

VÝŠKOVÁ NEMOC – PRAKTICKÉ ASPEKTY DIAGNOSTIKY A LÉČBY

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Pobyt ve vysokohorském prostředí s sebou nese určitá rizika, jedním z nich je výšková nemoc. Mírnou formou, která postihne téměř každého při pobytu nad 4 tisíce metrů nad mořem, je akutní výšková nemoc. Tato forma projevující se bolestmi hlavy, nevolností, nechutenstvím a nespavostí většinou po krátké aklimatizaci odezní. Závažnějšími projevy je vznik plicního a mozkového edému. Vzhledem k tomu, že stále více lidí cestuje do exotických krajů, stává se i diagnostika a léčba těchto stavů aktuálnější.

Léčba a profylaxe výškové nemoci prodělala během posledních let pokrok. Indikace inhibitorů karboanhydrázy, zejména acetazolamidu, se přesunula k prevenci akutní výškové nemoci, nicméně jasné doklady o klinickém účinku chybějí. Bolesti hlavy při akutní výškové nemoci mohou být spolehlivě potlačeny gabapentinem, optimálně v kombinaci s ibuprofenem. Kortikoidy ve vyšších dávkách mohou být též užity k prevenci a k léčbě akutní formy výškové nemoci, jejich hlavní indikací však je léčba mozkového edému. Zlatým standardem léčby plicního edému jsou pak inhibitory fosfodiesterázy 5 (konkrétně sildenafilil nebo tadalafil) a blokátory kalciového kanálu, optimálně podané v kombinaci. Naopak podání diuretika, tak jak jsme zvyklí v léčbě kardiálního plicního edému, by bylo hrubou chybou. I přes určitý pokrok v léčbě stále platí příkaz postupné aklimatizace na výšku a rychlý sestup do nižších poloh při známkách závažnějšího postižení.

Klíčová slova: akutní výšková nemoc, výškový plicní edém, výškový edém mozku, aklimatizace, farmakoterapie, kortikoidy, inhibitory PDE-5, blokátory kalciového kanálu.

Med. Pro Praxi 2008; 5(6): 251–253

Nemusíme být horolezci, ale pouze rádi cestujeme do exotičtějších krajů. Naše touhy nás mohou zavést do And, Alp či do Himalájí a pobyt ve vyšších polohách může přinést riziko závažných zdravotních problémů. Sám sleduji z čistě praktických důvodů problematiku horské nemoci již řadu let, opakovaně jsem pobýval v oblasti Altiplana, Nepálu či Tibetu. Mírnou formu výškové nemoci si s velkou pravděpodobností prožijeme, přiletíme-li například do nadmořské výšky 3300 m na letiště v peruánském Cusco či do o téměř tisíc metrů výše položeného bolivijského La Pazu. Chystáme-li se na cestu po Peru, Nepálu či jiných atraktivních místech zeměkoule, mohou být informace o rizicích vysoce aktuální.

Jaké je reálné riziko?

Mírnou formou výškové nemoci je postižen každý druhý cestovatel, který se vydá do výšky nad 4 tisíce metrů. Jsou-li mírné formy časté, pak našťastí těžší, život ohrožující výškový plicní či mozkový edém jsou vzácné. Podnikáme-li cestu například do Nepálu či Tibetu a pohybujeme se do výšek 4–5 tisíc metrů, je riziko úmrtí na výškovou nemoc asi 3 případy na sto tisíc osob. U horolezců, kteří zdolávají sedmi- či osmitisícovky, je však riziko úmrtí na plicní či mozkový edém nespočetně vyšší.

Kdo je nejvíce ohrožen?

Tolerance nadmořských výšek od 3000 m je velmi individuální a nesouvisí příliš s fyzickou kondicí, spíše je ovlivněna věkem, individuální vnímavostí, stupněm fyzické zátěže a samozřejmě kvalitou aklimatizace. Plicní edém se vyskytuje převážně u osob mladších, se stoupajícím věkem náchylnost k edému klesá.

Vnímavost se však mění i v průběhu času, tak například u horolezců se setkáváme s plicním edémem paradoxně v polohách, které byly při předchozích expedicích dobře tolerovány, nelze tedy říci, že když jsme neměli problémy jednou, nebudeme je mít ani podruhé.

