



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2022) **00**, 1–114  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

**ESC/ERS GUIDELINES**

## **2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension**

**Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG).**

## **Take a Look at the Last Pulmonary Hypertension Guideline- 2022**

**Farid Rashidi, MD**

**Pulmonologist- Director of Pulmonary Vascular Diseases Program**

**Iranian Society of Pulmonology**

## فهرست مطالب:

## صفحه

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| ۱- مقدمه.....                                              | ۴  |
| ۲- فشار خون ریوی بعد از ورزش.....                          | ۶  |
| ۳- تست وازوراکتیو.....                                     | ۱۲ |
| ۴- الگوریتم تشخیصی.....                                    | ۱۵ |
| ۵- درمان.....                                              | ۲۰ |
| ۶- شرایط ویژه.....                                         | ۲۱ |
| ۷- درمان دارویی PAH.....                                   | ۲۳ |
| ۸- استراتژی درمان در iPAH، ارثی یا CTD.....                | ۲۵ |
| ۹- نارسایی پیشرفته قلب راست.....                           | ۲۶ |
| ۱۰-فشار خون ریوی ثانویه به CTD.....                        | ۲۷ |
| ۱۱-فشار خون ریوی ثانویه به هیپرتانسیون پورت.....           | ۲۸ |
| ۱۲-فشار خون ریوی ثانویه به بیماری های ریوی و هیپوکسمی..... | ۲۹ |
| ۱۳-فشار خون ریوی ثانویه به ترومبوآمبولی مزمن.....          | ۳۱ |
| ۱۴-فشار خون ریوی با مکانیسم نامشخص.....                    | ۳۴ |

## دوستان و همکاران ارجمند،

همانطور که مستحضر می باشید، آخرین گایدلاین مربوط به فشار خون ریوی در سال ۲۰۱۵ به طور مشترک توسط انجمن قلب و ریه اروپا منتشر گردید. در طی ۷ سال گذشته گایدلاین رسمی در این زمینه که طیف گسترده ای از بیماران را در بر میگیرد منتشر نشده است. گایدلاین جدید با تغییرات نسبتا قابل توجه در نویسندگان اصلی نسبت با گایدلاین سال ۲۰۱۵ سعی در پاسخ گویی به برخی ابهامات و سوالات رایج سالهای گذشته دارد، ضمن اشاره به اینکه هنوز سوالات بی پاسخ در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر خواهد داشت.

برخی تغییرات اصلی مربوط به جمع بندی در نشست ششم فشار خون ریوی در Nice فرانسه میباشد که نتایج آن در سال ۲۰۱۹ در مجله ERJ منتشر گردیده بوده است که در این گایدلاین با تغییراتی منتشر شده است.

شاید بتوان این گونه نتیجه گیری نمود که علت دشواری انتشار گایدلاین جامع در این زمینه، گستردگی بسیار زیاد بحث فشار خون ریوی میباشد که بیماریهای مختلف با درگیری ارگانهای متفاوت و پاتوفیزیولوژی های گوناگون را در بر میگیرد.

با توجه به گستردگی و حجم زیاد مطالب، برای همکارانی که فشار خون ریوی حوزه اصلی کاری ایشان نمیشد و شاید فرصت مطالعه کامل آن را نداشته باشند، تلاش شده که مطالب اصلی و همچنین تغییرات عمده صورت گرفته در طی چند سال گذشته که در این گایدلاین اشاره گردیده به اختصار مورد بحث قرار گیرد و برخی مطالب که ممکن است پیچیدگی هایی در تفسیر داشته باشند، شفاف تر بیان گردند. لازم به ذکر میباشد که مباحث بیماری های مادرزادی قلب، فشار خون ریوی در اطفال و مشکلات قلب چپ در این خلاصه لحاظ نشده است. مطمئنا این خلاصه جایگزین مطالعه متن اصلی نمیشد.

انشالا مورد استفاده همکاران ارجمند قرار گیرید.

با سپاس - دکتر فرید رشیدی

فوق تخصص ریه - مسئول برنامه بیماری های عروق ریوی انجمن ریه ایران

## - مقدمه 40:

در این قسمت به رئوس مطالبی که در این گایدلاین مورد بازبینی کلی و یا جزئی قرار گرفته پرداخته شده است که شامل ۴ حوزه تعریف، تقسیم بندی، تعیین ریسک و درمان میگردد.

۱- یکی از تغییرات عمده در مورد تعریف همودینامیک میباشد که شامل فشار میانگین (mpAP)، مقاومت عروق ریوی (PVR) و همچنین تعریف فشار خون ریوی حین ورزش میباشد.

۲- در تقسیم بندی برخی بیماران از گروه ۵ به گروه ۳ جابجا شده اند که نشان میدهد پاتوفیزیولوژی مولتی فاکتوریال نمیباشد مانند بیماران لنفانژیومیوماتوزیس (LAM).

۳- در جدول تعیین ریسک تغییراتی از نظر معیارهای CMRI، اعداد بیومارکرها، برخی معیارهای کات راست و همچنین اکوکاردیوگرافی ایجاد شده که در واقع این معیارها بیشتر از گذشته مورد توجه قرار گرفته اند.

۴- در قسمت درمان با توجه به معیارهای همودینامیک جدید و فشار خون ریوی شدید در بیماران ریوی به روز رسانی شده است.

۵- در گروه ۴ ترمی بنام chronic thromboembolic pulmonary disease که شامل تمام بیماران با آمبولی های مزمن با و یا بدون فشار خون ریوی را شامل میگردد اضافه شده است. همچنین مطالب در مورد درمانهای ترکیبی دارویی و و آنژیوپلاستی به روز رسانی شده است.

۶- همچنین با توجه به مصرف گسترده برخی داروهای گشاد کننده عروق ریوی در گروه های ۲ و ۳ این مطالب با توجه به مطالعات اخیر به روز رسانی شده است.

- تعاریف و تقسیم بندی همودینامیک:

یکی از مهمترین تغییرات در این گایدلاین که در نشست ششم به طور اولیه مورد تایید قرار گرفت، تغییر تعاریف همودینامیک میباشد. هر چند تعاریف جدید به طور کلی منجر به تغییر در پروتکل های درمانی نگردیده است

- تعریف فشار خون ریوی بر اساس فشار میانگین در RHC از ۲۵ mmhg به ۲۰ mmhg کاهش داده شده است.
- تعریف فشار خون شریان ریوی (PAH) بر اساس مقاومت عروق ریوی (PVR) از ۳ WU به ۲ WU کاهش داده شده است. تعریف فشار وج PAWP تغییری ننموده و ۱۵ mmhg باقی مانده است.

- تاکید گردیده که برای افتراق بیماران دسته ۲ (قلب چپ) از بیماران PAH براساس فشار وج، سایر پارامترها از جمله یافته های اکوکاردیوگرافی (از جمله حجم LA)، فنوتیپ و سایر عوامل ریسک در نظر گرفته شود.
- کماکان بیماران PAH پس از کنار گذاشتن بیماران درسته ۳ و ۴ میتوانند جزو بیماران دسته اول در نظر گرفته شوند.
- بیمارانی که فشار خون ریوی بالای ۲۰ mmhg داشته و PVR کمتر از ۲ WU و وج نرمال دارند، با عنوان فشار خون ریوی تقسیم بندی نشده (unclassified) در نظر گرفته شده اند. ممکن است در زمینه بیماری کبدی، بیماری مجاری هوایی و ریوی یا هیپرتیرویدیسم باشد.

### - فشار خون ریوی بعد از ورزش:

- از تعاریف جدید در این گایدلاین می باشد که براساس شیب نسبت فشار میانگین شریان ریوی بر برون ده قلبی (mPAP/Co) بین استراحت و ورزش تعریف شده است. این نسبت به طور قوی وابسته به سن می باشد ولی در افراد کمتر از ۶۰ سال مشاهده نمیگردد ولی به ندرت در افراد سالم بالای ۶۰ سال مشاهده میگردد.

### - تقسیم بندی:

- برخی تغییرات در تقسیم بندی جهت شفاف سازی پروتکل های درمانی نسبت به نشست ششم اعمال شده است.
- بیماران با پاسخ و عدم پاسخ به تست وازوراکتیو در دو دسته مجزا در گروه اول تقسیم بندی شده اند.
- بیماران PVOD و PCH و فشار خون ریوی باقی مانده نوزادی هم در دسته اول طبقه بندی شده اند.
- همچنین به جای ترم اختلالات حین خواب در دسته سوم از ترم گسترده تری بنام سندرم هیپووتیلیسیون استفاده شده است.

### - اپیدمیولوژی:

- در این قسمت تغییرات عمده ای مشاهده نمیگردد و تاکید بر این مطلب که در داده های اخیر بیشتر بیماران مبتلا به PAH اغلب در سنین بالای ۶۵ سال قرار دارند.
- در بیماران دسته ۳ کماکان تاکید بر این مطلب شده است که اغلب براساس RHC فشار خون ریوی در حد خفیف دارند. و فقط ۱ تا ۵٪ بیماران با COPD یا نارسایی تنفسی مزمن یا کاندید پیوند ریه فشار خون ریوی بیش از ۳۵ mmhg دارند.
- در دسته بیماران گروه ۴ تاکید بر بیماران ترومبوز مزمن بدون فشار خون ریوی شده است که قبلا با ترم CTED نام برده می شدند.

- - تشخیص فشار خون ریوی:

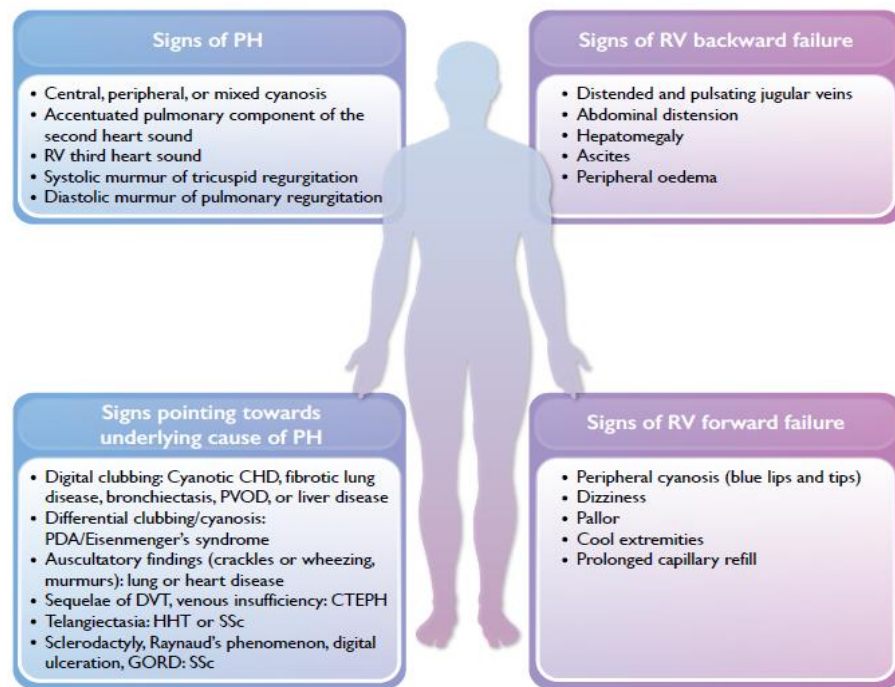
- - علائم بالینی:

- - طبیعتاً در قسمت علائم بالینی تغییر عمده ای اعمال نشده است و جهت سهولت مطالعه همگی به صورت جدول خلاصه شده اند. جدول ۱

- - نوار قلب:

- - مطلب جدی اضافه شده در این قسمت ارایه جدولی کامل و مفید از تغییرات نوار قلب که باعث افزایش شک به فشار خون ریوی میباشد. (جدول ۲)

جدول ۱- علائم بالینی



ESC ERS

- - همچنین تاکید شده است که نوار قلب نرمال رد کننده فشار خون ریوی نمیشد ولی نوار قلب نرمال در کنار بیومارکهای قلبی نرمال (pro-BNP- BNP) همراه با احتمال پایین در بیماران مشکوک به فشار خون ریوی میباشد.

