

دستورالعمل (گایدلاین) درمانی بیماری پرفشاری شریان ریوی

چکیده

پرفشاری شریان ریوی یک بیماری به شدت ناتوان کننده و کشنده است. متأسفانه علیرغم پیشرفت‌هایی که اخیراً در انتخاب‌های درمانی این بیماری حاصل شده، پزشکان و بیماران هنوز با مشکلات زیادی در بکارگیری روش‌های درمانی و برخورد با مشکلات این بیماران مواجه هستند. در طی آماده سازی این دستورالعمل شواهد موجود در منابع معتبر دنیا، توسط متخصصین مجرب در این زمینه بدقت بررسی شدند و تلاش شد که توصیه‌ها بر مبنای شواهد علمی تنظیم شوند. متأسفانه در خیلی از موارد، شواهد دقیقی جهت پاسخگویی به بسیاری از سؤالاتی که در مواجهه با این بیماران پیش می‌آید وجود ندارد که عمدتاً به دلیل تعداد کم و ناهمگون بیماران در مطالعات انجام شده می‌باشد. بنابراین در مواردی که شواهد قوی و کافی بر اساس کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، موجود بود توصیه‌ها بر مبنای این شواهد آورده شدند و در مواردیکه شواهد ناکافی بودند توصیه‌ها براساس خرد جمعی متخصصین مجرب در این زمینه و مطالعات موردی انجام شده، تنظیم گردید.

این دستورالعمل، راهنمایی برای درمان بیماران پرفشاری شریان ریوی (گروه I) بوده و تأکید می‌شود که قبل از شروع درمان، باید تشخیص دقیق بیماری و علت آن توسط متخصصین مجرب در این زمینه مشخص شده باشد.

واژگان کلیدی: دستورالعمل درمانی (گایدلاین)، پرفشاری شریان ریوی، ریه

سپیده تقوی^۱، مجید ملک محمد^۲، احمدامین^۱، نسیم نادری^۱، انسیه واحدی^۳، فرح نقاش زاده^۴، بابک شریف کاشانی^۴، مصطفی قانع^۵، مرجان حاج احمدی پور رفسنجانی^۶، حسین نوید^۷، محمد رضا تابان صادقی^۸، مهدیه خبازیان^۱، آرمین شیروانی^۹، یاسمن خلیلی^۱، اکبر نیک پژوه^۱، فریدون نوحی^{۱۰}، محمد رضا مسجدی^{۱۱}، مجید ملکی^۱، حسن الله صادقی^۱

^۱ مرکز تحقیقات قلب، مرکز قلب و عروق شهید رجایی، تهران، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۳ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان بقیه ... الاعظم، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

^۴ مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۵ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی، بیمارستان بقیه ... الاعظم، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

^۶ گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، مجتمع آموزشی درمانی حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

^۷ گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۸ گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده علوم بالینی، مرکز آموزشی و درمانی قلب و عروق شهید مدنی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

^۹ مرکز ملی تحقیقات راهبردی آموزش پزشکی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران.

^{۱۰} مرکز تحقیقات مداخلات قلبی و عروقی، مرکز قلب و عروق شهید رجایی، تهران، ایران.

^{۱۱} گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نشانی الکترونیک:

mmalekmohammad@yahoo.com

مقدمه

پرفشاری شریان ریوی یک بیماری به شدت ناتوان کننده و کشنده است. متأسفانه علیرغم پیشرفت‌هایی که اخیراً در انتخاب‌های درمانی این بیماری حاصل شده است، پزشکان و بیماران هنوز با مشکلات زیادی در بکارگیری روش‌های درمانی مختلف و برخورد با مشکلات این بیماران مواجه هستند. در طی آماده سازی این دستورالعمل شواهد موجود در منابع معتبر دنیا، توسط متخصصین مجرب در این زمینه بدقت بررسی شدند و تلاش شد که توصیه‌ها بر مبنای شواهد تنظیم شوند. متأسفانه در خیلی از موارد، شواهد دقیقی جهت پاسخگویی به بسیاری از سوالاتی که در مواجهه با این بیماران پیش می‌آید، وجود نداشت که عمدتاً به دلیل تعداد کم و ناهمگون بیماران در مطالعات انجام شده می‌باشد. بنابراین در مواردی که شواهد قوی و کافی بر اساس کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، موجود بود توصیه‌ها بر مبنای این شواهد آورده شدند و در مواردیکه شواهد ناکافی بودند توصیه‌ها براساس خرد جمعی متخصصین مجرب در این زمینه و مطالعات موردی انجام شده، تنظیم شدند.

همانطور که در ابتدا گفته شد این دستورالعمل راهنمایی برای درمان بیماران پرفشاری شریان ریوی (گروه I) است و تأکید می‌شود قبل از شروع درمان، باید تشخیص دقیق بیماری و علت آن توسط متخصصین مجرب در این زمینه مشخص شده باشد. بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی در ۵ گروه طبقه‌بندی می‌شوند. علاوه بر پرفشاری شریان ریوی (PAH یا گروه I) فشار بالا ممکنست به علت بیماری‌های سمت چپ قلب (گروه II)، بیماری‌های ریوی و یا هیپوکسی (گروه III)، ترومبوآمبولی مزمن شریان ریوی (گروه IV) و یا با مکانیسم‌های نامشخص (گروه V) باشد. لذا تشخیص دقیق و تعیین نوع پرفشاری ریوی قبل از شروع درمان بسیار ضروری بوده و توصیه‌های این گایدلاین برای درمان با داروهای اختصاصی فقط باید در بیماران گروه یک بکار گرفته شوند. شواهد موجود برای استفاده از داروهای اختصاصی پرفشاری شریان ریوی در درمان گروه II و III بسیار محدود و ضد و نقیض بوده و استفاده از این داروها هنوز در این دوگروه توصیه نمی‌شوند. در مورد بیماران گروه IV، درمان انتخابی جراحی است و بیماران باید بدقت از نظر امکان انجام جراحی توسط تیم مجرب در این زمینه بررسی شوند و فقط در صورتیکه مورد مناسبی برای جراحی نباشند کاندید درمان دارویی می‌شوند.

