличие дополнительных факторов, способствующих развитию этого заболевания [160–162].

Острая гипоксическая легочная вазоконстрикция и хроническая гипоксическая легочная гипертония

Кажется очевидным, что тяжесть легочной гипертонии при хроническом гипоксическом воздействии должна коррелировать с выраженностью острой гипоксической легочной вазореактивности, как это было показано для крупного рогатого скота. Однако у определенных линий крыс хроническая гипоксическая легочная гипертония относительно мягкая, несмотря на чрезмерно выраженную острую гипоксическую легочную вазоконстрикцию [163–165]. Для морских свинок характерно наличие слабой острой гипоксической легочной вазоконстрикции, однако несмотря на это при хроническом гипоксическом воздействии у них развивается умеренная легочная гипертония [41]. У генетически измененных мышей, у которых был инактивирован ген, отвечающий за синтез белка ионного канала TRPC6, полностью отсутствует гипоксическая легочная вазоконстрикция в ответ на острую гипоксию, в то же время хроническое гипоксическое воздействие приводит к развитию легочной гипертонии, сопоставимой по тяжести с таковой у мышей с неизменным геном [27]. Основываясь на приведенных примерах, можно предположить, что острая гипоксическая легочная вазоконстрикция и развитие хронической гипоксической легочной гипертонии, по крайней мере у некоторых животных, регулируются различными механизмами.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция и полеты на самолетах

Люди могут подвергаться воздействию гипобарической гипоксии не только при подъеме в горы, но так-

Кардосал®
олмесартан медоксомил

Кардосал® Plus
олмесартан медоксомил + гидрохлоротиазид



Кардосал (олмесартан) обладает высокой антигипертензивной эффективностью¹⁻² и дополнительными ангиопротективными свойствами^{3-5*}

* Выраженное снижение уровня маркеров воспаления³, улучшение морфологии резистивных артерий⁴, уменьшение объема крупных атером⁵ у пациентов с артериальной гипертензией.

Кардосал®: краткая инструкция

Торговое патентованное название: Кардосал®. **Международное непатентованное название:** Олмесартан медоксомил. **Формы выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 10, 20, 40 мг № 28. **Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензина II рецепторов антагонист. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Кардосал® принимают внутрь в одно и то же время, независимо от приема пищи 1 раз в день, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата — 10 мг, 20 мг или 40 мг. Максимальная суточная доза — 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); одновременное применение у пациентов с алискрином и алискринсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный альдостеронизм; гиперкалиемия; гипонатриемия (риск дегидратации, артериальной гипотензии, почечной недостаточности); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца (ИБС); цереbroваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет); печеночная недостаточность средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с диуретиками; при одновременном применении с препаратами лития. **Побочное действие, частое.** **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель. **Со стороны пищеварительного тракта:** диарея, диспепсия, гастрит, боль в животе, тошнота. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит. **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекция мочевых путей. **Со стороны обмена веществ и питания:** повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. **Прочие нарушения:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатининфосфокиназы. Более подробную информацию см. в инструкции по применению.

Кардосал® плюс: краткая инструкция

Торговое патентованное название: Кардосал® плюс. **Международное непатентованное название или группировочное название:** Гидрохлоротиазид + Олмесартан медоксомил. **Состав на одну таблетку:** олмесартан медоксомил 20 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг. **Формы выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 28. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартаном медоксомилом). **Способ применения и дозы:** Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время независимо от приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку в сутки (особенности режима дозирования у разных групп пациентов в инструкции по применению). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медоксомилу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфамидов или к любому из вспомогательных веществ; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (риск развития печеночной комы), обструкция желчевыводящих путей и холестаза; рефрактерные гипонатриемия, гипонатриемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискрином и алискринсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м²); беременность, период грудного вскармливания; первичный альдостеронизм; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, цереbroваскулярные заболевания, стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин), вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки), сахарный диабет, подагра, нарушения водно-электролитного баланса, дегидратация; заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка; пациентам, соблюдающим диету с ограничением соли или находящимся на гемодиализе; при угнетении костномозгового кроветворения; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в т.ч. диарея, рвота, или предшествующая терапия диуретиками; при одновременном применении препаратами лития. **Побочное действие (комбинация олмесартан медоксомила и гидрохлоротиазида), частое.** **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль, усталость, периферические отеки. Более подробную информацию см. в инструкции по применению.

1. Redon J and Fabia MJ. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156

2. Fabia MJ et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336

3. Fliser D. et al. Circulation 2004;110:1103-7.

4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172

5. Stumpe O. et al., Ther Asv CardiovascDis 2007; 1: 97-106

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению Кардосал® 10 мг от 07.07.2014, Кардосал® 20 мг от 30.06.2014, Кардосал® 40 мг от 01.07.2014

RU_Card-Card Plus_1_2016. 10.2016



БЕРЛИН-ХЕМИ

же при совершении полетов на гражданских самолетах, в салонах которых поддерживается давление, эквивалентное высоте около 1800–2500 м [166]. Пребывание на высоте 2400 м соответствует вдыханию 15%-й гипоксической газовой смеси на уровне моря и приводит к снижению парциального напряжения кислорода в артериальной крови до 55 мм рт. ст. у здоровых людей, а у больных с различными заболеваниями легких – к более значительной гипоксемии [167], что может приводить к более выраженной гипоксической легочной вазоконстрикции. Недавно было показано повышение ЛАД на 20% у здоровых людей во время полета на борту гражданского воздушного судна [168]. Однако у здоровых людей с чрезмерной гипоксической легочной вазоконстрикцией и у больных с сердечно-легочными заболеваниями ЛАД может повышаться более чем на 50% [169].

Фармакологические методы модуляции гипоксической легочной вазоконстрикции

В связи с тем, что гипоксическая легочная вазоконстрикция играет важную роль в патогенезе ВООЛ, значительный практический интерес представляет возможность фармакологической модуляции гипоксической легочной вазоконстрикции.