Jaký je mechanismus vzniku výškové nemoci?

Abychom mohli co neefektivněji vybrat co nejučinnější léčebný postup, musíme pochopit, proč potíže vznikají. Společným jmenovatelem všech stavů spojených s výškovou nemocí je **hypoxie** při nízké nabídce kyslíku. Ve výšce kolem 5 tisíc metrů je totiž parciální tlak kyslíku poloviční a ve výšce vrcholu Mt. Everestu je tlak třetinový. To vede k poklesu pO_2 v tepenné krvi a její nízké saturaci kyslíkem. Na hypoxii a hypoxémii odpovídá jinak plicní a systémový oběh. Nízký parciální tlak kyslíku vede k vazokonstrikci plicních arteriol a k výrazné akutní plicní hypertenzi. Naopak hypoxémie tkání vede k výrazné arteriolodilataci a ke zvýšení tlaku na úrovni kapilár. Toto zvýšení, v souhrně s aktivací endotelií, je sledováno přestupem plazmy do tkání a jejich edémem. Nemocného ohrožuje zejména edém mozku, kde lebka limituje rozpínání tkáně, může dojít k herniaci v okcipitální oblasti, a otok plic, kdy zhoršení poměrů výměny krevních plynů při intersticiálním až alveolárním edému dále kriticky prohlubuje hypoxémii. Paralelně, díky hyperventilaci, bývá přítomna hypokapnie, která může přispívat k paralýze autoregulace na úrovni arteriol v systémovém i v plicním oběhu. Hypoxémie, hypokapnie a plicní hypertenze, spolu s edémem tkání – zejména mozku či plic, je podkladem pestré symptomatologie výškové nemoci (3, 11, 12).

Jaký je význam aklimatizace a aktivace adaptačních mechanismů?

Organismus je schopen se ve velké míře na hypoxii adaptovat. Některé adaptační reakce mohou být aktivovány ihned, jiné vyžadují několik dnů na jejich zapojení.

Akutně příznivě působí zejména tachypnoe a hyperventilace, což několikanásobně zvyšuje alveolární ventilaci a dlouho udrží uspokojivé podmínky pro saturaci krve kyslíkem. Rychle je aktivován též druhý významný aklimatizační pochod, kterým jsou metabolické změny, zejména navození respirační alkalózy a stimulace glykolýzy. Příčinou alkalózy je hypokapnie, kdy hyperventilace odvádí nadbytek CO_2 . Vzestup pH krve posouvá disociační křivku hemoglobinu doleva, což umožní větší saturaci erytrocytů při nízkém parciálním tlaku kyslíku. Podobně posouvá disociaci vzestup difosfoglycerolu, jehož koncentrace při hypoxii významně stoupá. Stimulace glykolýzy s útlumem β -oxidace mastných kyselin je při hypoxémii energeticky výhodnější, ve fázi anaerobní glykolýzy totiž získáváme asi 15% makroergního ATP bez spotřeby kyslíku. Vzhledem k přesunu metabolismu na glykolýzu je ve vysokohorském prostředí výhodná strava bohatá na glycidy.

Další důležitou adaptací či v některých případech spíše maladaptací, je vzestup koncentrace hemoglobinu v krvi na hodnoty kolem 20 g na 100 ml. Vzhledem k pomalému vývoji polycytémie má tento mechanismus pro krátkodobý pobyt malý význam. Z přístupu patofyziologického i klinického je vzestup hemoglobinu problematickým adaptačním mechanismem. Podkladem výškové nemoci

není snižena transportní kapacita krve, ale nízký parciální tlak kyslíku na úrovni alveolární membrány. Nabídka kyslíku na alveolo-kapilárních membránách jistě zvýší hyperventilace, snadnější vazbu kyslíku na hemoglobin usnadní metabolické změny. Problematická je však úloha vzestupu hemoglobinu v krvi. Zvýšení koncentrace hemoglobinu sice zvýší transportní kapacitu krve pro kyslík, ta však nutně zůstává nevyužita, protože saturace hemoglobinu při hypoxii významně klesá, neboť je limitována nízkým parciálním tlakem kyslíku (2, 3, 9).