علیرغم علایم بالینی مشابه در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی، بیماری‌های زمینه‌ای و فاکتورهای خطرو همچنین فرآیندهای پاتوبیولوژیک متفاوتی در این افراد ممکن است وجود داشته باشند. کارآزمایی‌های بالینی درمان‌های اختصاصی پرفشاری شریان ریوی عموماً در برگیرنده کلیه بیماران هستند و تأثیر عوامل دارویی موجود را روی تمام انواع این بیماران بررسی می‌کنند که با توجه به عوامل

پاتوبیولوژیک و فاکتورهای خطر متعدد و مختلف اثر بخشی داروها ممکنست متفاوت باشند.

در این دستورالعمل ما از طبقه‌بندی کلاس عملکردی سازمان بهداشت جهانی (WHO) functional classification جهت توصیه‌های درمانی استفاده کرده‌ایم. البته لازم به تأکید است که سایر فاکتورها مثل ظرفیت ورزش، عملکرد بطن راست، همودینامیک، فاکتورهای اجتماعی و اقتصادی، کیفیت زندگی و از همه مهمتر ترجیح بیماران حتماً باید در توصیه‌های درمانی در نظر گرفته شوند.

درمان‌های نگهدارنده (مثل دیورتیک، اکسیژن و...) در اداره بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی بسیار مهمند و علاوه بر درمان‌های اختصاصی در این دستورالعمل بحث شده‌اند.

متأسفانه هنوز هیچ درمان ثابت شده‌ای برای جلوگیری از پیشرفت بیماری عروق ریوی وجود ندارد و پرفشاری شریان ریوی یک بیماری صعب‌العلاج است و تلاش متخصصان بالینی عمدتاً جهت کنترل و اداره آنست و اگرچه چشم‌انداز بیمارانی که تازه تشخیص داده شده‌اند، پیشرفت خوبی داشته ولی هنوز قابل قبول نیست.

در این دستورالعمل سطح‌بندی شواهد و مزیت بالینی توصیه‌ها بر اساس جداول ۱ و ۲ تنظیم شده‌اند.

جدول ۱: سطح بندی شواهد

سطح شواهد A	متأانیل: مرور سیستماتیک یا کارآزمایی بالینی تصادفی متعدد
سطح شواهد B	یک کارآزمایی بالینی تصادفی یا کارآزمایی غیر تصادفی بزرگ، مطالعات کوهورت یا مورد شاهدهی یا مقطعی و توصیفی با طراحی مناسب.
سطح شواهد C	نظریات، تجربیات و گزارشات اجماع افراد با تجربه و شناخته شده در رشته موردنظر

جدول ۲: مزیت بالینی توصیه‌ها

توصیه	مزیت بالینی	اصطلاح بکاررفته
کلاس I	اقدام درمانی مفید و موثر است	توصیه می‌شود
کلاس IIa	شواهد بالینی یا اجماع متخصصین بیشتر به نفع مفید و موثر بودن اقدام بالینی است	بهرتر است در نظر گرفته شود
کلاس IIb	فایده یا تاثیر اقدام درمانی بر اساس شواهد مورد شک است	ممکنست در نظر گرفته شود.
کلاس III	اقدام درمانی بر اساس شواهد موجود یا توافق عمومی مضر است یا هیچ تأثیری ندارد.	توصیه نمی‌شود

فعالیت و نوتوانی قلبی

در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه I، سه مطالعه کنترل شده و چند مطالعه کنترل نشده روی تعداد محدودی بیمار جهت بررسی تأثیر نوتوانی روی معیارهای عملکردی انجام شده‌اند که همگی بهبود را در ظرفیت عملکردی و تحمل فعالیت نشان می‌دهند

(۶) استفاده از ترکیبات هورمونی بعد از یائسگی تنها در صورت عدم تحمل علائم یائسگی، بهتر است همراه با آنتی کواگولان در نظر گرفته شود (IIa-C).

اکسیژن درمانی

درمورد تجویز اکسیژن به بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی فقط دو مطالعه وجود دارد که یکی روی بیماران مبتلا به بیماری‌های انسدادی ریه و دیگری روی بیماران مبتلا به آیزن منگر (Eisenmenger) انجام شده است. در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی شدید ریوی، تجویز اکسیژن باعث کاهش فشار شریان ریوی شده ولی در بیماران مبتلا به آیزن منگر تجویز اکسیژن تاثیری روی میزان بقای بیمار، اندکسهای خونی، ظرفیت ورزش و کیفیت زندگی بیماران نداشته است (۱۳، ۱۴).

اکسیژن درمانی در بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی گروه یک هیپر تانسیون ریوی ممکنست کمک کننده باشد (IIb-C). اکسیژن درمانی در مبتلایان به COPD شدید با $FEV1 < 1/5 \text{ lit}$ و $FEV1/FVC < 50\%$ و اشباع اکسیژن کمتر از 88% و فشار اکسیژن شریانی کمتر از 60 به مقدار $2/5 - 1/5 \text{ lit/min}$ و به مدت 10 تا 12 ساعت در شب و 9 ساعت در روز توصیه می گردد و باعث کاهش فشار شریان ریوی می شود (IIa-B).

اکسیژن درمانی در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پولمونری به همراه بیماری‌های مادرزادی قلبی و سندرم آیزن منگر به مدت 8 ساعت در شبانه روز شامل ساعات شب، تغییری در افزایش بقای بیماران مزبور ایجاد نکرده است و توصیه نمی شود (III).

همچنین با توجه به افت اشباع اکسیژن ($PO_2 < 60 \text{ mmHg}$) در مسافرت‌های هوایی، تجویز اکسیژن حین مسافرت می تواند در نظر گرفته شود (IIb-C)، و از مسافرت‌های هوایی در ارتفاع بیش از 1500 تا 2000 متر بهتر است اجتناب شود (IIb-C).

آنتی کواگولان

با وجود شواهدی از ضایعات ترومبوتیک متعدد در اتوپسی بیماران مبتلا به گروه یک پرفشاری ریوی (۱۵) در مورد استفاده از آنتی کواگولان در این بیماران هیچ مطالعه کنترل شده‌ای انجام نشده است و شواهد محدود به اطلاعات بدست آمده از رجیستری‌های سایر مطالعات می باشد که نتایج متناقضی را نشان می دهند (۱۷، ۱۶).

