

## ارائه مدل ثبت مبتلایان به بیماری پرفشاری ریوی: نتایج یک تجربه ۱۰ ساله

### چکیده

**زمینه:** اگرچه پرفشاری ریوی بیماری نسبتاً شایعی می باشد، پرفشاری شریانی ایدیوپاتیک (iPAH) شیوعی معادل ۱ تا ۳ نفر در یک میلیون جمعیت دارد که از آن یک بیماری نادر می سازد.

**روش کار:** طرح رجیستری ایران نیز برای اولین بار در ۱۳۸۸ همزمان با گشودن تارنمای [www.ipah.ir](http://www.ipah.ir) به منظور ارائه یک راهکار تشخیصی استاندارد و فراگیر برای بیماری پرفشاری شریانی ریوی و همچنین گردآوری اطلاعات مبتلایان در کشور به منظور اقدامات درمانی موثر و به روز شده راه اندازی گردید. این طرح بر مبنای جدیدترین دستورالعمل‌های انجمن قلب و ریه اروپا (ERS&ESC) و نیز انجمن بین المللی پیوند قلب و ریه (ISHLT) گردآوری شده بود. ابتدا اطلاعات بیماران مبتلا به iPAH و PAH در سایت مذکور وارد گردید. در ضمن، در رجیستری مربوطه بخشهایی برای پیگیری بیماران و ثبت اطلاعات آن در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** مجموعاً ۳۵۳ بیمار مبتلا به پرفشاری ریه از سال ۱۳۸۸ تاکنون در سایت رجیستری ثبت گردیده که از بین آنها ۱۸۲ بیمار مبتلا به پرفشاری شریانی ریوی اولیه بوده اند. از بین افراد مبتلا به PH ۲۲۸ نفر زن (۶۵٪) و ۱۲۵ نفر مرد (۳۵٪) بودند. در ضمن، ۱۲۱ (۶۷/۲٪) نفر از مبتلایان به فرم ایدیوپاتیک زن و ۶۱ (۳۲/۸٪) نفر مرد بودند.  $p=0/03$ . متوسط سنی مبتلایان  $PH 48.6 \pm 16$  سال بود که در افراد iPAH این میزان  $2/48 \pm 15$  سال می باشد  $(p=0/002)$ . ۱۸۲ نفر (۵۱/۶٪) از نوع ایدیوپاتیک بودند. سایر علل PH شامل آیزن منگر (۴۳ نفر، ۱۲/۲٪)، بیماری های کولژن واسکولار (۲۲ نفر، ۶/۲٪) و آمبولی مزمن ریوی CTEPH (۹۵ نفر، ۲۶/۹٪) بود. شیوع کلاس های عملکردی مختلف در مبتلایان به PH عبارت بود از  $FC=I$  ۱۶ (۴/۶٪)،  $FC=II$  ۱۷۷ (۵۰/۷٪)،  $FC=III$  ۱۴۲ (۴۰/۷٪) و  $FC=IV$  ۱۴ (۴٪). در بین افراد مطالعه شده ۲۰۹ نفر تادالافیل، ۲۳۰ نفر بوزنتان، و ۶۵ نفر درمان تریقی با پروستاسیکلین (عمدتاً ایلومدین) دریافت می کردند. روش درمان با ایلومدین با توجه به هزینه بسیار بالای این دارو در ایران در حال حاضر بصورت تجویز ماهیانه (در مقایسه با تجویز در سایر کشورها که به شکل تزریق مداوم وریدی با استفاده از پمپ انفوزیون در منزل است)، می باشد.

**نتیجه گیری:** سامانه ثبت بیماران پرفشاری ریوی به منظور ارائه مدلی جهت ثبت ملی اطلاعات مبتلایان با استفاده از آخرین دستورالعمل های انجمن قلب و ریه اروپا و نیز انجمن بین المللی پیوند قلب و ریه تاسیس گردید و از زمان شروع به کار، در امور مختلفی نظیر ثبت اطلاعات بیماران، تسهیل در ارائه داروهای مورد نیاز ایشان با هزینه کمتر، و نیز ارتقاء و به روز رسانی دانش پزشکان معالج نقش کاربردی داشته است. بر پایه این مطالعه، به کارگیری این سامانه و پیگیری بیماران از طریق آن و ارتقاء نسبی اقدامات تشخیصی و پاراکلینیک و درمانی ارائه شده بر پایه سایت مذکور، سبب بهبود پیش آگهی مبتلایان شده است.

**کلمات کلیدی:** پرفشاری ریوی، ثبت بیماری، شریان ریوی

مجید ملک محمد<sup>۱</sup>، محمد صادق کشمیری<sup>۲</sup>، پریسا عدیمی ناغان<sup>۳</sup>، بابک شریف کاشانی<sup>۴</sup>، پریسا عدیمی ناغان<sup>۴</sup>، سید رضا سیدی<sup>۵</sup>، ندا بهزاد نیا<sup>۶</sup>، ملاکان صدر<sup>۶</sup>، حمیدرضا جماعتی<sup>۷</sup>، علی اکبر ولایتی<sup>۸</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای نای، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات پیشگیری و کنترل دخانیات، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۵</sup> استادیار، مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۶</sup> استادیار، مرکز تحقیقات ویروس شناسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۷</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماری های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۸</sup> استاد، مرکز تحقیقات میکوباکتریولوژی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات پیشگیری و کنترل دخانیات، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نشانی الکترونیک:

[babksharifkashani@yahoo.com](mailto:babksharifkashani@yahoo.com)

اقدامات درمانی موثر و به روز شده راه اندازی گردید. بعلاوه این سایت قادر بود اطلاعات پزشکی که در ارتباط با آن بودند را نیز به روز رسانی نماید. این تارنما در جلوگیری از مصرف نامناسب و بی‌رویه داروهای مربوطه نیز بسیار موثر عمل نمود، زیرا دسترسی بیمار به دارو تنها از طریق ثبت نام در سایت و ورود اطلاعات بالینی وی توسط پزشک معالج بویژه فشار شریان ریوی اندازه‌گیری شده با کاتتریزاسیون قلب راست میسر بود (۱۱ و ۱۲).