- جدول ۲- تغییرات نوار قلب

**Typical ECG abnormalities in PH<sup>66</sup>**

- P pulmonale (P >0.25 mV in lead II)
- Right or sagittal axis deviation (QRS axis >90° or indeterminable)
- RV hypertrophy (R/S >1, with R >0.5 mV in V1; R in V1 + S in lead V5 > 1 mV)
- Right bundle branch block—complete or incomplete (qR or rSR patterns in V1)
- RV strain pattern<sup>a</sup> (ST depression/T-wave inversion in the right pre-cordial V1–4 and inferior II, III, aVF leads)
- Prolonged QTc interval (unspecific)<sup>b</sup>

© ESC/ERS 2022

ECG, electrocardiogram; PH, pulmonary hypertension; QTc, corrected QT interval; RV, right ventricular.

<sup>a</sup>Present in advanced PH.

<sup>b</sup>Patients with pulmonary arterial hypertension can present with a prolonged QTc interval (although non-specific), which may reflect RV dysfunction and delayed myocardial repolarization, and is an independent predictor of mortality.<sup>67</sup>

- گرافی قفسه سینه:

- با تاکید بر این مطلب که گرافی قفسه سینه در اغلب بیماران با فشار خون ریوی یافته تغییرات و یافته های غیر طبیعی  
- میتواند داشته باشد، لذا نرمال بوده گرافی قفسه سینه رد کننده فشار خون ریوی نمی باشد.

- تست های عملکرد ریوی:

- به طور کلی بررسی تست های عملکرد روی در بررسی هر بیمار با تشخیص اولیه فشار خون ریوی ضروری میباشد.  
- این تستها با تقسیم بندی و همچنین تعیین پروگنوز بیماران کمک خواهد نمود.  
- در این گایدلاین همانند گایدلاین قبلی تاکید شده است که در اغلب بیماران با PAH بدون مشکلات ریوی، نرمال و یا  
- مشکلات محدود کننده، انسدادی و یا ترکیبی در حد خفیف را نشان میدهند. اختلال شدید گاهها در بیماران با مشکلات  
- قلبی مادرزادی و بیماران ریوی مشاهده میگردد.

- **DLCO:** در بیماران PAH اغلب نرمال و یا کاهش خفیف را نشان میدهد. در صورت کاهش شدید کمتر از ۴۵٪  
- پیشینی، باید موارد زیر در نظر گرفته شود: اسکرودرمی، PVOD، بیماری هلاری ریوی نظیر آمفیزم، ILD، فیروز ریه  
- همراه با آمفیزم و همچنین موردی که اخیرا تاکید زیادی بر روی آن صورت گرفته است، برخی فنوتیپ ها از مبتلایان  
- به PAH میباشد.

- **در مورد PaO2:** در بیماران PAH اغلب نرمال و یا کاهش جزئی دارد. در صورت هیپوکسمی شدید میتوان به وجود  
- PFO، بیماری کبدی و یا سایر علل که منجر به شانت راست به چپ میگردد شک نمود. همچنین مواردی که همراه با  
- DLCO پایین میباشد.

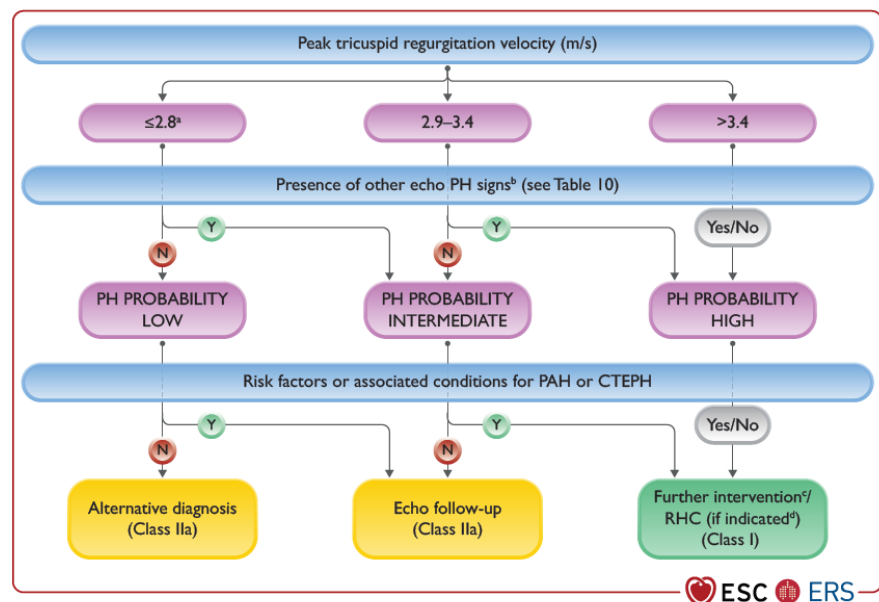
- **PaCO<sub>2</sub>**: اغلب در بیماران PAH نرمال و یا بدلیل هیپرونتیلیسیون، پایین میباشد. بالا بوده PaCO<sub>2</sub> خیلی نامعمول میباشد و منعکس کننده هیپوونتیلیسیون بوده که نیاز به بررسی دارد.

#### ۱- اکوکاردیوگرافی:

- در این گایدلاین نیز همانند گایدلاین ۲۰۱۵ تاکید بر استفاده و محاسبه TRV جهت تعیین احتمال فشار خون ریوی براساس اکوکاردیوگرافی شده است.

- علارغم تغییر در تعاریف همودینامیک براساس کات راست که از ۲۵ mmhg به ۲۰ mmhg، براساس داده ها کاهش آستانه TRV مورد تایید قرار نگرفته است. لذا TRV کمتر و مساوی ۲.۸ m/s به عنوان احتمال پایین فشار خون ریوی در نظر گرفته میشود و بالای ۳.۴ m/s به عنوان احتمال بالا. موارد ما بین این دو عدد در صورت داشتن سایر شواهد اختلال عملکرد بطن راست (جدول ۲) به عنوان احتمال بالا در نظر گرفته میشود. شکل ۱

شکل ۱- تقسیم بندی اکو



- دو نکته جدید اضافه شده مربوط به استفاده از نسبت TAPSE/SPAP به عنوان یکی از معیارهای تعیین پروگنوز جدید معرفی شده است که بیشتر از ۰.۳۲ در افراد low risk و کمتر از ۰.۱۹ در افراد High Risk مشاهده میگردد.

- اشاره ای نیز به اهمیت فشار خون ریوی حین ورزش شده است. ارزش بالینی آن هنوز به درستی مشخص نمیشد. در اغلب موارد افزایش SPAP حین ورزش بدلیل اختلال دیاستول بطن چپ میباشد.

#### - اسکن ونتیلاسیون و پرفیوژن:

- به عنوان روش تشخیصی جهت ارزیابی ابتلا به CTEPH در بیماران PH بکار میرود. به دو روش planar یا SPECT انجام میگردد. روش SPECT روش ارجح میباشد که در این گایدلاین به آن تاکید شده است.

- در غیاب درگیری پارانشیم، اسکن نرمال با احتمال ۹۸٪ رد کننده CTEPH میباشد. ممکن است گاهی دفکتهای non match شبیه چیزی که در CTEPH مشاهده میگردد در ۷٪-۱۰٪ PVOD/PCH و یا PAH مشاهده گردد. رسوب عامل پرفیوژن در سایر ارگانهای خارج ریوی ممکن است ثانویه به شانت راست به چپ داخل ریوی یا قلبی، سندرم هپاتوپولمونری و یای PAVMs باشد.

#### - سی تی بدون کنتراست و سی تی با کنتراست:

- مواردی که در سی تی که منجر به شک به PH میگردد شامل گشادی شریان ریوی، نسبت PA به آئورت بیشتر از ۰.۹ و بزرگی بطن راست میباشد. ترکیب ۳ پارامتر که شامل افزایش دیامتر PA بیشتر از ۳۰ mm، افزایش ضخامت جدار RVOT بیشتر از ۶ mm و نسبت RV/LV بیشتر از ۱، پیشینی کننده قوی برای PH میباشد.

- CTPA به طور اصلی برای بررسی و تشخیص بیماران CTEPH بکار میرود که علایم مستقیم و غیر مستقیم از جمله ترومبوزهای چسبنده به جدار، webs یا bands، نمای موزاییسم و گشادی شریانهای برونکیال. به طور کلی قابلیت اعتماد CTPA برای CTEPH محدود میباشد ( حساسیت و اختصاصیت ۷۶٪ و ۹۶٪).

- آنژیوگرافی به طور اولیه برای اثبات تشخیص CTEPH و بررسی گزینه های درمانی بکار میرود.

جدول ۲- سایر معیارهای اختلال عملکرد بطن راست

| A: The ventricles                                                                | B: Pulmonary artery                                       | C: Inferior vena cava and RA                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RV/LV basal diameter/area ratio >1.0                                             | RVOT AT <105 ms and/or mid-systolic notching              | IVC diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50% with a sniff or <20% with quiet inspiration) |
| Flattening of the interventricular septum (LVEI >1.1 in systole and/or diastole) | Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/s | RA area (end-systole) >18 cm <sup>2</sup>                                                                  |
| TAPSE/sPAP ratio <0.55 mm/mmHg                                                   | PA diameter >AR diameter<br>PA diameter >25 mm            |                                                                                                            |

AR, aortic root; IVC, inferior vena cava; LV, left ventricle; LVEI, left ventricle eccentricity index; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RV, right ventricle; RVOT AT, right ventricular outflow tract acceleration time; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TRV, tricuspid

آزمایشات خونی و ایمونولوژی:

آزمایشاتی که در زمان تشخیص یک بیمار PH باید درخواست گردد شامل: CBC، سدیم، پتاسیم، بررسی عملکرد کلیه ها و کبد، TSH، اسید اوریک، بررسی وضعیت ذخایر آهن BNP , pro BNP. همچنین جهت بررسی غربالگری از نظر برخی بیماری های روماتولوژیک ANA، انتی سنترومر AB، آنتی-Ro چک شود.

در مورد بیماران CTEPH بیومارکرهای مربوط به سندروم آنتی فسفولیپید بررسی گردد.

- در مورد چک بیومارکرهای توصیه شده با توجه به هزینه بالای آزمایشات طبق توصیه های روتین قبلی نیاز به بررسی روتین انتی سانترومر و RO نمیشد و بعد از نتیجه ANA در مورد بقیه تستها میتوان تصمیم گرفت. (دکتر رشیدی)

### -تست ورزش قلبی ریوی:

-در گایدلاین سال ۲۰۱۵ به این مقوله پرداخته نشده بود و بدلیل اهمیت تست ورزش قلبی ریوی در گایدلاین جدید عنوان مجزایی به آن اختصاص داده شده است.

-به طور تیپیک در بیماران مبتلا به PAH میتوان موارد زیر را مشاهده نمود: پایین بودن  $CO_2$  انتهای بازدمی ( $P_{ET}CO_2$ )، افزایش نسبت  $VE/VCO_2$ ، کاهش اکسیژن پالس ( $VO_2/HR$ ) و همچنین کاهش  $VO_{2max}$ .