Препараты, влияющие на сигнальный путь оксида азота

В ранних исследованиях было показано, что ингаляция оксида азота селективно подавляет легочную вазоконстрикцию у здоровых людей в ответ на вдыхание 12%-й гипоксической газовой смеси, не вызывая при этом системной гипотонии [170]. Действительно, ингаляция оксида азота приводила к значительному снижению ЛАД у больных с ВООЛ и улучшению клинической и рентгенологической картины отека легких без заметных побочных эффектов со стороны центральной гемодинамики [171, 172]. Однако существенным недостатком этого метода является ограниченная доступность оксида азота для ингаляций в условиях высокогорья.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, проведенном более 10 лет назад нашими сотрудниками совместно с учеными из имперского колледжа Лондона, было показано, что с помощью ингибитора фосфодиэстеразы-5 сildenфила можно уменьшить ответ легочного сосудистого русла на острое гипоксическое воздействие [173]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании впервые удалось показать, что воздействуя с помощью фармакологических препаратов на легочное сосудистое сопротивление, можно добиться увеличения максимальной физической работоспособности [174]. Ингибирующее влияние

однократного приема сildenфила на гипоксическую легочную гипертонию в покое и при физической нагрузке было подтверждено позднее в другом рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании [175].

Препараты, влияющие на сигнальный путь эндотелина

В недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было показано, что однократный прием неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана в дозе 250 мг вызывал значительно меньшее увеличение ЛАД по сравнению с плацебо и не оказывал эффекта на системное давление и сердечный выброс после 90-мин вдыхания 12%-й гипоксической газовой смеси [176]. Этими же авторами в другом аналогичном по дизайну исследовании было показано, что у лиц, ранее перенесших ВООЛ, бозентан вызывал значительно меньшее увеличение ЛАД независимо от наличия предрасположенности к развитию ВООЛ и не оказывал отрицательного эффекта на газы крови, системное давление и сердечный выброс [177]. Еще в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было продемонстрировано, что у здоровых добровольцев прием бозентана в дозе 125 мг/день в течение 3 дней не только значительно уменьшал легочное сосудистое сопротивление, но также увеличивал аэробную физическую работоспособность после 60 мин вдыхания 12%-й гипоксической газовой смеси [178]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием селективного антагониста эндотелиновых рецепторов типа А ситаксентана в дозе 100 мг/день в течение 7 дней снижает легочное сосудистое сопротивление и улучшает максимальную физическую работоспособность у здоровых добровольцев после кратковременной акклиматизации к высоте 5050 м, не вызывая при этом нарушений почечной функции [179].

Препараты железа

Недавно было показано, что дефицит железа может повышать легочное сосудистое сопротивление [180] и усиливать острую гипоксическую легочную вазоконстрикцию [122]. В то же время, как было показано в двух недавних рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, дополнительное введение железа уменьшает повышение ЛАД в ответ на острую гипоксию, а также ослабляет высокогорную легочную гипертонию у жителей равнины [126, 181].

Таким образом, локальная гипоксическая легочная вазоконстрикция является важным адаптивным механизмом, направленным на оптимизацию вентиляционно-пер-

фузионных соотношений за счет ограничения кровотока в плохо вентилируемых участках легких. Однако легочная вазоконстрикция в ответ на глобальную гипоксию, имеющую место в условиях высокогорья, по-видимому, не имеет адаптивного значения, а только увеличивает риск развития ВООЛ и хронической высокогорной легочной гипертензии за счет повышения ЛАД и увеличения легочного сосудистого сопротивления. В контролируемых исследованиях