هدف اولیه طرح‌های ثبت بیماران (Registry) عبارتست از شناخت بیماران و تاثیر بیماری بر سیر تشخیص و درمان آنها تا بتوان خطرات بیماری را در ایشان بهتر شناسایی نمود و درک بیشتری از بیماری موجب بهره‌مندی بیشتر بیماران در حال و آینده می‌شود. بعلاوه، در حین بازآفرینش رجیستری، انتخاب‌های متقاعد کننده همچون معیارهای ورود و خروج مطالعه باعث امکان تعمیم افراد به کل جامعه گردیده و نتایج ملموس و شفاف بدست می‌دهد که مانع از تورش می‌شود. اطلاعات مربوط به رجیستری مبتلایان به PAH در شناسائی سیر بیماری و ارزیابی استراتژی‌های درمانی ضروری می‌باشد. تمامی رجیستری‌ها، بصورت مشاهده‌ای تنظیم می‌گردد و بنابراین تصویری کلی از تشخیص و درمان PAH را در بعد وسیع‌تر ارائه می‌دهد. معیارهای پذیرش با توجه به نوع برنامه رجیستری متفاوت بوده و با توجه به منظوری خاص طراحی می‌شود. اهمیت اصلی تفسیر داده‌ها در یک رجیستری عبارت از درک قابلیت تعمیم‌پذیری آنها می‌باشد. نکته اساسی در این زمینه توجه به افتراق بین موارد شایع و نادر می‌باشد (۲).

در دو دهه اخیر ظهور نسل جدید داروهای ضد پرفشاری ریوی باعث بهبود کیفیت زندگی، افزایش ظرفیت ورزشی و میزان بقای مبتلایان شده است. مهمترین دسته این داروها شامل پروستانوئیدها، مهارکننده‌های فسفودی استراز و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اندوتلین می‌باشد (۱۳). این داروها افق جدیدی را در درمان PH گشوده‌اند. از زمان شروع درمان با اپوپروستنول وریدی در سال ۱۹۹۵ میزان بقای مبتلایان در عرض یک و سه سال به ۸۸ و ۶۸ درصد افزایش یافته است (۱۴). اگرچه ورود داروهای جدید در سال‌های اخیر باعث بهبود چشمگیر میزان بقای بیماران شده است، لیکن بدلیل هزینه‌های بسیار زیاد آنها، افراد بسیار کمی قادر به تهیه آنها می‌باشند. هزینه درمان سالیانه با برخی از داروهای جدید افزون بر یکصد هزار دلار می‌باشد (۱۵ و ۱۶).

تاکید بر هزینه قابل توجه درمان‌های اختصاصی ضد پرفشاری شریان ریوی از اهمیت به سزائی بویژه جهت تجزیه و تحلیل اقتصاد بهداشت برخوردار می‌باشد. در ایالات متحده مجموعاً ۱۲ داروی اختصاصی در سه زیر گروه نیتروس اکساید، اندوتلین، و پروستاسیکلین برای درمان PH موجود است. هزینه مصرف سالیانه این داروها بطور متوسط از ۲۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰۰ دلار متغیر است (۱۶). در ایران اقلام موجود

پرفشاری ریوی (Pulmonary hypertension (PH بعنوان افزایش فشار متوسط شریان ریوی (Mean arterial pressure (mPAP در حالت استراحت مطرح میگردد که با کاتتریزاسیون قلب راست تعیین می‌شود (۱). در این زمینه، زیرمجموعه اختصاصی اصطلاح کلی PH یعنی پرفشاری شریان ریوی PAH با فشارمیانگین بیشتر از ۲۵ میلی متر جیوه، فشار وج کمتر از ۱۵ میلی متر جیوه و مقاومت عروق ریوی بیش از ۳ واحد wood از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲ و ۳). بیماری PAH یک بیماری نادر و مرگبار با شیوع بسیار پائین یعنی کمتر از ۲۰۰۰۰ نفر (بر مبنای تعریف اداره بهداشت آمریکا) در جمعیت می‌باشد (۴ و ۵).

اگرچه پرفشاری ریوی PH، بیماری نسبتاً شایعی می‌باشد، اما شیوع پرفشاری شریانی ایدیوپاتیک (iPAH) نادر و معادل ۱ تا ۳ نفر در یک میلیون جمعیت می‌باشد (۶). شیوع آن بر پایه جمعیتی بیماری، بین ۱۵ مورد در میلیون نفر از ساکنین کشور فرانسه تا ۲۵ در میلیون در بین بالغین اسکاتلندی متغیر می‌باشد (۷ و ۸). همچنین، در رجیستری کشور بلژیک بروز بیماری ۱/۷ در میلیون گزارش شده است (۴). در کشور انگلستان، شیوع PH ۹۷ مورد در میلیون بوده و نسبت زن به مرد ۱/۸ می‌باشد. میزان مرگ و میر بیماری با دخیل نمودن فاکتور سن در آمریکا بین ۴/۵ تا ۱۲/۳ در یکصد هزار جمعیت متغیر می‌باشد.

در موارد ثبت (registry) بیماری‌های گوناگونی در مورد اپیدمیولوژی PAH وجود دارد (۹-۷). پائین‌ترین میزان شیوع در PAH و فرم ایدیوپاتیک آن بترتیب ۱۵ و ۵/۹ مورد در میلیون جمعیت بالغ می‌باشد. کمترین میزان بروز بیماری ۲/۴ مورد در میلیون نفر در سال است. در کشورهای اروپائی شیوع و بروز آن بترتیب ۱۵ تا ۶۰ و ۵ تا ۱۰ مورد در میلیون نفر گزارش شده است (۷). در بین رجیستری‌های موجود در پرفشاری شریان ریوی، نیمی از موارد متعلق به انواع ایدیوپاتیک، ارثی و دارویی می‌باشد. بعلاوه، در زیرگروه بیماری‌های همراه PAH، شایعترین علت، بیماری‌های بافت همبند بویژه اسکرویدمی است (۹ و ۱۰).