-به طور کلی این پارامترها اختصاصی نبوده و نشاندهنده بیماری عروق ریوی میباشد. در بیماران در ریسک PAH، مانند بیماران اسکرودرمی یک پیک  $VO_2$  نرمال میتواند تشخیص PAH را رد نماید.

### -کاتریسم قلب راست:

-در این گایدلاین نیز بر این مطلب که کماکان کاتریسم قلب راست gold استاندارد تشخیصی میباشد تاکید شده است. در ابتدا به برخی ممنوعیتهای مطلق پرداخته شده است از جمله: وجود لخته یا تومور در RV یا RA، تعبیه اخیر پیس میکر، دریچه مکانیکی قلب راست و عفونت حاد. شایعترین عارضه پرفوراسیون PA میباشد.

-برای ارزیابی کامل همودینامیک قلبی-ریوی تمام پارامترهای لازم باید اندازه گیری و یا محاسبه گردد - جدول ۳

-تاکید شده که متد Fick غیر مستقیم برای اندازه گیری برون ده قلبی نسبت به روش ترمودیلوشن قابلیت اعتماد کمتری دارد.

-همچنین در موارد وجود شانت روش ترمودیلوشن نباید استفاده گردد. همچنین تاکید مجدد بر این مطلب که تمام فشارها از جمله PAWP باید در انتهای بازدم اندازه گیری شود و بدون حبس تنفس.

-در بیماران با تغییرات زیاد اینترا توراسیک همانند بیماران چاق، COPD، و حین ورزش، بهتر است میانگین ۳ تا ۴ سیکل تنفسی محاسبه گردد.

-برای اثبات دقت PAWP، اخذ نمونه خون در محل وج میتواند اثبات کننده باشد.

جدول ۳- پارامترهای ضروری برای اندازه گیری و محاسبه در RHC

| Measured variables                                              | Normal value                 |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Right atrial pressure, mean (RAP)                               | 2–6 mmHg                     |
| Pulmonary artery pressure, systolic (sPAP)                      | 15–30 mmHg                   |
| Pulmonary artery pressure, diastolic (dPAP)                     | 4–12 mmHg                    |
| Pulmonary artery pressure, mean (mPAP)                          | 8–20 mmHg                    |
| Pulmonary arterial wedge pressure, mean (PAWP)                  | ≤15 mmHg                     |
| Cardiac output (CO)                                             | 4–8 L/min                    |
| Mixed venous oxygen saturation (SvO <sub>2</sub> ) <sup>a</sup> | 65–80%                       |
| Arterial oxygen saturation (SaO <sub>2</sub> )                  | 95–100%                      |
| Systemic blood pressure                                         | 120/80 mmHg                  |
| Calculated parameters                                           |                              |
| Pulmonary vascular resistance (PVR) <sup>b</sup>                | 0.3–2.0 WU                   |
| Pulmonary vascular resistance index (PVRI)                      | 3–3.5 WU·m <sup>2</sup>      |
| Total pulmonary resistance (TPR) <sup>c</sup>                   | <3 WU                        |
| Cardiac index (CI)                                              | 2.5–4.0 L/min·m <sup>2</sup> |
| Stroke volume (SV)                                              | 60–100 mL                    |
| Stroke volume index (SVI)                                       | 33–47 mL/m <sup>2</sup>      |
| Pulmonary arterial compliance (PAC) <sup>d</sup>                | >2.3 mL/mmHg                 |

WU, Wood units.

<sup>a</sup>Derived from blood sample taken from the pulmonary artery; compartmental oximetry to exclude an intracardiac shunt is recommended when SvO<sub>2</sub> >75%.

<sup>b</sup>PVR, (mPAP–PAWP)/CO.

<sup>c</sup>TPR, mPAP/CO.

<sup>d</sup>PAC, SV/(sPAP–dPAP).

### تست وازوراکتیو:

تغییرات عمده ای در اندیکاسیون های انجام این تست داده نشده است و کماکان در ۳ دسته iPAH، HPAH و همچنین PAH ثانویه به دارو اندیکاسیون دارد. روشهای استاندارد انجام تست وازوراکتیو شامل نیتریک اکسید استنشاقی و ایلوپروست استنشاقی میباشد. انجام تست با ایوپروستینول تزریقی به دلیل دوزهای دارو و زمان طولانی کمتر انجام میگردد. (جدول ۴)

– انجام تست با آدنوزین دیگر توصیه نمیگردد و این مهم باید در مراکز داخلی مد نظر باشد. (دکتر رشیدی)

– تعریف تست مثبت طبق گایدلاین قبلی تغییری نکرده است و شامل: کاهش mPAP بیش از ۱۰ mmhg تا رسیدن به زیر ۴۰ mmhg، همراه با افزایش یا عدم تغییر در cardiac out put.

– در بیماران با مشکلات مشکلات قلب چپ، این تست محدود به بیماران کاندید پیوند و بیماران با مشکلات مادرزادی قلب با شنت سیستمیک به پولموناری برای ارزیابی امکان بستن دفکت کاربرد دارد.

#### جدول ۴- داروهای استاندارد مورد استفاده در تست وازوراکتیو

| Compound                    | Route | Half-life | Dosage               | Duration               |
|-----------------------------|-------|-----------|----------------------|------------------------|
| Nitric oxide <sup>129</sup> | inh   | 15–30 s   | 10–20 p.p.m.         | 5–10 min <sup>a</sup>  |
| Iloprost <sup>130,131</sup> | inh   | 30 min    | 5–10 µg <sup>b</sup> | 10–15 min <sup>c</sup> |
| Epoprostenol <sup>129</sup> | i.v.  | 3 min     | 2–12 ng/kg/min       | 10 min <sup>d</sup>    |

Inh, inhaled; i.v., intravenous.

<sup>a</sup>Measurement as a single step within the dose range.

<sup>b</sup>At mouth piece.

<sup>c</sup>Measurement as a single step, temporize full effect.

<sup>d</sup>Incremental increase in 2 ng/kg/min intervals, duration of 10 min at each step.

#### –کاتریسم قلب راست تحت ورزش:

–در گایدلاین اخیر به مقوله ارزیابی همودینامیک حین ورزش به طور مستقل و تقریباً مفصل پرداخته شده است که نشان دهنده داده های جدید و اهمیت موضوع میباشد.

–هدف اصلی انجام RHC حین ورزش، برای ارزیابی بیماران با علایم تنفسی غیر قابل توجیه و همودینامیک نرمال در حال استراحت میباشد جهت ارزیابی مراحا اولیه بیماری های عروق ریوی یا اختلال عملکرد قلب چپ میباشد.

–در حین حال میتواند به عنوان ارزیابی پروگنوستیک در بیماران CTEPH و PAH بکار رود.

– حداقل پارامتر های مورد نیاز که باید در حین ورزش اندازه گیری شوند شامل فشار های سیستول و دیاستول پولمونر، mPAP، CO، HR و BP میباشد.

–در بیماران در مراحل اولیه PVD، PVR ممکن است نرمال و یا افزایش خفیف را نشان دهد. ولی ممکن است در حین ورزش با افزایش mPAP با شیب تند به صورت افزایش نسبت mPAP/CO بیشتر از ۳ mmhg/L/min انعکاس پیدا مینماید در حالیکه PAWP/CO معمولاً پایتتر از ۲ L/min/mmHg باقی میمانند. در بیماران با LHD از قبیل HFpEF و یا نارسایی میترا دینامیک و یک PAWP نرمال در حال استراحت، یک افزایش با شیب تند mPAP، PAWP و متعاقباً افزایش mPAP/CO و PAWP/CO را نشان میدهد.

– افزایش PAWP در حین ورزش به بالاتر از ۲۵ mmHg برای تشخیص HFpEF توصیه میگردد.

– در بیماران با بیماری ریوی، افزایش فشار اینترآتوراسیک ممکن است به افزایش mPAP کمک نماید و در حین ورزش تشدید میگردد و میتواند با افزایش همزمان فشار RA شناخته شود.

- نکته مهم این می باشد که برخی پارامترهای همودینامیک وابسته به سن می باشند که در مقایسه با افراد جوان منجر به افزایش mPAP/CO و PAWP/CO می گردد.

#### -Fluid Challenge-

- به طور کلی تجویز مایع حین RHC به مشخص شدن مشکلات دیاستول بطن چپ کمک مینماید ، در بیمارانی که فنوتیپ بالینی LHD دارند ولی PAWP کمتر یا مساوی ۱۵ mmhg دارند.

- ذکر شده که بیشتر مطالعات در این زمینه برای تشخیص HFpEF می باشد و نه لزوماً بیماران گروه دوم. پروتکل مورد پذیرش، انفوزیون سریع ۵۰۰ سی سی عرص ۵-۱۰ دقیقه ( ۷-۱۰ ml/kg) از سرم سالین برای افزایش غیر معمول PAWP به بالای ۱۸ mmhg کافی می باشد، اگرچه ارزیابی های دراز مدت مورد نیاز می باشد.

- داده های کافی از پاسخ همودینامیک به تجویز مایع در بیماران PAH وجود ندارد. داده های اخیر نشان میدهد که بالا بردن پاسیو پاها در طی RHC ممکن است به تشخیص HFpEF کمک کند.

## -الگوریتم تشخیصی:

-به طور کلی توصیه به اتخاذ یک رویکرد چند مرحله تی و عمل گرایانه در بیماران مشکوک به فشار خون ریوی شده است که در طی چند سال گذشته تکمیل گردیده که شامل ۳ مرحله شک بالینی، تشخیص و اثبات میباشد. (شکل ۲)

## -قدم اول- شک بالینی:

-بررسی اولیه در بیماران مشکوک باید شامل شرح حال بویژه سابقه فامیلی، معاینه بالینی شامل فشار خون، پالس اکسیمتری و HR باشد. آزمایشگاه شامل BNP/pro.BNP و نوار قلب در حال استراحت. این اقدامات قدم اول باعث افزایش شک به علل قلبی و تنفسی به عنوان عامل ایجاد کننده علایم میباشد.

## -قدم دوم- تشخیص:

- شامل بررسی کلاسیک و غیر تهاجمی قلبی و ریوی میباشد. در این میان مهمترین تست غیر تهاجمی اکوکاردیوگرافی میباشد که صرف نظر از علت، احتمال فشار خون ریوی را مطرح میکند. در صورت شک بالینی در مرحله اول به مسایل ریوی، بررسی های غیر تهاجمی برای بررسی این علل صورت خواهد گرفت.

- به طور کلی میتوان گفت بهترین قدمهای اولیه در بررسی یک بیمار مبتلا به فشار خون ریوی رد علل قلب چپ و ریوی میباشد. (دکتر رشیدی)

## -قدم سوم- قطعی کردن:

-در موارد زیر بیمار باید به مراکز تخصصی فشار خون ریوی ارجاع داده شوند: ۱-وقتی فشار خون ریوی با احتمال متوسط یا بالا مطرح باشد (بیماران با  $TRV > 2.8 \text{ m/s}$ ) (در بخش اکو بحث شده است) ۲- در موارد ریسک فاکتور از نظر PAH یا شرح حال آمبولی قلبی.

-در بیماران با فشار خون ریوی غیر قابل توجه انجام اسکن پرفیوژن و ونتیلاسیون ریوی توصیه میگردد.

-انجام روتین آزمایشات هماتولوژی، HIV، تیروئید و ایمونولوژی در بیماران با PAH توصیه میگردد.

