

درمان دارویی در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی به دلیل ترومبوآمبولی مزمن

زمینه: پرفشاری شریان ریوی به دلیل ترومبوآمبولی مزمن Chronic thromboembolic pulmonary hypertension یا به اختصار CTEPH نتیجه انسداد بستر عروق ریوی با لخته خون حل نشده در یک یا اپیزودهای تکرار شونده آمبولی ریوی بوده و علت برخی از پرفشاری‌های شریان ریوی است. اتیولوژی بیماری هنوز در حال بررسی است و آمار دقیقی از تعداد مبتلایان به آن در دست نیست. هدف از این مطالعه تعیین مشخصه‌های بالینی و اثر بخشی درمان دارویی در بیماران مبتلا به CTEPH بوده است.

روش کار: این مطالعه از نوع مقطعی و بر روی بیماران مبتلا به CTEPH مراجعه‌کننده به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری در فاصله سالهای ۱۳۸۹-۱۳۹۶ انجام شد. در زمان شروع و حین دوره درمان کلاس عملکردی، تست پیاده‌روی شش دقیقه، فشار شریان ریوی و سطح سرمی NT-ProBNP اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد درمان با آنتی کوآگولانت‌ها، دیورتیک‌ها، آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین، پروتاسایکلین‌ها، مهار کننده‌های فسفودی استراز و اکسیژن باعث کاهش کلاس عملکردی، فشار شریان ریوی و افزایش مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه‌ای شد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد درمان با داروهای رایج در ایران منجر به کاهش کلاس عملکردی و فشار شریان ریوی شده و مانع پیشرفت بیماری و بدتر شدن شرایط بیماران در طول دوره درمان می‌شود.

واژگان کلیدی: پرفشاری شریان ریوی به دلیل ترومبوآمبولی مزمن، پرفشاری شریان ریوی، درمان دارویی

بابک شریف کاشانی^۱، دکتر مجید ملک محمد^۲، فاطمه منجدبی^۳، حمیدرضا جماعتی^۴، ضرغام حسین احمدی^۵، سید رضا سیدی^۶، هادی رضایی^۷

^۱ دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، متخصص قلب و عروق، مرکز تحقیقات پیشگیری و کنترل دانه‌ای، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۲ دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، فوق تخصص ریه و ICU، مرکز تحقیقات بیماری‌های نای، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۳ استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتری پرستاری، گروه پرستاری داخلی جراحی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۴ استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، فلوشیپ مراقبت‌های ویژه و بیماری‌های ریه، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۵ دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، متخصص جراحی قلب و عروق، مرکز تحقیقات پیوند ریه، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۶ استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، متخصص قلب و عروق، مرکز تحقیقات پیوند ریه، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۷ متخصص داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

گروه پرستاری داخلی جراحی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نشانی الکترونیک: fmonjazeabi@gmail.com

مقدمه

پرفشاری شریان ریه به دلیل ترومبوآمبولی مزمن Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension یا به اختصار CTEPH نتیجه انسداد بستر عروق ریوی با لخته خون حل نشده در یک یا اپیزودهای تکرار شونده آمبولی ریه بوده و یکی از علل پرفشاری شریان ریوی است (۱). بر اساس آخرین تقسیم بندی ها، CTEPH چهارمین نوع پرفشاری شریان ریه محسوب میگردد (۲). CTEPH با انسداد ترومبوآمبولیک جریان خون ریوی پروگزیمال و بازسازی شدن عروق دیستال (re-modeling) مشخص شده و موجب افزایش فشار شریان ریوی و نارسایی پیشرونده بطن راست می شود (۳). علائم CTEPH شامل تنگی نفس، خستگی و عدم تحمل فعالیت است (۴). ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران که دچار آمبولی حاد ریوی می شوند ظرف یک ساعت اول فوت می کنند (۵). سیر طبیعی در بیماران که نجات می یابند حل شدن لخته به وسیله فیبرینولیزها در محل تشکیل لخته و بازسازی کامل بستر عروق ریوی است. در برخی موارد به دلایلی که هنوز شناخته نشده است لخته حل نمی شود (۶). اگر آمبولی حاد ریه ظرف یک تا ۴ هفته حل نشود مواد تشکیل دهنده لخته به دیواره شریان اصلی ریه، می پیوندند و تثبیت می شود (۷). اختلال در هموستاز یا اختلال در فیبرینولیزها و آمبولی های متعدد از دلایل حل نشدن لخته اولیه می باشد (۸).

درمان آمبولی حاد ریه منجر به بهبود وضعیت همودینامیک ریوی بیماران می شود (۹، ۱۰). اما در بیماران مبتلا به CTEPH، لخته ها اغلب علی رغم درمان های ضد انعقاد مناسب باقی مانده و اثر این لخته ها در سطح داخلی عروق پس از یک سال در نیمی از بیماران بر جای می ماند (۱۱). معمولاً فاصله زمانی بین آمبولی حاد ریه و ایجاد علائم افزایش فشار شریان ریوی وجود دارد که این فاصله زمانی اصطلاحاً Honey moon period نام دارد (۶). گمان می رود مکانیسم های متعددی مسئول ایجاد CTEPH باشند از جمله آمبولی های مکرر بعد از درمان ناکافی آمبولی ریه (۱۲) گسترش ترومبوز از محل خود به شاخه های وریدی (۱۳) و حل نشدن ترومبوز اولیه که نهایتاً موجب واسکولوپاتی عروق بزرگ و کوچک در ریه می شود (۱۴).

تخمین زده می شود هر ساله ۲۵۰۰ مورد جدید CTEPH در آمریکا بروز نماید. شیوع و بروز واقعی میزان CTEPH مشخص نیست. احتمال می رود بین ۵/۰ تا ۱۰/۰ درصد از بیماران که دچار آمبولی حاد ریوی می شوند پس از بهبودی دچار CTEPH شوند (۱۵). بر اساس آمار به دست آمده از پروژه هزینه اثر بخشی مراقبت های بهداشتی میزان بروز CTEPH ۳/۴٪ برآورد شده است. این به این معنی است که هر ساله بیش از ۵۰۰۰ مورد جدید این بیماری در آمریکا بروز

خواهد نمود (۱۶). نسبت ابتلا به CTEPH در زنان ۲ برابر مردان گزارش شده است اگرچه احتمال بروز آن در هر دو جنس امکانپذیر است (۱۷).