было показано, что фармакологические препараты, модулирующие гипоксическую легочную вазоконстрикцию, способны эффективно снижать ЛАД у здоровых людей во время акклиматизации к высокогорью. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования для оценки эффективности этих препаратов для профилактики и лечения как ВООЛ, так и хронической высокогорной легочной гипертензии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parin VV. [Effect of pulmonary ventilation on the lesser circulation]. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1960;4:7–13.
2. Thompson BT, Hales CA. Hypoxic pulmonary hypertension: acute and chronic. *Heart Lung.* 1986;15 (5):457–65.
3. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016 [cited 2017]. p. 897–943. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c140049>
4. Zhou J, Zhang J, Lu Y, Huang S, Xiao R, Zeng X et al. Mitochondrial transplantation attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Oncotarget.* 2016;7 (21):31284–98. DOI:10.18632/oncotarget.8893.
5. Waypa GB, Marks JD, Guzy RD, Mungai PT, Schriewer JM, Dokic D et al. Superoxide Generated at Mitochondrial Complex III Triggers Acute Responses to Hypoxia in the Pulmonary Circulation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013;187 (4):424–32. DOI:10.1164/rccm.201207-1294OC.
6. Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol.* 2013;14 (2):101–10. DOI:10.1089/ham.2013.1010.
7. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Physiological Reviews.* 2012;92 (1):367–520. DOI:10.1152/physrev.00041.2010.
8. Hussain A, Suleiman MS, George SJ, Loubani M, Morice A. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Humans: Tale or Myth. *The Open Cardiovascular Medicine Journal.* 2017;11 (1):1–13. DOI:10.2174/1874192401711010001.
9. Gao Y, Raj JU. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288 (2):L213–226. DOI:10.1152/ajplung.00103.2004.
10. Gao Y, Raj JU. Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn. *Physiological Reviews.* 2010;90 (4):1291–335. DOI:10.1152/physrev.00032.2009.
11. Rudolph AM. Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol.* 1979;41:383–95. DOI:10.1146/annurev.ph.41.030179.002123.
12. Wagenvoort CA, Neufeld HN, Edwards JE. The structure of the pulmonary arterial tree in fetal and early postnatal life. *Lab Invest.* 1961;10:751–62.
13. Rowe RD, James LS. The normal pulmonary arterial pressure during the first year of life. *J Pediatr.* 1957;51 (1):1–4.
14. Wilkins MR, Ghofrani H-A, Weissmann N, Aldashev A, Zhao L. Pathophysiology and Treatment of High-Altitude Pulmonary Vascular Disease. *Circulation.* 2015;131 (6):582–90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006977.
15. Hughes JMB. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: clinical implications. *European Respiratory Journal.* 2016;47 (1):31–4. DOI:10.1183/13993003.01753–2015.
16. Marshall BE, Marshall C, Benumof J, Saidman LJ. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;51 (6):1543–51.
17. Grover RF. Pulmonary circulation in animals and man at high altitude. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;127 (1):632–9.
18. Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia: Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Experimental Physiology.* 2013;98 (8):1247–56. DOI:10.1113/expphysiol.2012.069112.
19. Sylvester JT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: a radical view. *Circ Res.* 2001;88 (12):1228–30.
20. Euler US. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *APS.* 1946;12 (4):301–20.
21. Motley HL, Cournand A. The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. *Am J Physiol.* 1947;150 (2):315–20.
22. Talbot NP. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to 2 h of isocapnic hypoxia. *Journal of Applied Physiology.* 2004;98 (3):1125–39. DOI:10.1152/jap-physiol.00903.2004.
23. Dorrington KL, Clar C, Young JD, Jonas M, Tansley JG, Robbins PA. Time course of the human pulmonary vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia. *Am J Physiol.* 1997;273 (3 Pt 2):H1126–1134.
24. Connolly MJ, Prieto-Lloret J, Becker S, Ward JPT, Aaronson PI. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the absence of pretone: essential role for intracellular Ca²⁺ release: HPV in absence of pretone: essential role for sustained Ca²⁺ release. *The Journal of Physiology.* 2013;591 (18):4473–98. DOI:10.1113/jphysiol.2013.253682.
25. Kizub IV, Strielkov IV, Shaifita Y, Becker S, Prieto-Lloret J, Snetkov VA et al. Gap junctions support the sustained phase of hypoxic pulmonary vasoconstriction by facilitating calcium sensitization. *Cardiovascular Research.* 2013;99 (3):404–11. DOI:10.1093/cvr/cvt129.
26. Bakr A, Pak O, Taye A, Hamada F, Hemeida R, Janssen W et al. Effects of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase-1 Overexpression on the Response of the Pulmonary Vasculature to Hypoxia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2013;49 (3):491–500. DOI:10.1165/rcmb.2012-0330OC.
27. Weissmann N, Dietrich A, Fuchs B, Kalwa H, Ay M, Dumitrascu R et al. Classical transient receptor potential channel 6 (TRPC6) is essential for hypoxic pulmonary vasoconstriction and alveolar gas exchange. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2006;103 (50):19093–8. DOI:10.1073/pnas.0606728103.
28. Weissmann N, Winterhalder S, Nollen M, Voswinckel R, Quanz K, Ghofrani HA et al. NO and reactive oxygen species are involved in biphasic hypoxic vasoconstriction of isolated rabbit lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;280 (4):L638–645.
29. Grover RF, Reeves JT. Experimental induction of pulmonary hypertension in normal steers at high altitude. *Med Thorac.* 1962;19:543–50.
30. Weir EK, Archer SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J.* 1995;9 (2):183–9.
31. Rhodes J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: historical clues from brisket disease. *Journal of Applied Physiology.* 2004;98 (3):1092–100. DOI:10.1152/jap-physiol.01017.2004.
32. Grover RF, Vogel JH, Averill KH, Blount SG. Pulmonary hypertension. Individual and species variability relative to vascular reactivity. *Am Heart J.* 1963;66:1–3.
33. Peake MD, Harabin AL, Brennan NJ, Sylvester JT. Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;51 (5):1214–9.
34. Suggett AJ, Mohammed FH, Barer GR. Angiotensin, hypoxia, verapamil and pulmonary vessels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1980;7 (3):263–74.