توصیه

(۱) استفاده از آنتی کواگولان در بیماران مبتلا به گروه یک پرفشاری ریوی می تواند در نظر گرفته شود (IIb-C).

(۸-۱). البته هنوز در مورد مدت زمان و میزان فعالیت اتفاق نظری وجود ندارد.

توصیه

(۱) فعالیت ورزشی تحت نظارت در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه I با کلاس عملکردی II و III، جهت ارتقاء ظرفیت فعالیت و بهبود کیفیت زندگی کمک کننده است و بهتر است در نظر گرفته شود (IIaB).

بارداری، تنظیم خانواده و درمان‌های بعد از یائسگی در پرفشاری شریان ریوی

بارداری در آن دسته از بیماران PAH که روی درمان، علائمشان برطرف شده است و شرایط همودینامیک پایدار دارند به خصوص بیماران پایدار روی مهارکننده‌های کانال‌های کلسیم ممکن است تحمل شود، ولی ریسک بارداری بسیار بالاست و باعث مرگ مادر و جنین می شود. ریسک سقط درمانی از ریسک ادامه بارداری کمتر است. مطالعات وسیعی برای بررسی پیامدهای بارداری در PAH وجود نداشته و بیشتر به صورت case series هستند. در این مطالعات نشان داده شده است که مرگ و میر بارداری در بیماران PAH حدود 12 تا 17 درصد است. در این مطالعات شیوع نارسایی شدید قلب راست و پیوند ریه اورژانسی 4% بوده است (۹-۱۲).

شواهد کافی برای روش انتخابی تنظیم خانواده در این بیماران وجود ندارد. روش‌های barrier ایمن با اثر نامعلوم هستند. ترکیبات استروژنی ممنوع بوده و ممکنست ریسک ترومبوز وریدی را افزایش دهند ولی از ترکیبات پروژسترونی مثل etonogestrel و medroxyprogesterone acetate استفاده کرد (۱۱).

توصیه‌ها

(۱) بارداری در تمامی بیماران با پرفشاری ریوی ممنوع است و در صورت تشخیص آن در اسرع وقت باید ختم بارداری داده شود (I-C).

(۲) در صورت اصرار به تداوم بارداری بیمار باید در مرکز مجرب از نظر PH تحت مراقبت تیم مربوطه متشکل از پزشک متخصص زنان و پزشکان مجرب از نظر PH باشد (I-C).

(۳) داروهای PH باید در بارداری، تحت نظر تیم با تجربه ادامه یافته و زایمان با برنامه ریزی قبلی انجام گردد (I-C).

(۴) داروهای بی خطر در بارداری PDE5I ها (B)، پروستاگلاندین‌ها (C) و NO استنشاقی (C) هستند (I-C).

(۵) برای تنظیم خانواده استفاده از دو روش مثل روش‌های barrier به اضافه ترکیبات پروژسترونی مثل مدروکسی پروژسترون یا اتونوژسترون (I-C) توصیه می شود.

اعمال جراحی غیر قلبی و غیر زایمانی و خطر بی حسی

خطر انجام اعمال جراحی غیر قلبی و غیر زایمانی و خطر بی حسی در بیماران مبتلا به گروه I پر فشاری شریان ریوی در دو مطالعه گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفته که نشان داده است که انجام اعمال جراحی در این بیماران با ریسک بالای مرگ و میر و عوارض همراه است و این خطر در بیماران بد حال تر با ظرفیت فعالیت کمتر و همچنین در اعمال جراحی اورژانسی بیشتر است. از طرفی نوع بی حسی (اپیدورال یا بی هوشی عمومی) تفاوت چندانی در وقوع عوارض نداشته است (۱۹، ۱۸). انجام اعمال جراحی غیر قلبی و غیر زایمانی در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه یک بسیار پر خطر بوده و نوع بی حسی تفاوت فاحشی در ایجاد عوارض ندارد، هرچند بی حسی اپیدورال راحت تر تحمل می‌شود.

توصیه

انجام اعمال جراحی غیر قلبی و غیر زایمانی در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه یک بسیار پر خطر است و بهتر است از اعمال غیر ضروری اجتناب شود (III). در صورت نیاز به اعمال جراحی، بهتر است در مرکز پیشرفته و توسط افراد مجرب، انجام شود (I-C).

فقر آهن و کم خونی

فقر آهن در پرفشاری شریان ریوی شایع است و در ۴۳ درصد بیماران ایدیوپاتیک، ۴۶ درصد موارد مرتبط با اسکلوئودرمی و ۵۶ درصد بیماران مبتلا به ایزن منگر دیده می‌شود (۲۲-۲۰). فقر آهن ممکن است با کاهش ظرفیت فعالیت ارتباط داشته باشد و افزایش مرگ و میر ممکنست مستقل از وجود و یا شدت آنمی در بیماران باشد (۲۴، ۲۳). بر اساس این داده‌ها کنترل منظم آهن باید در بیماران انجام شود و بهتر است جایگزینی آهن در فقر آهن صورت گیرد.

در بعضی مطالعات عنوان شده است که جذب خوراکی آهن در PAH با نقص همراه است. بنابراین شاید تجویز وریدی آهن بهتر باشد (۲۶، ۲۵، ۲۳)، اگر چه مطالعه کنترل شده‌ای وجود ندارد.

توصیه

در بیماران مبتلا به پرفشاری اولیه ریوی بهتر است اندازه گیری پروفایل آهن و تصحیح فقر آهن برای بهبود ظرفیت عملکردی در نظر گرفته شود (IIa-C).