- انجام سونوگرافی شکم جهت غربالگری هیپرتانسیون پورت توصیه میگردد.

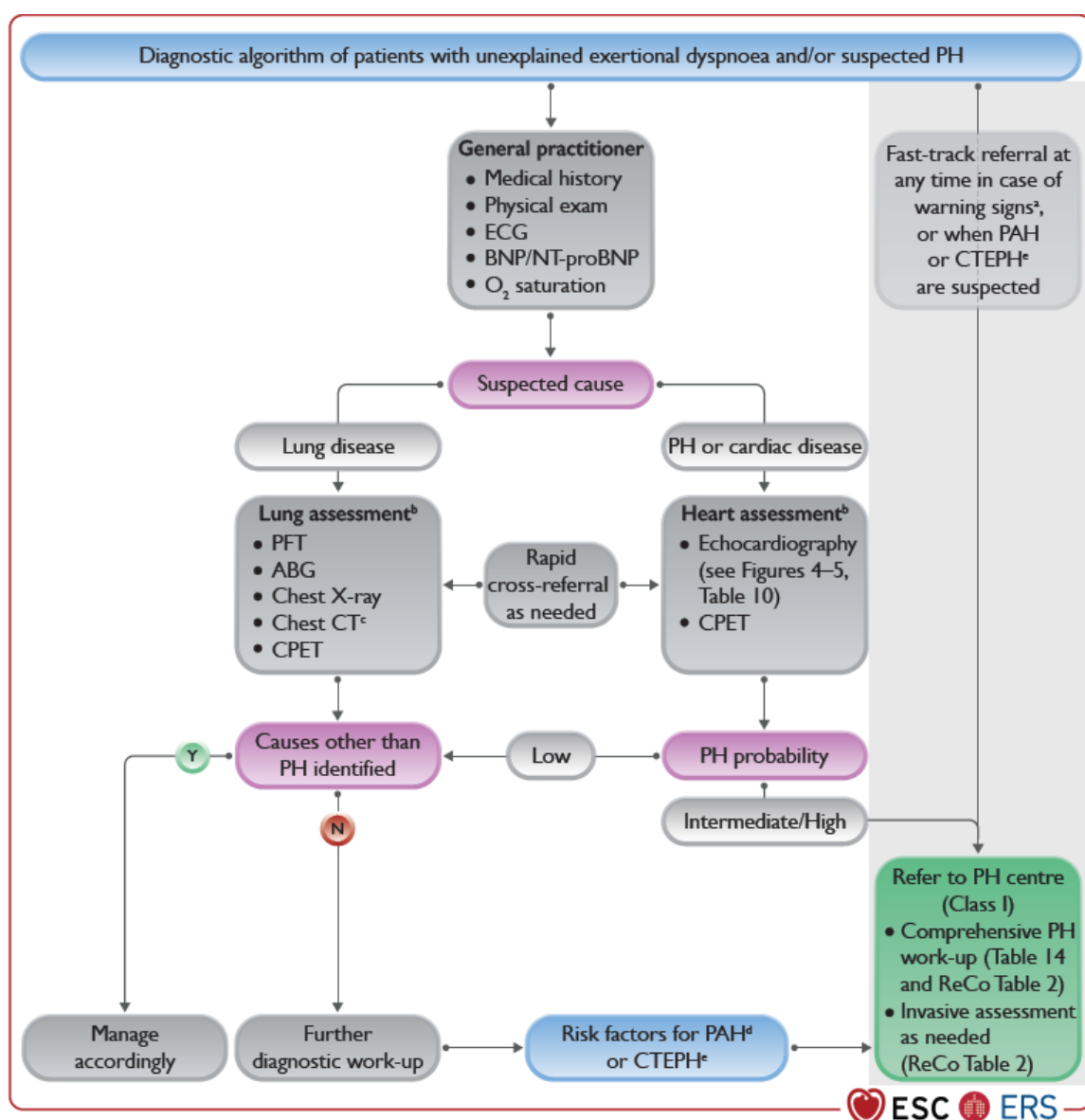
## -غربالگری و تشخیص زودرس:

-علارغم پیشرفتهای صورت گرفته، هنوز زمان بین ایجاد علایم تا تشخیص فشار خون ریوی بالای ۲ سال باقی مانده است.

- جهت تشخیص زودرس بیماران، غربالگری برای موارد زیر را میتوان در نظر گرفت: ۱- بیماران بدون علامت در گروههای با ریسک بالا شامل بیماران اسکleroدرمی سیستمیک ( شیوع ۵-۱۹٪)، ناقلین جهش BMPR2 ( ۴۲-۱۴٪)، اقوام درجه اول مبتلایان به PAH ارثی و بیمارانی که جهت پیوند کبد مورد ارزیابی قرار میگیرند. ۲- تشخیص زودرس بیماران علامتدار در گروههای ریسک از جمله هیپرتانسیون پورت، HIV و بیماری های بافت همبند به غیر از SSC.

- ابزارهای غربالگری شامل بیومارکرهای خونی ( NT-proBNP )، ECG، اکوکاردیوگرافی، PFT، و تست ورزش شامل CPET میباشد.

شکل ۲- الگوریتم تشخیصی



### ۱- اسکرودرمی سیستمیک:

- مطالعات نشان می‌دهد که پیش آگهی و همودینامیک بیماران اسکرودرمی با تشخیص زودتر بدنبال غربالگری بهتر از بیمارانی است که غربالگری نشده‌اند.

- نکته مهم مورد اشاره در این گایدلاین این می‌باشد که قابلیت اعتماد تشخیصی اکوکاردیوگرافی یا سایر تستها به تنهایی، مطلوب نمی‌باشد. در حال حاضر برای انتخاب بیماران به انجام RHC، توصیه به ارزیابی و غربالگری ترکیبی برای بالا بردن دقت تشخیصی با ترکیبی از اکوکاردیوگرافی، NT-proBNP، PFT و ارزیابی بالینی می‌گردد تا از انجام RHC های غیر ضروری مشخص کردن بیماران به mPA بین ۲۱-۲۴ mmhg اجتناب گردد.

- براساس بررسی های فعلی، غربالگری سالانه برای بیماران اسکرودرمی کافی می‌باشد. با توجه به هزینه های بالای غربالگری روتین، ارزیابی و شناسایی بیمارانی که در خطر کمتر یا بیشتری قرار دارند، مطلوب می‌باشد. عوامل خطر برای PAH در بیماران اسکرودرمی شامل: ۱ عوامل کلینیکی و دموگرافیک ( طول مدت بیماری، تنگی نفس، زخم انگشتان، سن بالا، جنسیت مذکر-۲-آنتی سنترومر مثبت، درگیری بینابینی ریوی خفیف، DLCO پایین، افزایش FVC/DLCO یا افزایش NT-proBNP -یک ریسک فاکتور جدید طبق بررسی های اخیر: کاهش دانسیته مویرگهای انگشتان یا پیشرفت به سمت نوع شدید فعال هم یک ریسک فاکتور محسوب می‌گردد.

### ۲-هیپرتانسیون پورت:

-با توجه به احتمال وقوع فشار خون ریوی در بیماران با مشکل کبدی و هیپرتانسیون پورت، غربالگری با اکوکاردیوگرافی، حتی در بیماران دون علامت توصیه می‌گردد.

-در بیمارانی که برای در لیست پیوند هستند ارزیابی سالانه جهت PAH توصیه می‌گردد.

### ۳-آمبولی ریه:

-بعد از وقوع آمبولی حاد توصیه به پیگیری روتین با تصاویر رادیوگرافیک نمی‌گردد. کماکان اکوکاردیوگرافی روش انتخابی در غربالگری بیماران مشکوک به CTEPH می‌باشد. زمان مناسب برای ارزیابی بیماران بعد از وقوع آمبولی حاد ۳ تا ۶ ماه بعد از آمبولی حاد می‌باشد و دریافت آنتی کوآگولان می‌باشد.

-از آنجایی که وقوع تنگی نفس بهد از آمبولی حاد شایع می باشد، لذا شیوع آمبولی مزمن بدون افشار خون ریوی نامشخص بوده و نیاز به بررسی بیشتر دارد.

- بعد از پرداختن به مقدمات در این گایدلاین به بررسی نکات تشخیصی و درمانی هر یک از ۵ گروه فشار خون ریوی پرداخته شده است (دکتر رشیدی)

#### ۱- فشار خون شریان ریوی (گروه ۱):

-در ابتدا تاکید بر این مطلب شده است که در ارزیابی این دسته در ابتدا تعیین ریسک و پروگنوز بسیار مهم می باشد.

- در پیگیری این بیماران تغییرات در FC، اپیزودهای درد سینه، آریتمی، هموپتیزی، سنکوپ، و علایم نارسایی قلب راست، اطلاعات مهمی را مشخص مینمایند. معاینه بالینی باید شامل: اسیت، HR، BP، سیانوز، وضعیت ورید ژوگولار، ادم و پلورال افیوژن. هنوز FC یکی از قویترین پیشبینی کننده ها survival در زمان تشخیص و همچنین پیگیری می باشد و تشدید آن زنگ خطر مهمی در مورد ارزیابی مجدد و تغییر پلان درمانی می باشد.

#### - اکوکاردیوگرافی:

-تاکید گردیده که باید توجه داشته باشیم که میزان SPAP در حال استراحت ارتباطی با پروگنوز و تعیین پلان درمانی ندارد.

-و همچنین افزایش و کاهش SPAP لزوما منعکس کننده بدتر یا بهتر شدن بیماری نمی باشد. از پارامترهای تعیین کننده پروگنوز براساس اکوکاردیوگرافی شامل: RAA، TAPST/SPAP (جدید) و پریکاردیال افیوژن.

#### - MRI قلبی:

- نقش این تست در ارزیابی پروگنوز بیماران در طی سالهای اخیر برجسته شده است و میتوان از اندکس های RVEF، SV و حجم RV به این منظور استفاده نمود. همچنین ارزیابی ریسک در یکسال بعد در پیگیری میتواند معادل RHC باشد.

#### - همودینامیک:

-معیارهای همودینامیک براساس RHC که در ارزیابی پروگنوستیک استفاده میگردند، براساس معیارهای ریسک REVEAL به RAP و PVR و همچنین معیارهای ERS و ESC به RAP، CI و SvO2 اشاره نمود.

-شواهد نشان نداده پیگیری تهاجمی روتین و یا بر حسب مورد بالینی چه تاثیری در outcome این بیماران دارد.