بر حسب محل آناتومیک درگیری و پاتولوژی دیواره عروق، این بیماری به ۴ دسته تقسیم می شود. این تقسیم بندی برای تخمین پیش آگهی (Outcomes) بعد از Endarterectomy (اندآرتکتومی) نیز مفید است: نوع یک، که در ۲۵٪ از موارد رخ می دهد و لخته تازه (Fresh) در شریان های اصلی و لوبار ریوی دیده می شود. نوع دو که در ۴۰٪ موارد دیده می شود، ضخیم شدن انتیما و فیبروز با یا بدون لخته تثبیت شده (Organized) جلوتر از شاخه های شریان سگمنتال وجود دارد. در این موارد در حین کالبد شکافی تنها انتیمای ضخیم شده در ابتدای شریان ریه و گاهی تنگی در شاخه های اصلی و یا شاخه های لوبار شریان ریوی دیده می شود. نوع سه در ۳۰٪ موارد رخ می دهد در این حالت انتیما با یا بدون لخته تثبیت شده بعد از شریان های سگمنتال و ساب سگمنتال به شکل فیبروزه، ضخیم و تنگ شده (Webbing) دیده می شود. تصمیم برای درمان جراحی در این نوع از بیماری بسیار سخت و بحث برانگیز است زیرا بسیاری از مواد آمبولیک در قسمت های جلوتر جذب شده اند، در ابتدا هیچ رگ مسدودی دیده نمی شود و در عین حال عمل اندآرتکتومی باید برای تک تک شاخه های سگمنتال و یا ساب سگمنتال انجام شود. نوع چهارم کمتر از ۵٪ موارد CTEPH را تشکیل می دهد. در این نوع، واسکولوپاتی شریان های کوچک دیستال بدون وجود ترومبوآمبولی قابل مشاهده است. تظاهرات کلاسیک CTEPH در این نوع دیده نمی شود و قابل جراحی نیز نمی باشد. در حقیقت در این بیماری به صورت اولیه یک بیماری در عروق کوچک داخلی وجود دارد و ترومبوزهای ثانویه به عنوان عارضه ای از استاز خون در عروق ظهور می یابند. بیماری عروق کوچک داخلی ممکن است همزمان با حوادث ترومبوآمبولیک نباشد یا به دلیل حوادث ترومبوآمبولی قبلی اتفاق بیفتد که در حال حاضر اثری از آن باقی نمانده است و اکنون باعث ایجاد جریان بالا یا فشار بالا در عروقی می گردد که تحت حوادث قبلی قرار نگرفته اند (۱۸).

عوامل مستعد کننده CTEPH شامل دوره های متعدد آمبولی ریه، نقص خونسازی بزرگ (Perfusion)، سن پایین (۱۹) اسپلنکتومی، کاتترهای داخل عروقی، شانت بطنی و شرایط التهابی مزمن مانند سندرم روده تحریک پذیر و استئومیلیت می باشد (۲۰). مطالعات مشابه، مواردی همچون آنمی Sick cell و Stomatocytosis و سندرم Klippel Trenaunay Syndrome و درمان های جایگزین برای هورمون تیروئید را به عنوان عوامل موثر در افزایش خطر ابتلا به CTEPH نام برده اند (۱). اختلالات آزمایشگاهی که ممکن است پیشگویی کننده افزایش CTEPH بعد از آمبولی ریه باشد شامل Lupus anticoagulant در ۱۰٪ موارد، Antiphospholipid antibodies در ۲۰٪ موارد (۲۱) افزایش فاکتور

پرفیوژن است ارائه می‌دهد. هرچند پارانشیم موزائیک فرم در CTEPH فراوان است در ۱۲٪ بیماران مبتلا به PAH نیز دیده می‌شود (۳۰). کاتتریزاسیون قلب راست Right Heart Catheterization یک ابزار تشخیصی بسیار مهم در این بیماران می‌باشد. میزان مقاومت عروق ریوی PVR قبل از عمل و دقیقاً بعد از عمل نشانگر بسیار خوبی برای پیش‌آگهی بیماری در طولانی مدت است (۳۱) و آخرین مرحله جهت تصمیم‌گیری دقیق و نهایی برای تعیین قابلیت عمل اندرترکتومی در بیمار مبتلا به CTEPH آنژیوگرافی ریوی است (۲).

ابزارهای متعددی برای پیگیری و بررسی شدت بیماری و پیامد درمان در این بیماران از جمله اکوکاردیوگرافی، بررسی پارامترهای همودینامیک (۳۲)، تست پیاده‌روی شش دقیقه، مارکرهای بیوشیمیایی مانند اسیداوریک سرم (۳۳) و پپتیدهای ناتیوریتیک (natriuretic peptides) (۳۴) وجود دارد. اکوکاردیوگرافی روش غیرتهاجمی و مناسبی برای بررسی‌های اولیه و بررسی پیامد درمان در این بیماران است زیرا اطلاعات بسیار ارزشمندی در رابطه با وضعیت همودینامیک قلب راست در اختیار متخصصین قرار می‌دهد (۳۵). ظرفیت عملکردی بیماران بر اساس تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی برای بیماران مبتلا به پرفشاری ریه (WHO-FC) تعیین می‌شود (۳۶). تست پیاده روی شش دقیقه ای ارزان، ساده، تکرار پذیر، استاندارد و عینی است. این تست تنها تستی است که به عنوان استاندارد طلایی بررسی پیامد درمان در بیماران مبتلا به PAH معرفی شده است (۳۷). تست دیگری که اخیراً جهت پیگیری و بررسی شدت بیماری و پیامد درمان در این بیماران مورد استفاده قرار گرفته است، بررسی پپتیدهای ناتیوریتیک (natriuretic peptides) در خون این بیماران می‌باشد (۳۸). Pro-BNP یک پرو هورمون است که بوسیله سلول‌های بطنی تولید می‌شود. در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی، سطح NT-ProBNP با وضعیت عملکردی (۳۴) مقاومت عروق ریوی و همودینامیک بیماران مرتبط بوده و می‌تواند بعنوان یک شاخص پیشگویی کننده میزان بقای بیماران مد نظر قرار گیرد (۳۹) بیماران مبتلا به CTEPH در صورت درمان نشدن یا دچار نارسایی قلب راست می‌شوند و یا فوت می‌نمایند (۴۰). اندرترکتومی Endarterectomy یا به اختصار (PEA) انتخاب اصلی برای درمان CTEPH است. در اروپا میزان مرگ و میر ناشی از این عمل ۴/۷٪ گزارش شده است. علائم اکثریت بیماران پس از عمل بهبود می‌یابد و حتی همودینامیک بیماران تقریباً نرمال می‌شود (۴۱). اندرترکتومی باید به صورت دو طرفه و از لایه‌های میانی شریان‌های ریه، در زیر هاپیوترمی عمیق و ایست جریان خون بدون نیاز به پرفیوژن مغزی انجام پذیرد (۴۲). قابل عمل بودن بیمار مبتلا به CTEPH با فاکتورهای متعددی تعیین می‌گردد که عبارتند از: مناسب بودن بیمار، تجربه تیم جراحی و وجود منابع کافی و عوامل عمومی شامل: کلاس عملکردی Functional class قبل از عمل II و IV، قابل دسترس بودن بدنه اصلی لخته یا ترومبوز و درگیری شریان‌های