درمان‌های دارویی اختصاصی

تست وازو ری اکتیویته (Vasoreactivity Test) و درمان

با بلوک کننده‌های کانال کلسیم

استفاده از بلوک کننده‌های کانال کلسیم در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی، محدود به یک زیر گروه کوچک از بیمارانی است که براساس تست همودینامیک با وازودیلاتورهای کوتاه اثر،

احتمال پاسخدهی آنها به بلوک کننده‌های کانال کلسیم بررسی و ثابت شده است (۲۶). هیچ یافته بالینی یا همودینامیک دیگری قادر به پیشگویی پاسخدهی به این داروها نیست. اطلاعات در مورد تأثیرات بالینی دراز مدت این داروها از دو مطالعه کنترل نشده بدست آمده است (۲۷). پاسخ طولانی مدت به این داروها در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی ایدیوپاتیک در بیش از ۵۰٪ افرادی که تست وازو ری اکتیو مثبت داشتند دیده شده است (۲۸). پاسخ دراز مدت به این داروها در بیمارانی که پرفشاری غیر ایدیوپاتیک داشتند ناشایع بوده است (۹/۴٪ در بیمارانی که داروهای ضد اشتها مصرف می‌کردند و ۱/۶٪، ۰/۷٪ و ۰/۶٪ به ترتیب در بیماران مبتلا به HIV، هیپرتانسیون پورت و بیماری‌های بافت همبند، همچنین در Pumonary Veno-Occlusive Disease (PVOD) و بیماری‌های مادرزادی دیده نشده است) (۲۹).

توصیه

۱) استفاده آزمایشی کوتاه مدت از دوز بالای بلوک کننده‌های کانال کلسیم در بیماران مبتلا به پرفشاری ایدیوپاتیک، اثری و ثانوی به داروها که تست وازو ری اکتیو مثبت دارند توصیه می‌شود (کلاس IC).

۲) پیگیری نزدیک بعد از شروع دارو ۳ تا ۴ ماه بعد، جهت بررسی پاسخ همودینامیک به درمان توصیه می‌شود (کلاس IC).
۳) ادامه درمان با این داروها در صورت پاسخ همودینامیک قابل توجه (نزدیک به نرمال) و بهبود علائم (کلاس عملکردی I یا II) توصیه می‌شود (کلاس IC).

۴) استفاده از این داروها بدون انجام تست وازو ری اکتیو و یا در بیمارانی که تست منفی دارند منع مصرف دارد (کلاس IIIC).

مهار کننده‌های فسفودی استراز تیپ ۵

هر سه داروی مهار کننده فسفودی استراز تیپ ۵ باعث وازودیلاتاسیون شریان ریوی می‌شوند.

- سیلدنافیل (Sildenafil)

سه مطالعه کنترل شده برای بررسی تأثیر سیلدنافیل بر روی پرفشاری شریان ریوی انجام شده است که همگی تأثیر مثبت را در بهبود ظرفیت عملکردی، تحمل فعالیت و معیارهای همودینامیک نشان دادند (۳۲-۳۰). افزودن سیلدنافیل به اپروستنول وریدی هم باعث بهبود قابل ملاحظه در معیارهای فوق شده است (۳۳). ولی اضافه کردن سیلدنافیل به بوزنتان (Bosentan) در بیماران مبتلا به ایزن منگر تأثیری در افزایش ظرفیت عملکردی نداشته ولی اشباع اکسیژن شریانی را بهتر کرده است (۳۴). دوز توصیه شده ۲۰ میلیگرم سه بار در روز است (۲۰). در یک مطالعه که به صورت گذشته نگر بر روی ۱۹ بیمار با اختلال شدید همودینامیک و کلاس

توصیه

(۱) تجویز تادالافیل به بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی گروه I جهت بهبود ظرفیت عملکردی، تحمل فعالیت و معیارهای همودینامیک توصیه می‌شود (I-B).

(۲) درمان ترکیبی تادالافیل با Ambrisentan در بیماران گروه یک پرفشاری ریوی با کلاس عملکردی II-III که درمان PAH برای آنها شروع نشده است جهت بهبود شرایط بالینی و تحمل فعالیت و کاهش مرگ و میر توصیه میشود (I-B).

(۳) درمان ترکیبی تادالافیل با Ambrisentan در بیماران گروه یک پرفشاری ریوی با کلاس عملکردی IV که درمان PAH برای آنها شروع نشده است جهت بهبود شرایط بالینی و تحمل فعالیت و کاهش مرگ و میر ممکن است کمک کننده باشد (IIB-C).

– واردنافیل خوراکی Vardenafil

استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه یک با کلاس عملکردی II-III که از قبل تحت درمان با داروهای غیر اختصاصی نظیر فوروزماید و وارفارین و... بوده‌اند در یک مطالعه بررسی شده و اثرات مطلوبی در میزان فعالیت و یافته های همودینامیک و زمان بدتر شدن بیماران داشته است. دوز توصیه شده ۵ میلی گرم دوبار در روز می‌باشد (۳۸).

توصیه

(۱) تجویز واردنافیل خوراکی به بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه ۱ با کلاس عملکردی II-III جهت بهبود ظرفیت فعالیت و یافته های همودینامیک و به تاخیر انداختن زمان بدتر شدن بیماران توصیه می‌شود (IIB-C).

آنتاگونیستهای رسپتور اندوتلین

Ambrisentan

بررسی اثر این دارو در دو مطالعه مورد شاهدهی و یک مطالعه open label انجام شده که همگی نشانه اثر مثبت دارو بر فعالیت بیماران می‌گردد. دوزهای ۱۰، ۵، ۲/۵ و ۱ میلی گرم آمبریستان در بیماران مبتلا به PH از گروه‌های مختلف با FCII&III با افزایش عملکرد فعالیت همراه بوده است (۴۰، ۳۹). عوارضی مثل سردرد، ادم محیطی و احتقان بینی در بیمارانی که آمبریستان دریافت می‌کردند بیشتر بوده ولی در هیچکدام از بیماران افزایش بیش از سه برابر در آمینوترانسفرازها دیده نشد. در یک مطالعه open label مصرف Ambrisentan در بیمارانی که قبلاً بوزنتان و sitaxentan مصرف می‌کرده‌اند، افزایش آنزیم‌های کبدی کمتری را بدنبال داشته است (۴۱).

عملکردی II و III انجام شده بود، نشان داد که درمان ترکیبی با بوزنتان، سیلدنافیل و اپوپروستنول وریدی باعث بهبود قابل ملاحظه شاخص های همودینامیک و ظرفیت فعالیت شده بود (۳۵).

توصیه

(۱) تجویز سیلدنافیل به بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی گروه I با کلاس عملکردی II بصورت تک دارویی جهت بهبود ظرفیت عملکردی، تحمل فعالیت و معیارهای همودینامیک توصیه می‌شود (I-A).