35. Will DH, Alexander AF, Reeves JT, Grover RF. High altitude-induced pulmonary hypertension in normal cattle. *Circ Res.* 1962;10:172-7.
36. McMurtry IF, Frith CH, Will DH. Cardiopulmonary responses of male and female swine to simulated high altitude. *J Appl Physiol.* 1973;35 (4):459-62.
37. Hakim TS, Malik AB. Hypoxic vasoconstriction in blood and plasma perfused lungs. *Respir Physiol.* 1988;72 (1):109-21.
38. Weissmann N, Akkayagil E, Quanz K, Schermuly RT, Ghofrani HA, Fink L et al. Basic features of hypoxic pulmonary vasoconstriction in mice. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2004;139 (2):191-202. DOI:10.1016/j.resp.2003.10.003.
39. Walker BR, Voelkel NF, McMurtry IF, Adams EM. Evidence for diminished sensitivity of the hamster pulmonary vasculature to hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;52 (6):1571-4.
40. Vogel JA, Genovese RL, Powell TL, Bishop GW, Bucci TJ, Harris CW. Cardiac size and pulmonary hypertension in dogs exposed to high altitude. *Am J Vet Res.* 1971;32 (12):2059-65.
41. Thompson BT, Hassoun PM, Kradin RL, Hales CA. Acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension in guinea pigs. *J Appl Physiol.* 1989;66 (2):920-8.
42. Banchemo N, Grover RF, Will JA. High altitude-induced pulmonary arterial hypertension in the llama (*Lama glama*). *Am J Physiol.* 1971;220 (2):422-7.
43. Sakai A, Matsumoto T, Saitoh M, Matsuzaki T, Koizumi T, Ishizaki T et al. Cardiopulmonary hemodynamics of blue-sheep, *Pseudois nayaur*, as high-altitude adapted mammals. *Jpn J Physiol.* 2003;53 (5):377-84.
44. Ge RL, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M, Honda T. Blunted hypoxic pulmonary vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona curzoniae* (pika) at high altitude. *Am J Physiol.* 1998;274 (5 Pt 2):H1792-1799.
45. Durmowicz AG, Hofmeister S, Kadyraliev TK, Aldashev AA, Stenmark KR. Functional and structural adaptation of the yak pulmonary circulation to residence at high altitude. *J Appl Physiol.* 1993;74 (5):2276-85.
46. Heath D, Williams D, Dickinson J. The pulmonary arteries of the yak. *Cardiovasc Res.* 1984;18 (3):133-9.
47. Hambraeus-Jonzon K, Bindslev L, Mellgård AJ, Hedenstierna G. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in human lungs. A stimulus-response study. *Anesthesiology.* 1997;86 (2):308-15.
48. Owen-Thomas JB, Reeves JT. Hypoxia and pulmonary arterial pressure in the rabbit. *J Physiol (Lond).* 1969;201 (3):665-72.
49. Moore LG, McMurtry IF, Reeves JT. Effects of sex hormones on cardiovascular and hematologic responses to chronic hypoxia in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978;158 (4):658-62.
50. Ahmed T, Oliver W, Frank BL, Robinson MJ, Wanner A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious sheep: role of mast cell degranulation. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126 (2):291-7. DOI:10.1164/arrd.1982.126.2.291.
51. Hutchison AA, Ogletree ML, Snapper JR, Brigham KL. Effect of endotoxemia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol.* 1985;58 (5):1463-8.
52. Weidman WH, Titus JL, Shepherd JT. Effect of chronic hypoxia on the pulmonary circulation of cats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1965;118:1158-64.
53. Ahmed T, Oliver W, Wanner A. Variability of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Sheep: Role of Prostaglandins. *American Review of Respiratory Disease.* 1983;127 (1):59-62. DOI:10.1164/arrd.1983.127.1.59.
54. Naeije R, Lejeune P, Vachiery J-L, Leeman M, Melot C, Halleman R et al. Restored Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction by Peripheral Chemoreceptor Agonists in Dogs. *American Review of Respiratory Disease.* 1990;142 (4):789-95. DOI:10.1164/ajrccm/142.4.789.