Hemokoncentrace se může uplatnit negativně zvýšením viskozity krve, která zhoršuje reologické podmínky na úrovni mikrocirkulace a zvyšuje trombogenní pohotovost krve. Z pohledu kardiologa je vzestup koncentrace hemoglobinu ve vysoké nadmořské výšce jasně maladaptacním procesem. U obyvatelů And a Tibetu vede chronická polycytemie a hyperviskozita, spolu s plicní vazokonstrikcí, k chronické plicní hypertenzi a pravostrannému srdečnímu selhání – stavu označovanému jako chronická horská nemoc.

Jaké jsou klinické projevy výškové nemoci?

Výšková, nebo také vysokohorská nemoc má čtyři klasické formy: **akutní výškovou nemoc, výškový plicní edém, výškový mozkový edém a výškové krvácení do sítnice**. Zatímco akutní výšková nemoc postihne téměř každého, kdo zavítá do poloh nad 4 tisíce metrů a není výjimkou i při pobytu v polohách nižších, jsou závažné projevy naštěstí vzácné.

Akutní výšková nemoc

S touto benigní formou nemoci se můžeme setkat u citlivých osob již od výšky 2, 5 až 3 tis. metrů. Ve výšce nad 4 tisíce metrů je u neaklimatizovaných jedinců zcela běžná. Projeví se brzo po dosažení výšky, zejména po přeletu z nížin. Trvá zpravidla několik hodin či dnů, jindy může přetrvávat i několik málo týdnů. K typickým projevům patří bolest hlavy, nechutenství, nespavost, zejména poruchy usínání, slabost až malátnost, vzácněji nauzea i zvracení. Pro bolesti hlavy je typické zvýšení intenzity potíží při manévrech zvyšujících intrakraniální tlak, jako je zapnutí břišního lisu či Valsalvův manévr. Poruchy spánku bývají provázeny periodickým dýcháním a apnoickými pauzami při hyperventilaci navozené alkalóze. Dušnost sama o sobě nepatří do klasické symptomatologie akutní horské nemoci, ta je zákonitým důsledkem nízkého parciálního tlaku kyslíku, hypoxémie a nutnosti hyperventilace. Podkladem potíží je mírná forma **mozkového edému**. Jeho příčinou je dysfunkce mozkových arteriol. Na jedné straně se objevuje vazodilatace při hypoxémii, na straně druhé vazokonstrikce při hypokapnii a respirační alkalóze (2, 3).

Naštěstí akutní horská nemoc je benigní záležitostí a spontánně po aklimatizaci na výšku vymizí. Proto ani léčba nebývá nutná.

V **profylaxi** akutní horské nemoci bývá doporučován inhibitor karboanhydrázy – acetazolamid. Zvýšené vylučování bikarbonátu v ledvině po inhibici karboanhydrázy navodí metabolickou acidózou s hyperventilací a následnou zvýšenou saturací krve kyslíkem. Ač je podávání **acetazolamidu** (v dávce 250 mg dvakrát denně) často doporučováno, velká metaanalýza dostupných studií však ukázala jen nepřesvědčivé výsledky při užití v léčbě, jediným přínosem byla úprava poruch spánku při užití vyšších dávek. Navození metabolické acidózy acetazolamidem tak pravděpodobně stimuluje dechové centrum a zabrání nočním stavům relativní hypoventilace. Aplikace preventivních dávek **dexametazonu** je rovněž doporučována, nicméně ani tento postup není dostatečně doložen, vysoké dávky kortikoidů mají význam jen u pokročilejšího mozkového edému (6, 7).

Nepříjemným příznakem bývá bolest hlavy. Tu lze v počátečních stadiích zmírnit podáním nesteroidních antirevmatik, např. ibuprofenu. Spolehlivější však je kombinace antirevmatik či analgetik s **gabapentinem** (5).

Jediným spolehlivým účinným postupem, jak potlačit výrazné potíže, je sestup do nižších poloh, při mírných projevech stačí adaptace na místě. Důležité je též zabezpečit přísun tekutin, vyšší vypařování a přesun tekutiny do intersticia hrozí hypovolemií. Pravidlem by měl být dostatečný příjem tekutin, nejméně 4 litry denně! Alkoholu se zásadně vyhýbáme, je doložen vyšší výskyt příznaků – zejména bolesti hlavy.