در دوران قبل از ظهور نسل جدید داروهای کنترل کننده پرفشاری شریان ریوی، بیماران شانس بقای بسیار پائینی داشتند. به گونه‌ای که میانگین میزان بقای بیماران حدوداً ۲/۸ سال بوده است. این میزان بقاء در سال اول ۶۸ درصد و در سال‌های سوم و پنجم به ترتیب ۴۸ و ۳۴ درصد بود (۳). در بیست سال اخیر بدلیل استفاده از طرح رجیستری ملی در وزارت بهداشت آمریکا، بهبود چشمگیری در میزان بقای مبتلایان پدید آمده است، که عمدتاً به سبب تغییر در استراتژی‌های درمان و حمایت از بیماران بوده است (۱۰). طرح رجیستری این بیماری در ایران نیز برای اولین بار در سال ۱۳۸۸ همزمان با گشودن تارنمای [www.ipah.ir](http://www.ipah.ir) به منظور ارائه یک راهکار تشخیصی استاندارد و فراگیر برای بیماری پرفشاری شریان ریوی و همچنین گردآوری اطلاعات مبتلایان در کشور به منظور

## روش کار

طرح رجیستری پرفشاری ریه برای اولین بار در سایت [www.ipah.ir](http://www.ipah.ir) در آبانماه ۱۳۸۸ راه اندازی شد و در مقاله‌ای در زمستان ۱۳۸۹ یکی از مجلات داخلی چاپ شد (۱۱). این طرح بر مبنای جدیدترین دستورالعمل‌های انجمن قلب و ریه اروپا (ERS&ESC) (۱۸ و ۱۹) و نیز انجمن بین‌المللی پیوند قلب و ریه (ISHLT) گردآوری شده بود (۲۱ و ۱۲). در ابتدا اطلاعات بیماران مبتلا به iPAH و PAH در سایت مذکور وارد می‌شد. ورود داده‌های هر بیمار توسط پزشک معالج وی امکان‌پذیر بود. پزشکان یا مراکز درمانی می‌توانستند در سایت مزبور ثبت نام نموده و نام کاربری و گذرواژه اختصاصی دریافت نمایند و پس از ورود به سایت به اطلاعات بیمار یا بیماران خویش دسترسی داشته باشند. مهمترین اطلاعات ورودی افراد در سایت، مربوط به کاتتریزاسیون قلب راست شامل فشار میانگین شریان ریوی mPAP، فشار وج و تست وازورآکتیویتی vasoreactivity حین کاتتریزاسیون بود.

طرح رجیستری پرفشاری ریه در ابتدا برای دریافت داروی بوزنتان مورد استفاده قرار گرفت که در درمان این قبیل بیماران کاربرد دارد. اطلاعات ورودی مبتلایان بوسیله یک کمیته علمی مشتمل بر یک پولمونولوژیست و یک کاردیولوژیست که توسط وزارت بهداشت انتخاب شده بودند، مورد بررسی و بیماران واجد شرایط برای دریافت دارو تأیید می‌شدند. پس از تأیید، بیمار قادر به دریافت دارو از طریق داروخانه‌های منتخب می‌گردید.

دارویی تنها به ۵ عدد می‌رسد که از بین این تعداد نیز تنها ۴ قلم آنها در گایدلاین‌های جهانی مورد اشاره قرار گرفته است. در جدول شماره ۱ قیمت بین‌المللی داروهای ضد PH آورده شده است. طبیعتاً استفاده از درمان‌های ترکیبی که بالاجبار در درصد قابل توجهی از بیماران صورت می‌پذیرد، باعث تحمیل هزینه‌های بیشتر در روند درمان بیماری می‌گردد. بطور مثال، استفاده توأم از دو داروی تادالافیل و آمبریستانت (Ambrisentan) هزینه سالیانه بیمار را به ۱۲۵۰۰۰ دلار افزایش می‌دهد (۱۷ و ۱۸).

با توجه به آمارهای ارائه شده فوق، به نظر می‌رسد که هزینه تجویز داروهای ضد پرفشاری ریه نه تنها از توان بیماران خارج است بلکه هزینه گزافی را بر دوش بیمه‌ها تحمیل می‌نماید. بنابراین ارائه یک برنامه ملی رجیستری برای پرفشاری ریوی منطقی بنظر می‌رسد. هدف از این برنامه جلوگیری از تجویز بی‌رویه داروهای مزبور به منظور تأمین بهترین راهکار درمانی ممکن به مبتلایان و همچنین ارائه نوعی رویکرد قطعی و استاندارد برای تشخیص بیماری و صد البته ارتقاء کیفی و کمی دانش در پزشکان معالج می‌باشد. در نهایت، با توجه به محدودیت شیوه‌های درمان ضد پرفشاری ریه، گرانتیست بودن داروها و عدم دسترسی بسیاری از مبتلایان به این داروها، به نظر می‌رسد که راه‌اندازی رجیستری توانسته است در ارائه راه حل درباره این محدودیت‌ها در مراکز مربوطه راه گشا باشد و امید است این سیستم در حوزه‌های دخیل در بیماری‌های عروق ریوی در سراسر کشور گسترش یابد.

جدول ۱: بهای بین‌المللی داروهای ضد PH

| دسته دارویی                           | نحوه تجویز                                     | توضیحات                                                                                             | هزینه متوسط سالیانه    |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Remoduline®<br>(Treprostinil)         | انفوریون زیر جلدی یا<br>وریدی با تیتراسیون دوز | بیمار بایستی همیشه پمپ<br>همراه داشته باشد                                                          | ۱۰۰ هزار دلار یا بیشتر |
| Fiolan®<br>(Epoprostenol)             | انفوریون وریدی با<br>تیتراسیون دوز             | بیمار همواره باید پمپ با<br>یخ همراه داشته باشد و در<br>شرایط استریل عمل مخلوط<br>کردن را انجام دهد | ۵۰ تا ۱۵۰ هزار دلار    |
| Tracleer®<br>(Bosentan)               | خوراکی                                         | بیمارانی که روزی دو بار<br>قرص دریافت می‌کنند لازم<br>است معاینات روتین کبدی<br>انجام دهند          | ۳۵ هزار دلار           |
| Ventavis®<br>(Inhaled iloprost)       | استنشاقی                                       | استنشاقی ۶-۹ بار در<br>روز و فواصل بین هر دوز<br>۱۵-۲۰ دقیقه به طول<br>می‌انجامد                    | ۵۰ هزار دلار           |
| Revalto®<br>(Sildenafil)              | خوراکی                                         | مصرف قرص روزی سه بار                                                                                | ۱۵ تا ۲۰ هزار دلار     |
| Inhalcd Remoduline®<br>(Treprostinil) | استنشاقی                                       | مصرف استنشاقی چهار بار<br>در روز                                                                    | N/A                    |
| Cialis®<br>(Tadalafil)                | خوراکی                                         | مصرف روزانه                                                                                         | N/A                    |

از بین افراد مبتلا به PH ۲۲۸ نفر زن (۶۵٪) و ۱۲۵ نفر مرد (۳۵٪) بودند. در ضمن، ۱۲۱ (۶۷/۲٪) نفر از مبتلایان به فرم ایدیوپاتیک زن و ۶۱ (۳۲/۸٪) نفر مرد بودند. (p=۰/۰۳). متوسط سنی مبتلایان PH ۴۸/۶±۱۶ سال بود که در افراد iPAH این میزان ۴۸/۲±۱۵ سال بود (p=۰/۰۰۲). از نظر توزیع سنی، ۷۷ نفر (۲۱/۸٪) کمتر از ۳۵ سال، ۹۴ نفر (۲۶/۶٪) بین ۳۵-۴۷ سال، ۹۰ نفر (۲۵/۵٪) بین ۴۷-۶۰ سال و ۸۲ نفر (۲۳/۲٪) بالای ۶۰ سال بودند (p=۰/۰۰۲).