55. Westcott RN, Fowler NO, Scott RC, Hauenstein VD, McGuere J. Anoxia and human pulmonary vascular resistance. *J Clin Invest.* 1951;30 (9):957-70. DOI:10.1172/JCI102517.
56. Doyle JT, Wilson JS, Warren JV. The pulmonary vascular responses to short-term hypoxia in human subjects. *Circulation.* 1952;5 (2):263-70.
57. Vogel JH, Weaver WF, Rose RL, Blount SG, Grover RF. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med Thorac.* 1962;19:461-77.
58. Frise MC, Robbins PA. The pulmonary vasculature - lessons from Tibetans and from rare diseases of oxygen sensing. *Exp Physiol.* 2015;100 (11):1233-41. DOI:10.1113/expphysiol.2014.080507.
59. Simonson TS, Powell FL. Less is more: blunted responses to hypoxia revealed in sea-level Tibetans. *J Appl Physiol.* 2014;116 (7):711-2. DOI:10.1152/jappphysiol.01110.2013.
60. Hultgren HN. High altitude medicine. Stanford, Calif: Hultgren Publications; 1997. 550 p.
61. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol.* 1993;74 (1):312-8.
62. Petousi N, Croft QPP, Cavalleri GL, Cheng H-Y, Formenti F, Ishida K et al. Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol.* 2014;116 (7):893-904. DOI:10.1152/jappphysiol.00535.2013.
63. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J.* 2008;32 (6):1639-51. DOI:10.1183/09031936.00013908.
64. Sommer N, Strielkov I, Pak O, Weissmann N. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Respir J.* 2016;47 (1):288-303. DOI:10.1183/13993003.00945-2015.
65. Wang L, Yin J, Nickles HT, Ranke H, Tabuchi A, Hoffmann J et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J Clin Invest.* 2012;122 (11):4218-30. DOI:10.1172/JCI59176.
66. Aaronson PI, Robertson TP, Knock GA, Becker S, Lewis TH, Snetkov V et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms and controversies. *J Physiol (Lond).* 2006;570 (Pt 1):53-8. DOI:10.1113/jphysiol.2005.098855.
67. Shimoda LA, Laurie SS. HIF and pulmonary vascular responses to hypoxia. *J Appl Physiol.* 2014;116 (7):867-74. DOI:10.1152/jappphysiol.00643.2013.
68. Gelband CH, Gelband H. Ca²⁺ release from intracellular stores is an initial step in hypoxic pulmonary vasoconstriction of rat pulmonary artery resistance vessels. *Circulation.* 1997;96 (10):3647-54.
69. Yang Z, Zhuan B, Yan Y, Jiang S, Wang T. Roles of different mitochondrial electron transport chain complexes in hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction. *Cell Biol Int.* 2016;40 (2):188-95. DOI:10.1002/cbin.10550.
70. Veit F, Pak O, Brandes RP, Weissmann N. Hypoxia-dependent reactive oxygen species signaling in the pulmonary circulation: focus on ion channels. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22 (6):537-52. DOI:10.1089/ars.2014.6234.
71. Malczyk M, Veith C, Schermuly RT, Gudermann T, Dietrich A, Sommer N et al. NADPH oxidases-do they play a role in TRPC regulation under hypoxia? *Pflugers Arch.* 2016;468 (1):23-41. DOI:10.1007/s00424-015-1731-3.
72. Archer SL, Souil E, Dinh-Xuan AT, Schremmer B, Mercier JC, El Yaagoubi A et al. Molecular identification of the role of voltage-gated K⁺ channels, Kv1.5 and Kv2.1, in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potential in rat pulmonary artery myocytes. *Journal of Clinical Investigation.* 1998;101 (11):2319-30. DOI:10.1172/JCI333.
73. Firth AL, Yuill KH, Smirnov SV. Mitochondria-dependent regulation of Kv currents in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;295 (1):L61-70. DOI:10.1152/ajplung.90243.2008.
74. Robertson TP, Mustard KJW, Lewis TH, Clark JH, Wyatt CN, Blanco EA et al. AMP-activated protein kinase and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur J Pharmacol.* 2008;595 (1-3):39-43. DOI:10.1016/j.ejphar.2008.07.035.
75. Evans AM, Lewis SA, Ogunbayo OA, Moral-Sanz J. Modulation of the LKB1-AMPK Signalling Pathway Underpins Hypoxic