جدول ۵- جدول تعیین ریسک و پروگنوز بیماران با فشار خون شریان ریوی

| Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality) | Low risk (<5%)                                                                                    | Intermediate risk (5–20%)                                                                                  | High risk (>20%)                                                                                   |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Clinical observations and modifiable variables</b>  |                                                                                                   |                                                                                                            |                                                                                                    |
| Signs of right HF                                      | Absent                                                                                            | Absent                                                                                                     | Present                                                                                            |
| Progression of symptoms and clinical manifestations    | No                                                                                                | Slow                                                                                                       | Rapid                                                                                              |
| Syncope                                                | No                                                                                                | Occasional syncope <sup>a</sup>                                                                            | Repeated syncope <sup>b</sup>                                                                      |
| WHO-FC                                                 | I, II                                                                                             | III                                                                                                        | IV                                                                                                 |
| 6MWD <sup>c</sup>                                      | >440 m                                                                                            | 165–440 m                                                                                                  | <165 m                                                                                             |
| CPET                                                   | Peak VO <sub>2</sub> >15 mL/min/kg (>65% pred.)<br>VE/VCO <sub>2</sub> slope <36                  | Peak VO <sub>2</sub> 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.)<br>VE/VCO <sub>2</sub> slope 36–44                     | Peak VO <sub>2</sub> <11 mL/min/kg (<35% pred.)<br>VE/VCO <sub>2</sub> slope >44                   |
| Biomarkers: BNP or NT-proBNP <sup>d</sup>              | BNP <50 ng/L<br>NT-proBNP <300 ng/L                                                               | BNP 50–800 ng/L<br>NT-proBNP 300–1100 ng/L                                                                 | BNP >800 ng/L<br>NT-proBNP >1100 ng/L                                                              |
| Echocardiography                                       | RA area <18 cm <sup>2</sup><br>TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg<br>No pericardial effusion                | RA area 18–26 cm <sup>2</sup><br>TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg<br>Minimal pericardial effusion              | RA area >26 cm <sup>2</sup><br>TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg<br>Moderate or large pericardial effusion  |
| cMRI <sup>e</sup>                                      | RVEF >54%<br>SVI >40 mL/m <sup>2</sup><br>RVESVI <42 mL/m <sup>2</sup>                            | RVEF 37–54%<br>SVI 26–40 mL/m <sup>2</sup><br>RVESVI 42–54 mL/m <sup>2</sup>                               | RVEF <37%<br>SVI <26 mL/m <sup>2</sup><br>RVESVI >54 mL/m <sup>2</sup>                             |
| Haemodynamics                                          | RAP <8 mmHg<br>CI ≥2.5 L/min/m <sup>2</sup><br>SVI >38 mL/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> >65% | RAP 8–14 mmHg<br>CI 2.0–2.4 L/min/m <sup>2</sup><br>SVI 31–38 mL/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> 60–65% | RAP >14 mmHg<br>CI <2.0 L/min/m <sup>2</sup><br>SVI <31 mL/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> <60% |

#### - تحمل ورزش:

- همانطور که در جدول فوق نیز مشهود می باشد اندازه گیری تست پیاده روی ۶ دقیقه ای از تست های بسیار شایع در ارزیابی این بیماران می باشد. بررسی های اخیر نشان داده که میزان متراژ مطلق برای مورتالیتیه یک ساله و سورویوال یکساله به ترتیب ۱۶۵ و ۴۴۰ متر می باشد. برخی مطالعات نشان داده اند که اضافه کردن دو شاخص افت SaO<sub>2</sub> و HR ممکن است ارتباط پیش آگهی را بهتر نماید. گزارش هیپوکسمی در طی تست همراه با بدتر بودن سورویوال می باشد.

#### - مارکهای بیوشیمیایی:

- از مارکهای مهمی که در تعیین ریسک و پیگیری بیماران PAH استفاده میگردد و در این گایدلاین مورد بازبینی قرار گرفته است، BNP و NT-pro-BNP می باشد. در استراتژی تعدیل یافته جهت تعیین ریسک این اعداد به صورت زیر تغییر یافته اند: NT-pro-BNP کمتر از ۳۰۰ نانوگرم بر لیتر، low risk، بین ۳۰۰ تا ۶۴۹ نانوگرم بر لیتر، intermediate-low risk، بین ۶۵۰ تا ۱۱۰۰ نانوگرم بر لیتر، intermediate-high risk و نهایتاً بیشتر از ۱۱۰۰ نانوگرم بر لیتر high risk می باشند (در گایدلاین ۲۰۱۵ اعداد بیشتر از ۱۴۰۰ نانوگرم بر لیتر در این دسته بودند).

- بررسی جامه پیش آگهی، ارزیابی ریسک و اهداف درمانی:
- در ارزیابی ریسک بیماران طبق گایدلاین ۲۰۱۵ اشکالاتی مورد توجه قرار گرفت، از آن جمه گرفتن ۶۰-۷۰٪ بیماران در دسته intermediate طبقه بندی می‌شدند. لذا بر اساس چندین رجیستری تقسیم بندی ساده شده چهار دسته ای پیشنهاد گردیده است. این تقسیم بندی پیشبینی کننده سوریوال در بیماران PAH و iPAH, HPAH, DPAH همراه CTD و بیماران هیپرتانسیون پورتوپولمونی می‌باشد. (جدول ۶)

جدول ۶- متغیر های استفاده شده برای محاسبه ساده شده ارزیابی ریسک چهار قسمتی

| Determinants of prognosis           | Low risk             | Intermediate-low risk | Intermediate-high risk | High risk     |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|---------------|
| Points assigned                     | 1                    | 2                     | 3                      | 4             |
| WHO-FC                              | I or II <sup>a</sup> | -                     | III                    | IV            |
| 6MWD, m                             | >440                 | 320-440               | 165-319                | <165          |
| BNP or NT-proBNP, <sup>a</sup> ng/L | <50<br><300          | 50-199<br>300-649     | 200-800<br>650-1100    | >800<br>>1100 |

## - درمان:

- نکته مهمی که در ابتدای این مبحث به آن اشاره شده است این مطلب می‌باشد که، هر چند در گایدلاین اخیر تغییراتی در تعاریف همودینامیک ایجاد شده است (  $mPAP > 20 \text{ mmHg}$  و  $PVR > 2 \text{ WU}$  به جای  $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$  ،  $PVA > 3 \text{ WU}$  طبق گایدلاین ۲۰۱۵) ولی هنوز اطلاعاتی در مورد تاثیر داروهای کاهنده فشار خون ریوی در بیماران با تعریف جدید در دسترس نمی‌باشد.

### -الف- فعالیت بدنی:

-مطالعات بزرگ راندومایز شده در مورد بیماران PAH و CTEPH نشان داده که فعالیت بدنی باعث بهبود FC و 6MWD شده است.

### -ب- آنتی کواگولاسیون:

-در بیماران اسکلوودرمی مطالعات نشاندهنده مضر بودن استفاده از آنتی کواگولان می‌باشد. در مورد سایر بیماران PAH ، در غیاب داده های قوی، توصیه عمومی بر استفاده و یا عدم استفاده آنها وجود ندارد.

### -ج- دیورتیک:

-در صورت وقوع شواهد نارسایی قلب راست و ادم، توصیه به محدودیت مایعات و دیورتیک می‌گردد

### -اکسیژن:

- اگر چه تجویز اکسیژن باعث کاهش PVR و بهبود تحمل به ورزش میگردد، ولی داده ها مبنی بر مزایای دراز مدت وجود ندارد. داده ها نشان میدهند که تجویز اکسیژن شبانه در بیماران ایزن منگر تغییری در روند طبیعی این بیماران نمیدهد.

در غیاب داده های قابل اعتماد در مورد تجویز اکسیژن، براساس گایدلاین های COPD عمل میگردد.

تجویز اکسیژن شبانه در بیماران با افت اکسیژن شبانه باید تجویز گردد.

#### - داروهای کاردیوواسکولار:

- فعلا داده ای مبنی بر سودمندی و بیضرر بودن داروهایی که برای فشار خون سیستمیک و نارسایی قلب چپ استفاده میگردد، از جمله ACE.inh، ARB و بتا بلوکرها وجود ندارد. در این گروه از بیماران، این داروها ممکن است باعث افت خطرناک BP، ضربان قلب یا هر دو گردد. تاثیرات دیگوکسین نیز در بیماران PAH اثبات نشده است، اگر چه در بیماران با تاکی آریتمی های دهلیزی برای کنترل ریت بطنی بکار رود.

#### - آنمی و وضعیت آهن:

- فقر آهن در بیماران PAH شایع است و با فریتین سرم کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر و یا فریتین بین ۱۰۰-۲۹۹ همراه با درصد اشباع ترانسفرین  $> 20\%$ . بدلیل تاثیر کمبود آهن در افزایش مورتالیتته، چک دوره ای آن توصیه میگردد.

- در آنمی شدید ( $Hg < 7-8 \text{ g/dl}$ ) تجویز مکمل آهن تزریقی توصیه میگردد.

#### - شرایط ویژه:

#### - الف- بارداری:

- با توجه به درمانهای موجود، مرگ و میر افراد باردار مبتلا به PAH از ۵۶٪ به ۱۱-۲۵٪ کاهش یافته است ولی کماکان بالا میباشد. وضعیت این افراد در هر مرحله از بارداری ممکن است بدتر گردد. لذا وظیفه پزشک مطلع نمودن بیمار و خانواده آنها از خطرات پیش رو میباشد. در مورد بیماران با بیماری خوب کنترل شده و همودینامیک نرمال و یا نزدیک به نرمال در حال استراحت، مشاوره فردی و تصمیمات موردی میتوان اتخاذ نمود.

- داروهای مهار کننده اندوتلین (بوسنتان، ماسیتنتان، آمبریستانتان)، riociguat و selexipag بدلیل تراتوژن بوده باید متوقف گردد. علازم شواهد محدود، CCBS، PDE5is و آنالوگهای وریدی، زیر جلدی و استنشاقی پروستاگلندین ها، بیخطر در نظر گرفته میشوند.

## ب- کنتراسپتو ها:

-به زنان در سنین بارداری باید توصیه به استفاده از کنتراسپتو گردد. در مصرف کننده های بوستان، کاهش اثر بخشی کنتراسپتو باید در نظر گرفته شود. استفاده از ایمپلانت های هورمونی و وسایل داخل رحمی به عنوان آلترناتیو با میزان عدم موفقیت کم در نظر گرفته می شود. کنتراسپتو برای پیشگیری اورژانسی میتواند در نظر گرفته شود.

## ج- اعمال جراحی:

-در بیماران PAH که تحت اعمال جراحی غیر قلبی و غیر جراحی های زنان؛ مرگ و میر حوالی جراحی ۲٪ در اعمال الکتیو و ۱۵٪ در اعمال اورژانس بوده است. در مورد توصیه به جراحی توصیه عمومی وجود ندارد و این در مورد روش روش ترجیحی بیهوشی نیز وجود دارد.

## د- ارتفاعات و مسافرت:

- هیپوکسمی هیپوباریک، ممکن است باعث هیپوکسمی شریانی، پولموناری وازوکنسترکسیون اضافی و افزایش بار RV در بیماران PAH گردد. فشار داخل کابین معادل ارتفاع ۲۴۳۸ متر میباشد. اگر چه هیپوکسمی نورموباریک کمتر از یک روز در بیماران PAH که بالینا وضعیت با ثباتی دارند تحمل میگردد.

-در طول پرواز تجویز اکسیژن جهت بیماران که در سطح دریا نیاز به اکسیژن دارند و یا بیماران با PaO2 کمتر از ۶۰ mmhg یا SaO2 کمتر از ۹۲٪ توصیه میگردد.

- بیماران باید از ارتفاع بیشتر از ۱۵۰۰ متر بدون دریافت اکسیژن اجتناب نمایند. با این حال، بیماران مبتلا به PAH که هیپوکسمی در سطح دریا ندارند، سفرهای یک روزه تا ۲۵۰۰ متر را به خوبی تحمل کرده اند.