VIII در پلاسما در ۳۹٪ موارد (۲۲) و نقص ارثی antithrombin III پروتئین C و پروتئین S می‌باشد (۳۲، ۳۴). دیگر اختلالات هماتولوژیک مشاهده شده در CTEPH شامل اختلال در آنتی بادی‌های پلاکتی ترشح کننده هپارین (۲۵)، افزایش مقاومت فیبرینولیزها و کاهش سطح Thrombomodulin می‌باشد (۲۶). در مواردی که CTEPH به تازگی ایجاد شده باشد علائم و نشانه‌های بالینی اغلب غیر اختصاصی می‌باشند یا علائم و نشانه‌ای وجود ندارد (۲۷).

تشخیص قطعی بر اساس یافته‌های مشاهده شده پس از گذشت حداقل ۳ ماه از درمان موثر با آنتی‌کوآگولانت‌ها و به منظور ایجاد افتراق بین آمبولی ریه تحت حاد و CTEPH صورت می‌گیرد (۲). گاهی در بیمارانی که انسداد کامل یکطرفه دارند، با وجود علائم واضح ریوی، در زمان استراحت، وضعیت همودینامیک ریوی نرمال است، احتمال وجود بیماری CTEPH در چنین بیمارانی زیاد بوده و علائم این بیماران با همین احتمال مدیریت می‌شود. البته هنوز هیچ کلمه یا واژه مناسبی برای توصیف این وضعیت از CTEPH وجود ندارد. این در حالی است که در IPAH و در PVOV پرفیوژن اسکن معمولاً نرمال است و یا نقص‌های خارج سگمنتال non-segmental defect را نشان می‌دهد (۲).

در حالی که سی‌تی آنژیوگرافی ریه انتخاب اول برای بررسی و تشخیص آمبولی حاد ریه است. اسکن پرفیوژن ریه همچنان به عنوان اولین روش تشخیصی تصویربرداری برای CTEPH مطرح می‌باشد. زیرا حساسیت آن بین ۹۶ تا ۹۷ درصد و ویژگی آن ۹۰ تا ۹۵ درصد برای تشخیص CTEPH تخمین زده شده است (۲۸). تحقیقات اخیر نشان می‌دهد هم پرفیوژن اسکن (Perfusion scan (V/Q scan) و هم آنژیوگرافی شریان ریه CT pulmonary angiography روش‌های صحیحی برای ردیابی CTEPH با کارایی تشخیصی بالا ۱۰۰٪ حساسیت و ۹۳/۷٪ ویژگی و ۹۶/۵٪ صحت برای Perfusion scan (V/Q scan) و ۹۶/۱٪ حساسیت و ۹۵/۲٪ ویژگی و ۹۵/۶٪ صحت برای آنژیوگرافی شریان ریه CT pulmonary angiography است (۱۳). CT angiography ریه تبدیل به یک تصویربرداری مهم برای تایید CTEPH شده است. هرچند این بررسی به تنهایی نمی‌تواند عدم وجود بیماری را تایید نماید (۲۹).

CT angiography ریه همچنین می‌تواند به شناسایی عوارض ناشی از بیماری مانند اتساع شریان ریوی و فشار بر روی شریان کروترن چپ و هموپتزی ناشی از عروق کولترال برونکیال‌های هایپرترافی شده، نیز کمک نماید. CT angiography تصاویر بهتری از پارانشیم ریه ارائه می‌دهد و به شناسایی آمفیوز و بیماری‌های برونکیال یا بیماری‌های بافت بینابینی ریه همینطور سگته‌ها (محل‌های قطع خون رسانی)، ناهنجاری‌های عروقی و پریکاردیال و بدشکلی‌های قفسه سینه، تظاهرات ناشی از عدم تساوی (اختلاف) در خون‌رسانی که مانند پارانشیم موزائیک فرم با ناحیه‌های سیاه که نشانگر کاهش

ریوی لوبار یا سگمنتال. سن بالا جزء کنتراندیکاسیون‌های جراحی محسوب نمی‌شود. هیچ حد یا آستانه‌ای برای PVR وجود ندارد. وجود نقص در عملکرد RV نیز کنتراندیکاسیون عدم انجام اندآرتروکتومی نمی‌باشد. برای موارد شدید قبل از عمل توصیه به انجام ECMO می‌شود. بیمارانی که اندآرتروکتومی نمی‌شوند یا از PH مقاوم یا راجعه رنج می‌برند بعد از اندآرتروکتومی معمولاً پیش آگهی بدی دارند (۲). هرساله حدود ۵۰۰۰ عمل جراحی ترومبو اندآرتروکتومی در کل دنیا انجام می‌شود. میزان مرگ و میر این عمل جراحی در سرتاسر دنیا بین ۴ تا ۷ درصد تخمین زده می‌شود. در بیمارانی که قبل از عمل جراحی از لحاظ وضعیت همودینامیک کم خطر محسوب می‌شوند این میزان به کمتر از ۱/۳ درصد می‌رسد (۴۳). بعد از یک ترومبو اندآرتروکتومی موفق معمولاً عملکرد بطن راست، نقل و انتقال گازهای تنفسی و ظرفیت عملکرد بیمار و کیفیت زندگی بیمار بهبود قابل توجهی می‌نماید (۱۵). اگرچه ۵۰٪ بیمارانی مبتلا به دلیل وجود ترومبوآمبولی در قسمت‌های دیستال و یا به دلیل وجود بیماری‌های همراه قابل جراحی نیستند، با این حال ۱۰٪ از بیمارانی که جراحی می‌شوند نیز کاملاً درمان نشده و از پرفشاری شریان ریه رنج می‌برند (۴۴). دارو درمانی پس از ترومبو اندآرتروکتومی و در بیمارانی که کاندید عمل ترومبو اندآرتروکتومی نیستند موجب حفظ ثبات و بهتر شدن وضعیت همودینامیک ریوی می‌شود (۱۵). درمان دارویی در CTEPH شامل آنتی کوآگولانت‌ها، دیورتیک‌ها و اکسیژن در موارد نارسایی قلبی یا هیپوکسی است. آنتی-کوآگولانت‌ها برای تمام عمر تجویز می‌شوند. در سال‌های اخیر آنتی-کوآگولانت‌های جدیدی به بازار عرضه شده است اما هنوز شواهدی مبنی بر اثربخشی و ایمنی مصرف این داروها در بیمارانی مبتلا به CTEPH گزارش نشده است (۲). درمان‌هایی که در چند سال اخیر برای بیمارانی مبتلا به پرفشاری شریان ریه استفاده می‌شوند شامل آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین (ERAs) Endothelin receptor antagonist مانند Bosentan، تحریک کننده‌های گوانیل سیکلاز محلول مانند Riociguat، مهار کننده‌های فسفودی استراز ۵ phosphodiesterase type 5 inhibitor مانند tadalafil، تادالافیل و پروستاتینوئیدها مانند اپوپروستنول (PDE-5I) مانند سیلدنافیل، اپوپروستنول (Epoprostenol) و اپوپروست است (۱۲ و ۱۱). از دسته داروهای جدیدی که به تازگی در زمینه درمان پرفشاری شریان ریه تولید شده است داروی Riociguat است که به طور مستقیم روی گیرنده‌های نیتریک اکساید اثر می‌گذارد. با این فرض که کاهش وازودیلاتورهای داخلی مثل نیتریک اکساید و پروستاسایکلین و افزایش منقبض کننده‌های عروق مثل آندوتلین-I در پاتوژنز پرفشاری شریان ریه دخیل می‌باشند (۴۵). داروی Riociguat همان گوانیل سیکلاز محلول (soluble guanylate cyclase) یا به اختصار (sGC) می‌باشد. این نوع از گوانیل سیکلاز به دو شکل عمل می‌کند یکی تقلید اثر نیتریک اکساید هنگامی که نیتریک اکساید موجود نیست یا کم است و دوم افزایش حساسیت sGC به نیتریک اکساید اندوژن موجود در بدن