(۲) تجویز سیلدنافیل به بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی گروه I با کلاس عملکردی III بصورت تک دارویی جهت بهبود ظرفیت عملکردی، تحمل فعالیت و معیارهای همودینامیک توصیه می‌شود (I-A).

(۳) تجویز سیلدنافیل به بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی گروه I با کلاس عملکردی IV بصورت تک دارویی جهت بهبود ظرفیت عملکردی، تحمل فعالیت و معیارهای همودینامیک ممکن است کمک کننده باشد (IIB-C).

(۴) درمان ترکیبی سیلدنافیل با اپوپروستنول وریدی در این بیماران با کلاس عملکردی III به بهبود ظرفیت عملکردی، تحمل فعالیت و همودینامیک کمک می‌کند (IIa-B).

(۵) درمان ترکیبی سیلدنافیل با اپوپروستنول وریدی در این بیماران با کلاس عملکردی IV جهت بهبود ظرفیت عملکردی، تحمل فعالیت و اندکس‌های همودینامیک ممکنست کمک کننده باشد (IIB-C).

(۶) درمان ترکیبی سیلدنافیل، بوزنتان و اپوپروستنول وریدی در این بیماران با کلاس عملکردی II-IV و اختلال همودینامیک شدید، جهت بهبود ظرفیت فعالیت و اندکس‌های همودینامیک ممکن است کمک کننده باشد (IIB-C).

– تادالافیل Tadalafil

یک مطالعه کارآزمایی تصادفی شده دو سوکور برای بررسی تاثیر تادالافیل به عنوان درمان اول یا به همراه مهارکننده های رسپتور اندوتلین انجام شده است (۳۶) که نشان داده تادالافیل علائم بیماری و شرایط همودینامیک را بهتر کرده و به صورت وابسته به دوز می تواند تست راه رفتن ۶ دقیقه را بهبود بخشد. همچنین با دوز ۴۰ میلی گرم موجب بهبود در time to clinical worsening و کیفیت زندگی شده و بروز بدتر شدن شرایط بالینی (شامل مرگ، پیوند قلب وریه، سپتوستومی دهلیزی و بستری شدن) را کمتر می‌کند. درمان ترکیبی تادالافیل با Ambrisentan در بیمارانی که درمان PAH برای آنها شروع نشده است باعث کاهش بدحال شدن از نظر بالینی شده و تست ۶ دقیقه را بهتر می‌کند (۳۷).

دوز توصیه شده ۲/۵ تا ۴۰ میلی گرم به صورت یک بار در روز است.

اضافه کردن آمبریزنتان به پروستانوئیدها هم در بیماران گروه یک، سه و چهار پرفشاری ریه همراه با بهبود عملکرد فعالیتی بوده است (۴۲).

توصیه

۱) مصرف Ambrisentan به مقدار ۲/۵ و ۵ میلی گرم در روز در مبتلایان به هیپرتانسیون ریوی گروه یک با کلاس عملکردی II و III جهت بهبود عملکرد فعالیتی توصیه می شود (I-A).
مصرف Ambrisentan به مقدار ۲/۵ و ۵ میلی گرم در روز در مبتلایان به هیپرتانسیون ریوی گروه یک با کلاس عملکردی IV جهت بهبود عملکرد فعالیتی ممکن است کمک کننده باشد (Ib-C).
تغییر بوزنتان و سیتانزان به آمبریزنتان در بیماران گروه یک پرفشاری ریوی که دچار افزایش آنزیمهای کبدی شده اند کمک کننده است و بهتر است در نظر گرفته شود (IIa-C).
اضافه کردن آمبریزنتان به پروستانوئیدها در بیماران گروه یک، سه و چهار پرفشاری ریه جهت بهبود عملکرد فعالیتی کمک کننده است و بهتر است در نظر گرفته شود. (IIa-C).

درمان ترکیبی تادالافیل با Ambrisentan در بیماران گروه یک پرفشاری ریوی با کلاس عملکردی IV که درمان PAH برای آنها شروع نشده است جهت بهبود شرایط بالینی و تحمل فعالیت و کاهش مرگ و میر ممکن است کمک کننده باشد (Ib-C).

بوزنتان Bosentan

بوزنتان یک آنتاگونیست غیر اختصاصی رسپتور اندوتلین و اولین مولکولی است که در این کلاس دارویی ساخته شده است. در مجموع ۴ کارآزمایی بالینی دوسوکور تاثیر بوزنتان را به عنوان منو تراپی در بیماران گروه یک پرفشاری ریه با کلاس عملکردی II-IV مورد بررسی قرار داده اند و در تمام این مطالعات بهبود توان فعالیت و معیارهای همودینامیک و همچنین افزایش زمان بدتر شدن بیماری دیده شده است (۴۳-۴۶). همچنین اضافه کردن بوزنتان به اپوپروستول در بیماران با پرفشاری شدید شریان ریوی و کلاس عملکردی III و IV باعث بهبود معیارهای همودینامیک شده است (۴۷).

در مورد اضافه کردن بوزنتان به سیلدنافیل یک مطالعه گذشته نگر و یک کارآزمایی بالینی مطرح شده است. در مطالعه گذشته نگر بهبود توان فعالیت و شاخص های همودینامیک در افزودن هر یک از سیلدنافیل به مونوتراپی بوزنتان یا بالعکس در تمام زیرگروه های گروه یک مشاهده شد و بهبود ظرفیت عملکردی تنها در زیرگروه IPAH/HPAH مشاهده گردید. در کارآزمایی بالینی COMPASS-2 افزودن بوزنتان به سیلدنافیل باعث بهبود مختصر توان فعالیت و کاهش Pro-BNP شد اما تاثیری بر بهبود Time to clinical worsening نداشت (۴۸، ۴۹).

توصیه

تجویز بوزنتان در بیماران مبتلا به گروه یک پرفشاری شریان ریوی با کلاس عملکردی II و III جهت بهبود توان فعالیت و معیارهای همودینامیک و افزایش Time to clinical worsening توصیه می شود (I-A).

تجویز بوزنتان در بیماران مبتلا به گروه یک پرفشاری شریان ریوی با کلاس عملکردی IV جهت بهبود توان فعالیت و معیارهای همودینامیک و افزایش Time to clinical worsening ممکن است کمک کننده باشد (Ib-C).

