

بررسی روند درمان در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی (IPAH) بر سطح سرمی NT-ProBNP در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری در سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۹۲

دکتر بابک شریف‌کاشانی^۱، دکتر مجید ملک محمد^{۲*}، فاطمه منجدبی^۳، دکتر کتابون خسروی^۴

۱. مرکز تحقیقات پیشگیری و کنترل دخانیات، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های نای، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. دانشجوی دکتری (PhD)، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. متخصص داخلی، بیمارستان بناب، آذربایجان شرقی، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سطح پپتید ناتریورتیک مغزی (NT-ProBNP) در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی، متناسب با میزان کاهش عملکرد بطن راست، افزایش می‌یابد. این مطالعه، با هدف بررسی تعیین روند درمان در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی (IPAH) بر سطح سرمی NT-ProBNP انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع پیگیری طولی روندی، در فاصله‌ی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۹۲ روی ۲۰ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی که به مدت ۱۲ هفته تحت درمان با داروی ایلوپروست (Iloprost) به صورت وریدی قرار داشتند، انجام شد. در زمان شروع، حین و پس از اتمام دوره‌ی درمان، کلاس عملکردی، تست پیاده‌روی ۶ دقیقه، فشار شریان ریوی، فشار بطن راست و سطح سرمی NT-ProBNP اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد درمان با ایلوپروست وریدی به همراه درمان‌های رایج در این بیماران، باعث کاهش کلاس عملکردی، فشار شریان ریوی، فشار بطن راست و سطح NT-ProBNP و همچنین، افزایش مسافت پیموده شده در تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای، می‌شود. سطح سرمی NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه، در ۷۵٪ بیماران به صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرد ($P=0/009$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد درمان با ایلوپروست وریدی، یک درمان مؤثر برای بیماران مبتلا به IPAH باشد و سطح سرمی NT-ProBNP به نسبت افزایش کلاس عملکردی، افزایش تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای، کاهش فشار شریان ریوی و فشار بطن راست، کاهش می‌یابد. بنابراین استفاده از NT-ProBNP به عنوان شاخصی برای پیگیری وضعیت بیماران و نیز موفقیت درمان در کنار اکوکاردیوگرافی و تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای، توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: هیپرتانسیون شریان ریوی، ظرفیت عملکردی، سطح NT-Pro BNP

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Sharif-Kashani B, Malek Mohammad M, Monjazebi F, Khosravi K. Effect of therapy in patients with idiopathic pulmonary artery hypertension on NT-Pro BNP level: A longitudinal study. *Pejouhandeh* 2015;19(6):335-340.

مقدمه

هایپرتانسیون شریان ریوی یا PAH (Pulmonary artery)

(hypertension)، به افزایش فشار متوسط شریان ریوی بیشتر

یا مساوی ۲۵ میلی‌متر جیوه در حالت استراحت و یا بالاتر از

۳۰ میلی‌متر جیوه در حالت فعالیت، بر اساس یافته‌های

کاتتریزاسیون قلب راست گفته می‌شود. این معیار، مهم‌ترین

شاخص تشخیصی در این بیماران است (۲،۱).

هایپرتانسیون ایدیوپاتیک یا اولیه‌ی شریان ریوی یا IPAH (Idiopathic

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مجید ملک محمد؛ تهران، خیابان شهید

باهنر، دارآباد، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، مرکز تحقیقات بیماری‌های نای؛

