

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINA SEKONDER GELİŞEN PULMONER HİPERTANSİYONDA BRONKODİLATATÖR VE OKSİJEN TEDAVİSİNE EK OLARAK VERİLEN AMLODİPİNİN PULMONER ARTER BASINCINA ETKİSİ

Sibel YURT*
Murat KIYIK*
Cem TİĞİN*
Filiz KOŞAR*
Sedat ALTIN*
Hayati ÖZYURT*
Saadettin ÇIKRIKÇIOĞLU*
Kenan DÖNMEZ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada klinik olarak stabil KOAH ve PH'lu hastalarda, konvansiyonel bronkodilatatör ve O₂ tedavisine ek olarak verilen amlodipinin pulmoner hipertansiyon üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve metod: Pulmoner hipertansiyon tespit edilen 18 KOAH'lı hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. 1.gruptaki 9 hastaya konvansiyonel bronkodilatatör ve oksijen tedavisine ek olarak 5 mg/gün amlodipin verildi. 2. gruptaki 9 hastaya sadece konvansiyonel bronkodilatatör tedavi ve oksijen verildi. Tedavinin 1. ve 14. günlerinde kan gazları, solunum fonksiyonları ve Doppler ekokardiografi ile pulmoner arter basınçları ölçüldü. Yan etkiler izlendi.

Bulgular: Her iki grupta da pulmoner arter basıncında düşme görüldü. (Grup 1) PAB 1 (TÖ) 44.55± 10.80 mmHg, PAB 2 (TS) 32.55 ± 7.35 mmHg (p:0.001). (Grup 2) PAB 1 (TÖ) 41.77 ± 7.18 mmHg, PAB 2 (TS) 34.66±8.63 mmHg (p:0.013). Her iki grup karşılaştırıldığında pulmoner arter basınç değişimi

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Sadece grup 1'de PaO₂'de anlamlı iyileşme görüldü. PAB'daki düşme ile O₂ satürasyonundaki yükselme arasında anlamlı korelasyon vardı. PaCO₂'deki düşme ile PAB'daki değişim arasında anlamlı korelasyon vardı.

Sonuç: Her iki grupta pulmoner arter basıncında anlamlı düşüş görülmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktu.

Kısaltmalar: KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PAB: Pulmoner arter basıncı, TÖ:Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası.

SUMMARY

Objective: This study was designed to investigate the effect of amlodipin which is a calcium channel bloker, in patients with clinically stable COPD and PH who were treated with conventional bronchodilator therapy and supplemental O₂.

Patients and methods: Eighteen patients (two women) with COPD and PH was included in this study. Nine patients in the first group were given 5 mg daily amlodipin and conventional bronchodilator therapy and supplemental O₂. Nine patients in the second group were treated conventional bronchodilator therapy and supplemental O₂ only. Doppler measurements of pulmonary arterial pressure were made on the first and fourteenth day of treatment.

Results: A decline of pulmonary artery pressure was observed in each group. (Group 1) PAP 1 (BT) 44.55± 10.80 mmHg, PAP 2 (AT) 32.55 ± 7.35 mmHg (p:0.001). (Group 2) PAP 1 (BT) 41.77 ± 7.18 mmHg, PAP 2 (AT) 34.66±8.63 mmHg (p:0.013). The decrease of pulmonary artery pressure were not statistically significant between the two groups (p>0.05). A significant rise in arterial PaO₂ was observed only in patients of group 1. There was only a significant correlation between the decrease of PAP and increase of O₂ saturation. Significant correlation was observed between the differences of PaCO₂ and the decline of PAP.

Conclusion: Although a significant decrease in the PAP was observed in both group of patients, there was any significant distinction in comparison of the two groups.

Abbreviations: COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, PH: Pulmonary hypertension, PAP: Pulmonary arterial pressure, BT: Before treatment, AT: After treatment

* Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İSTANBUL.

** İstanbul Kalp ve Hipertansiyon Merkezi - Fındıklı / İSTANBUL.

Yazışma Adresi:

Dr. Sibel Yurt. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İSTANBUL

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) sık ve ciddi bir komplikasyon ve hastalığın prognozunu belirleyen bir faktördür(1). KOAH'lılardaki pulmoner hipertansiyon, farmakolojik ajanlarla veya oksijen tedavisi ile düşürülebilir. Oksijen tedavisi KOAH'lıların ciddi hipoksemisi olanlarında veya orta derecede hipoksemik olan kor pulmonaleli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte sürekli oksijen kullanmak rahatsız edici ve uyumu zor olabilir. Ayrıca uzun süreli oksijen tedavisi alan ağır KOAH'lılarda pulmoner hipertansiyonda anlamlı düşmeler görülmeyebilir(2,3).