## - درمان های داروی PAH:

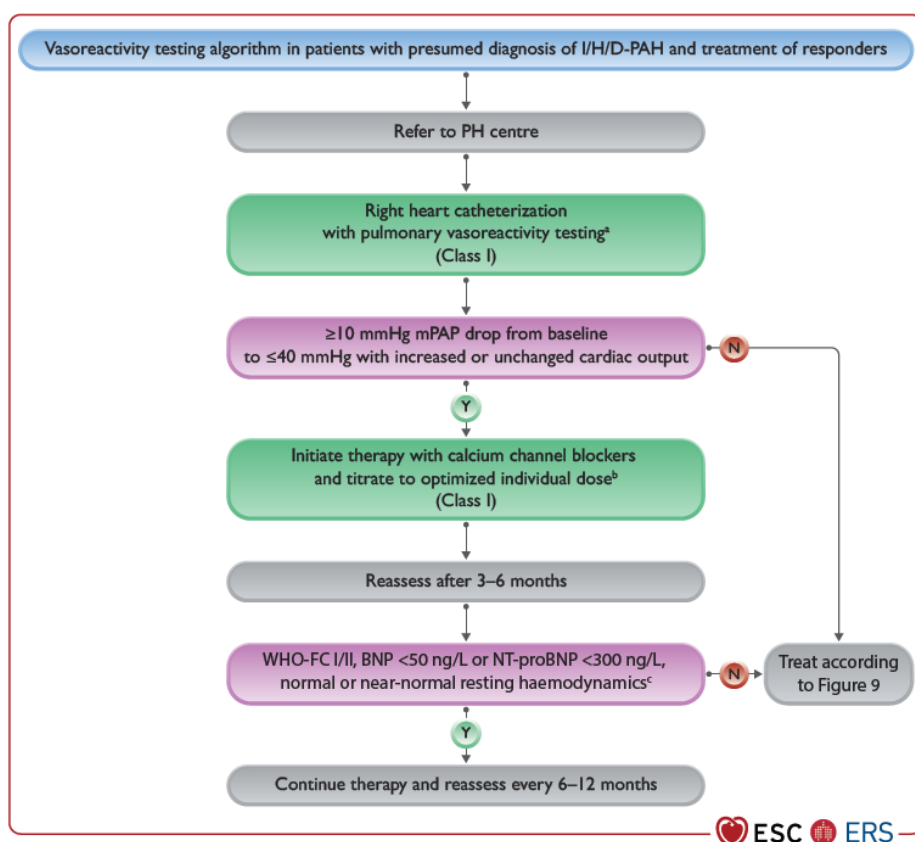
### -الف- کلسیم بلوکرها:

-فقط در بیمارانی که پاسخ وازوراکتیو مثبت دارند کاربرد دارد. کمتر از ۱۰٪ بیماران iPAH، HPAH و PAH ثانویه به دارو پاسخ مثبت میدهند (شکل ۳). سه داروی شایع مورد استفاده شامل آملودیپین، دیلتیازم و نیفیدپین میباشد. داروهای آملودیپین و فلوودیپین بدلیل نیمه عمر طولانی و تحمل بهتر، بیشتر استفاده میگردند. هیپوتانسیون سیستمیک و ادم محیطی از عوارض شایع هستند.

-در برخی بیماران بدلیل احتمال وخامت بالینی با قطع کلسیم بلوکرها، ترکیبی از کلسیم بلوکرها با داروهای PAH مورد نیاز می باشد.

-استفاده از داروهای کلسیم بلوکر بدلیل عوارض شدید مانند افت فشار شدید، سنکوپ و نارسایی RV، در بیماران با عدم تست مثبت وازوراکتیو ممنوع می باشد.

-شکل ۳-الگوریتم تست وازوراکتیو



ب- مهار کننده های اندوتلین:

-**بوستان:** دوز مورد تایید ۱۲۵ mg BID می باشد. در حدود ۱۰٪ افزایش آنزیم های کبدی وابسته به دوز دیده می شود مه با کاهش دوز و قطع دارو برگشت مینماید. چک ماهانه آنزیم های کبدی توصیه می گردد. بدلیل تداخل دارویی، باعث سطح غیر قابل اعتماد داروهای کنتراستپتو و سطح پایین تر وارفارین، سیلدنافیل و تادالافیل می گردد.

#### -ماسیتتان:

-در حالیکه برخلاف بوستان عوارض کبدی ندارد، در ۴.۳٪ بیماران افت  $HG < 8 \text{ g/dl}$  با دوز ۱۰ mg گزارش شده است.

ج- مهار کننده های فسفو دیاستراز ۵، و گوانیلات سیکلاز:

#### - سیلدنافیل:

- دوز مورد تایید 20 mg tds، و عوارض شایع تا متوسط و شامل سردرد، فلاشینگ و اپیستاکسی میباشد.

- تادالافیل: دوز حداکثر 40 mg روزانه و عوارض مشابه سیلدنافیل.

- ریوسیگوات: دوز 2.5 mg tds و عوارض مشابه مهار کننده های فسفو دی استرازها.

د- آنالوگهای پروستاسیکلین و آگونیست های رسپتور پروستاسیکلین:

- عارضه های مهم این دسته مربوط به وازودیلاتاسیون سیستمیک شامل سردرد، فلاشینگ، درد فک و اسهال میباشد.

#### -ایپروروستینول:

-نیمه عمر ۳-۵ دقیقه داشته و نیاز به انفوزیون مداوم از طریق پمپ دارد. عوارض بستگی به سیستم تحویل که شامل اختلال پمپ، عفونت موضعی، انسداد کاتتر و سپسیس میباشد.

#### -ایلوپروست:

-نوع استنشاقی آن تایید شده است.

#### -تریپروستینول:

-به چهار شکل زیر جلدی، وریدی، استنشاقی و خوراکی در دسترس قرار دارد. نوع خوراکی و استنشاقی در اروپا مورد تایید نمیشد

#### -سلکسیپگ (selexipag):

-نوع خوراکی و آگونیست مستقیم گیرنده پروستاسیکلین. به تنهایی و یا در ترکیب با ERS و یا PDE5i ها باعث کاهش مورتالیتی و موربیدیتی تا ۴۰٪ میگردد. عوارض شایع: سردرد، اسهال، تهوع و درد فک.

## ۱- استراتژی درمان برای بیماران نوع ایدیوپاتیک، ارثی، ثانویه به دارو یا بیماری بافت همبند:

-تصمیمات درمانی در این بیماران باید براساس وجود و یا عدم وجود بیماری همراه قلبی-ریوی و مطابق با شدت بیماری و ارزیابی ریسک باشد.

### -الف-شروع درمان در بیماران بدون بیماری همراه قلبی-ریوی:

-در این دسته بیماران با ریسک پایین یا متوسط توصیه به شروع ترکیب دو دارو به ERA و PDE5i میگردد. توصیه به شروع درمان سه دارو به نمیگردد. در بیماران با ریسک بالا، شروع ترکیب سه دارو به شامل درمانها وریدی یا زیرجذبی پروستاسیکلین باید در نظر گرفته شود. این نوع درمان همچنین در بیماران با ریسک متوسط ولی اختلال شدید همودینامیک  $RAP \geq 20$   $SVI < 31 \text{ ml/m}^2$  و  $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$ ،  $mmHg$  و  $PVR \geq 12 \text{ WU}$ .

### ب- تصمیم های درمانی در طول پیگیری بیماران بدون بیماری همراه قلبی-ریوی:

-در بیماران با ریسک پایین در ارزیابی اولیه، توصیه به ادامه درمان

-در بیماران با ریسک intermediate-low علارغم دریافت ERA/PDE5i، اضافه کردن سلگسیپک در نظر گرفته شود. تبدیل PDE5i به ریوسیگوات ممکن است در نظر گرفته شود.

-در بیماران intermediate-high ریسک در زمان دریافت داروی خوراکی، اضافه کردن داروی تزریقی و در صورت عدم امکان، اضافه کردن سلگسیپک یا تغییر PDE5i به ریوسیگوات.

### ج-فشار خون شریان ریوی با بیماری همراه قلبی-ریوی:

-در طی دهه های گذشته دموگرافیک بیماران iPAH تغییر نموده است و سن این بیماران به بالای ۶۰ سال افزایش یافته است. بسیاری افراد مسن بیماری های همراه قلبی-ریوی دارند. در میان این افراد مسن مبتلا iPAH دو نوع فنوتیپ مهم دیده میشود. یک نوع که بنام فنوتیپ قلب چپ نامیده میشود، با اکثریت زنان بوده و با ریسک فاکتور HFpEF (چاقی، دیابت، فشار خون سیستمیک و بیماری عروق کرونر) با فشار خون ریوی بیشتر  $\text{pre-capillary}$  تا  $\text{post-capillary}$ . در این میان ۳۰٪ شرح حال AF دارند. نوع دوم بنام فنوتیپ کاردیوپولمونری، افراد مسن و بیشتر مردها با  $DLCO$  پایین  $> 40\%$  predicted value، و اغلب هیپوکسمیک، با سابقه مصرف سیگار، و ریسک فاکتور برای LHD.

- پاسخ به درمان این بیماران برخلاف دسته اول که بدون بیماری قلبی-ریوی هستند ضعیف تر میباشد. در این دسته بیماران با فنوتیپ قلب چپ، درمان با ERA همراه با افزایش ریسک تجمع مایع میباشد. همچنین در بیماران با فنوتیپ کاردیوپولمونری، داروهای گشاد کننده پولمونر، ممکن است باعث کاهش اکسیژن محیطی گردد.

- در بیماران با مشکلات قلبی-ریوی شروع درمان تک دارویی به PDE5i یا یک ERA توصیه میگردد. ادامه درمان با توجه به بیمار تصمیم گرفته میشود.

### - نارسایی پیشرفته قلب راست:

#### -الف- مراقبت ها در ICU:

- ابتدا باید تمرکز بر درمان عامل ایجاد کننده مثل آنمی، عفونت، آریتمی و سایر علل باشد.

- ارزیابی بالانس مایعات اهمیت زیادی دارد و اغلب نیاز به ایجاد بالانس منفی برای کاهش پره لود بطن راست دارند. بیماران با کاهش CO ممکن است از درمانهای اینوتروپ مثل دوبوتامین، میلرینون سود ببرند. بیماران با افت فشار خون مقاوم ممکن است نیاز به نوراپینفرین یا وازوپرسین داشته باشند.

- در بیماران با نارسایی پیشرفته قلب راست باید حداقل امکان از انتوباسیون و استفاده از MV اجتناب گردد چون ممکن است باعث تشدید اختلال همودینامیک و مرگ گردد.

#### -تشخیص و درمان عوارض PA:

-الف- آریتمی: شایعترین موارد SVT، AF و فلوتر دهلیزی میباشد. در غیاب سایر شواهد PAH، آنتی کواگولاسیون در بیماران PAH و آریتمی دهلیزی باید مطابق توصیه ها برای سایر علل قلبی باشد. بیماران PAH حساس به استرس همودینامیک ثانویه به آریتمی دهلیزی بدلیل تکیکاردی و از دست دادن سینکرونی atrioventricular هستند. حفظ ریتم سینوسی بسیار اهمیت دارد.

- انجام ابلیشن با کاتتر روش ارجح میباشد ولی انجام آن در مقایسه به حفرات قلبی نرمال با چالش هایی همراه میباشد.

#### -ب- هموپتیزی:

-در موارد HPAH و PAH ثانویه به CHD شایعتر میباشد. اغلب منشا از شریانهای بزرگ برونکیال میباشد. برپا تشخیص نیاز به سی تی با کنتراست با فاز شریانی میباشد. حتی اگر منشا خونریزی را نتوان مشخص نمود، انجام آمبولیزاسیون شریانهای برونکیال بزرگ توصیه میگردد.

### ج- عوارض مکانیکی:

- معمولاً ثانویه به آنوریسم، پارگی یا دیسکسیون شریان پولمونر و فشار به ساختمانهای مجاور از قبیل شریان کرونر اصلی چپ، ورید پولمونر، برونشهای اصلی و عصب رکارت لارنژیال می باشد.