جدول ۳ موارد دیگری از جمله زیر گروه‌های PH و کلاس عملکردی بیماران را نیز ارائه می‌دهد. از کل مبتلایان پرفشاری ریوی مراجعه کننده، ۱۸۲ نفر (۵۱/۶٪) از نوع ایدیوپاتیک بودند. سایر علل PH شامل آیزن منگر (۴۳ نفر، ۱۲/۲٪)، بیماری‌های کولژن واسکولار (۲۲ نفر، ۶/۲٪) و آمبولی مزمن ریوی CTEPH (۹۵ نفر، ۲۶/۹٪) بود. به نظر می‌رسد که میانگین سنی در بین زیر گروه‌های شایع PH در فرم مادرزادی از همه پائینتر و در آمبولی مزمن به نسبت بالاتر باشد.

شیوع کلاس‌های عملکردی مختلف در مبتلایان به PH عبارتست از FC=I ۱۶ (۴/۶٪)، FC=II ۱۷۷ (۵۰/۷٪)، FC=III ۱۴۲ نفر (۴۰/۷٪) و FC=IV ۱۴ نفر (۴٪).

اطلاعات کلی بیماران در مطالعه حاضر با چند مطالعه مشابه در دیگر کشورها مقایسه و در جدول ۴ ارائه شده است. فشار شریان ریوی متوسط (mPAP) در افراد مورد مطالعه cm/H<sub>2</sub>O ۷۹/۵۸±۲۷/۰۵ بود که در بین زیر گروه‌های گوناگون تفاوت کمی مشاهده گردید.

مسافت طی شده در کل بیماران PH، ۳۴۰/۵۳±۱۱۲/۴ متر و سطح NT-Pro BNP خون آنان ۲۸۱ بود. این مقدار در مورد بیماران فرم ایدیوپاتیک به ترتیب ۳۵۱±۱۱۲/۲ و ۲۸۴ بود.

کلاس عملکردی (New York Heart Association (NYHA Functional Class بیماران و ارتباط آن با داده‌هایی نظیر سن، جنس، یافته‌های همودینامیک و مصرف داروها در جدول ۳ آمده است. با در نظر گرفتن سن و جنس بیماران به نظر می‌رسد که افراد

اطلاعات ورودی در سایت رجیستری شامل نام و نام خانوادگی، سن و جنس، نوع و علت PH، کلاس فعالیت (Functional class-FC)، روش تشخیصی و رژیم درمانی بود. بعلاوه، داده‌های مربوط به تاریخچه بیماری و معاینات بالینی و همچنین اطلاعات پاراکلینیک مبتلایان نظیر آزمایشات مرتبط، گرافی‌ها، الکتروکاردیوگرافی، اکوکاردیوگرافی، اسکن هسته‌ای و کاتتریزاسیون قلب راست مشاهده می‌شد.

در مرحله بعدی طرح، ورود داروهای دیگر کنترل کننده فشار شریان ریوی مد نظر می‌باشد. اولین داروها در این زمره شامل اپوپروستول و ریدی با نام تجارتي Veletri و نیز ویال Treprostinil است (که تجویز آن بصورت انفوزیون زیرجلدی می‌باشد). داروهای دیگری نیز در انتظار ورود به طرح رجیستری می‌باشند از جمله Maciten- tan، Selexipag و Riociguat که از رده‌های مختلف داروهای ضد پرفشاری ریوی می‌باشند.

در رجیستری مربوطه بخش‌هایی نیز برای پیگیری بیماران و ثبت اطلاعات آنان در نظر گرفته شده است. مطابق گایدلاین‌ها، مراجعه منظم و مداوم مبتلایان پس از شروع درمان هر ۲ تا ۳ ماه یکبار ضروری بوده و در این مراجعات مواردی نظیر FC، اندازه‌گیری PAP در اکوکاردیوگرافی، انجام تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای (6-Minute walk test)، و اندازه‌گیری سطح (Brain natriuretic peptide) NT-Pro BNP بررسی می‌شود. در بیمارانی که علیرغم درمان دارویی به درمان پاسخ نداده و یا سیر قهقرائی پیدا می‌کنند، کاتتریزاسیون قلب راست تکرار می‌شود. داروهای مورد استفاده در درمان پرفشاری شریان ریوی در ایران در جدول ۲ آورده شده است.

## یافته‌ها

مجموعاً ۳۵۳ بیمار مبتلا به پرفشاری ریه از سال ۱۳۸۸ تاکنون در سایت رجیستری ثبت گردیده که از بین آنها ۱۸۲ بیمار مبتلا به پرفشاری شریان ریوی اولیه بوده‌اند.

جدول ۳ بیانگر داده‌های دموگرافیک مربوط به بیماران پرفشاری ریوی می‌باشد.

جدول ۲: لیست داروهای ضد پرفشاری شریان ریوی در ایران

| نام قرص                             | قیمت هر بسته (ریال) | تعداد قرص در هر بسته | قیمت واحد (ریال) |
|-------------------------------------|---------------------|----------------------|------------------|
| سنتوبایوکس ۱۲۵ (قرص بوستان)         | ۴,۴۴۰,۰۰۰           | ۳۰                   | ۱۴۸,۰۰۰          |
| تراکلیر ۱۲۵ میلی گرم (قرص بوستان)   | ۳۴,۷۲۰,۰۰۰          | ۵۶                   | ۶۲۰,۰۰۰          |
| سنتوبایوکس ۵/۶۲ (قرص بوستان)        | ۲,۹۷۰,۰۰۰           | ۳۰                   | ۹۹,۰۰۰           |
| تادالافیل ۲۰ (قرص تادالافیل)        | ۴۸,۰۰۰              | ۴                    | ۱۲,۰۰۰           |
| سیلدنافیل ۱۰۰ (قرص سیلدنافیل سیترا) | ۳۸,۰۰۰              | ۸                    | ۴۷۵۰             |
| ایلومدین                            | ۳,۳۰۰,۰۰۰ ریال      | ۱                    | ۳۳۰,۰۰۰          |