Výškový plicní edém

Plicní edém je již výrazně závažnější formou výškové nemoci. Při pobytu ve výšce od 4000 m nad mořem se objevuje u 1–2 % lidí. Riziko výškového plicního edému stoupá při příliš rychlém dosažení vyšší nadmořské výšky a při překonání příliš velkého výškového rozdílu, častější je u mužů, u mladších, a úlohu hraje i individuální vnímavost, zejména preexistující plicní postižení. Výraznější riziko je zejména při přespávání ve vysokých polohách. Příznaky se objevují nejčastěji 2. až 4. den, typicky druhou noc strávenou ve výšce. Zpočátku se setkáváme se suchým dráždivým kašlem, později s progredující námahovou až klidovou dušností. Plně vyvinutý plicní edém je provázen expektorací růžového zpěněného sputa a chrůpky až chropy. Pravidlem je tachykardie, tachypnoe, hyperpyrexie, psychické poruchy jako apatie či obžloutnutí.

V etiopatogenezi výškového plicního edému hraje významnou úlohu prekapilární plicní hypertenze na podkladě hypoxické vazokonstrikce plicních arteriol, tlaky v plicnici dosahují hodnot nad 50 mm Hg.

Významnou úlohu ve vývoji této plicní hypertenze hraje nedostatečná dostupnost vazodilatačně působícího oxidu dusnatého (NO). Vazokonstrikce však není uniformní, bylo dokumentováno, že dochází k paralýze svaloviny arteriol, naopak tepénky dilatají. Plicní kapiláry jsou tak vystaveny neúměrné plicní hypertenzi a na základě Starlingových sil dochází k nadměrné transudaci plazmy a později i erytrocytů do plicního intersticia s vývojem plicního edému. Do jaké míry se podílí i porucha plicní drenáže není zřejmé. S progresí edému dochází k mikrotraumatům plicního kapilárního řečiště a odloučení alveolárních epitelů, stav se dostává do rychle progredující fáze, kdy hrozí úmrtí (2, 3, 9, 11, 12).

Jak postupovat při profylaxi a léčbě výškového plicního edému?

Poznatek o nižší nabídce NO vedl k zajímavé léčebné strategii v profylaxi. Oxid dusnatý stimuluje cyklický guanosin monofosfát (cGMP), který navodí relaxaci hladké svaloviny v plicních arteriolách a prekapilárách. Nabízí se představa, že navození vazodilatace stimulací cGMP by mohla upravit plicní hypertenzi a snížit riziko plicního edému. Zvýšení nabídky cGMP lze dosáhnout stimulací (např. nitráty, ev. blokátory kalciového kanálu) či blokadou degradace cGMP (např. inhibitory fosfodiesterázy). Obě cesty byly úspěšně testovány. Blokátory kalciového kanálu (např. nifedipin) v monoterapii i v kombinaci s nitráty se osvědčily v profylaxi a zejména v léčbě plicní hypertenze různé etiologie. Nicméně u výškové plicní hypertenze je dat málo a jsou značně rozdílná. Data z klinických studií však jsou nepřesvědčivá a k jejich účinku jsem skeptický.

Naopak racionální podklad a ověřený účinek má aplikace β_2 -mimetik. Stimulace receptorů β_2 natriového kanálu v alveolárních buňkách **salmeterolem** významně zvyšuje alveolární drenáž a clearance plicní intersticiální tekutiny. Po experimentálních modelech se tato metoda osvědčila i v klinické kontrolované studii v rámci prevence (10). Výskyt plicního edému poklesl proti placebo o více než polovinu.

V posledních dvou letech se objevila řada menších studií úspěšně **užívajících inhibitory fosfodiesterázy 5** – zejména **sildenafil** (Viagra) nebo **tadalafil** v profylaxi výškového plicního edému. Principem je významné snížení plicní hypertenze zvýšením nabídky cGMP při útlumu jeho degradace. Po podání inhibitorů PDE-5 dochází k poklesu plicní hypertenze, k úpravě srdečního výdeje a zlepšení saturace krve kyslíkem. Aplikace sildenafilu a tadalafilu je užívána na řadě specializovaných pracovištích (1, 3, 4, 8). Podobný efekt mají i nespecifické inhibitory izoenzymů fosfodiesterázy – jako je kofein a jiné metylxantiny získané například z kokových listů. S pitím silného čaje z koky, tradičním nápojem jihoamerických indi-