KOAH'lılardaki pulmoner hipertansiyonda vazodilatatör ajanların, oksijen tedavisine alternatif olarak veya oksijenle birlikte kullanılması yıllardır önerilmektedir. Bununla birlikte bu durumlarda kullanılması için çeşitli şüpheler vardır. Bunlar; ventilasyon/perfüzyon eşitsizliği oluşturması(4), uzun dönem etkilerini gösteren yeterli çalışma olmaması ya da önemli yan etkilerinin görülmesi(5) gibi endişelerdir.

Amlodipin arterioler selektivitesi yüksek, günde tek doz kullanılabilen bir kalsiyum kanal blokeridir. Nifedipin ve felodipine göre yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir(5,6).

Bu çalışmada, pulmoner hipertansiyon gelişmiş kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, oksijen ve bronkodilatatör tedaviye ilave olarak verilen amlodipinin, pulmoner hipertansiyon üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Mayıs 1999 ve Mayıs 2000 tarihleri arasında hastanemiz polikliniğine başvuran en az 1 aydır stabil kronik bronşit ve/veya amfizemli hastalar arasından stabil hipoksemili ($PaO_2 < 70$ mmHg) ve $FEV_1 < \%60$ olan hastaların Doppler ekokardiografi ile pulmoner arter basıncı ölçüldü. Sistolik pulmoner arter basıncı 30 mmHg'nin üstünde olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar daha önce düzenli oksijen kullanmıyorlardı. Çalışmaya ilgili hastalara yeterli bilgi verildi, onayları alındı.

Aşağıdaki kriterlere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- 1- Kardiak hastalık anamnezi olanlar ve EKG'de iskemi bulguları olanlar
- 2- Astma hikayesi olanlar veya bronkodilatatör sonrası FEV_1 'de $\%20$ 'den fazla artış olanlar

- 3- β -Bloker, antiaritmik ajanlar ve nitrat kullananlar.
- 4- Birlikte ciddi bir hastalığı olanlar (Örn: renal yetmezlik, stabil olmayan diyabet, kanser vs).
- 5- 75 yaşından büyük olgular.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- 1- Hastanın devam etmekte isteksiz olması,
- 2- Çalışma sürecinde infeksiyona bağlı akut alevlenme gelişmesi
- 3- Ciddi bir yan etki gelişmesi (pedal ödem, şiddetli baş ağrısı vs)

Toplam 24 hastanın pulmoner arter basıncı Doppler ekokardiografi ile ölçüldü. 4 hastada pulmoner arter basıncı normaldi. 20 hastada pulmoner hipertansiyon saptandı. 1 hasta çalışmaya devam etmek istemedi. 1 hastada akut alevlenme gelişti. Toplam 18 hasta çalışmayı tamamladı.

Doppler ekokardiografi ile pulmoner hipertansiyon tespit edilen 20 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldı. 1. Grup hastaya sürekli oksijen ve bronkodilatatör tedaviye ek olarak 5 mg/gün amlodipin verildi. 2. Grup hastaya da yalnız oksijen ve bronkodilatatör tedavi verildi.

1. Gruptaki 10 hastadan 1 tanesi çalışmaya devam etmek istemedi. 2. Gruptaki 10 hastadan 1 tanesi de akut alevlenmeye girdiği için değerlendirme dışı bırakıldı. Sonuçta 1. grupta 9 hasta ve 2. grupta 9 hasta değerlendirmeye alındı.

YÖNTEM

Her iki gruptaki hastaya tedavi öncesi PA Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, kan gazı (O_2 'li ve O_2 'siz) değerlendirmeleri yapıldıktan sonra Doppler ekokardiografi cihazı ile pulmoner arter basınçları ölçüldü.

* Grup I deki hastalara konvansiyonel bronkodilatatör tedaviye ek olarak günde en az 18 saat 2 Lt/dak. O_2 ve amlodipin (Norvasc-Pfizer) 5mg/gün verildi.

* Grup II deki hastalara konvansiyonel bronkodilatatör tedaviye ek olarak 18 saat 2Lt/dak. O_2 verildi . Tüm olguların 14 günlük tedavi sonrası kan gazları, solunum fonksiyon testleri ve pulmoner arter basınç ölçümleri tekrarlandı.