جدول ۳-اطلاعات دموگرافیک و همودینامیک بیماران پرفشاری ریه

| Parameters                    | All patients  | IPAH – PPH – PAH | CHD (ASD-VSD-PDA-<br>آبژن منکر-آبژن منکر-آبژن منکر-آبژن منکر) | CTD<br>(اسکرودرمی، لوپوس، گلان) | CTEPH- PTE   | Other<br>(COPD- TB-<br>تالسمی) | p-value<br>(for 5 groups) | p-value<br>(for 4 groups) |
|-------------------------------|---------------|------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Patients, No(%)               | 353(100)      | 182(51.6)        | 43(12.2)                                                      | 22(6.2)                         | 95 (26.9)    | 11(3.1)                        |                           |                           |
| Age, mean ± SD (yr)           | 48.62 ± 16.23 | 48.30 ± 15.78    | 39.45 ± 16.49                                                 | 50.10 ± 13.85                   | 52.35 ±16.32 | 54.27 ± 11.96                  | 0.044                     | 0.031                     |
| <35, No(%)                    | 77(21.8)      | 36 (20.5)        | 21(50.0)                                                      | 3(14.3)                         | 17(18.3)     | 0(0.0)                         |                           |                           |
| 35-47, No(%)                  | 94(26.6)      | 49(27.8)         | 9(21.4)                                                       | 6(28.6)                         | 26(28.0)     | 4(36.4)                        | 0.003                     | 0.002                     |
| 47-60, No(%)                  | 90(25.5)      | 53(30.1)         | 6(14.3)                                                       | 8(38.1)                         | 20(21.5)     | 3(27.3)                        |                           |                           |
| 60< , No(%)                   | 82(23.2)      | 38(21.6)         | 6(14.3)                                                       | 4(19.0)                         | 30(32.3)     | 4(36.4)                        |                           |                           |
| Female, No(%)                 | 228(65.0)     | 121(67.2)        | 30(69.8)                                                      | 20(90.9)                        | 50(52.6)     | 7(63.6)                        | 0.008                     | 0.003                     |
| Functional class, No(%)       | 349(100)      |                  |                                                               |                                 |              |                                |                           |                           |
| I                             | 16(4.6)       | 10(5.6)          | 1(2.4)                                                        | 2(9.1)                          | 3(3.2)       | 0(0.0)                         |                           |                           |
| II                            | 177(50.7)     | 92(51.4)         | 20(47.6)                                                      | 13(59.1)                        | 45(47.4)     | 7(63.6)                        | 0.089                     | 0.768                     |
| III                           | 142(40.7)     | 69(38.5)         | 19(45.2)                                                      | 6(27.3)                         | 44(46.3)     | 4(36.4)                        |                           |                           |
| IV                            | 14(4.0)       | 8(4.5)           | 2(4.8)                                                        | 1(4.5)                          | 3(3.2)       | 0(0.0)                         |                           |                           |
| مصرف دارو ایلاومدین (yes)     | 65(18.5)      | 32(17.8)         | 14(32.6)                                                      | 4(18.2)                         | 14(14.7)     | 1(9.1)                         | 0.155                     | 0.09                      |
| مصرف دارو بوستتان (yes)       | 230(66.1)     | 101(56.1)        | 31(72.1)                                                      | 12(54.5)                        | 58(61.1)     | 7(63.6)                        | 0.394                     | 0.261                     |
| مصرف دارو تادالافیل (yes)     | 209(59.5)     | 110(61.5)        | 33(76.7)                                                      | 15(68.2)                        | 64(68.8)     | 8(72.7)                        | 0.347                     | 0.238                     |
| mPAP (mean±SD)                | 79.58±27.05   | 78.76±28.3       | 83.3±24.6                                                     | 78.93±27.0                      | 78.85±26.02  | 85.0±30.1                      | 0.907                     | 0.885                     |
| PAP (mean±SD)                 | 76.91±28.0    | 76.44±28.0       | 79.85±28.0                                                    | 74.10±26.18                     | 77.86±28.60  | 71.82±19.95                    | 0.885                     | 0.858                     |
| 6MMWD (mean±SD)               | 340.53±112.4  | 351±112.2        | 382.1±100.0                                                   | 292.95±110.5                    | 306.97±110.0 | 370.0±128.7                    | 0.056                     | 0.032                     |
| PROBNP, median (1thQr, 3thQr) | 281(168,700)  | 284(158,492)     | 352.5(146,704)                                                | 618(205,1234)                   | 243(170,718) | 196(190,1457)                  | 0.662                     | 0.745                     |

CHD: Congenital Heart Disease, CTD: Connective Tissue Disorders, mPAP: mean Pulmonary Arterial Pressure, CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, TB: Tuberculosis

بصورت گام به گام، علاوه بر آگاهی از نحوه انجام اقدامات تشخیصی در بیماران مزبور و به ویژه انجام کاتتریزاسیون قلب راست بعنوان مهمترین مرحله آن، در جریان مراحل درمانی و همچنین پیگیری مبتلایان قرار می گرفتند.

در ادامه جهت ارتقاء سایت مذکور اقداماتی (شرح زیر: ۱) بروز رسانی اطلاعات دموگرافیک (۲) دسترسی به اطلاعات جدید همودینامیک، (۳) دستیابی به داده های داروئی بیماران از جمله هزینه های سالانه هر بیمار (۴) توانائی به روز رسانی هر یک از اطلاعات فوق در هر لحظه صورت گرفت.

در مطالعه حاضر سن متوسط مبتلایان ۴۸ سال می باشد که در مقایسه با مطالعه مشابه در سال ۲۰۱۵ در همین مرکز که سن افراد مبتلا ۳۶ سال گزارش شده ۱۲ سال افزایش مشاهده می گردد (۱۲). اینکه آیا این رشد مربوط به پیگیری بیشتر بیماران در این مدت زمان با استفاده از سایت می باشد یا فاکتور دیگری در آن دخیل است، نکته ای است که در بررسی های آینده باید اثبات گردد. همچنین، تغییر محسوسی در درصدهای جنسیتی در این دو مطالعه مشاهده نمی گردد. در این مطالعه جمعیت بیماران عمدتاً شامل زنان میانسال بود (۶۵٪) و ۴۴/۷٪ از آنها کلاس عملکردی (FC) سه و چهار داشتند. در بررسی های مشابه در جهان، ارجحیت سنی و جنس مشابهی دیده می شد. در این بین تنها در مطالعات کشور چین و عربستان سعودی مبتلایان تقریباً یک دهه جوانتر بودند (۲۲ و ۱۶) (جدول ۵).