- Pulmonary Vasoconstriction and Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2015;860:89–99. DOI:10.1007/978-3-319-18440-1_11.
76. Moral-Sanz J, Mahmoud AD, Ross FA, Eldstrom J, Fedida D, Hardie DG et al. AMP-activated protein kinase inhibits Kv 1.5 channel currents of pulmonary arterial myocytes in response to hypoxia and inhibition of mitochondrial oxidative phosphorylation. *J Physiol (Lond).* 2016;594 (17):4901–15. DOI:10.1113/JP272032.
 77. Weir EK, Olschewski A. Role of ion channels in acute and chronic responses of the pulmonary vasculature to hypoxia. *Cardiovasc Res.* 2006;71 (4):630–41. DOI:10.1016/j.cardiores.2006.04.014.
 78. Welsh DJ, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *High Alt Med Biol.* 2013;14 (2):111–6. DOI:10.1089/ham.2013.1016.
 79. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature.* 1994;372 (6503):231–6. DOI:10.1038/372231a0.
 80. Nossaman BD, Nossaman VE, Murthy SN, Kadowitz PJ. Role of the RhoA/Rho-kinase pathway in the regulation of pulmonary vasoconstrictor function. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88 (1):1–8. DOI:10.1139/Y09-092.
 81. Fagan KA, Oka M, Bauer NR, Gebb SA, Ivy DD, Morris KG et al. Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibition of Rho-kinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287 (4):L656–664. DOI:10.1152/ajplung.00090.2003.
 82. Reho JJ, Zheng X, Fisher SA. Smooth muscle contractile diversity in the control of regional circulations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306 (2):H163–172. DOI:10.1152/ajpheart.00493.2013.
 83. Goldenberg NM, Wang L, Ranke H, Liedtke W, Tabuchi A, Kuebler WM. TRPV4 Is Required for Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Anesthesiology.* 2015;122 (6):1338–48. DOI:10.1097/ALN.0000000000000647.
 84. Yoo HY, Park SJ, Seo E-Y, Park KS, Han J-A, Kim KS et al. Role of thromboxane A₂-activated nonselective cation channels in hypoxic pulmonary vasoconstriction of rat. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2012;302 (1):C307–317. DOI:10.1152/ajpcell.00153.2011.
 85. Smith KA, Voiriot G, Tang H, Fraidenburg DR, Song S, Yamamura H et al. Notch Activation of Ca (2+) Signaling in the Development of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;53 (3):355–67. DOI:10.1165/rcmb.2014-0235OC.
 86. Dietrich A, Gudermann T. TRPC6: physiological function and pathophysiological relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:157–88. DOI:10.1007/978-3-642-54215-2_7.
 87. Dietrich A, Kalwa H, Fuchs B, Grimminger F, Weissmann N, Gudermann T. In vivo TRPC functions in the cardiopulmonary vasculature. *Cell Calcium.* 2007;42 (2):233–44. DOI:10.1016/j.ceca.2007.02.009.
 88. Zhang J, Zhou J, Cai L, Lu Y, Wang T, Zhu L et al. Extracellular calcium-sensing receptor is critical in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17 (3):471–84. DOI:10.1089/ars.2011.4168.
 89. Tang H, Yamamura A, Yamamura H, Song S, Fraidenburg DR, Chen J et al. Pathogenic role of calcium-sensing receptors in the development and progression of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;310 (9):L846–859. DOI:10.1152/ajplung.00050.2016.
 90. Smith KA, Ayon RJ, Tang H, Makino A, Yuan JX-J. Calcium-Sensing Receptor Regulates Cytosolic [Ca²⁺] and Plays a Major Role in the Development of Pulmonary Hypertension. *Front Physiol.* 2016;7:517. DOI:10.3389/fphys.2016.00517.
 91. Yadav VR, Song T, Joseph L, Mei L, Zheng Y-M, Wang Y-X. Important role of PLC-γ1 in hypoxic increase in intracellular calcium in pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;304 (3):L143–151. DOI:10.1152/ajplung.00310.2012.
 92. Strielkov IV, Kizub IV, Khromov AS, Soloviev AI. Evidence for the role of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Vascul Pharmacol.* 2013;58 (4):292–8. DOI:10.1016/j.vph.2013.02.002.
 93. Smyth JT, Hwang S-Y, Tomita T, DeHaven WI, Mercer JC, Putney JW. Activation and regulation of store-operated calcium entry. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2010;14 (10):2337–49. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01168.x.
 94. Zhang S. Role of Na⁺/Ca²⁺ exchange in regulating cytosolic Ca²⁺ in cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *AJP: Cell Physiology.* 2005;288 (2):C245–52. DOI:10.1152/ajpcell.00411.2004.
 95. Zhang S, Dong H, Rubin LJ, Yuan JX-J. Upregulation of Na⁺/Ca²⁺ exchanger contributes to the enhanced Ca²⁺ entry in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *AJP: Cell Physiology.* 2007;292 (6):C2297–305. DOI:10.1152/ajpcell.00383.2006.
 96. Zhang J. New Insights into the Contribution of Arterial NCX to the Regulation of Myogenic Tone and Blood Pressure. Sodium Calcium Exchange: A Growing Spectrum of Pathophysiological Implications. 2013;961:329–43. DOI:10.1007/978-1-4614-4756-6_28.
 97. Lemos VS, Poburko D, Liao C-H, Cole WC, van Breemen C. Na⁺ entry via TRPC6 causes Ca²⁺ entry via NCX reversal in ATP stimulated smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;352 (1):130–4. DOI:10.1016/j.bbrc.2006.10.160.
 98. Cogolludo A, Moreno L, Frazziano G, Moral-Sanz J, Menendez C, Castañeda J et al. Activation of neutral sphingomyelinase is involved in acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2009;82 (2):296–302. DOI:10.1093/cvr/cvn349.
 99. Frazziano G, Moreno L, Moral-Sanz J, Menendez C, Escolano L, Gonzalez C et al. Neutral sphingomyelinase, NADPH oxidase and reactive oxygen species. Role in acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Cell Physiol.* 2011;226 (10):2633–40. DOI:10.1002/jcp.22611.
 100. Moral-Sanz J, Gonzalez T, Menendez C, David M, Moreno L, Macias A et al. Ceramide inhibits Kv currents and contributes to TP-receptor-induced vasoconstriction in rat and human pulmonary arteries. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2011;301 (1):C186–194. DOI:10.1152/ajpcell.00243.2010.
 101. Moreno L, Moral-Sanz J, Morales-Cano D, Barreira B, Moreno E, Ferrarini A et al. Ceramide mediates acute oxygen sensing in vascular tissues. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20 (1):1–14. DOI:10.1089/ars.2012.4752.
 102. Tabeling C, Yu H, Wang L, Ranke H, Goldenberg NM, Zabini D et al. CFTR and sphingolipids mediate hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112 (13):E1614–1623. DOI:10.1073/pnas.1421190112.
 103. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:97–106. DOI:10.1152/physiol.00045.2008.
 104. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148 (3):399–408. DOI:10.1016/j.cell.2012.01.021.
 105. Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J Biol Chem.* 1997;272 (36):22642–7.
 106. Kim Y-M, Barnes EA, Alvira CM, Ying L, Reddy S, Cornfield DN. Hypoxia-inducible factor-1α in pulmonary artery smooth muscle cells lowers vascular tone by decreasing myosin light chain phosphorylation. *Circ Res.* 2013;112 (9):1230–3. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.300646.
 107. Cowburn AS, Crosby A, Macias D, Branco C, Colaço RDDR, Southwood M et al. HIF2α-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113 (31):8801–6. DOI:10.1073/pnas.1602978113.
 108. Formenti F, Beer PA, Croft QPP, Dorrington KL, Gale DP, Lappin TRJ et al. Cardiopulmonary function in two human disorders of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway: von Hippel-Lindau disease and HIF-2α gain-of-function mutation. *FASEB J.* 2011;25 (6):2001–11. DOI:10.1096/fj.10-177378.
 109. Brimiouille S, Lejeune P, Vachieri JL, Leeman M, Melot C, Naeije R. Effects of acidosis and alkalosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Am J Physiol.* 1990;258 (2 Pt 2):H347–353.