* Spirometrik ölçümlerde (Pulmoner function analyser spirosift 500) FVC, FEV_1 , PEF değerlendirmeye alınırken kan gazı ölçümleri (CHIRON Diagnostic 348) için pH, PaO_2 , $PaCO_2$ SaO_2 değerlendirildi. Pulmoner arter basınç ölçümü : Vingmed 725x P Pulse-Doppler ekokardiografi cihazı ile 3.5 mHz transduser

kullanılarak hasta (30°) sol lateral dekübitüs pozisyonunda ve (20°) dik otururken yapıldı. Sağ ve sol ventrikül outflow traselerinin preeksiyon periodu (PEP), ejsiyon zamanı (ET) ve pulmoner akselerasyon zamanı (PAT) hesaplandı. Sağ ve sol taraf akım hızlarını kıyaslamak için kullanılan F indeksi=(PEP x PAT)/ET, pulmoner arter basıncı ile orantılı olup FRVO (sağ ventrikül outflow) = k (PAB) olarak tanımlanır. Sol ventrikül outflow için F indeksi FLVO = k (AOB) (aortik kan basıncı) olarak tanımlanır. FRVO/ FLVO = PAB / AOB , PAB= (FRVO / FLVO) x AOB İstatistik değerlendirmeler bilgisayar aracılığı ile SPSS programı kullanılarak gerçekleştirildi. Ortalamaların değerlendirilmesinde Varyans analizi ve ANOVA testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkileri değerlendirmede Pearson korelasyon formülü kullanıldı. p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KOAH ve pulmoner hipertansiyonlu olup amlodipin alan 9 olgunun (grupI) 7'si erkek , 2'si kadın , yaşları 48 - 70 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 63.78± 6.80 idi. KOAH ve pulmoner hipertansiyonlu olup amlodipin almayan 9 olgunun (grupII) hepsi erkekti. Yaşları 49-73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 62.22 ± 8.56 idi. Hastaların (grupI ve grupII) yaş, sigara içimi , FEV₁, pH , PaO₂, PaCO₂, SaO₂ ve PAB değerleri açısından aralarında anlamlı farklılık yoktu. Değerler ve istatistiksel karşılaştırmalar tablo I'de belirtilmiştir.

Tablo I: Hastaların sigara, yaş, SFT, kan gazı ve PAB başlangıç değerlerinin karşılaştırması

		Grup I	Grup II	p
Yaş	(yıl)	63.78±6.80	62.22±8.56	p>0.05
Sigara	(paket-yıl)	36.67±26.81	38.99±18.33	p>0.05
FEV ₁	(lt)	0.70±0.14	0.83±0.31	p>0.05
pH		7.39±0.02	7.39±0.02	p>0.05
PaO ₂	(mmHg)	57.27±5.12	60.22±6.50	p>0.05
PaCO ₂	(mmHg)	52.37±8.90	48.96±8.88	p>0.05
O ₂ sat.	(%)	88.92±2.86	90.12±2.75	p>0.05
PAB	(mmHg)	44.55±10.80	41.77±7.18	p>0.05

Solunum fonksiyon parametreleri açısından iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerde anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo II).(Grafik 1)(Grafik

Tablo II: Solunum fonksiyon parametreleri açısından iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması.

	Grup I			Grup II		
	T.Ö.	T.S.	p	T.Ö.	T.S.	p
FVC (lt)	1.46±0.49	1.52±0.50	>0.05	1.42±0.60	1.45±0.65	>0.05
FVC (%)	42.88±11.74	45.11±11.45	>0.05	40.77±16.54	45.11±11.45	>0.05
FEV ₁ (lt)	0.70±0.14	0.74±0.19	>0.05	0.83±0.31	0.84±0.36	>0.05
FEV ₁ (%)	26.22±6.28	28.44±8.20	>0.05	30.11±11.45	30.22±12.85	>0.05
PEF (lt/sn)	1.37±0.48	1.47±0.55	>0.05	1.68±0.83	1.74±0.90	>0.05
PEF (%)	19.94±8.95	21.44±10.54	>0.05	22.11±10.70	22.88±11.82	>0.05
FEV ₁ /FVC(%)	50.22±11.32	51.26±14.31	>0.05	60.92±13.31	60.02±12.68	>0.05