Tabulka 1. Možnosti léčby výškové nemoci

	akutní výšková nemoc		výškový plicní edém		výškový edém mozku	
	prevence	léčba	prevence	léčba	prevence	léčba
sestup do nižších poloh, oxygenoterapie	+++	+++	+++	+++	+++	+++
acetazolamid	+++	+	?	?	+	?
dexametazon	+	+	?	–	+	++
inhibitory PDE-5	?	?	?	++	?	?
nifedipin	–	–	?	+	–	–
salmeterol	?	?	?	++	?	?
analgetika, gabapentin	?	++	?	?	?	?

+++ doklady o účinku z více studií, ++ doklady o účinku z jedné či dvou studií, + pravděpodobný efekt z výsledků menší studie, ? nejasné působení, pravděpod. bez efektu, – pravděpod. negativní efekt

nu se jistě setkal každý návštěvník Kordiliér v Bolívii či Peru. Tak by mohla mít tradiční profylaxe výškové nemoci u indiánů oporu ve farmakologii.

Starší studie dokumentovaly i mírný efekt dexametazonu v profylaxi i v léčbě výškového plicního edému v situaci, kdy nebyl možný sestup. Hlavní efekt dexametazonu však je dokumentován v profylaxi a v léčbě edému mozku.

Vzhledem k tomu, že důkazy o klinické účinnosti nových farmakologických postupů jsou zatím ve fázi ověřování, zůstává jediným racionálním postupem zvýšení tlaku kyslíku sestoupením do nižších poloh. Krátkodobě je možno použít inhalaci kyslíku maskou či zvýšení atmosférického tlaku v tlakových vacích (např. Gamowův vak). Z farmakologických postupů léčby výškového plicního edému je jistě nejslibnější skupina inhibitorů PDE-5, konkrétně sildenafil a tadalafil. Jejich aplikace je užívána již na řadě specializovaných pracovištích zabývajících se léčbou vysokohorské nemoci. Podobně lze doporučit inhalaci β -mimetika salmeterolu, neboť i tento postup byl úspěšně ověřen (3, 4). Naopak aplikace diuretik může vést k prohloubení hypotenze, obdobně morfi-um utlumí dechové centrum a nesmí být užito.

Výškový edém mozku

Akutní výšková nemoc může někdy přejít ve výškový edém mozku, v kóma a smrt. Jeho incidence bývá kolem 1 % u řádně neaklimatizovaných osob při pobytu nad 4500 metrů. Prodromy mohou být nenápadné, hlavně se objevují změny chování, poruchy intelektuálních funkcí, progreduje bolest hlavy, nauzea a zvracení, později se objevují halucinace, dezorientace, otupělost až bezvědomí, vzác-

něji křeče. Cennou časnou známkou, která dominuje při orientačním neurologickém vyšetření, je ataxie. Typická je porucha chůze typu pata na špičku nohy, naopak jiné testy ataxie postiženy nebývají. Objeví-li se ataxie při pobytu ve vysoké nadmořské výšce, musíme vždy předpokládat, že je prvou známkou mozkového edému. Tak, jak ataxie jako první přichází, tak jako poslední při odeznívání mozkového edému mizí. Není výjimkou, že edém mozku se objeví společně s edémem plicním.

Příčina je obdobná, jako u akutní výškové nemoci, tj. dysfunkce mozkových arteriol s jejich vazospazmy a paralýzou (porucha autoregulace při hypoxii), jen je stav výrazně vystupňován. Pravděpodobně je, že na celém procesu se podílí i jiné mechanismy, zejména porucha endotelu s jeho vyšší propustností.

Vedle urychleného sestupu do nižších poloh (ev. s podporou inhalace kyslíku maskou či hyperbarickými vaky) je lékem první pomoci **dexametazon**. V dávce 8 mg v nárazu sledovanou 4 mg v šestihodinových intervalech významně uleví postiženému, není však jasné, zda též zlepší prognózu. S podáváním glukokortikoidů pokračujeme do dosažení nižších poloh, jinak mohou potíže recidivovat (3, 4). Ostatní postupy, jako inhibitory karboanhydrázy, vazoaktivní působky z gingo biloba, nesteroidní antirevmatika či diuretika selhávají.