110. Croft QPP, Formenti F, Talbot NP, Lunn D, Robbins PA, Dorrington KL. Variations in alveolar partial pressure for carbon dioxide and oxygen have additive not synergistic acute effects on human pulmonary vasoconstriction. *PLoS ONE*. 2013;8 (7):e67886. DOI:10.1371/journal.pone.0067886.
111. Goldenberg NM, Hare GMT. From the Journal archives: Understanding the mechanism (s) regulating hypoxic pulmonary vasoconstriction: how an early study has led to novel translational approaches. *Can J Anaesth*. 2014;61 (2):195–9. DOI:10.1007/s12630-013-0086-5.
112. Ketabchi F, Egemnazarov B, Schermuly RT, Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F et al. Effects of hypercapnia with and without acidosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297 (5):L977–983. DOI:10.1152/ajplung.00074.2009.
113. Wepler M, Beloiartsev A, Buswell MD, Panigrahy D, Malhotra R, Buys ES et al. Soluble epoxide hydrolase deficiency or inhibition enhances murine hypoxic pulmonary vasoconstriction after lipopolysaccharide challenge. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311 (6):L1213–21. DOI:10.1152/ajplung.00394.2016.
114. Madden JA, Ahlf SB, Dantuma MW, Olson KR, Roerig DL. Precursors and inhibitors of hydrogen sulfide synthesis affect acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in the intact lung. *J Appl Physiol*. 2012;112 (3):411–8. DOI:10.1152/jappphysiol.01049.2011.
115. Prieto-Lloret J, Aaronson PI. Potentiation of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction by Hydrogen Sulfide Precursors 3-Mercaptopyruvate and D-Cysteine Is Blocked by the Cystathionine γ Lyase Inhibitor Propargylglycine. *Adv Exp Med Biol*. 2015;860:81–7. DOI:10.1007/978-3-319-18440-1_10.
116. Crnkovic S, Egemnazarov B, Jain P, Seay U, Gattinger N, Marsh LM et al. NPY/Y₁ receptor-mediated vasoconstrictory and proliferative effects in pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol*. 2014;171 (16):3895–907. DOI:10.1111/bph.12751.
117. Zhou GL, Beloiartsev A, Yu B, Baron DM, Zhou W, Niedra R et al. Deletion of the murine cytochrome P450 Cyp2j locus by fused BAC-mediated recombination identifies a role for Cyp2j in the pulmonary vascular response to hypoxia. *PLoS Genet*. 2013;9 (11):e1003950. DOI:10.1371/journal.pgen.1003950.
118. Keserü B, Barbosa-Sicard E, Popp R, Fisslthaler B, Dietrich A, Gudermann T et al. Epoxyeicosatrienoic acids and the soluble epoxide hydrolase are determinants of pulmonary artery pressure and the acute hypoxic pulmonary vasoconstrictor response. *FASEB J*. 2008;22 (12):4306–15. DOI:10.1096/fj.08–112821.
119. Han Y, Yan G, Wang Q, Ma G, Tang C, Gu Y et al. Predominant role of vasoconstrictors over dilators derived from arachidonic acid in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Mol Med Rep*. 2013;8 (4):1263–71. DOI:10.3892/mmr.2013.1645.
120. Kandhi S, Froogh G, Qin J, Luo M, Wolin MS, Huang A et al. EETs Elicit Direct Increases in Pulmonary Arterial Pressure in Mice. *Am J Hypertens*. 2016;29 (5):598–604. DOI:10.1093/ajh/hpv148.
121. Asadi AK, Sá RC, Kim NH, Theilmann RJ, Hopkins SR, Buxton RB et al. Inhaled nitric oxide alters the distribution of blood flow in the healthy human lung, suggesting active hypoxic pulmonary vasoconstriction in normoxia. *J Appl Physiol*. 2015;118 (3):331–43. DOI:10.1152/jappphysiol.01354.2013.
122. Smith TG, Balanos GM, Croft QPP, Talbot NP, Dorrington KL, Ratcliffe PJ et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status: Iron and the pulmonary circulation. *The Journal of Physiology*. 2008;586 (24):5999–6005. DOI:10.1113/jphysiol.2008.160960.
123. Lahm T, Patel KM, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Herring C et al. Endogenous estrogen attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the effects of sex and menstrual cycle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293 (3):E865–871. DOI:10.1152/ajpendo.00201.2007.
124. Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Wang Y, Weil B et al. Exogenous estrogen rapidly attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Shock*. 2008;30 (6):660–7. DOI:10.1097/SHK.0b013e31816f239f.
125. Xu D, Niu W, Luo Y, Zhang B, Liu M, Dong H et al. Endogenous estrogen attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension by inhibiting pulmonary arterial vasoconstriction and pulmonary arterial smooth muscle cells proliferation. *Int J Med Sci*. 2013;10 (6):771–81. DOI:10.7150/ijms.5906.
126. Talbot NP, Croft QP, Curtis MK, Turner BE, Dorrington KL, Robbins PA et al. Contrasting effects of ascorbate and iron on the pulmonary vascular response to hypoxia in humans. *Physiol Rep*. 2014;2 (12). DOI:10.14814/phy2.12220.
127. Frise MC, Robbins PA. Iron, oxygen, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*. 2015;119 (12):1421–31. DOI:10.1152/jappphysiol.00179.2015.
128. Morrell NW, Nijran KS, Biggs T, Seed WA. Changes in regional pulmonary blood flow during lobar bronchial occlusion in man. *Clin Sci*. 1994;86 (5):639–44.
129. Morrell NW, Nijran KS, Biggs T, Seed WA. Regional matching of ventilation and perfusion during lobar bronchial occlusion in man. *Clin Sci*. 1995;88 (2):179–84.
130. Morrell NW, Nijran KS, Biggs T, Seed WA. Magnitude and time course of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in man. *Respir Physiol*. 1995;100 (3):271–81.
131. Grant JL, Naylor RW, Crandell WB. Bronchial adenoma resection with relief of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Chest*. 1980;77 (3):446–9.
132. Ward HE, Jones RL, King EG, Sproule BJ, Fortune RL. Reversible ventilation and perfusion abnormalities in unilateral obstructed lung. *Chest*. 1982;81 (1):11–5.
133. Jafri S, Sivasothy P, Wells F, Morrell NW. Clinical demonstration of efficiency and reversibility of hypoxic pulmonary vasoconstriction in a patient presenting with unilateral incomplete bronchial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1 (1):119–21. DOI:10.4103/2045–8932.78098.
134. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest*. 2017;151 (1):181–92. DOI:10.1016/j.chest.2016.09.001.
135. Nagendran J, Stewart K, Hoskinson M, Archer SL. An anesthesiologist's guide to hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications for managing single-lung anesthesia and atelectasis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19 (1):34–43. DOI:10.1097/01.aco.0000192777.09527.9e.
136. Bjertnaes L, Mundal R, Hauge A, Nicolaysen A. Vascular resistance in atelectatic lungs: effects of inhalation anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1980;24 (2):109–18.
137. Marshall C, Lindgren L, Marshall BE. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. *Anesthesiology*. 1984;60 (4):304–8.
138. Ishibe Y, Gui X, Uno H, Shiokawa Y, Umeda T, Suekane K. Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology*. 1993;79 (6):1348–53.
139. Eisenkraft JB. Effects of anaesthetics on the pulmonary circulation. *Br J Anaesth*. 1990;65 (1):63–78.
140. Peinado VI, Santos S, Ramírez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Barberà JA. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur Respir J*. 2002;20 (2):332–8.
141. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161 (5):1524–9. DOI:10.1164/ajrccm.161.5.9904119.
142. Hanson CW, Marshall BE, Frasch HF, Marshall C. Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1996;24 (1):23–8.
143. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology*. 2015;122 (4):932–46. DOI:10.1097/ALN.0000000000000569.
144. Young IH, Bye PTP. Gas exchange in disease: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, and interstitial lung disease. *Compr Physiol*. 2011;1 (2):663–97. DOI:10.1002/cphy.c090012.

145. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181 (3):270–8. DOI:10.1164/rccm.200907-0988OC.
146. Melot C, Halleman R, Naeije R, Mols P, Lejeune P. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130 (4):612–6. DOI:10.1164/arrd.1984.130.4.612.
147. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J.* 2014;44 (4):1023–41. DOI: 10.1183/09031936.00037014.
148. Naeije R, Brimiouille S. Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. *Crit Care.* 2001;5 (2):67–71.
149. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993;328 (6):399–405. DOI:10.1056/NEJM199302113280605.
150. Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M et al. Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154 (6 Pt 1):1671–7. DOI:10.1164/ajrccm.154.6.8970353.
151. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (8):CD007733. DOI:10.1002/14651858.CD007733.pub2.
152. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (6):CD002787. DOI:10.1002/14651858.CD002787.pub3.
153. Mason NP, Petersen M, Mélot C, Imanow B, Matveykine O, Gautier M-T et al. Serial changes in nasal potential difference and lung electrical impedance tomography at high altitude. *Journal of Applied Physiology.* 2003;94 (5):2043–50. DOI:10.1152/jap-physiol.00777.2002.
154. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation.* 2001;103 (16):2078–83.
155. Kronenberg RS, Safar P, Lee J, Wright F, Noble W, Wahrenbrock E et al. Pulmonary Artery Pressure and Alveolar Gas Exchange in Man during Acclimatization to 12,470 ft. *Journal of Clinical Investigation.* 1971;50 (4):827–37. DOI:10.1172/JCI106554.
156. Dubowitz G, Peacock AJ. Pulmonary Artery Pressure in Healthy Subjects at 4250m Measured by Doppler Echocardiography. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2007;18 (4):305–11. DOI:10.1580/07-WEME-OR-094R1.1.
157. Swenson ER, Bärtsch P. High-altitude pulmonary edema. *Compr Physiol.* 2012;2 (4):2753–73. DOI:10.1002/cphy.c100029.
158. Dehnert C. Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude. *European Respiratory Journal.* 2005;25 (3):545–51. DOI:10.1183/09031936.05.00070404.
159. Grünig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kübler W, Kuecherer H et al. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35 (4):980–7.
160. Dehnert C, Mereles D, Greiner S, Albers D, Scheurlen F, Zügel S et al. Exaggerated hypoxic pulmonary vasoconstriction without susceptibility to high altitude pulmonary edema. *High Alt Med Biol.* 2015;16 (1):11–7. DOI:10.1089/ham.2014.1117.
161. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, Lepori M, Maggiorini M, Nicod P et al. Exaggerated pulmonary hypertension is not sufficient to trigger high-altitude pulmonary oedema in humans. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000;130 (11):385–9.
162. Betz T, Dehnert C, Bärtsch P, Schommer K, Mairbäurl H. Does High Alveolar Fluid Reabsorption Prevent HAPE in Individuals with Exaggerated Pulmonary Hypertension in Hypoxia? *High Alt Med Biol.* 2015;16 (4):283–9. DOI:10.1089/ham.2015.0050.
163. Langleben D, Jones RC, Aronovitz MJ, Hill NS, Ou LC, Reid LM. Pulmonary artery structural changes in two colonies of rats with different sensitivity to chronic hypoxia. *Am J Pathol.* 1987;128 (1):61–6.
164. Ou LC, Sardella GL, Hill NS, Tenney SM. Acute and chronic pulmonary pressor responses to hypoxia: the role of blunting in acclimatization. *Respir Physiol.* 1986;64 (1):81–91.
165. He LS, Chang SW, Voelkel NF. Pulmonary vascular reactivity in Fischer rats. *J Appl Physiol.* 1991;70 (4):1861–6.
166. Hampson NB, Kregenow DA, Mahoney AM, Kirtland SH, Horan KL, Holm JR et al. Altitude exposures during commercial flight: a reappraisal. *Aviat Space Environ Med.* 2013;84 (1):27–31.
167. García Río F, Borderías Clau L, Casanova Macario C, Celli BR, Escarrabill Sanglás J, González Mangado N et al. [Air travel and respiratory diseases]. *Arch Bronconeumol.* 2007;43 (2):101–25.
168. Smith TG, Talbot NP, Chang RW, Wilkinson E, Nickol AH, Newman DG et al. Pulmonary artery pressure increases during commercial air travel in healthy passengers. *Aviat Space Environ Med.* 2012;83 (7):673–6.
169. Smith TG, Chang RW, Robbins PA, Dorrington KL. Commercial air travel and in-flight pulmonary hypertension. *Aviat Space Environ Med.* 2013;84 (1):65–7.
170. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology.* 1993;78 (3):427–35.
171. Anand IS, Prasad BA, Chugh SS, Rao KR, Cornfield DN, Milla CE et al. Effects of inhaled nitric oxide and oxygen in high-altitude pulmonary edema. *Circulation.* 1998;98 (22):2441–5.
172. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger GR et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med.* 1996;334 (10):624–9. DOI:10.1056/NEJM199603073341003.
173. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104 (4):424–8.
174. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med.* 2004;141 (3):169–77.
175. Ricart A, Maristany J, Fort N, Leal C, Pagés T, Viscor G. Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise. *High Alt Med Biol.* 2005;6 (1):43–9. DOI:10.1089/ham.2005.6.43.
176. Pham I, Wuerzner G, Richalet J-P, Peyrard S, Azizi M. Endothelin receptors blockade blunts hypoxia-induced increase in PAP in humans. *European Journal of Clinical Investigation.* 2010;40 (3):195–202. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02254.x.
177. Pham I, Wuerzner G, Richalet J-P, Peyrard S, Azizi M. Bosentan effects in hypoxic pulmonary vasoconstriction: Preliminary study in subjects with or without high altitude pulmonary edema-history. *Pulmonary Circulation.* 2012;2 (1):28–33. DOI:10.4103/2045-8932.94824.
178. Faoro V, Boldingh S, Moreels M, Martinez S, Lamotte M, Unger P et al. Bosentan Decreases Pulmonary Vascular Resistance and Improves Exercise Capacity in Acute Hypoxia. *Chest.* 2009;135 (5):1215–22. DOI:10.1378/chest.08-2222.
179. Naeije R, Huez S, Lamotte M, Retailleau K, Neupane S, Abramowicz D et al. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *European Respiratory Journal.* 2010;36 (5):1049–55. DOI:10.1183/09031936.00024410.
180. Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Desferrioxamine elevates pulmonary vascular resistance in humans: potential for involvement of HIF-1. *Journal of Applied Physiology.* 2002;92 (6):2501–7. DOI:10.1152/jappphysiol.00965.2001.
181. Smith TG, Talbot NP, Privat C, Rivera-ChM, Nickol AH, Ratcliffe PJ et al. Effects of Iron Supplementation and Depletion on Hypoxic Pulmonary Hypertension: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2009;302 (13):1444. DOI:10.1001/jama.2009.1404.