(۴۶). اگرچه درمان اصلی در بیمارانی مبتلا به CTEPH جراحی است اما درمان دارویی در بیمارانی که به لحاظ تکنیکی قابل عمل نیستند یا در بیمارانی که نسبت خطر عمل جراحی در مقابل فواید آن قابل قبول نیست و همچنین در بیمارانی که پس از عمل جراحی همچنان فشار شریان ریه بالایی دارند، تنها روش درمان خواهد بود (۲). با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای جهت پیگیری وضعیت بیمارانی و ارزیابی پیامد درمان در بیمارانی مبتلا به CTEPH که قابل جراحی نیستند در ایران انجام نشده است، مطالعه حاضر با هدف تعیین روند درمان و ارزیابی پیامد درمان در بیمارانی مبتلا به CTEPH تحت دارو درمانی انجام شد.

روش کار

این مطالعه از نوع مقطعی و در فاصله سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۰ انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه بیمارانی مبتلا به CTEPH مراجعه کننده به درمانگاه پرفشاری شریان ریه بیمارستان دکتر مسیح دانشوری بود. با توجه به اینکه تعداد بیمارانی مبتلا به پرفشاری شریان ریه به دلیل ترومبوآمبولی مزمن CTEPH تحت نظر متخصصین قلب و ریه بیمارستان دکتر مسیح دانشوری که نیازمند دریافت درمان دارویی هستند محدود می‌باشد لذا روش نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت سرشماری بود. معیار ورود به این مطالعه بر اساس یافته‌های مشاهده شده پس از حداقل ۳ ماه از درمان موثر آنتی کوآگولانت‌ها به منظور ایجاد افتراق بین آمبولی ریه تحت حاد و CTEPH و شامل تشخیص قطعی بیماری CTEPH بر اساس متوسط فشار شریان ریه بیشتر از ۲۵ میلی متر جیوه $PAP \geq 25 \text{ mmHg}$ با فشار وج شریان ریه کمتر یا مساوی ۱۵ میلی متر جیوه $PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$ بر اساس کاتتریزاسیون بطن راست، نقص خونرسانی mismatch perfusion در اسکن ریه و علائم اختصاصی تشخیصی برای CTEPH که به وسیله سی تی آنژیوگرافی چند وجهی یا MRI یا آنژیوگرافی ساده ریوی به دست می‌آید، مانند استنوزهای حلقه مانند Ring like stenosis، لخته‌های مزمن کامل chronic total occlusion، یا تارهای لخته webs/slits مانند و زخم‌های کیسه‌ای یا زخم‌های باریک lesion tapered/ pouch lesion (۲) و نظر متخصصین قلب و ریه مبنی بر نیاز بیمار به دریافت درمان دارویی و تمایل برای شرکت در پژوهش بود. الگوریتم تشخیصی CTEPH که جهت تشخیص بیمارانی در این مطالعه از آن استفاده گردید، در شکل ۱- نشان داده شده است.

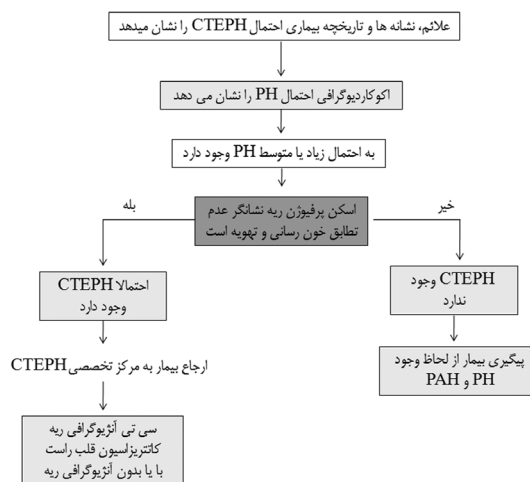
ابزار جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه‌ای محقق ساخته شش قسمتی، شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، قد و وزن بیمار، مدت ابتلا به بیماری)، ظرفیت عملکردی بیمار بر اساس کلاس عملکردی WHO، یافته‌های تست پیاده روی شش دقیقه (مسافت پیموده شده و میزان افت $O_2 \text{ sat}$)، یافته‌های اکوکاردیوگرافی (فشار شریان