کدپستی: ۱۹۵۵۸-۴۱۴۵۲؛ تلفن: ۲۷۱۲۲۴۹۹ (۰۲۱)؛ نمابر: ۲۶۱۰۶۰۳ (۰۲۱)؛

پست الکترونیک: mmalekmohammad@yahoo.com

اطلاعاتی است که تست‌های مربوط به ارزیابی پیامد درمان، در اختیار آنها قرار می‌دهند، لذا یافتن یک تست با ارزش تشخیصی، صحت و حساسیت بالا، ارزان قیمت و در دسترس، برای بررسی این بیماران، بسیار ارزشمند می‌باشد. از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای در مورد اندازه‌گیری NT-ProBNP جهت پیگیری وضعیت بیماران و ارزیابی پیامد درمان با ایلوپروست و ریدی انجام نشده است، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین روند درمان در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی بر سطح سرمی NT-ProBNP انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، از نوع پیگیری طولی روندی، در فاصله‌ی سال‌های ۱۳۹۲-۱۳۹۰ انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه پرفشاری شریان ریه، واقع در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری بود. با توجه به اینکه بیماران نیازمند به درمان با ایلوپروست و ریدی، در بازه‌ی زمانی انجام مطالعه، ۲۰ بیمار بود، بنابراین روش نمونه‌گیری در این مطالعه، به صورت سرشماری بود. معیار ورود به این مطالعه، تشخیص قطعی بیماری IPAH بر اساس کاتتریزاسیون بطن راست و نظر متخصصین قلب و ریه در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری و نیاز به دریافت داروی ایلوپروست و ریدی و داشتن تمایل برای شرکت در پژوهش بود. ابزار جمع‌آوری اطلاعات، یک پرسشنامه‌ی محقق- ساخته بود. این پرسشنامه، متشکل از بخش‌های مختلف شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، قد و وزن بیمار، مدت ابتلا به بیماری)، ظرفیت عملکردی بیمار بر اساس کلاس عملکردی WHO، یافته‌های تست پیاپی ۶ دقیقه در ابتدا و انتهای مطالعه (مسافت پیموده شده و میزان افت $O_2\text{sat}$)، یافته‌های اکوکاردیوگرافی (فشار شریان ریوی و فشار بطن راست)، پارامترهای همودینامیک کاتتریزاسیون بطن راست (فشار شریان ریوی، فشار دهلیز راست)، میزان NT-ProBNP در ابتدای مطالعه، کلاس عملکردی WHO، یافته‌های اکوکاردیوگرافی (فشار شریان ریوی و فشار بطن راست) و میزان NT-ProBNP در شروع درمان و ماه‌های اول، دوم و سوم مطالعه بود. قسمت مربوط به اطلاعات دموگرافیک، با انجام مصاحبه و قسمت‌های مربوط به تست‌های کلینیکی و پاراکلینیکی، توسط محقق و با نظر متخصصین قلب و ریه‌ی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، تکمیل شد. روایی و پایایی این تست‌های کلینیکی و پاراکلینیکی، در مطالعات متعددی سنجیده شده و تست پیاپی ۶ دقیقه‌ای به عنوان استاندارد

pulmonary artery hypertension)، یک اختلال نادر با علت ناشناخته است که در آن انسداد شریان‌های کوچک ریوی باعث افزایش فشار شریان ریوی و به طور ثانویه، نارسایی بطن راست می‌گردد (۳). این بیماری، نادر بوده و پیش‌آگهی خوبی ندارد. مطالعات نشان داده‌اند که متوسط طول عمر بیماران مبتلا به IPAH پس از تشخیص، ۲/۸ سال می‌باشد (۵،۴). شیوع PAH در آمریکا، ۲ در یک میلیون نفر و نسبت ابتلا به بیماری در زنان به مردان، ۱/۷ به ۱ می‌باشد (۶). در اروپا، شیوع این بیماری ۱۵ تا ۵۰ نفر در هر یک میلیون نفر است (۱). بر این اساس، می‌توان تخمین زد در جمعیت ۷۷ میلیونی ایران، هر سال حدود ۱۵۰ نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند و با توجه به طول عمر ۲-۱ ساله‌ی بیماران (بدون درمان)، در حدود ۴۰۰ تا ۴۵۰ بیمار در ایران، به پرفشاری اولیه‌ی ریه، مبتلا می‌باشند. آمار بیماران ثبت شده در مراکز اصلی با احتساب عوامل جنبی، به این عدد نزدیک است.