- در کان مشخص برای آنوریسم. دیسکسیون شریان پولمونر مشخصاً تعریف نشده است. پیوند ریه به صورت موردی در نظر گرفته میشود. برای بیماران با سندرم فشار بر شریان کرونر اصلی چپ، تعبیه استنت روش موثر و safe میباشد.

### ۲- فشار خون ریوی ثانویه به بیماری بافت همبند:

- فشار خون شریان ریوی عارضه شناخته شده در SSc، SLE، mixed CTD و به طور نادر در ماتومیوزیت و سندرم شوگرن میباشد. ارتباط با RA هنوز به درستی مشخص نشده است. در اسکروز سیستمیک به ویژه نوع محدود، از علل مهم PAH-CTD میباشد.

- از نظر اپیدمیولوژی اغلب زنان و میانگین سن تشخیص در سنین بالای ۵۰ سال میباشد. علایم شبه iPAH میباشد و در برخی بیماران که تصور میگردد مبتلا به IPAH میباشد به معاینه بالینی و بررسی آزمایشگاهی، تشخیص CTD مطرح میگردد.

- انجام سی تی ریه ها برای ارزیابی همراهی با ILD یا PCH/PVOD توصیه میگردد. کاهش ایزوله DLCO در PAH-CTD شایع میباشد.

- فقط در بیماران اسکرودرمی، توصیه به غربالگری سالانه در بیماران بدون علامت با اکوکاردیوگرافی میگردد و در سایر موارد CTD توصیه به غربالگری در غیاب علائم نمیکردد.

- درمان: درمان این بیماران مشابه درمان و طبق الگوریتم بیماران iPAH میباشد. درمان ایمونوساپرس در ترکیب با گلوکوکورتیکوئید و سیکلوفسفاماید ممکن است باعث بهبودی بالینی در بیماران با SLE یا mixed CTD همراه با PAH دزر حالیکه در بیماران PAH-SSc توصیه نمیکردد.

- درمان آنتی کواگولان VKAS فقط در بیماران با استعداد ترومبوفیلیک مانند سندرم آنتی فسفولیپید توصیه میگردد.

-بیماری های بافت همبند نباید به عنوان کمتر اندیکاسیون پیوند ریه در نظر گرفته شوند.

### ۳- فشار خون ریوی ثانویه به هیپرتانسیون پورت:

-این بیماری در ۲٪ تا ۶٪ بیماران با هیپرتانسیون پورت، با یا بدون بیماری کبدی دیده میشود.

-در موارد نادری با PoPH، شانت پورتوسیستمیک در غیاب پورتال هیپرتانسیون دارند.

#### - تشخیص:

-تشخیص PoPH براساس یک فشار خون ریوی pre-capillary در بیمار با هیپرتانسیون پورت یا یک شانت پورتوسیستمیک. اکوکاردیوگرافی اولین تست غیر تهاجمی غربالگری PH برای بیماران سیروزی کاندید پیوند کبد میباشد.

-با توجه به اینکه بیماران کبدی اغلب CO بالا دارند، TRV تمایل به overestimate در PAP در این بیماران دارد.

- لذا جهت تایید تشخیص و افتراق PAH با PVR بالا از PH طبقه بندی نشده با PVR نرمال توصیه میگردد.

#### -درمان:

-بیماران با فشار خون ریوی طبقه بندی نشده (  $mPAP > 20 \text{ mmhg}$ ، افزایش CO، و  $PVR \geq WU$  ) نیاز به درمان اختصاصی ندارند.

-درمان بیماران PoPH همانند سایر بیماران PAH میباشد و تمام درمانهای تایید شده قابل استفاده میباشد.

**نتیجه گیری:** بالا بودن فشار پولمونری در اکوکاردیوگرافی در بیماران با مشکلات کبدی لزوماً دلالت بر PoPH نمیشد و ممکن است ثانویه به مشکلات قلب چپ و یا بالا بودن CO و قبل از تصمیم به شروع درمانهای اختصاصی باید PAH در کاتتریسیم قلب راست اثبات گردد. (دکتر رشیدی)

#### -پیوند کبد:

-هیپرتانسیون پورتوپولمونری به خودی خود اندیکاسیون پیوند کبد نمیشد. به طور کلی قبل از پیوند هدف  $mPAP > 35$  mmhg و  $PVR > WU 5$  و یا  $mPAP \leq 35$  mmhg و  $PVR > WU 3$  در بیماران دریافت کننده درمانهای PAH میباشد.

- همچنین  $mPAP > 45 \text{ mmhg}$  کنترااندیکاسیون مطلق پیوند میباشد.

-بعد از پیوند کبد امکان قطع داروها قابل دسترس میباشد.

#### ۵- فشار خون ریوی همراه با بیماری های ریوی و یا هیپوکسمی: (گروه ۳)

-فشار خون ریوی در بیماران با آپنه خواب شایع نمیشد، مگر همراه بیماری همچون COPD، و یا هیپوونتیلاسیون روزانه باشد.

- ارتفاعات بالای ۲۵۰۰ متر فشار خون ریوی القا شده توسط هیپوکسمی بیش از ۵٪ جمعیت را متاثر مینماید.

-تغییر مهم در این قسمت مربوط به تعریف فشار خون ریوی شدید در بیماری های ریوی میباشد (دکتر رشیدی)

-براساس مطالعات جدید در گایدلاین اخیر از PVR برای افتراق فشار خون ریوی غیر شدید ( $PVR < 5WU$ ) از شدید ( $PVR > 5WU$ ) از PVR استفاده میگردد. نوع شدید در ۱-۵٪ بیماران COPD و کمتر از ۱۰٪ بیماران با ILD پیشرفته مشاهده میگردد.

-مورد قابل توجه که پیشرفت به فشار خون ریوی شدید مستقل از اسپرومتری میباشد اما همراه با هیپوکسمی،  $PaCO_2$  پایین و کاهش قابل توجه DLCO میباشد.

#### تشخیص:

اکوکاردیوگرافی بیشترین استفاده را برای بررسی PH در این بیماران دارد. اگر چه قابلیت اعتماد آن در بیماران با بیماری ریوی پیشرفته پایین میباشد. باعث overestimate شدن عدد PAP و تقسیم بندی اشتباه بیماران با PH میگردد.

-مطالعات اخیر نشان میدهد که داده های اکوکاردیوگرافی با یا بدون محاسبه TRV و استفاده از RV/LV ratio، RA area و اندکس LV eccentricity میتوندند موارد PH شدید را در این بیماران مشخص نماید.

-موارد کلیدی جهت ارزیابی PH در بیماران ریوی شامل: ۱-وجود و یا عدم وجود ریسک فاکتور برای PAH، CTEPH یا LHD ۲-نمای بالینی و سیر بیماری شامل: تشدید اخیر علایم در مقابل تشدید تدریجی در طی سالها ۳-وضعیت DLCO و گازهای خونی ۴-NT.proBNP و اکوکاردیوگرافی

-اندیکاسیون انجام RHC در بیماران ریوی شامل: بیماران کاندید پیوند ریه و یا جراحی Lung volume reduction

-شک به CTEPH و یا PAH.

-کاتتریسیم قلب راست در شرایطی که وضعیت بیمار از بالینی ثابت بوده و درمان بیماری زمینه ای به طور بهینه انجام شده است.

#### - درمان:

-اساس درمان در بیماران گروه ۳ تمرکز بر درمان بیماری زمینه ای، تجویز اکسیژن، NIV

-استفاده از داروهای اختصاصی مورد تایید در PAH ممکن است با نتایج متغیر و گاهی مضر بر روی همودینامیک، تبادل گاز، ظرفیت ورزش و outcome در این بیماران داشته باشد.

## ۱- فشار خون ریوی همراه با COPD یا آمفیزم:

-نتایج مطالعات استفاده از داروهای اختصاصی نتایج متناقضی داشته اند ، و به دلیل حجم نمونه پایین، مدت زمان کوتاه و مشخصات همودینامیک ناکافی، محدود بوده اند.

-در برخی مطالعات محدود بر روی ۲۸ بیمار COPD با فشار خون ریوی شدید براساس RHC در پیگیری ۱۶ هفته، استفاده از سیلدنافیل منجر به بهبودی PVR و کیفیت زندگی شده است.

اگر چه به طور کلی در غیاب مطالعات بزرگ، هنوز شواهد برای حمایت از استفاده از درمان دارویی اختصاصی برای بیماران COPD با PH ناکافی میباشد.

## ۲- فشار خون ریوی همراه با ILD:

-تعدادی مطالعات فاز ۲ و ۳ در مورد استفاده از ERAs ها و PDE5i در بیماران مبتلا به ILD نتایج منفی داشته است.

-در مورد دو داروی ambrisentan و riociguat، در بیماران ILD همراه با تشدید وضعیت بالینی و افزایش مورتالیته بوده است.

- مطالعه اخیر در مورد داروی استنشاقی treprostinil (فعلا در کشور موجود در دسترس نمیباشد) باعث بهبود در 6MWD و NT-proBNP شده است.

- به طور کلی در حال حاضر در بیماران ILD توصیه به استفاده روتین از داروهای اختصاصی نمیگردد.

## ۶- فشار خون ریوی ثانویه به ترومبوآمبولی مزمن : ( گروه ۴ )

-تمام بیمارانی که میتوان علایم آنها را به انسداد فیبروتیک شریان پولمونر ثانویه به حوادث بعد از ترومبوآمبولیک نسبت داد، به عنوان CTEPD (Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease) با یا بدون فشار خون ریوی نامیده میشوند و CTEPH اصطلاح ارجع برای بیماران با فشار خون ریوی میباشد.

-CTEPD به بیماران علامتداری اطلاق میگردد که ۳ ماه بعد از دریافت آنتو کواگولان، اختلال در اسکن پرفیوژن داشته همراه با علایم لخته فیبروتیک ارگانیزه شده در CTPA یا DSA، از قبیل تنگی شبه حلقه، webs/slits و یا انسداد کامل مزمن داشته باشند.

- در بیماران بدون PH، بروز تنگی نفس میتواند بدلیل فشار خون ریوی بدنبال فعالیت باشد که باعث افزایش ونتیلاسیون فضای مرده میگردد. (به این دسته بیماران قبلا CTED اطلاق میگردد).