در مطالعه حال حاضر شایعترین علت PH در مراجعین فرم ایدیوپاتیک با ۵۱/۶ درصد بوده و پس از آن، بیماران مبتلا به CTEPH (۲۶/۹ درصد)، آیزن منگر (۱۲/۲ درصد) و بیماری های کلاژن (۶/۲ درصد) قرار داشتند. در مقایسه با مطالعه Song و همکاران در کره جنوبی، شایعترین علت PH، فرم ایدیوپاتیک با شیوع ۵۱/۶ درصد بود که کاملاً منطبق با بررسی حاضر بود (۲۴). در مطالعه Kaymaz و همکاران در ترکیه نیز شایعترین علت، PAH (۴۷ درصد) بوده است (۵). در رجیستری انجام شده توسط ادريس و همکاران از عربستان سعودی، موارد iPAH از

با NYHA-FC I بطور متوسط ۸ تا ۱۰ سال از بقیه گروه ها جوانتر هستند و نسبت کمتری از زنان را شامل می شوند. علاوه، سطح NT-Pro BNP در NYHA FC-IV در مقایسه با سایر کلاس های عملکردی بالاتر بوده و در ناحیه خاکستری جدول تعیین ریسک قرار می گیرند (۱).

جدول ۳ اطلاعات داروئی مهمی را نیز درباره مبتلایان PH ارائه می دهد. داروهای موجود و مورد مصرف بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی در ایران شامل هر سه رده داروئی دنیا می باشد. در بین افراد مطالعه شده ۲۰۹ نفر تادالافیل، ۲۳۰ فرد بوزنتان، و ۶۵ نفر درمان تزریقی با پروستاسیکلین (عمدتاً ایلومدین) دریافت می کردند. هزینه مصرف داروهای مبتلایان پرفشاری شریان ریوی در جدول ۵ به تفصیل ذکر شده است. این مبلغ در مورد مصرف کنندگان بوزنتان، تادالافیل، و پروستاسیکلین وریدی به ترتیب عبارتست از ۲۴،۱۸۹،۱۲۰،۰۰۰، ۱،۰۷۱،۳۶۰،۰۰۰ و ۱۱،۲۴۶،۴۰۰،۰۰۰ ریال در سال می باشد که مبلغ بسیار بالایی را شامل می شود.

## بحث

اولین طرح رجیستری پرفشاری ریه ای تاریخ در ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۸۱ توسط اداره ملی بهداشت این کشور - Nation al Institute of Health-NIH ثبت شده است (۲۳ و ۲۰). در کشورهای منطقه خاورمیانه نیز نمونه هائی مشابه از ثبت بیماران PH مشاهده می گردد که بطور مثال می توان به ترکیه و عربستان اشاره نمود (۲۲ و ۵).

در ایران نیز طرح رجیستری موجود از سال ۱۳۸۸ آغاز و در مقاطع گوناگون استفاده های متعددی از سایت موجود شده است (۱۱ و ۱). در ابتدای تاسیس هدف اولیه معرفی بیماران به مراکز داروئی و تامین داروی مورد نیاز ایشان بود. علاوه، سایت مورد اشاره بعنوان منبعی جهت ارتقاء و بروز رسانی سطح دانش پزشکان نیز مطرح بود، بطوریکه کادر معالج بیماران با پر نمودن پرسشنامه موجود در سایت

جدول ۴- مقایسه اطلاعات دموگرافیک، بالینی و همودینامیک در چند رجیستری PH

| SA2016 | IRAN2019 | KOREA2011 | CHINA2011 | SPAIN2012 | FRENCH2012 | REVEAL2010 |               |
|--------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|---------------|
| ۱۰۷    | ۳۵۳      | ۶۲۵       | ۹۵۶       | ۸۶۶       | ۶۷۴        | ۲۵۲۵       | تعداد بیماران |
| ۳۶±۹   | ۴۸±۱۶    | ۴۸±۱۶     | ۳۶±۱۳     | ۴۵±۱۷     | ۵۰±۱۵      | ۵۰±۱۴      | سن (سال)      |
| ۶۲/۶   | ۶۵       | ۸۰/۵      | ۷۰        | ۷۱        | ۶۵         | ۸۰         | جنس (مونث) %  |
| ۴۳     | ۴۴/۷     | ۴۸/۷      | ۵۴        | ۶۹        | ۷۵         | ۵۶         | WHO III/IV    |
| ۳۰۵±۷۳ | ۳۴۱±۱۱۲  | ۳۷۲±۱۲۳   | ۳۵۳±۱۲۷   | ۳۸۲±۱۱۷   | ۳۲۹±۱۱۲    | ۳۶۶±۱۲۶    | 6MWD(m)       |
| ۵۴±۱۰  | ۸۰±۲۷    | ۶۶±۲۲     | ۶۳±۱۵     | ۵۴±۱۶     | ۵۵±۱۵      | ۵۱±۱۴      | mPAP          |

6MWD-6: Minute Walk Distance ;mPAP: mean pulmonary artery pressure ;SA: Saudi Arabia, REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Management

شیوع بیشتری (۵۱/۴ درصد) برخوردار بود (۲۲).

یکی از خصوصیات رجیستری PH، جمع آوری داده های فیزیولوژیک بیماران در بدو ورود و در پیگیری های بعدی می باشد. بدین ترتیب امکان پیگیری وضعیت بیمار حتی قبل از بدتر شدن علائم بالینی، پیگیری عوارض داروئی پدید آمده و مداخلات به موقع تشخیصی- درمانی از جمله نیاز به کاتتریزاسیون مجدد قلب راست و اعمال تغییرات در میزان دوز و نوع داروها وجود دارد. در مطالعه جاری، فاکتورهایی که در تعیین پیش آگهی و پاسخ به درمان بیماران نقش دارند مرتباً بررسی و به روزرسانی شده است.