اضافه کردن بوزنتان به اپوپروستول در بیماران مبتلا به گروه یک با کلاس عملکردی بالا (III-IV) بهبود معیارهای همودینامیک کمک می کند و بهتر است در نظر گرفته شود (IIa-B).

اضافه کردن بوزنتان به سیلدنافیل در بیماران گروه یک با کلاس عملکردی II-IV ممکنست به بهبود توان فعالیت و معیارهای همودینامیک کمک کند (Ib-C).

ماسیتنتان Macitentan

در مورد ماسیتنتان فقط یک مطالعه چند مرکزی فاز ۳ (SERAPHIN)، تاثیر طولانی مدت این دارو را در بیماران مبتلا به گروه یک پرفشاری شریان ریوی مورد بررسی قرار داده است که روی بهبود شرایط بالینی به عنوان پیامد اولیه (بدتر شدن پرفشاری ریوی، شروع درمان وریدی یا زیرجلدی پروستانوئید ها، پیوند ریه، سپتوسومی دهلیزی و مرگ) و کلاس عملکردی به عنوان پیامد ثانویه نشان داده است (۵۰). در این مطالعه بیش از ۶۰٪ بیماران تحت درمان با مهارکننده های فسفودی استراز، پروستانوئیدهای خوراکی یا استنشاقی، بلوک کننده های کانال کلسیم و یا آل-آرژنین بودند. بیمارانی که وارد مطالعه شدند کلاس عملکردی II تا IV داشتند و هیچ یک از بیماران درمان وریدی یا زیر جلدی پروستانوئید دریافت نمی کردند.

در بیمارانی که ماسیتنتان دریافت میکردند میزان نازوفارنژیت، سردرد و آنمی نسبت به گروه دارونما بیشتر بود.

در این مطالعه دو دوز ۳ و ۱۰ میلیگرم از دارو با هم و با پلاسبو مقایسه شدند که بهترین نتایج با دوز ۱۰ میلیگرم مشاهده شد.

توصیه

درمان با ماسیتنتان بصورت مونوتراپی در بیماران گروه یک پرفشاری شریان ریوی با کلاس عملکردی II-III جهت بهبود شرایط بالینی و کاهش مورتالیتی و بهبود کلاس عملکردی توصیه می شود (I-B).

درمان با ماسیتنتان بصورت مونوتراپی در بیماران گروه یک پرفشاری شریان ریوی با کلاس عملکردی IV جهت بهبود شرایط بالینی و کاهش مورتالیتی و بهبود کلاس عملکردی ممکن است کمک کننده باشد (Ib-C).

براپروست Beraprost

براپروست اولین آنالوگ خوراکی پروستاگلین است. تجویز براپروست در پرفشاری ریوی گروه یک با کلاس عملکردی II و III در دو مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است (۵۶، ۵۷) و با بهبود توان ورزشی به مدت سه تا شش ماه همراه بوده است. اما تاثیر طولانی مدت و بهبود فاکتورهای همودینامیک مشاهده نشده است. میزان دوز تجویزی از بیست میکرو چهار بار در روز شروع و در عرض شش هفته به ماکزیمم دوز ۱۲۰ میکرو چهار بار در روز رسانده شود. عوارض اصلی براپروست شامل سردرد، گر گرفتگی، درد فک و اسهال می باشد.

توصیه

تجویز براپروست در پرفشاری ریوی گروه یک با کلاس عملکردی II و III جهت بهبود سه الی شش ماهه در توان ورزشی ممکن است کمک کننده باشد (IIb-B).

اپوپروستول Epoprostenol

در مورد تجویز اپوپروستول وریدی کارآزمایی دوسوکوری وجود ندارد فقط چند مطالعه آینده نگرتاثیر این دارو را روی بیماران با درمانهای معمول مقایسه کرده اند. در یک مطالعه که روی بیماران مبتلا به گروه یک و سه پرفشاری شریان ریوی انجام شده اپوپروستول و اپوپروست وریدی در افرادی که اشباع اکسیژن زیر ۶۰٪ داشتند باعث بهبود بقاء عمر شده است (۳۹). در سه مطالعه دیگر که روی بیماران مبتلا به گروه یک پرفشاری شریان ریوی (۵۸، ۵۹) و هیپرتانسیون شریان ریوی در اسکلوئرمی (۶۰) انجام شده است، بهبود معیارهای همودینامیک و توان فعالیت مشاهده شده است.

توصیه

۱) اضافه کردن اپوپروستول وریدی به سایر داروهای گشاد کننده شریان ریوی (مهارکننده های فسفودی استراز و آنتاگونیست های رسپتور اندوتلین) در بیماران گروه یک با کلاس عملکردی III و IV جهت بهبود همودینامیک و توان فعالیت توصیه می شود (I-B).
۲) اضافه کردن اپوپروستول وریدی به سایر داروهای گشاد کننده شریان پولمونر (مهارکننده های فسفودی استراز و آنتاگونیست های رسپتور اندوتلین) در بیماران گروه یک و سه با کلاس عملکردی III و IV و اشباع اکسیژن کمتر از ۶۰٪ جهت کاهش مرگ و میر کمک کننده بود و بهتر است در نظر گرفته شود (IIa-C).

ترپروستینیل زیر جلدی SC Treprostinil

در یک مطالعه استفاده از این دارو به صورت تزریق مداوم زیر جلدی در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه ۱ با کلاس عملکردی III-IV که از قبل تحت درمان با داروهایی مثل گشاد کننده های عروقی خوراکی یا ضد انعقاد خوراکی و یا داروهای مدر

اضافه کردن ماسیتنتان به سایر داروهای خوراکی گشادکننده عروق ریوی در بیماران گروه یک پرفشاری شریان ریوی با کلاس عملکردی II-III جهت بهبود شرایط بالینی و کاهش مرگ و میر و بهبود کلاس عملکردی توصیه می شود (I-B).
اضافه کردن ماسیتنتان به سایر داروهای خوراکی گشادکننده عروق ریوی در بیماران گروه یک پرفشاری شریان ریوی با کلاس عملکردی IV ممکن است جهت بهبود شرایط بالینی و کاهش مورتالیتی و بهبود کلاس عملکردی کمک کننده باشد (IIb-C).