مبتلا به پرفشاری شریان ریه به طور روتین مورد استفاده قرار می‌گیرند. بعد از توضیح عنوان و اهداف پژوهش رضایت‌نامه کتبی مبنی بر شرکت در پژوهش از بیماران اخذ شد و به بیماران توضیح داده شد که هر زمان که تمایل داشته باشند می‌توانند از مطالعه خارج شوند و عدم همکاری آنها با پزشک معالج و بیمارستان درمان آنان را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و تمامی اطلاعات بیمار به صورت محرمانه نگهداری خواهد شد. هر بیماری که به درمانگاه پرفشاری شریان ریه مراجعه می‌نمود به طور روتین معاینه شده و تحت درمان قرار می‌گرفت. قبل از شروع درمان پرسشنامه برای هر بیماری که با توجه به شرایط و وخامت بیماری نیاز به دریافت درمان دارویی داشت و رضایت خود را از همکاری با این مطالعه به صورت کتبی اعلام نموده بود تکمیل می‌شد. سپس بیماران تحت درمان با داروهای خوراکی و تزریقی طبق پروتکل تایید شده قرار می‌گرفتند. حین دوره درمان بصورت دو ماهه اکوکاردیوگرافی انجام و میزان فشار شریان ریه مشخص شد، ظرفیت عملکردی بیمار نیز بر اساس کلاس عملکردی WHO، تست پیاده روی شش دقیقه‌ای و اندازه‌گیری سطح سرمی NT-ProBNP برای بیماران انجام گرفت. داده‌ها با کمک نرم افزار آماری SPSS v.17 و با کمک آزمون‌های آماری Repeated measure ANOVA و Friedman و ضریب همبستگی پیرسون آنالیز شد.

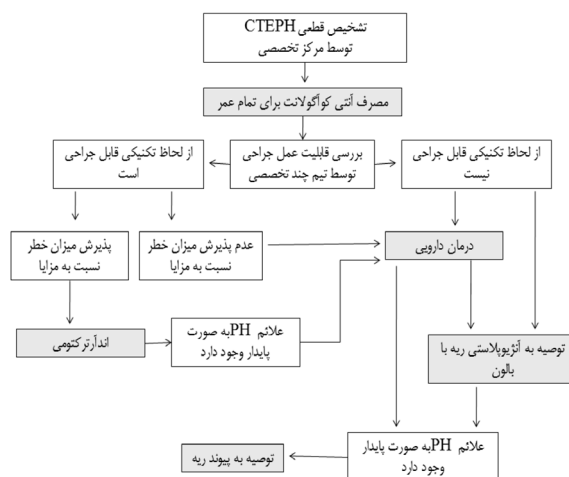
یافته‌ها

یافته‌ها نشان داد ۵۰٪ از بیماران تحت مطالعه زن و ۵۰٪ مرد بودند. متوسط سن بیماران تحت مطالعه ۵۵/۸۵±۱۵/۸ سال بود. سن جوان‌ترین بیمار تحت مطالعه ۳۰ سال و مسن‌ترین بیمار ۸۶ سال بود. متوسط قد بیماران ۱۶۳±۵ سانتی متر، وزن بیماران ۶۷±۱۴ کیلوگرم و طول مدت بیماری ۱±۲ سال بود. قبل از شروع درمان دارویی ۷۰٪ بیماران بر اساس طبقه‌بندی کلاس عملکردی WHO در کلاس عملکردی III و ۲۶٪ در کلاس عملکردی II و تنها ۴٪ در کلاس عملکردی IV قرار داشتند. پس از درمان ۵۴٪ در کلاس III، ۴۴٪ در کلاس عملکردی II و ۲٪ در کلاس عملکردی IV قرار گرفتند. آزمون آماری فریدمن نشان داد کلاس عملکردی بیماران نسبت به ابتدای مطالعه به میزان معنی‌داری کاهش پیدا کرده است ($P < 0.001$).

نتایج همچنین نشان داد بیشترین مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه‌ای در ابتدای مطالعه ۴۸۳ متر و کمترین آن ۱۱۱ متر بوده است. این در حالی است که کمترین مسافت پیموده شده در انتهای مطالعه ۳۲۶ متر بوده است. جدول ۱ - میانگین و انحراف معیار مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه و میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست را در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود تغییر معنی‌داری در میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست مشاهده نمی‌شود، اما مسافت پیموده شده در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای



شکل - ۱: الگوریتم تشخیص CTEPH (۲)



شکل - ۲: الگوریتم درمان بیماران CTEPH (۲)

ریوی و فشار بطن راست)، پارامترهای همودینامیک کاتتریزاسیون بطن راست (فشار شریان ریوی و فشار دهلیز راست) و میزان NT-ProBNP بود. کلاس عملکردی WHO، فشار شریان ریوی در اکوکاردیوگرافی و میزان NT-ProBNP در ابتدای مطالعه، بعد از گذشت ماه دوم، چهارم و ششم از شروع مطالعه مجدداً ارزیابی و ثبت شد.

قسمت مربوط به اطلاعات دموگرافیک با مصاحبه و قسمت‌های مربوط به تست‌های کلینیکی و پاراکلینیکی توسط محقق و با نظر متخصصین قلب و ریه تکمیل شد. روایی و پایایی تست‌های کلینیکی و پاراکلینیکی در مطالعات متعددی سنجیده شده است و تست پیاده روی شش دقیقه‌ای به عنوان استاندارد طلایی در ارزیابی بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریه شناخته شده است (۴۸، ۴۷، ۳۷). این تست‌ها به عنوان روش‌هایی برای ارزیابی روند درمان در بیماران

مطالعه به میزان معنی داری افزایش یافته است.

بیشترین میزان سطح NT-ProBNP در ابتدای مطالعه 2514 pg/ml و کمترین آن 100 pg/ml با میانگین و انحراف معیار $631 \text{ pg/ml} \pm$ بود. در انتهای مطالعه در ۲ بیمار (۳٪) سطح NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه افزایش یافته بود و در سایر بیماران کاهش یافته بود. جدول ۲ - تغییرات NT-ProBNP را در طول مطالعه نشان می‌دهد. آنالیز Repeated measure ANOVA نشان داد که اگرچه به لحاظ عددی میانگین میزان NT-ProBNP کاهش یافته اما تغییر معنی داری به لحاظ آماری در میزان کاهش آن مشاهده نمی‌شود ($P = 0/138$).

نتایج نشان داد میانگین فشار شریان ریوی قبل از شروع درمان با کاتتریزاسیون قلب راست این بیماران $89/30 \pm 19/39$ میلیمتر جیوه و کمترین میزان فشار گرفته شده در کاتتریزاسیون قلبی ۴۵ و بیشترین میزان ۱۱۰ بود. همچنین میانگین فشار شریان ریوی در اکوکاردیوگرافی $85/69 \pm 27/33$ میلیمتر جیوه، کمترین فشار گرفته شده در اکوکاردیوگرافی ۳۰ و بالاترین میزان ۱۵۰ بود.