شایع‌ترین شکایت در بین بیماران مبتلا به PAH، تنگی نفس حین فعالیت است. سایر علائم شامل خستگی، فقدان انرژی، درد قفسه سینه، سنکوپ، تپش قلب و ادم اندام‌های تحتانی هستند که همگی غیر اختصاصی بوده و تشخیص را با مشکل مواجه می‌کنند (۷). اخیراً جهت پیگیری و بررسی شدت بیماری و پیامد درمان در این بیماران، بررسی پپتیدهای ناتریوریتیک (natriuretic peptides)، مورد توجه قرار گرفته است (۹،۸). Pro-BNP، یک پرو-هورمون است که به‌وسیله‌ی سلول‌های بطنی تولید شده و به دو قسمت N-terminal غیر فعال به نام NT-ProBNP و قسمت فعال BNP شکسته می‌شود و در نهایت هر دوی این مواد توسط کاردیومیوسیت‌ها به داخل خون ترشح می‌شوند (۱۰). مطالعات نشان می‌دهند در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون ریوی، سطح NT-ProBNP با وضعیت عملکردی (۱۱) و همودینامیک بیماران (۱۲) مرتبط بوده و می‌تواند به عنوان یک شاخص پیشگویی‌کننده‌ی میزان بقای بیماران، مد نظر قرار گیرد (۱۳،۱۴).

نتایج تحقیقاتی که به همین منظور انجام شده نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون ریوی، سطح پپتید ناتریوریتیک مغزی (BNP) همبستگی معکوس و بالایی با میزان اختلال بطن راست دارد. همچنین، سطح پلاسمایی پایه‌ی BNP، یک عامل پیشگویی‌کننده‌ی مرگ و میر در این بیماران است. نتایج این مطالعات همچنین نشان می‌دهد بیماران با $BNP \geq 150 \text{ pg/ml}$ ، میزان بقای پایین‌تری دارند (۱۴). از آنجا که تصمیم‌های درمانی متخصصین، منوط به

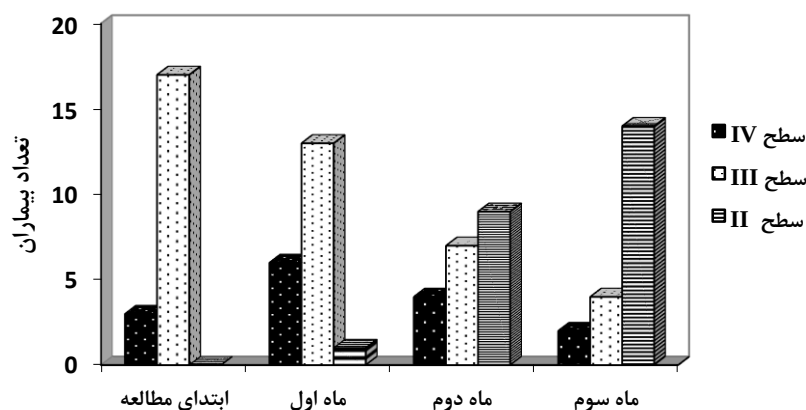
اندازه‌گیری شد. همچنین، اکوکاردیوگرافی انجام گرفت و ظرفیت عملکردی بیماران بر اساس کلاس عملکردی WHO، بررسی شد. در انتهای دوره‌ی درمان نیز تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای برای بیماران انجام شد.

داده‌ها با کمک نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۳) و با کمک آزمون‌های آماری Repeated measure ANOVA و Friedman و ضریب همبستگی پیرسون آنالیز شد.

یافته‌ها

یافته‌ها نشان داد تمام واحدهای تحت مطالعه، زن و در سنین 34 ± 14 سال بودند. قد بیماران 160 ± 5 سانتی‌متر، وزن بیماران 61 ± 14 کیلوگرم و طول مدت بیماری 3 ± 1 سال بود. بر طبق نتایج کاتتریزاسیون قلبی، فشار شریان ریوی قبل از شروع درمان در این بیماران، 85 ± 20 میلی‌متر جیوه و فشار دهلیز راست 14 ± 3 میلی‌متر جیوه بود. قبل از شروع درمان وریدی ایلوپروست، ۷۵٪ بیماران بر اساس طبقه‌بندی کلاس عملکردی WHO، در کلاس III و ۲۵٪ آنها در کلاس IV قرار داشتند. اما پس از درمان وریدی با ایلوپروست، ۲۰٪ بیماران در کلاس III و تنها ۱۰٪ آنها در کلاس IV قرار گرفتند. تغییرات کلاس عملکردی بیماران نسبت به ابتدای مطالعه، در نمودار ۱ نشان داده شده است. آزمون آماری فریدمن نشان داد، کلاس عملکردی بیماران نسبت به ابتدای درمان، به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است ($P < 0.001$).