پروستانوئیدها

ایلوپروست استنشاقی Iloprost

در دو مطالعه از سه مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده، مصرف ایلوپروست (Iloprost) استنشاقی به تنهایی یا همراه با بوزنتان باعث افزایش عملکرد فعالیت بیماران مبتلا به انواع پرفشاری شریان ریوی کلاس فعالیت سه و چهار شده است (۵۲، ۵۱). اما در یک مطالعه دیگر مصرف این دارو باعث این بهبود نشده است (۵۳).

توصیه

ایلوپروست استنشاقی جهت بهبود کلاس عملکردی، در بیماران PH با کلاس عملکردی III بهتر است استفاده شود (IIa-B) و با کلاس عملکردی IV ممکنست کمک کننده باشد (IIb-C).

ایلوپروست وریدی

در مورد استفاده از ایلوپروست وریدی فقط یک مطالعه گذشته نگر وجود دارد که بهبود میزان بقا را در بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی گروه یک (اولیه) و چهار (CTEPH) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension که اشباع اکسیژن مخلوط وریدی کمتر از ۶۰٪ داشته اند نشان داده است (۵۴). در یک مطالعه قبل و بعد تجویز متناوب و ماهیانه ایلوپروست وریدی با بهبود عملکرد فعالیت بیماران و یافته های همودینامیک همراه بوده است (۵۵).

توصیه

۱) تزریق ایلوپروست وریدی بصورت مداوم در بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی گروه یک و چهار با کلاس عملکردی III که اشباع اکسیژن کمتر از ۶۰٪ دارند کمک کننده است (IIa-C).
۲) تزریق ایلوپروست وریدی بصورت مداوم در بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی گروه یک و چهار با کلاس عملکردی IV که اشباع اکسیژن کمتر از ۶۰٪ دارند ممکن است کمک کننده باشد (IIb-C).
۳) تزریق ایلوپروست وریدی بصورت متناوب در بیماران مبتلا به پرفشاری گروه یک و کلاس عملکردی III و IV ممکنست کمک کننده باشد (IIb-C).

خوراکی بوده‌اند باعث افزایش معنی داری در میزان ظرفیت فعالیت و کاهش مقاومت عروق ریوی و افزایش اندکس قلبی می‌شود (۶۱).

توصیه

تجویز ترپروستینیل به صورت تزریق مداوم زیر جلدی در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه ۱ با کلاس عملکردی III با دوز (1.25-22.5 ng/kg/min) به منظور افزایش ظرفیت فعالیت و کاهش مقاومت عروق ریه و افزایش اندکس قلبی توصیه می‌شود (I-B).

تجویز ترپروستینیل به صورت تزریق مداوم زیر جلدی در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه ۱ با کلاس عملکردی IV با دوز (1.25-22.5 ng/kg/min) به منظور افزایش ظرفیت فعالیت و کاهش مقاومت عروق ریه و افزایش اندکس قلبی ممکن است کمک کننده باشد (Iib-C).

ترپروستینیل استنشاقی

استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه I با کلاس عملکردی III یا IV که از قبل تحت درمان با بوزنتان یا سیلدنافیل بوده‌اند در یک مطالعه بررسی شده و بهبود مختصر در میزان فعالیت و شاخص‌های کیفیت زندگی بیماران دیده شده است (۶۲). عوارض عمده در این مطالعه عبارت بودند از سرفه، سردرد و گرگرفتگی.

توصیه

۱) در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه I با کلاس عملکردی III علیرغم درمان با مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ ۵ یا آنتاگونیست‌های رسپتور اندوتلین، استفاده از ترپروستینیل استنشاقی در بهبود تحمل فعالیت و کیفیت زندگی کمک کننده است و بهتر است در نظر گرفته شود (IIa-B).

۲) در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی گروه I با کلاس عملکردی IV علیرغم درمان با مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ ۵ یا آنتاگونیست‌های رسپتور اندوتلین، استفاده از ترپروستینیل استنشاقی ممکنست در بهبود تحمل فعالیت و کیفیت زندگی موثر باشد (Iib-C).

ترپروستینیل وریدی

در مورد اثر درمانی ترپروستینیل وریدی فقط یک کارآزمایی بالینی دو سوکور انجام شده است که در بیماران درمان نشده مبتلا به پرفشاری شریان ریوی با کلاس عملکردی III و IV اثر دارو را بررسی کرده است (۶۳). این دارو در بیماران PAH با کلاس عملکردی III و IV باعث بهبود ظرفیت عملکردی و NYHA FC شده است.

توصیه

۱) ترپروستینیل وریدی به تنهایی در درمان بیماران PAH با کلاس عملکردی III در بهبود توان فعالیتی کمک کننده است (IIa-C).
ترپروستینیل وریدی به تنهایی در درمان بیماران PAH با کلاس عملکردی IV ممکن است کمک کننده باشد.

ترپروستینیل خوراکی

سه مطالعه اثر ترپروستینیل خوراکی را روی بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی کلاس یک بررسی کرده است که یکی از این مطالعات روی بیماران تازه تشخیص داده شده بوده (۶۴) و در دو مطالعه دیگر بیماران از قبل تحت درمان با سایر داروها بوده‌اند (۶۵، ۶۶). در مطالعه اول افزایش مختصری در تست فعالیت ۶ دقیقه‌ای دیده شد ولی در دو مطالعه بعدی تنها افزایش خفیفی در ظرفیت عملکردی وجود داشت.

تجویز ترپروستینیل خوراکی در بیماران با پرفشاری ریوی گروه یک و کلاس عملکردی II جهت بهبود تحمل فعالیت ممکن است کمک کننده باشد (Iib-C).

سلکسیپگ Selexipag

سلکسیپگ خوراکی، آگونیست انتخابی رسپتور IP پروستاگلیندین می‌باشد و در بیماران مبتلا به کلاس یک فشارخون ریوی که تحت درمان با آنتاگونیست‌های رسپتور اندوتلین و مهار کننده‌های فسفودی استراز ۵ بودند درمان با سلکسیپگ باعث کاهش PVR، PAP، SVR، RAP و افزایش CI، PCWP گردید (۶۷).
در بیماران مبتلا به کلاس یک فشارخون ریوی درمان با سلکسیپگ باعث بهبود تست ۶ دقیقه‌ای و کلاس عملکردی و کاهش بستری شدن و مرگ و میر کلی شد (۶۸).