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد جنسیت، سن، مدت ابتلا و محیط زندگی بیماران با فشار شریان ریه و سایر متغیرهای مربوط به بیماری ارتباط آماری معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

۱۰٪ (۷ نفر) از بیماران داروی تزریقی (Iloprost) استفاده می‌نمودند. یافته‌ها نشان داد بیمارانی که داروی تزریقی استفاده می‌نمایند از لحاظ آماری میزان فشار شریان ریه پایین تری در انتهای مطالعه داشتند که البته این مساله می‌تواند به این دلیل باشد که بیماران با فشار شریان ریه بالاتر و بیماری وخیمتر نیاز به دریافت داروی تزریقی دارند. کلیه بیماران آنتی‌کواگولانت‌ها مصرف می‌نمودند (۶۶٪ بیماران وارفارین - Warfarin و ۳۴٪ داروی Rivaroxaban). ۳۷٪ (۲۶ نفر) از بیماران علاوه

بر آنتی‌کواگولانت‌ها از مهارکننده‌های فسفودی استراز (PDE-5) مانند سیلدنافیل، تادالافیل نیز استفاده می‌نمودند. ۱۸٪ (۱۳ نفر) از بیماران علاوه بر آنتی‌کواگولانت‌ها و مهارکننده‌های فسفودی استراز داروی Bosentan نیز مصرف می‌نمودند. هیچ کدام از بیماران تاریخچه نقص یا اختلال انعقادی خاص یا شرایط ویژه پزشکی را نداشتند. ۴٪ (۳ بیمار) درمان‌های جایگزین برای هورمون تیروئید مصرف می‌نمودند. ادم در ۷۰٪ درصد، سنکوپ در ۳٪، هموپتیژی در ۵٪ و نشانه نارسایی قلب در ۱٪ بیماران دیده شد. متوسط زمان تشخیص بیماری ۱۲ ماه پس از بروز علائم و حمله بیماری بود. نتایج همچنین نشان داد تنها ۸٪ (۶ نفر) از بیماران مورد مطالعه سابقه آمبولی ریه داشته‌اند.

بحث

بیماری CTEPH یک بیماری مزمن ناتوان کننده با پیش‌آگهی بد بوده و مانند هر بیماری مزمن دیگر، جنبه‌های مختلف زندگی فرد مبتلا و کیفیت زندگی وی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. داروهای زیادی در حال حاضر برای بیماران مبتلا به این بیماری وجود دارد اما همچنان میزان مرگ و میر این بیماران بالا و کیفیت زندگی آنان پایین گزارش می‌شود (۴۹). اگرچه هیچ درمان دارویی قطعی و کاملاً پذیرفته شده‌ای در حال حاضر برای بیماران CTEPH در دسترس نیست اما میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به CTEPH که درمان دارویی مصرف می‌نمایند در سال‌های اخیر کاهش چشمگیری داشته است (۵۰). نتیجه این مطالعه نیز نشان داد داروهای موجود در ایران جهت درمان بیماران CTEPH به خوبی توسط بیماران تحمل شده و منجر به ایجاد عارضه جانبی خاصی نشده است. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر درمان دارویی منجر به کاهش کلاس عملکردی،

جدول - ۱: مقایسه نتایج تست پیاده روی شش دقیقه در ابتدا و انتهای مطالعه

نتیجه آزمون تست t زوجی		انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	زمان
متغیر				
$t = 7/802$ $df = 69$	$P < 0/001$	$360/33 \pm 113/13$	$290/56 \pm 95/97$	میانگین مسافت پیموده شده بر حسب متر
$t = 6/31$ $df = 69$	$P = 0/004$	$11/01 \pm 10/05$	$8/92 \pm 7/05$	میانگین میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست

جدول - ۲: تغییرات فشار شریان ریوی و سطح NT-ProBNP

آزمون آماری Repeated measure ANOVA	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	زمان
	$x \pm sd$	$x \pm sd$	متغیر
$P < 0/001$	$80/25 \pm 21/19$	$85/69 \pm 27/33$	فشار شریان ریوی در اکوکاردیوگرافی (mmHg)
$P = 0/138$	771 ± 578	631 ± 702	سطح NT-ProBNP (pg/ml)

میزان برداشت اکسیژن، اختلاف اکسیژن آلوئولی-شریانی، تهویه فضای مرده عملکردی در حین فعالیت و میانگین فشار شریان ریوی مرتبط است (۵۲) و می‌تواند نقشی در پیشگویی میزان بقای این بیماران نیز داشته باشد (۵۳). از اینرو سطح آن بطور واضحی با اختلال عملکردی در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی مرتبط بوده و بعنوان بخشی از سیستم فیزیولوژیک در بیمارانی است که به سمت نارسایی قلبی پیشرفت می‌کنند (۵۴، ۳۸).

نتیجه مطالعه حاضر نشان داد اگرچه به لحاظ عددی میانگین میزان NT-ProBNP کاهش یافته اما تغییر معنی داری به لحاظ آماری در میزان کاهش آن مشاهده نمی‌شود.

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، نسبت ابتلا به CTEPH بین زنان و مردان یکسان بود. در حالی که مطالعه Tapson نشان داد نسبت ابتلا به CTEPH در زنان ۲ برابر مردان است (۵۵). مطالعه Augar نیز نشان داد میزان بروز CTEPH در نژادهای مختلف، جنس زن و مرد و محیط زندگی متفاوت است (۵۶). متوسط سن بیماران این مطالعه ۵۵/۸۵ سال بود. مطالعه Pepke Zaba و همکاران نیز نشان داد متوسط سن بیماران در زمان تشخیص ۶۳ سال بوده و بروز آن در هر دو جنس امکانپذیر است (۱۷). مطالعه Pengo و همکاران نشان داد یکی از عوامل مستعد کننده CTEPH دوره‌های متعدد آمبولی ریه می‌باشد (۱۹). یافته‌های مطالعه‌ای که توسط Bonderman انجام شد نیز نشان داد خطر CTEPH در بیمارانی که اسپلنکتومی کرده باشند، کاتترهای داخل عروقی داشته باشند، شانت بطنی و شرایط التهابی مزمن مانند سندرم روده تحریک پذیر یا استئومیلیت داشته باشند افزایش می‌یابد (۲۰). در مطالعه حاضر هیچ کدام از بیماران دوره‌های متعدد آمبولی ریه، اختلال انعقادی خاص، سابقه آنمی، اسپلنکتومی، کاتترهای داخل عروقی، شانت بطنی و شرایط التهابی مزمن نداشتند. مطالعه Jaff و همکاران نیز نشان داد اکثر بیماران مبتلا به CTEPH تاریخچه هیچ نقص یا اختلال انعقادی خاص یا شرایط ویژه پزشکی را نداشتند (۵۷). بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر تنها در ۵٪ از بیماران سابقه آمبولی ریه داشته‌اند. شواهد نیز نشان می‌دهد بسیاری از موارد CTEPH بدون سابقه آمبولی ریه رخ داده است لذا غربالگری تمام بیماران مبتلا به آمبولی ریه از لحاظ بروز CTEPH توصیه نمی‌شود (۲). مطالعه Lang و همکاران نیز نشان داد تنها ۸٪ از بیماران مورد مطالعه سابقه آمبولی ریه داشته‌اند و ۶۳٪ بیماران از آمبولی ریه قبلی خود هیچ اطلاعی نداشتند (۱). اگرچه آمبولی ریه قبلی، معیار اصلی تشخیص این بیماری نیست اما نتیجه مطالعات نشان می‌دهد از هر ۲۵ بیمار مبتلا به آمبولی حاد ریه یک نفر متعاقباً به CTEPH مبتلا می‌گردد (۵۷).