طلایی در ارزیابی بیماران مبتلا به IPAH شناخته شده است (۱۷-۱۵). این تست‌ها، به عنوان روش‌هایی جهت ارزیابی روند درمان، در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری برای بیماران مبتلا به IPAH، به طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند. بعد از توضیح عنوان و اهداف پژوهش، رضایت‌نامه‌ی کتبی مبنی بر شرکت در پژوهش از بیماران اخذ و به ایشان توضیح داده شد که هر زمان که تمایل داشته باشند، می‌توانند از مطالعه خارج شده و عدم همکاری آنها با پزشک معالج و بیمارستان، درمان آنها را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. همچنین، اطمینان کامل به بیماران داده شد که تمامی اطلاعات مربوط به بیمار، به صورت محرمانه نگهداری خواهد شد. هر بیماری که به درمانگاه پرفشاری شریان ریه در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری مراجعه می‌نمود، طبق روال معاینه شده و تحت درمان قرار می‌گرفت. قبل از شروع درمان، پرسشنامه‌ی پژوهش، برای هر بیماری که با توجه به شرایط و وخامت بیماری، نیاز به دریافت ایلوپروست وریدی داشت و رضایت خود را در خصوص همکاری با این مطالعه به صورت کتبی اعلام می‌نمود، تکمیل می‌شد. سپس بیماران تحت درمان با ایلوپروست وریدی طبق پروتوکل تأیید شده (۲-۱ میکروگرم در ساعت تا ۵۰ میکروگرم هر ۴ هفته)، به مدت ۱۲ هفته قرار می‌گرفتند. سایر درمان‌های دریافتی در این بیماران شامل دو داروی Sildenafil (روزانه ۵۰ میلی‌گرم) و Bosentan (روزانه ۱۲۵ میلی‌گرم) بود که در طول زمان مطالعه، ادامه داشت. در طول دوره‌ی درمان به صورت ماهانه، سطح سرمی NT-ProBNP



نمودار ۱. تغییرات کلاس عملکردی WHO بیماران به دنبال درمان.

شریان ریوی و فشار بطن راست بیماران در اکوکاردیوگرافی، به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است. نتایج همچنین نشان داد بیشترین مسافت پیموده شده در تست پیاده‌روی

جدول شماره ۱، تغییرات فشار شریان ریوی و فشار بطن راست بیماران را در اکوکاردیوگرافی نشان می‌دهد. آنالیز آزمون Repeated measure ANOVA نشان داد که فشار

می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تغییری در میزان کاهش اشباع اکسیژن در حین انجام تست مشاهده نمی‌شود، اما مسافت پیموده شده در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه، به میزان معنی‌داری افزایش یافته است.

۶ دقیقه‌ای، ۵۳۸ متر و کمترین آن، ۶۰ متر بوده است. جدول ۲، میانگین و انحراف معیار مسافت پیموده شده در تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای و میزان کاهش اشباع اکسیژن در حین انجام تست را در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه، نشان

جدول ۱. تغییرات فشار شریان ریوی و فشار بطن راست.

زمان متغییر	ابتدای مطالعه		ماه اول		ماه دوم		ماه سوم		نتیجه آزمون آماری *
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
فشار شریان ریوی در آکو	۹۱	۲۵	۹۰	۲۲	۸۵	۲۱	۸۱	۲۲	$P < 0.001$
فشار بطن راست در آکو	۸۸	۲۶	۸۸	۲۰	۸۴	۲۰	۸۰	۲۲	$P = 0.050$