TÖ:tedavi öncesi , TS:tedavi sonrası

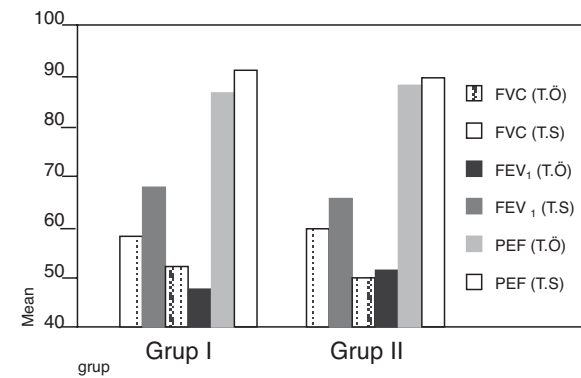
Kan gazı parametreleri açısından yalnızca grupI de tedavi sonrası PaO₂ değerlerinde anlamlı iyileşme görüldü(Tablo III) (Grafik 3).

Tablo III: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan gazı değerleri.

	Grup I			Grup II		
	T.Ö.	T.S.	p	T.Ö.	T.S.	p
pH	7.39±0.02	7.42±0.04	>0.05	7.39±0.02	7.39±0.04	>0.05
PaO ₂ (mmHg)	57.27±5.12	68.15±13.61	>0.05	60.22±6.50	69.54±11.95	>0.05
PaCO ₂ (mmHg)	52.37±8.90	48.56±7.94	>0.05	48.96±8.88	49.77±9.92	>0.05
SaO ₂ (%)	88.92±2.86	92.47±3.41	>0.05	90.12±2.75	91.33±5.02	>0.05

TÖ:tedavi öncesi , TS:tedavi sonrası

Grafik 3: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası arter kan gazı değerleri.



Sistemik arteriyel basınç ve % değişimleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0.007 ve p=0.003) (Tablo IV).

Tablo IV: Sistemik tansiyon arteriyel ortalama değerler

	TA-TÖ	TA-TS
GRUP-I	96.11±8.57	87.22±6.18
GRUP-II	93.10±6.61	91.38±5.01

TA: Tansiyon arteriyel, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası

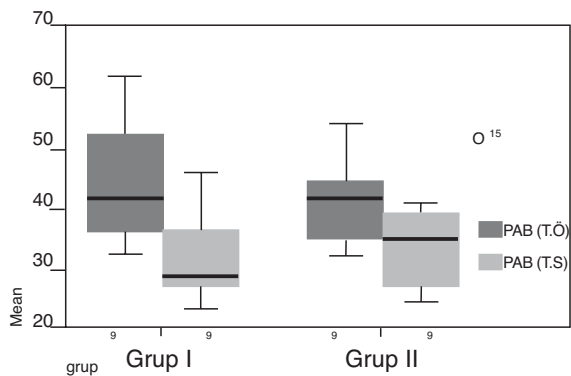
Grup I'deki hastaların tedavi öncesi PAB (45.55±10.80 mmHg) ile tedavi sonrası PAB (32.55±7.35 mmHg) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.001) (Tablo 5). Grup II'deki hastaların tedavi öncesi PAB (41.77±7.18 mmHg) ile tedavi sonrası PAB (34.66±8.63 mmHg) arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0.013) (Tablo V). (Grafik 4)

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası PAB değişimi açısından anlamlı fark tespit edilmedi (P=0.138). Yine her iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası % değişim değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.126) (Tablo V).

Tablo V: PAB Ortalama Değerleri.

	PAB	PAB-TS	dPAB	d%PAB	p
GRUP-I	44.55±10.80	32.55±7.35	12.00±6.57	26.19±8.97	p=0.001
GRUP-II	41.77±7.18	34.66±8.63	7.11±6.71	17.04±14.41	p=0.013
			p>0.05	p>0.05	

TS: Tedavi Sonrası d: Değişim

Grafik 4: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Pulmoner Arter Basıncı değerleri.

Pulmoner arter basıncı değişkenliği ile solunum fonksiyon testi ve kan gazı parametrelerindeki değişikliklerin korelasyonu araştırıldığında yalnızca grup II'de O₂ saturasyonundaki değişim ile PAB değişimi arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (Tablo VI).

Tablo VI: Grup I ve Grup II'deki hastaların SFT ve kan gazı parametrelerindeki değişiklik ile PAB'daki değişiklik arasındaki korelasyon.