- تشخیص:

- در زمینه آمبولی حاد، CTEPH در موارد زیر باید در نظر گرفته شود: ۱- اگر در تصاویر رادیوگرافیک جهت تشخیص آمبولی حاد، شواهدی به نفع CTEPH مشاهده گردد و یا SPAP در اکو بیش از ۶۰ mmhg تخمین زده شود. ۲- در صورت باقی ماندن تنگی نفس و محدودیت فعالیت بعد از وقوع آمبولی حاد (این زمان معمولاً به طور عمومی ۳ ماه در نظر گرفته میشود- دکتر رشیدی) ۳- در بیماران با ریسک فاکتور برای CTEPD (پیس میکر، کاتترهای مرکزی طولانی مدت، شانت های آتریو و نتریکولار، IBD، ترومبوسیتوپنی اولیه، P-vera، اسپلنکتومی، سندرم آنتی فسفولیپید، دریافت دوز بالای هورمون تیروئید و بدخیمی)

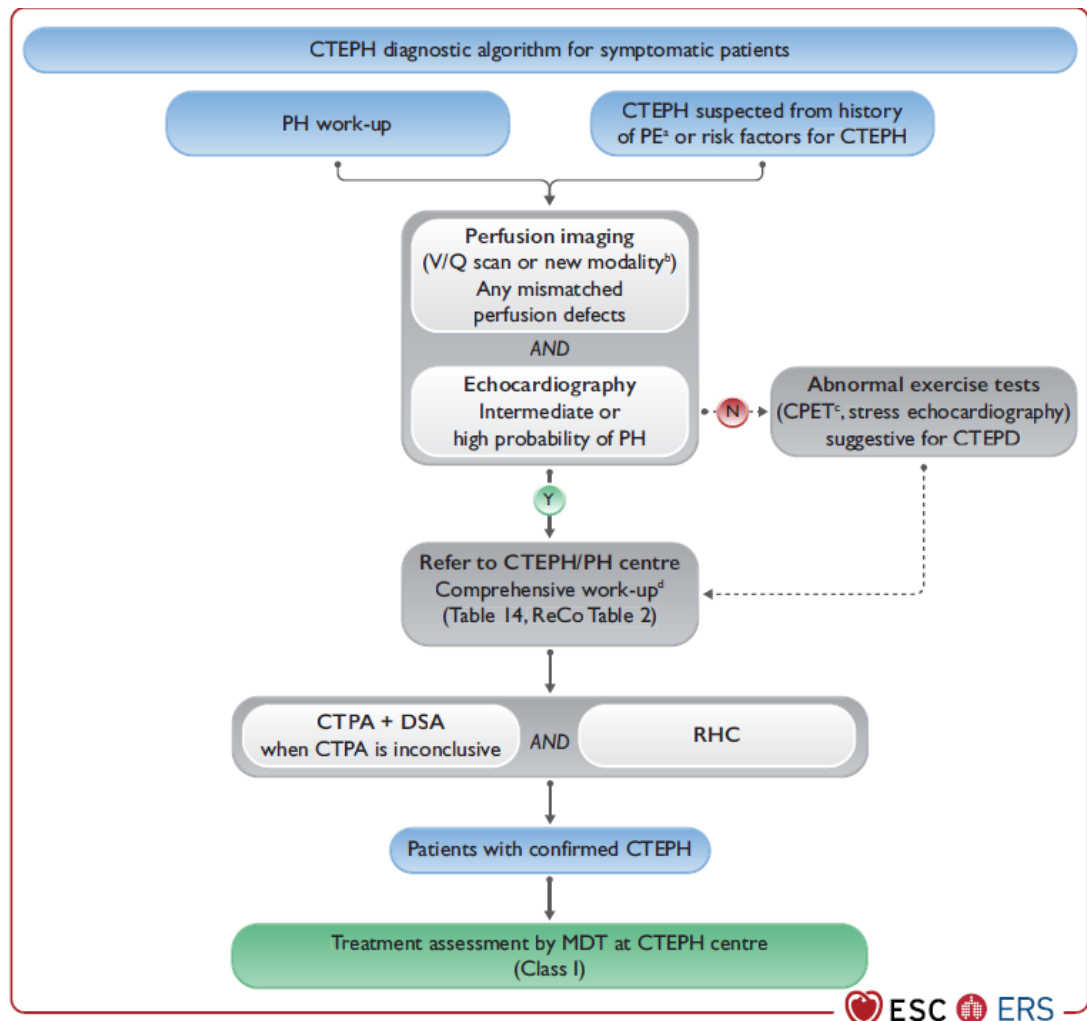
- مواردی که در لیست تشخیص افتراقی CTEPH ثانویه به انسداد شریان پولمونر قرار دارند شامل: سارکوم های PA، سایر تومورهای بدخیم (کارسینوم کلیه، رحم، ژرم سل ها)، arteritis بدون CTD، تنگی های اکتسابی و مادرزادی PA، آمبولی شدم پارازیت ها (کیست هیداتیک) و یا جسم خارجی.

- در این موارد همانند CTEPD در اسکن پرفیوژن ممکن است دفتنهای سگمنتال یک و یا دو طرفه مشاهده گردد. (دکتر رشیدی)

- جهت افتراق از سارکوم ها PET اسکن کمک کننده میباشد.

- کماکان اسکن پرفیوژن ریه ها به عنوان بهترین مودالیتیه برای رد CTEPD میباشد.

شکل ۴- الگوریتم تشخیصی و درمانی ترومبوزهای مزمن



-منفی بودن CTPA حتی در صورت کیفیت بالا رد کننده CTEPH نمیباشد. انجام آنژیوگرافی شریان ریوی برای تعیین پلان درمانی در مواردی که CTPA غیر قطعی باشد انجام میگردد.

- این نکته در نظر گرفته شود که انجام آنژیوگرافی شریان ریوی فقط در تعیین آناتومی عروق ساب سگمنتال قبل از جراحی کمک کننده میباشد و حساسیت آن در عروق پروگزیمال کمتر از CTPA میباشد و به طور روتین توصیه نمیکردد (دکتر رشیدی) - درمان:

-درمان این بیماری با توجه به سطح درگیری میتواند یکی از گزینه های اندارترکتومی پولمونر، آنژیوپلاستی و درمان دارویی باشد.

-درمان آنتی کواگولان دراز مدت توصیه می‌گردد. فعلا درمان توصیه شده VKAS ها میباشد. برخی مطالعات NOACS نشان دهنده ریسک بالاتر عود نسبت به VKAS ها بوده اند. در غیاب شواهد به نفع یا علیه استفاده طولانی از آنتی کواگولان ها در مورد بیماران CTEPH بدون PH، آنتی کواگولان طولانی بر حسب مورد تصمیم گرفته میشود.

- در بیماران CTEPD توصیه به غربالگری از نظر سندرم آنتی فسفولیپید میگردد.

#### -درمان جراحی:

درمان انتخابی برای بیماران لخته قابل دسترس میباشد. در ۲۵٪ بیماران فشار خون ریوی بعد از جراحی گزارش نیگردد ولی بعد از جراحی نتیجه دراز مدت بسیار خوب با سورویوال ۳ ساله ۹۰٪ میباشد. از طرفی دیگر بیماران با درگیری پروگزیمال که جراحی را رد میکنند، سورویوال ۵ ساله ۵۳٪ میباشد.

- بیماران انتخابی با CTEPD و بدون PH میتوانند به طور موفقیت آمیز با بهبود کلینیکی و همودینامیک تحت جراحی قرار گیرند.

#### - درمان دارویی:

- در موارد غیر قابل جراحی و همچنین باقی ماندن فشار ریوی بعد از جراحی، دو داروی riociguat و داروی زیر جلدی Treprostinil باعث بهبود 6MWD و کاهش PVR شده است. همچنین در مورد داروی macitentan، مطالعات فاز ۲ در بیماران غیر قابل جراحی نشان دهنده بهبود 6MWD و PVR بوده است.

-این نکته مهم باید در نظر گرفته شود که قبل از هر تصمیمی به درمان دارویی بیمار باید از نظر قابل جراحی بودن به طور کامل بررسی گردد و درمان دارویی فقط مختص بیماران با درگیری میکروواسکولار و غیر قابل جراحی میباشد (دکتر رشیدی).

#### -درمان Intervention:

-استفاده از آنژیوپلاستی شریان پولمونر در بیماران انتخابی غیر قابل جراحی (از نظر سطح دسترسی) و و یا موارد باقی مانده یا عود کننده PH بعد از جراحی اثبات شده است.

-عوارض بعد از این پروسیجر شامل آسیب عروقی بدلیل پرفوراسیون wire و همچنین هموپتیزی و هیپوکسمی میباشد.

## - درمانهای multimodal:

درمان دارویی در بیماران با PVR بالا قبل از جراحی شایع می باشد ولی در حال حاضر مورد بحث می باشد و باعث تاخیر در جراحی می باشد.

-بیماران علامتدار بعد از جراحی ممکن است PH مقاوم و یا عود PH داشته باشند که ممکن است از درمان دارویی و اینترونسیون سود ببرند.

- یک  $\text{mPAP} \geq 30 \text{ mmHg}$  بعد از جراحی همراه با شروع درمان دارویی بوده است.

## -پیگیری:

- علازم نتیجه جراحی با بالون، بیماران باید تحت ارزیابی تهاجمی با RHC ۳-۶ ماه بعد، برای بررسی احتمال در نظر گرفتن درمانهای دیگر، قرار گیرند.

-بعد از درمان موفقیت آمیز پیگیری سالانه با روشهای غیر تهاجمی شامل اکوکاردیوگرافی و ارزیابی تحمل ورزش برای بررسی احتمال عود PH شرح داده شده است.

## -۷- فشار خون ریوی با مکانیسم نامشخص و یا مکانیسم های متعدد: ( گروه ۵)

-این گروه شامل اختلالات هماتولوژیک، سیستمیک، متابولیک، CKD و فیروز مدیاستن می باشد ( جدول ۷)

## -الف- اختلالات هماتولوژیک:

-شیوع فشار خون ریوی اثبات شده با RHC ۱۰-۶٪ در بیماران با آنمی سیکل سل با شرایط ثابت بوده است. درمان آنمی در این بیماران یک قسمت کلیدی از روند درمان می باشد. داده کافی در مورد استفاده از داروهای اختصاصی در این بیماران وجود ندارد.

-در بیماران تالاسمی بتا، شیوع PH pre-capillary در ۲/۱٪ و در post.capillary ۰/۳٪ بوده است.

-در بیماران p.vera ریسک حوادث ترومبوآمبولیک و CTEPH و لخته در ورید هپاتیک و متعاقب آن سندرم بود-کیاری و POPH بعدب افزایش می یابد.

## ب-بیماری های سیستمیک:

-شیوع فشار خون ریوی گزارش شده در سارکوئیدوز ۶-۲۰٪ میباشد. علل مولتی فاکتور میباشد شامل درگیری فیبروتیک ریه ها، گرانولوم در شریان یا ورید پولمونر، فیبروز مدیاستن و یا فشار خارجی با لنف ندول، واسکولیت شریان ریوی و PoPH. فشار خون ریوی در بیماران سارکوئیدوز همراه با افزایش موربیلیتی و موربیدیته میباشد.

-کورتیکواستروئید و درمان ایمونوساپرسیو ممکن است باعث بهبود همودینامیک در برخی بیماران با بیماری گرانولوماتوز فعال گردد.

- در بیماران هیستوسیتوز، در مطالعه کوچک بر روی ۲۹ بیمار با PH، داروهای اختصاصی باعث بهبود همودینامیک بدون تاثیر منفی بر سطح اکسیژن گردید.

## ج-نارسایی مزمن کلیه ها:

-بررسی اخیر با RHC نشان داده که فشار خون ریوی غالب، combine post and pre capillary میباشد. فشار خون ریوی post-capillary در ۶۵٪ بیماران تحت دیالیز و ۷۱٪ بیماران که تحت دیالیز نمی باشند گزارش شده است.

## ج-فیبروز مدیاستن:

-ثانویه به فشار خارجی به شریان و ورید میتواند باعث فشار خون ریوی pre یا post-capillart گردد. درمان باید متمرکز بر علت زمینه ای باشد. بهبود کلینیکی در استفاده از داروهای اختصاصی PAH توضیح داده نشده است.

- به طور کلی در گروه ۵ در غیاب مطالعات RCT برای استفاده از داروهای اختصاصی PAH، درمان بیماری زمینه ای باید مد نظر قرار گیرد.

-نکته مهم این میباشد که همانطور که اشاره گردی تعدادی از این بیماران ممکن است درگیری جزء وریدی داشته باشند و استفاده از داروهای PAH باعث بدتر شدن وضعیت بیمار گردد.

با سپاس و آرزوی موفقیت - دکتر فرید رشیدی