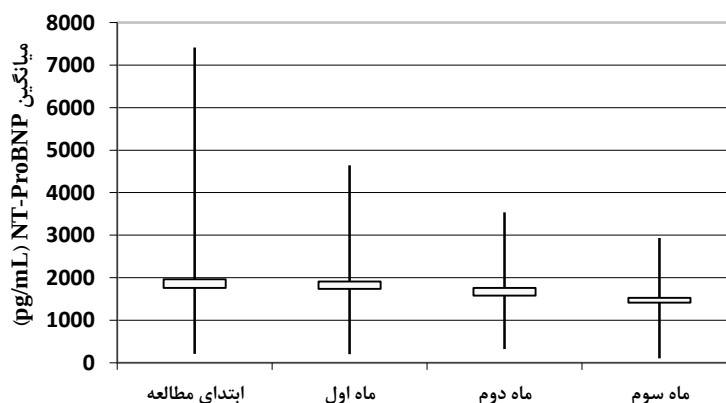
Repeated measure ANOVA *

جدول ۲. مقایسه نتایج تست پیاده‌روی ۶ دقیقه در ابتدا و انتهای مطالعه.

متغییر	زمان	
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
مسافت پیموده شده (متر)	287 ± 135	351 ± 114
میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست (درصد)	7 ± 8	6 ± 4

نمودار شماره ۲، تغییرات NT-ProBNP را در طول مطالعه نشان می‌دهد. آنالیز Repeated measure ANOVA نشان داد که NT-ProBNP در بیماران، به میزان معنی‌داری کاهش پیدا کرده است ($P = 0.009$).

بیشترین میزان سطح NT-ProBNP در ابتدای مطالعه 7413 pg/ml و کمترین آن 208 pg/ml با میانگین و انحراف معیار $1960 \pm 1964 \text{ pg/ml}$ بود. در انتهای مطالعه در ۵ بیمار (۲۵٪)، سطح NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه افزایش یافته بود و در ۱۵ بیمار (۷۵٪)، کاهش یافته بود.



نمودار ۲. تغییرات میانگین NT-ProBNP به دنبال درمان.

اکسیژن آلوئولی-شریانی، تهویه‌ی فضای مرده‌ی عملکردی در حین فعالیت و میانگین فشار شریان ریوی مرتبط است (۱۸). علاوه بر این نشان داده شده است که NT-ProBNP می‌تواند در پیشگویی میزان بقای این بیماران، دارای نقش باشد (۱۹) به‌نحوی که بیماران دارای سطح بیش از 1400 pg/ml ، در معرض عوارض کشنده‌ی بیماری قرار دارند (۲۰). از این‌رو،

بحث

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 و با نتایج مربوط به تست پیاده‌روی، میزان برداشت اکسیژن، اختلاف

سطح NT-ProBNP به طور واضحی با اختلال عملکردی در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی مرتبط بوده و به عنوان بخشی از سیستم فیزیولوژیک در بیمارانی است که به سمت نارسایی قلبی پیشرفت می‌کنند (۹،۸).

به طور معمول، کاتتریزاسیون قلب راست و تست‌های ورزشی برای ارزیابی سیر بیماری در مبتلایان به هیپرتانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی، به کار می‌رود. با این وجود، مطالعات نشان داده‌اند که سطح BNP در این بیماران به طور مثبت با مقاومت عروق ریوی و به طور منفی با نتایج تست پیاده‌روی مرتبط می‌باشد، اما رابطه‌ای بین سطح BNP و PAP و برون‌ده قلبی یافت نشده است (۲۱). همچنین، در یک مطالعه‌ی دیگر، به منظور تعیین پروگنوز بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی، مشخص گردید که اندازه‌گیری سریال NT-ProBNP در مقایسه با یک بار اندازه‌گیری آن در زمان تشخیص، امکان بهتری را برای افتراق بین بیمارانی که زنده مانده‌اند در مقابل بیمارانی که فوت کرده‌اند، فراهم می‌آورد. در واقع، کاهش NT-ProBNP به میزان بیش از ۱۵٪ در سال، با میزان بقا مرتبط بوده است (۲۲). علاوه بر این، در یک مطالعه در کودکان مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی، بررسی‌های مکرر سطح BNP نشان داد که بین داده‌های همودینامیک و اکوکاردیوگرافیک معمول و BNP، رابطه‌ی قوی وجود نداشت، اما تغییر در BNP در طول زمان، به طور معنی‌داری با تغییر در پارامترهای همودینامیک و اکوکاردیوگرافیک مرتبط بوده است. در مطالعه‌ی Caravita و همکاران نیز که روی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی در اثر بیماری بافت همبند انجام شد، همبستگی مستقیم معنی‌داری بین فشار شریان ریوی و NT-ProBNP و همبستگی معنی‌دار معکوسی بین NT-ProBNP و فشار شریان ریوی با مسافت پیموده شده در تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای، گزارش شده است (۲۳). با این وجود، اگرچه نتایج مطالعه‌ی حاضر حاکی از آن بود که درمان با ایلوپروست وریدی باعث کاهش کلاس عملکردی، فشار شریان ریوی، فشار بطن راست و سطح NT-ProBNP و همچنین، افزایش