ادم در ۷۰٪ درصد، سنکوپ در ۳٪ و هموپتزی در ۵٪ بیماران دیده شد. مطالعات گذشته نیز نشان می‌دهد در ابتدا علائم بالینی CTEPH ممکن است شباهت زیادی با آمبولی ریه حاد یا پرفشاری ایدیوپاتیک

فشار شریان ریوی، سطح NT-ProBNP و افزایش 6MWD در بیماران مبتلا به CTEPH شده است.

کلاس عملکردی از مهم ترین نشانگرهای تعیین پیامد درمان در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی است و در مقالات اولیه‌ای که در این رابطه نوشته شده نیز جهت پیگیری روند درمان در بیماران مورد بررسی و اندازه‌گیری قرار گرفته است (۲۹). کلاس عملکردی از مهم ترین عوامل تعیین پیامد درمان در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی است (۲۰). نتیجه مطالعه حاضر نشان داد کلاس عملکردی بیماران نسبت به ابتدای مطالعه به میزان معنی داری بهبود یافته است. در گذشته درمان پرفشاری شریان ریه تنها برای بیمارانی آغاز می‌گردید که کلاس عملکردی III و IV داشتند اما امروزه مطالعات نمایانگر این مساله هستند بیمارانی که کلاس عملکردی پایین دارند نیز از شروع دارو سود می‌برند (۵۱).

در تست پیاده‌روی شش دقیقه‌ای تغییری در میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست مشاهده نشد، اما مسافت پیموده شده در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه به میزان معنی داری افزایش یافته. نتیجه مطالعه Ghofrani و همکاران نیز نشان دهنده افزایش معنی داری در میزان تست پیاده‌روی شش دقیقه‌ای بعد از درمان دارویی در بیماران مبتلا به CTEPH بود (۵۱). مطالعه Bonderman و همکاران نیز نشان دهنده افزایش معنی داری در میزان تست پیاده‌روی شش دقیقه‌ای بعد از درمان دارویی با بوزنتان بود (۴۴). از دیگر متغیرهای پیشگویی کننده وضعیت بیماری CTEPH فشار شریان ریوی است. نتیجه مطالعه حاضر نشان داد متوسط فشار شریان ریوی در بیمارانی که درمان دارویی دریافت می‌نمودند کاهش یافته است. نتیجه مطالعه Ghofrani و همکاران نیز نشان دهنده کاهش فشار شریان ریه پس از شروع درمان دارویی بود (۵۱).

اگرچه مقاومت عروق ریوی (۴۴ و ۴۳) و متوسط فشار دهلیز راست بیماران از متغیرهای مهم پیشگویی کننده وضعیت بیماری و روند درمان در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریه است (۴۴ و ۲۹)، اما اندازه گیری آنها نیاز به کاتتریزاسیون قلب راست دارد. در مطالعه حاضر نیز مانند مطالعات ذکر شده (۴۲-۴۰، ۱۳، ۱۰) کاتتریزاسیون قلب راست بیماران در ابتدای ورود بیماران به مطالعه و جهت تایید بیماری انجام گرفته است و جهت پیگیری وضعیت بیماران از اکوکاردیوگرافی و بررسی فشار شریان ریه استفاده شده بود. اکوکاردیوگرافی روش غیرتهاجمی و مناسبی برای بررسی‌های اولیه و بررسی پیامد درمان در این بیماران است زیرا اطلاعات بسیار ارزشمندی در رابطه با وضعیت همودینامیک قلب راست در اختیار متخصصین قرار می‌دهد (۳۳-۳۱). مطالعات مختلف در مورد اندازه‌گیری سطح NT-ProBNP در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی نشان داده است که NT-ProBNP قادر به افتراق کلاس‌های مختلف عملکردی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی بوده، با نتایج تست پیاده‌روی،

شده در تست پیاده‌روی شش دقیقه‌ای می‌شود و با وجود ارائه داروهای جدید تر در حوزه درمان بیماران مبتلا به CTEPH، درمان با داروهای رایج در ایران مانع پیشرفت بیماری و بدتر شدن شرایط بیماران در طول دوره درمان می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ تضاد منافی ندارند.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری در سال ۱۳۹۶ می‌باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی بیمارستان و همکاران این بیمارستان در بخش مراقبت‌های ویژه که تسهیلات انجام آن را فراهم نمودند و همچنین از تمامی بیماران و خانواده‌های آنان که حاضر به همکاری شدند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

شریان ریه داشته باشد. اما با گذشت زمان ادم و هموپتزی در مواردی که CTEPH بعداً برایشان تشخیص داده می‌شود بیشتر بروز می‌کند. در مواردی که بیماران آمبولی ریه دارند یا مبتلا به پرفشاری شریان ریه هستند سنکوپ بیشتر بروز می‌کند (۵۸).