کلاس عملکردی (NYHA-FC) به عنوان یک اندکس مهم در پیش آگهی بیماری محسوب می گردد. در مطالعه پیشین این مرکز که در سال ۲۰۱۵ انجام شده بود (۱۲)، شیوع کلاس های عملکردی مختلف در مبتلایان به ترتیب عبارت از:

NYHA-FC I=1.7%, FC II=37%, FC III=52.2%, FC IV=7.8% بودند. در مطالعه اخیر تغییر درصد کلاس عملکردی ایشان به صورت FC I=4.6, FCII=50.7, FCIII=40.7 و FCIV=4.5 می باشد که این میزان در مورد مبتلایان به نوع ایدیوپاتیک شامل FCIV=4.5 و FCI=5.6, FCII=51.4, FCIII=40.7 است. به نظر میرسد که NYHA-FC بیماران در این بازه زمانی روند بهبودی نسبی داشته است که می تواند ناشی از ارتقاء کیفیت پیگیری مبتلایان و نیز استفاده از روش های درمانی جدید با توجه به امکانات موجود کشور نظیر استفاده از راهکار ایلومدین تزریقی متناوب باشد (۲۵). در مطالعه Kaymaz و همکاران، کلاس عملکردی بیماران PH به ترتیب ۱۸،۵۲،۲۷ و ۳ درصد برای FC های ۴،۳،۲ و ۱ و نیز ۱۶،۵۰،۳۲ و ۲ درصد در مبتلایان PAH با FC های ۴،۳،۲ و ۱ بوده است (۵). همچنین، در مطالعه Idrees و همکاران شیوع FCII,III,4 به میزان ۸،۳۵،۱۲ درصد در بین بیماران PAH گزارش شده است (۲۲). به نظر می رسد که کلاس عملکردی بیماران در مطالعه حاضر در سطح منطقه خاورمیانه قابل قیاس با کشورهای مجاور می باشد.

تست پیاده روی شش دقیقه ای (6MWT) و مسافتی که در این مدت بیمار طی می کند (6MWD) از اهمیت پروگنوستیک برخوردار است و در مطالعه حاضر لحاظ شده است. تست پیاده روی ۶ دقیقه ای (6MWT) میانگین مسافت طی شده در مبتلایان PH  $340 \pm 112$

متر و در بیماران IPAH برابر  $351 \pm 112$  متر بود. در مطالعه قبلی، مسافت طی شده در افراد مبتلا به فرم ایدیوپاتیک،  $331 \pm 112$  متر بوده که در مقایسه بهبود نسبی شرایط بیماران مزبور را نشان می دهد (۱۲). در مطالعه Lee و همکاران که در انگلستان انجام شده بود، میانگین مسافت طی شده توسط بیماران PAH،  $260 \pm 109$  متر ثبت شده بود (۶). همچنین در مطالعه عربستان میانگین مسافت های طی شده  $305 \pm 73$  متر بود (۲۲) که در مقایسه با آمار دیگر کشورها، به نظر می رسد که وضعیت بیماران در این مطالعه بهتر می باشد. با بررسی مسافت طی شده توسط بیماران در مطالعه حاضر و مطالعات مشابه در دنیا (جدول ۴) می توان دریافت که میانگین اعداد بدست آمده در این مطالعه در محدوده آمار جهانی است.

بررسی ها نشان داده که بیومارکرها نقش مهمی در پیگیری بیماران PH و به ویژه پاسخ به داروها و تعیین پیش آگهی آنها به عهده دارند. در این میان، Pro-BNP و به ویژه جزء NT از جمله اساسی ترین بیومارکرها در این زمینه می باشد. در مطالعه فعلی، سطح NT-Pro-BNP خون مبتلایان PH و iPAH به ترتیب ۲۸۱ و ۲۸۴ بوده است. با مراجعه به گایدلاین ۲۰۱۵ و مقایسه جداول مربوط تعیین ریسک PAH، به نظر می رسد که سطح این بیومارکر در محدوده ایمن بیماران یا اصطلاحاً منطقه سبز قرار دارد (۱). در مطالعه Lee و همکاران در انگلستان، سطح میانگین بیومارکر مزبور  $1026 \text{ pg/ml}$  بود (۶).

در بررسی فشار میانگین شریان ریوی mPAP در مطالعه حال حاضر در مقایسه با سایر بررسی ها، به نظر میرسد که اختلاف قابل توجه با مطالعات بین المللی وجود دارد. این میانگین در بین بیماران تحت نظر ما  $80 \pm 27$  میلی متر جیوه می باشد. این در حالی است که در اروپا در انگلستان این میزان ۴۷ میلی متر جیوه و در منطقه در ترکیه (۲۶) و عربستان (۲۲) به ترتیب،  $65 \pm 20$  میلی متر جیوه و  $54 \pm 10$  میلی متر جیوه بوده است. البته باید در نظر داشت که میزان mPAP به تنهایی و بدون در نظر گرفتن فاکتورهای پروگنوستیک مورد اشاره قبلی در مبتلایان PH در پیش آگهی آنها چندان تعیین کننده نیست. با مراجعه به جدول ۵ به یافته های مهمی در مورد اقتصاد دارویی بیماران PH در ایران دست می یابیم. در کشور ما داروهای اصلی مورد مصرف مبتلایان شامل ۴-۵ دارو در هر سه رده اصلی یعنی نیتروس اکساید، اندوتلین، و پروستاگلندین می باشد. از این میان بوزنتان با مصرف سالیانه حدوداً ۲۴ میلیارد ریال بعنوان پرهزینه

جدول ۵- اطلاعات هزینه-فایده مصرف داروها در ایران

| نام دارو  | قیمت هر بسته | تعداد قرص در هر بسته | تعداد بیماران دریافت کننده دارو | هزینه ماه (ریال) | هزینه کل در سال (ریال) |
|-----------|--------------|----------------------|---------------------------------|------------------|------------------------|
| بوزنتان   | ۴,۴۴۰,۰۰۰    | ۳۰                   | ۲۲۷                             | ۲,۰۱۵,۷۶۰,۰۰۰    | ۲۴,۱۸۹,۱۲۰,۰۰۰         |
| تادالافیل | ۴۸,۰۰۰       | ۴                    | ۲۴۸                             | ۸۹,۲۸۰,۰۰۰       | ۱,۰۷۱,۳۶۰,۰۰۰          |
| ایلومدین  | ۳,۳۰۰,۰۰۰    | ۱                    | ۷۱                              | ۹۳۷,۲۰۰,۰۰۰      | ۱۱,۲۴۶,۴۰۰,۰۰۰         |