توصیه

۱) سلکسیپگ جهت بهبود ظرفیت فعالیت، شاخص‌های همودینامیک و کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی گروه یک با کلاس عملکردی II-III توصیه می‌شود (I-B).

ریوسیگوات Riociguat

ریوسیگوات یک ترکیب تحریک کننده گوانیلات سیکلاز است که به صورت خوراکی در دسترس است. درمان با ریوسیگوات در بیماران مبتلا به پرفشاری ریوی اولیه (گروه یک) در کلاس عملکردی II و III در یک مطالعه بررسی شده است بیماران یا درمان نمی‌گرفتند یا تحت درمان با پروستانوئیدهای غیر وریدی یا آنتاگونیست‌های

علاوه بر این می تواند باعث بهبود انتقال O_2 علی رغم کاهش اشباع اکسیژن شریانی شود. تکنیک توصیه شده اتساع تدریجی بالون و سیتوستومی دهلیزی است که باعث بهبود یکسان همودینامیک و علائم و کاهش ریسک در مقایسه با تکنیک اولیه می شود.

ارزیابی ریسک قبل از عمل در کاهش مرگ و میر مؤثر است. انجام عمل سیتوستومی دهلیزی در مواردیکه بیمار در مرحله انتهایی بیماری است ($RAP > 20 \text{ mmHg}$ و $O_2 \text{ SAT}$ در حالت استراحت کمتر از ۸۵٪ در هوای اتاق نباید انجام شود) باید تحت درمان مدیکال کافی باشند که می تواند شامل اینوتروپ تزریقی نیز باشد.

مطالعات، فواید BAS را در موارد زیر نشان داده است: کلاس عملکردی IV با نارسایی قلب راست مقاوم به درمان دارویی یا سنکوپ شدید، همچنین در بیمارانی که در انتظار پیوند هستند یا پاسخ نامناسب به حداکثر درمان مدیکال داده اند یا زمانی که درمان مدیکال در دسترس نباشد. مطالعات، بهبود در اندکس قلبی و کاهش فشار دهلیز راست (RAB) و بهبود در تست 6-minute waking distance (6MWD) را نشان داده است (۵۴، ۵۳). ارتباط BAS با میزان بقاء هنوز ثابت نشده است.

رستپور اندوتلبین بودند. آثار مطلوب این دارو در ظرفیت عملکردی، شاخص های همودینامیک و زمان بدتر شدن بالینی مشاهده شده است (۶۹). تجویز همزمان ریوسیگوات با مهارکننده های فسفو دی استراز ۵ بدلیل افت فشار خطرناک ممنوع است (۷۰).

توصیه

۱) درمان با ریوسیگوات در بیماران مبتلا به پرفشاری اولیه ریوی و در کلاس عملکردی II و III با دوز حداکثر ۲.۵ میلی گرم سه بار در روز به عنوان منوترایی و همین طور در ترکیب با بوزنتان و پروستانوئیدهای غیر وریدی، جهت بهبود ظرفیت عملکردی، شاخص های همودینامیک و زمان بدتر شدن بالینی توصیه می شود (I-B).

۲) در کلاس عملکردی ۴ نیز ریوسیگوات ممکن است کمک کننده باشد (Ib-C).

سیتوستومی دهلیزی

Balloon Atrial Septostomy (BAS)

ایجاد یک شنت راست به چپ باعث کاهش فشار قلب راست و افزایش پره لود بطن چپ و برون ده قلبی می شود (۷۲، ۷۱).

منابع

1. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114(14):1482-9.
2. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;107(5):778-84.
3. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143(2):333-343.
4. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(3):669-75.
5. Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;81(5):394-401.
6. Grünig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R148.
7. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of

- exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40(1):84-92.
8. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168(1):375-81.
9. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40(4):881-5.
10. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143(5):1330-1336.
11. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32(2):75-81.
12. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 2):1206-10.
13. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493-8.
14. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in

- patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1682-7.
15. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580-7.
 16. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPEN). *Circulation* 2014;129(1):57-65.
 17. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A2464.
 18. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gombert-Maitland M, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41(6):1302-7.
 19. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996;8(5):341-7.
 20. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37(6):1386-91.
 21. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(2):285-92.
 22. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):356-65.
 23. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(3):300-9.
 24. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32(22):2790-9.
 25. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;175(2):233-9.
 26. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75(3):55A-62A.
 27. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
 28. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111(23):3105-11.
 29. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31(15):1898-907.
 30. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148-57.
 31. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1149-53.
 32. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151(4):851.e1-5.
 33. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149(8):521-30.
 34. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlsstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31(9):1124-31.
 35. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43(6):1691-7.
 36. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119(22):2894-903.
 37. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(9):834-44.
 38. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(12):1723-9.
 39. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):529-35.
 40. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117(23):3010-9.
 41. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135(1):122-129.
 42. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012;30(2):93-9.
 43. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358(9288):1119-23.
 44. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903.
 45. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger

syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114(1):48-54.

46. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9630):2093-100.

47. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24(3):353-9.

48. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46(2):405-13.

49. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;46(2):414-21.

50. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(9):809-18.

51. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347(5):322-9.

52. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(11):1257-63.

53. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28(4):691-4.

54. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80(2):151-5.

55. Malekmohammad M, Sharif-Kashani B, Monjazebi F. Intermittent intravenous administration of Iloprost in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International Journal of the Cardiovascular Academy* 2016;2(3):114-8.

56. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9):1496-502.

57. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2119-25.

58. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112(7):485-91.

59. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334(5):296-301.

60. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous

epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132(6):425-34.

61. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(6):800-4.

62. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1915-22.

63. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(2):137-49.

64. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127(5):624-33.

65. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142(6):1383-1390.

66. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144(3):952-958.

67. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40(4):874-80.

68. McLaughlin VV, Channick R, Chin K, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65(10S):A1538-.

69. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):330-40.

70. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45(5):1314-22.

71. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131(4):977-83.

72. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):297-304.