مسافت پیموده شده در تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای می‌شود، اما تنها در سه چهارم بیماران، سطح NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه، کاهش یافته بود. باید توجه داشت که حجم کم نمونه در این مطالعه و نیز مدت کم پیگیری، ممکن است زمان لازم را برای کاهش معنی‌داری NT-ProBNP در مطالعه، فراهم نکرده باشد. از این‌رو ممکن است انجام مطالعات دیگر با حجم نمونه‌ی بیشتر و نیز مدت زمان طولانی‌تر، نتیجه‌ی متفاوتی نشان دهد.

درمان با ایلوپروست وریدی در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی، باعث کاهش کلاس عملکردی، فشار شریان ریوی، فشار بطن راست و سطح NT-ProBNP و افزایش مسافت پیموده شده در تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای گردید. اگرچه در سه چهارم بیماران، سطح NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه، کاهش یافته بود، اما همبستگی کمی با کاهش در کلاس عملکردی بیماران، فشار شریان ریوی و فشار بطن راست در اکوکاردیوگرافی و نیز افزایش در مسافت پیموده شده در تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای داشت. از این‌رو، توصیه می‌شود برای ارزیابی وضعیت بیماران و موفقیت درمان در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی، بهتر است از اندازه‌گیری سطح NT-ProBNP در کنار اکوکاردیوگرافی و تست پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای استفاده شود. با این وجود، مطالعات دیگری با حجم نمونه‌ی بیشتر و مدت طولانی‌تر درمان و پیگیری بیماران، توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی مصوب مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری در سال ۱۳۹۱ می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی بیمارستان و همکاران این بیمارستان در بخش مراقبت‌های ویژه که تسهیلات انجام آن را فراهم نمودند و همچنین تمامی بیماران و خانواده‌های آنان که حاضر به همکاری شدند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493-537.
2. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, *et al.* Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; 37(10): 741-5.

3. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-36.
4. Galie N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12s1): S1-S1.
5. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12s1): S5-S12.
6. Abela GS. Peripheral vascular disease: Basic diagnostic and therapeutic approaches. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
7. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, *et al.* Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1s1): S78-S84.
8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3): 161-7.
9. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135(5): 914-23.
10. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126(4): 1330-6.
11. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, *et al.* Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 764-70.
12. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MBP, *et al.* N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(3): 509-13.
13. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 202-8.
14. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102(8): 865-70.
15. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, *et al.* End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: Clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12s1): S48-S55.
16. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, *et al.* Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29(1): 185-209.
17. American Thoracic Society. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2): 211.
18. Schwaiblmair M, Reichenspurner H, Muller C, Briegel J, Furst H, Groh J, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing before and after lung and heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4): 1277-83.
19. Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2007; 101(1): 69-75.
20. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szweczyk G, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5): 1313-21.
21. Greig D, Castro P, Ferrada M, Lim J, López C, Braun S, *et al.* Brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Rev Med Chil* 2006; 134(3): 299-304.
22. Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, Tiede H, Felix J, Eilers P, *et al.* Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 108(11): 1645-50.
23. Caravita S, Wu SC, Secchi MB, Dadone V, Bencini C, Pierini S. Long-term effects of intermittent iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *Eur J Intern Med* 2011; 22(5): 518-21.