## نتیجه گیری

سامانه ثبت بیماران پرفشاری ریوی به منظور ارائه مدلی جهت ثبت ملی اطلاعات مبتلایان با استفاده از آخرین دستورالعمل های انجمن قلب و ریه اروپا و نیز انجمن بین المللی پیوند قلب و ریه تاسیس گردید و از زمان شروع به کار، در امور مختلفی نظیر ثبت اطلاعات بیماران، تسهیل در ارائه داروهای مورد نیاز ایشان با هزینه کمتر، و نیز ارتقاء و به روز رسانی دانش پزشکان معالج نقش کاربردی داشته است. تحلیل آمارهای موجود در این مطالعه و مقایسه آن با مطالعه قبلی (۱۲)، در همین مرکز و نیز قیاس با آمار بررسی های گوناگون منطقه ای و بین المللی انجام شده نشان می دهد که به کارگیری این سامانه و پیگیری بیماران از طریق آن و ارتقاء نسبی اقدامات تشخیصی و پاراکلینیک و درمانی ارائه شده بر پایه سایت مذکور، سبب بهبود پیش آگهی مبتلایان شده است.

## تقدیر و تشکر

نویسندگان وظیفه خود می دانند که از زحمات جناب آقایان دکتر محمدرضا مسجدی، دکتر احمد امین، دکتر احمد میردامادی و سرکارخانم دکتر فروه وکیلان در زمینه اقداماتی که در حوزه پرفشاری ریوی کشیده اند، تشکر و قدردانی نمایند.

ترین دارو مطرح می گردد. در مطالعه حاضر، ۲۲۷ نفر این دارو را مصرف می کردند. پس از بوزنتان، ۷۱ بیمار با هزینه کلی ۱۱ میلیارد ریال از داروی ایلومدین وریدی و ۲۴۸ مبتلا به PH از قرص تادالافیل با هزینه ۱/۰۷ میلیارد ریال استفاده کرده اند. در مطالعه Chazova و همکاران در کشور روسیه که بر روی بیماران PH و CTEPH صورت گرفته بود، ۵۱ درصد سیلدنافیل، ۲۱ درصد بوزنتان و ۷ درصد ایلومدین دریافت کرده بودند (۲۷). Burger و همکاران (۱۷) در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۷ انجام دادند، هزینه تحمیل شده از جانب درمان های تخصصی PAH را بر اقتصاد سیستم بهداشتی آمریکا قابل توجه دانستند و بر پایه این مطالعه ۱۲ داروی ضد PH موجود در این سیستم، سالانه هزینه ای بالغ بر ۲۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰۰ دلار را برای هر دارو به بیمه تحمیل می کند که این مبلغ با درمان های ترکیبی Combination therapies به شدت افزایش می یابد. بطور مثال، استفاده از دو داروی تادالافیل و آمبریزنتان در مبتلایان هزینه سالانه ای معادل ۱۲۵ هزار دلار برای هر فرد خواهد داشت. با توجه به اینکه داروهای ضد PH در حال حاضر عمدتاً در داخل کشور و توسط شرکت های بزرگ دارویی تولید می گردد، لذا از این بابت هزینه بسیار کمتری بر اقتصاد دارویی و بیمه ها از بابت این بیماران در مقایسه با دیگر کشورها تحمیل می شود.

## منابع

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
2. Awdish R, Cajigas H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. Heart Fail Rev. 2016;21(3):223-8.
3. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
4. Gombert-Maitland M, Michelakis ED. A global pulmonary arterial hypertension registry: is it needed? Is it feasible? Pulmonary vascular disease: the global perspective. Chest. 2010;137(6 Suppl):95S-101S.
5. Kaymaz C, Mutlu B, Küçükoglu MS, Kaya B, Akdeniz B, Kılıçkiran Avcı B, et al. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiSty on clinical outcome and survival in pulmonary hypertension Groups (SIMURG). Anatol J Cardiol. 2017;18(4):242-250.
6. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. Eur Respir J. 2012;40(3):604-11. doi
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007;30(1):104-9.
8. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D51-9.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-30.
10. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
۱۱. مسجدی محمدرضا، ملک محمد مجید، شریف کاشانی بابک. ارائه مدل تامین داروهای کمیاب برای بیماری های نادر - هیپرتانسیون اولیه ریوی. ماهنامه دارونی رازی، سال بیست و یکم، شماره ۱۲، دی ۸۹، ص ۴۴-۴۹.
12. Masjedi MR, Fahimi F, Sharif-Kashani B, Malek Mohammad M, Saliminejad L, Monjazebi F. Iranian Pulmonary Arterial Hypertension Registry. Tanaffos. 2015;14(2):115-20.
13. Miller RR, Scheife RT, Cramer WR. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. Pharmacotherapy 2006; 26(12):1827-55.
14. Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. BMC Pulm Med. 2018;18(1):106.
15. Green KC. Competition in the pharmaceutical industry: the case of PAH drugs. International Journal of the Economics of Business. 2009 Feb 1;16(1):55-71.
16. Chung WJ, Park YB, Jeon CH, Jung JW, Ko KP, Choi SJ, et al. Baseline Characteristics of the Korean Registry of Pulmonary Arterial Hypertension. J Korean Med Sci. 2015;30(10):1429-38.

17. Burger CD, Ghandour M, Padmanabhan Menon D, Helmi H, Benza RL. Early intervention in the management of pulmonary arterial hypertension: clinical and economic outcomes. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:731-739.
18. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal.* 2007;30(1):104-9.
19. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
20. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(11):894-901.
21. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493-537.
22. Idrees M, Al-Najashi K, Khan A, Al-Dammas S, Al-Awwad H, Batubara E, et al. Pulmonary arterial hypertension in Saudi Arabia: Patients' clinical and physiological characteristics and hemodynamic parameters. A single center experience. *Ann Thorac Med.* 2014;9(4):209-15.
23. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23.
24. Song S, Lee SE, Oh SK, Jeon SA, Sung JM, Park JH, et al. Demographics, treatment trends, and survival rate in incident pulmonary artery hypertension in Korea: A nationwide study based on the health insurance review and assessment service database. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209148.
25. Malekmohammad M, Sharif-Kashani B, Monjazebi F. Intermit-tent intravenous administration of Iloprost in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International Journal of the Cardio-vascular Academy.* 2016;2(3):114-8.
26. Kayıkçioğlu M, Kültürsay H. Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8(4):279-85.
27. Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, Martyniuk TV. Pulmonary hypertension in Russia: the first results of the national register. *Ter Arkh.* 2014;86(9):56-64.