	GRUP-I		GRUP-II	
	d%PAB		d%PAB	
d%FEV ₁	p:0.992	r:0.0001	p:0.531	r:0.059
d%PEF	p:0.796	r:0.010	p:0.856	r:0.005
d%FVC	p:0.475	r:0.075	p:0.953	r:0.001
d%O ₂	p:0.816	r:0.008	p:0.685	r:0.025
d%Pco ₂	p:0.472	r:0.076	p:0.653	r:0.031
d%O ₂ Sat	p:0.881	r:0.003	p:0.028	r:0.523

Her iki gruptaki hastalar birlikte değerlendirildiklerinde O₂ saturasyon değişim yüzdesi ile PAB değişim yüzdesi arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Yine PaCO₂ değişim yüzdesi ile PAB değişim yüzdesi arasında anlamlı korelasyon tespit edildi (Tablo VII).

Tablo VII: Her iki grupta O₂ saturasyon ve PaCO₂ değişim yüzdesi ve PAB değişimi arasında korelasyon.

	Grup I+Grup II	
	d%PAB	
d% O ₂ Sat.	p:0.011	r:0.343
d%PCO ₂	p:0.011	r:0.343

TARTIŞMA

Alveoler hipoksi pulmoner vazokonstriksiyona ve eğer sürekli olursa pulmoner arteriollerde muskularizasyona ve pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açar. KOAH'daki pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonalenin primer sebebi budur (7). Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun sürekli inhibisyonu bu süreci tersine çevirebilir (8, 9).

Uzun süreli O₂ kullanımı pulmoner arter basıncındaki artışı önleyerek sürviyi uzatır (3,10). Diğer bir etkisi de yüksek olan hematokritte düşme yapmasıdır ki bu sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirir ve pulmoner vasküler rezistansı düşürür (11).

Pulmoner sirkulasyona spesifik olmamalarına rağmen bir çok pulmoner vazodilatör ilaç KOAH ve pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kullanılmıştır. β-blokerler, β-agonistler, hidralazin, teofilin, kalsiyum kanal

blokerleri bunlar arasındadır. Ancak vazodilatator ilaçların kullanımında pulmoner sirkulasyona etkilerinin minimal olması taşiflaksi gelişmesi \dot{V}/\dot{Q} dengesini ve gaz değişimi bozma gibi yan etkileri vardır.

Kalsiyum antagonistleri sitoplazma membranındaki Ca kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerlerine yüksek afineteli şekilde bağlanarak Ca girişini azaltırlar. DHP türevleri (Dihidropridin türevleri) (nifedipin ve yeni ilaçlar) Fenilalkilamin türevleri (verapamil) ve benzotiazepin türevleri (diltiazem) içinde en vazoselektif olanı DHP türevleridir. Amlodipin ve felodipin vazoselektif etkileri daha fazla olan yeni ilaçlardır. Amlodipin uzun etki süreli ve nitro grubu içermeyen dihidropridin türevidir. Felodipin de amlodipin gibi nitro grubu içermeyen vazoselektivitesi yüksek bir dihidropridin türevidir.

Amlodipin ve felodipin ile yapılan çeşitli klinik çalışmalarda kısa dönemde hipoksiye sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonda, pulmoner arter basıncında anlamlı düşüşler saptanmıştır(12,13,14). Ancak uzun dönemde ek olarak O_2 inhalasyonu da uygulandığında ilave bir etkisi olmadığını öne süren çalışmalar da vardır(15,16).

Bizim çalışmamızda 2 haftalık tedavi süresince eklenen amlodipinin PAB değişimine ilave bir katkısı olmadığı görüldü. Her iki gruptaki hastalara da pulmoner vazodilatator etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan O_2 ve teofilin verildi ve bu nedenle amlodipinin daha fazla etkilememiş olabileceği düşünüldü.

Simoneau ve arkadaşları , akut respiratuar yetmezlikteki KOAH'lı hastalarda nifedipinin hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ettiğini, ancak O_2 tedavisine eklendiğinde pulmoner vasküler rezistansı daha fazla düşürmediğini bildirdiler(17).

Bratel ve arkadaşları (18) felodipinin O_2 tedavisinde olan KOAH'lı hastalarda pulmoner arter basıncı üzerinde anlamlı değişiklik yaptığını gösterememişlerdir. Canbakan S.Ö.(19) ise 5 mg ile başlayıp 20 mg'a kadar çıkılan isradipinin 15 ve 20 mg'lık dozlarından sonra PAB'da anlamlı düşüş saptamış, ancak tedavi kesildikten bir hafta sonra tekrar başlangıç değerine yükselmiştir.

Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı baş ağrısı, ayak ödemi, yüzde kızarma, bulantı, kusma gibi yan etkiler bildirilmekte ise de bizim çalışmamızda yalnızca bir hastada hafif (6,13,20) baş ağrısı gelişti, tedaviye ara vermek gerekmedi .

İki grup birlikte değerlendirildiğinde O_2 saturasyon değişim yüzdesi ile PAB değişim yüzdesi arasında anlamlı korelasyon tespit edildi.

SONUÇ

Sonuç olarak O_2 ve bronkodilatör tedavisi ile birlikte verilecek amlodipinin pulmoner arter basıncını düşürmede anlamlı bir katkısı olup olmayacağını belirlemek için yaptığımız çalışmada amlodipin grubunda daha fazla bir düşüş görülmesine rağmen fark anlamlı değildi. Literatürde Ca kanal blokerleri ve pulmoner vazodilatörlerin O_2 tedavisine ilave olarak pulmoner arter basıncını düşürmedeki anlamlı etkisini gösteren çalışmalar, olmadığını gösterenlere göre daha azdır ve amlodipin daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle tercih edilebilir, ancak uzun dönemde ve sürviye etkisini göstermek için daha geniş sayıda hasta grubu ile daha uzun süreli ve ilacın farklı dozda kullanıldığı karşılaştırmalı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1972; 286:912-918.
2. Timms RM, Khaja FV, William GW, and the Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1985;102:29-36.
3. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med. 1980; 93:391-398.
4. Karla L, Bone MF. Effect of nifedipine on physiological shunting and oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1993;94:419-443
5. Mookherjee S, Ashutosh K, Dunsky M, et al. Nifedipine in chronic cor pulmonale: acute and relatively long-term effects. Clin Pharmacol Ther 1988; 44:289-296.
6. Bainbridge AD, Herlihy O, Meredith PA, et al. A comparative assesment of amlodipine and felodipine ER; pharmacokinetic and pharmacodynamic indices. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45:425-430.
7. Stevens PM, Terplan M, Knowles JH. Prognosis of cor pulmonale. N Engl J Med 1963; 269:1289-1291.
8. Sime F ,Penaloza O, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level.

- Br Heart J 1971; 33:647-657.
9. Kay JM, Effect of intermittent normoxia on chronic hypoxic pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy and polycythemia in rats. Am Rev Respir Dis 1980, 121:993-1001.
 10. British Medical Research Council Party. Long term domiciliary oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale complicating bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1:681-685.
 11. Ashutosh K, Mead S, Dunsky M. Early effect of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. Am Rev Respir Dis 1983; 127:399-404.
 12. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ. et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993; 103:1354-1361.
 13. Sajkov D, Wang Tingting, Frith PA, Bune AJ, Alpers JA. et al. A comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonist in pulmonary hypertension secondary to COPD. Chest 1997; 111:1622-1630.
 14. Kennedy TP, Michael JR, Huang CK, et al. Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1984; 129:544-551.
 15. Mols P, Huynh CH, Dechamps P et al. Acute effects of nifedipine on systolic and diastolic ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993 ;103 : 1381-1384.
 16. Singh H , Ebejer MJ , Higgins DA et al. Acute hemodynamic effects of nifedipine at rest and during maximal exercise in patients with chronic cor pulmonale. Thorax 1985; 40: 910-914.
 17. Simmoneau G, Escourrou P, Duroux P, et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. N Engl J Med 1981; 304:1582-1585
 18. Bratel T, Hedenstierna G, Nyquist O, Ripe E. The use of vasodilator, felodipine, as an adjuvant to long-term oxygen treatment in COLD patients. Eur J Respir Dis 1990, 3:46-54.
 19. Canbakan SÖ, Yurdakul AS ve arkadaşları. Kor pulmonale gelişmiş kronik obstrüktif akciğer hastalıklı olgularda isradipinin ortalama pulmoner arteriyel basınca etkisi. Solunum 2000;2:7-11.
 20. Hoegholm A, Winberg N, Rasmussen E, et al. Comparative effects of amlodipine and felodipine ER on office and ambulatory blood pressure in patients with mild to moderate hypertension:Danish Multicentre Group. J Hum Hypertens 1995;9(Suppl 1):25-28.