Výšková podmíněná krvácení do sítnice, trombóza či tromboembolie

Posledním projevem výškové nemoci mohou být hemoragie v sítnici. Mají většinou benigní charakter a pouze někdy, při krvácení do macula densa, jsou

s spojeny s výraznějšími poruchami vize. Příčinou krvácení je nejspíše porucha endotelu při hypoxémii.

Hemokoncentrace, dysfunkce endotelu a aktivace zánětlivých cytokinů jsou predisponujícími momenty pro trombotické či tromboembolické komplikace pobytu ve vysokých výškách. K jejich prevenci je nutno především udržovat pitný režim. Antikoagulační léčba, optimálně nízkomolekulárními hepariny, je samozřejmostí při projevech trombózy.

Jak se vyvarovat výškové nemoci?

Jaké jsou rady k prevenci vzniku závažnějších potíží na podkladě výškové nemoci? Základem je pomalá aklimatizace od výšky 3000 m se stoupáním o 300 až 500 m denně a od výšky 4000 m zpomalit stoupání jen na 200 až 300 výškových metrů denně. Všude tam, kde nám situace dovolí, volíme nocování v nižší nadmořské výšce. Pokud se objeví příznaky akutní výškové nemoci, počkat s dalším stoupáním do jejich odeznění. Při závažnějších projevech neodkladně zahájit sestup, při plicním či mozkovém edému se snažíme zamezit fyzické aktivitě. Velký význam má dodržování pitného režimu, vyvarování se alkoholu, kouření, hypnotik, sedativ a jiných léků navozujících depresi dechového centra. Při výběru potravy volíme spíše glycidy podávané častěji v menších dávkách (3).

Farmakologické postupy mají vysloveně podpůrný efekt. Při mozkovém edému uleví kortikoidy (dexametazon 4–8 mg á 4–6 hodin). U plicního edému jsou slibné dosavadní zkušenosti s inhibitory PDE-5 snižující významně plicní rezistenci. Recentní práce naznačují výhodnost jejich kombinace s blokátory kalciového kanálu či se salmeterolem. Pro první pomoc možno nabídnout sildenafil 25–50 mg v kombinaci s nifedipinem v dávce 10 mg či v kombinaci se salmeterolem (50 mg v inhalaci). Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) se ukázaly být výhodné v profylaxi akutní výškové nemoci. V léčbě však, na základě dostupných prací, jsou málo účinné či neúčinné. Jediným ověřeným spolehlivým postupem je zvýšení nabídky kyslíku, buď jeho inhalací maskou, ve vaku či sestupem do nižších poloh.

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 87, 110 00 Praha 10
e-mail: jbult@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Aldashev AA, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. Thorax. 2005; 60(8): 683–687.
2. Bartsch P, et al. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. J Appl Physiol. 2005; 98(3): 1101–11010.
3. CATMAT. Statement on high-altitude illnesses. An Advisory Committee Statement (ACS). Can Commun Dis Rep. 2007; 1; 33 (ACS-5): 1–20.
4. Fagenholz PJ, et al. Treatment of high altitude pulmonary edema at 4240 m in Nepal. High Alt Med Biol. 2007; 8(2): 139–146.
5. Jafarian S, et al. Gabapentin for prevention of hypobaric hypoxia-induced headache: randomized double-blind clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(3): 321–323.
6. Luks AM, Swenson ER. Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. Chest. 2008; 133(3): 744–755.

7. Maggiorini M, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006; 3; 145(7): 497–506.
8. Perimenis P. Sildenafil for the treatment of altitude-induced hypoxaemia. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6(5): 835–837.
9. Qi Y, et al. Synergistic effect of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on high-altitude pulmonary edema: a study from Qinghai-Tibet altitude. Eur J Epidemiol. 2008; 23(2): 143–152.
10. Sartori C, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. N Engl J Med. 2002; 23; 346(21): 1631–1636.
11. West JB. Adventures in high-altitude physiology. Adv Exp Med Biol. 2006; 588: 7–16.
12. West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. Ann Intern Med. 2004; 16; 141 (10): 789–800.