در ۱٪ از بیماران نشانه‌های نارسایی قلب دیده شد. نتایج مطالعات پیشین نیز نشان می‌دهد تنها در مواردی که بیماری پیشرفت زیادی داشته باشد، نشانه‌های نارسایی قلب راست دیده می‌شود (۱). درمان‌های جایگزین برای هورمون تیروئید نیز از جمله عوامل موثر در افزایش خطر ابتلا به CTEPH نام برده شده است (۱). نتایج این مطالعه نشان داد تنها ۴٪ از بیماران از درمان‌های جایگزین برای هورمون تیروئید استفاده می‌نمودند. متوسط زمان تشخیص بیماری در این مطالعه ۱۲ ماه پس از بروز علائم و حمله بیماری بود. مطالعات نیز نشان می‌دهد اغلب زودترین زمان تشخیص ۱۴ ماه پس از بروز علائم و حمله بیماری حتی در مراکز تخصصی است (۲۷). در حقیقت تشخیص زودهنگام CTEPH یک چالش بزرگ است (۱). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد درمان دارویی در بیماران مبتلا به CTEPH منجر به کاهش کلاس عملکردی، فشار شریان ریوی و افزایش مسافت پیموده

مراجع

- Lang, I.M., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(22): p. 2236-2291.
- Galiè, N., et al., 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*, 2015: p. ehv317.
- Egermayer, P. and A. Peacock, Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *European Respiratory Journal*, 2000. 15(3): p. 440-448.
- Fedullo, P., et al., The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *European Respiratory Journal*, 2000. 15(3): p. 435-437.
- Dalen, J.E. and J.S. Alpert, Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*, 1975. 17(4): p. 259-270.
- Moser, K., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *European Respiratory Journal*, 1992. 5(3): p. 334-342.
- Presti, B., M. Berthrong, and R.M. Sherwin, Chronic thrombosis of major pulmonary arteries. *Human pathology*, 1990. 21(6): p. 601-606.
- Auger, W.R., et al., Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*, 1992. 182(2): p. 393-398.
- Ribeiro, A., et al., Pulmonary embolism one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation*, 1999. 99(10): p. 1325-1330.
- Sharif-Kashani, B., et al., Hemodynamic and symptomatic improvement after delayed thrombolysis with Reteplase in a patient with massive bilateral pulmonary emboli. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2015. 26(1): p. 88-90.
- Stein, P.D., et al., Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *American Journal of Roentgenology*, 2010. 194(5): p. 1263-1268.
- Mo, M., et al., Reoperative pulmonary thromboendarterectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 1999. 68(5): p. 1770-1776.
- Hoeper, M.M., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006. 113(16): p. 2011-2020.
- Hirsch, A.M., et al., Unilateral pulmonary artery thrombotic occlusion: is distal arteriopathy a consequence? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1996. 154(2): p. 491-496.
- Fedullo, P.F., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2001. 345(20): p. 1465-1472.
- Fanikos, J., et al., Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, 2009. 102(4): p. 688-693.
- Pepke-Zaba, J., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011. 124(18): p. 1973-1981.

18. Galiè, N. and N.H. Kim, Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006. 3(7): p. 571-576.
19. Pengo, V., et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(22): p. 2257-2264.
20. Bonderman, D., et al., Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*, 2005. 93(3): p. 512.
21. Sandoval, J.A., et al., Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *Journal of vascular surgery*, 2008. 47(4): p. 837-843.
22. Monagle, P., et al., Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 2008. 133(6_suppl): p. 887S-968S.
23. Prandoni, P., A. Lensing, and M. Prins, Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: A randomized, controlled trial. *Journal of vascular surgery*, 2005. 41(1): p. 177.
24. Brandjes, D.P., et al., Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *The Lancet*, 1997. 349(9054): p. 759-762.
25. Ginsberg, J.S., et al., Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Archives of Internal Medicine*, 2001. 161(17): p. 2105-2109.
26. Group, P.S., Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism the PREPIC (prévention du risque d'embolie pulmonaire par interruption cave) randomized study. *Circulation*, 2005. 112(3): p. 416-422.
27. Pepke-Zaba, J., M.M. Hoeper, and M. Humbert, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *European Respiratory Journal*, 2013. 41(1): p. 8-9.
28. Tunariu, N., et al., Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of Nuclear Medicine*, 2007. 48(5): p. 680-684.
29. He, J., et al., Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nuclear medicine communications*, 2012. 33(5): p. 459-463.
30. Sherrick, A.D., S.J. Swensen, and T.E. Hartman, Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR. American journal of roentgenology*, 1997. 169(1): p. 79-82.
31. Skoro-Sajer, N., et al., Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*, 2014. 69(2): p. 116-122.
32. McLaughlin, V.V., et al., Prognosis of pulmonary arterial hypertension* ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 2004. 126(1_suppl): p. 78S-92S.
33. Bendayan, D., et al., Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*, 2003. 97(2): p. 130-133.
34. Leuchte, H.H., et al., Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 43(5): p. 764-770.
35. Barst, R.J., et al., Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. 54(1s1): p. S78-S84.
36. Barst, R.J., et al., Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 43(12s1): p. S40-S47.
37. Hoeper, M.M., et al., End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension Clinical and regulatory perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 43(12s1): p. S48-S55.
38. Maisel, A.S., et al., Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine*, 2002. 347(3): p. 161-167.
39. Nagaya, N., et al., Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000. 102(8): p. 865-870.
40. Bonderman, D., et al., Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2007. 115(16): p. 2153-2158.
41. Mayer, E., et al., Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2011. 141(3): p. 702-710.
42. Vuylsteke, A., et al., Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2011. 378(9800): p. 1379-1387.
43. Fedullo, P., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. 183(12): p. 1605-1613.
44. Bonderman, D., et al., Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *CHEST Journal*, 2005. 128(4): p. 2599-2603.
45. McLaughlin, V.V. and M.D. McGoon, Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2006. 114(13): p. 1417-1431.
46. Mittendorf, J., et al., Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *ChemMedChem*, 2009. 4(5): p. 853-865.
47. Palange, P., et al., Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *European Respiratory Journal*, 2007. 29(1): p. 185-209.
48. Society, A.T. and A.C.o.C. Physicians, ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2003. 167(2): p. 211.
49. Galiè, N., et al., A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*, 2009. 30(4): p. 394-403.
50. Lang, I., Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *European Respiratory Review*, 2009. 18(111): p. 24-28.

51. Ghofrani, H.A., et al., Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal*, 2010. 36(4): p. 792-799.
52. Schwaiblmair, M., et al., Cardiopulmonary exercise testing before and after lung and heart-lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999. 159(4): p. 1277-1283.
53. Souza, R., et al., NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*, 2007. 101(1): p. 69-75.
54. Stein, B.C. and R.I. Levin, Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *American heart journal*, 1998. 135(5): p. 914-923.
55. Tapson, V.F. and M. Humbert, Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006. 3(7): p. 564-567.
56. Auger, W.R., P. Permpikul, and K.M. Moser, Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary report. *The American journal of medicine*, 1995. 99(4): p. 392-396.
57. Jaff, M.R., et al., Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(16): p. 1788-1830.
58. Lang, I.M., et al., Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*, 2013. 110: p. 83-91.