

## مقدمه

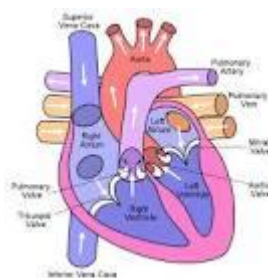
### سیستم گردش خون در انسان:

به طور کلی سیستم گردش خون شامل سه نوع رگ می باشد: ۱- سرخرگ ۲- سیاهرگ ۳- مویرگ

سرخرگ یا Artery به عروقی گفته می شود که خون را از قلب به سایر نقاط بدن می رساند پس غالباً این عروق حاوی خون با اکسیژن زیاد یا به اصطلاح خون تمیز می باشند.

سیاهرگ یا Vein به عروقی گفته می شود که غالباً خون کم اکسیژن را از بافت ها و اندام ها به قلب باز می گرداند.

قلب انسان از جنس ماهیچه می باشد که توسط یک دیواره عضلانی به دو قسمت تقسیم شده است (سمت چپ و راست) و هر سمت قلب شامل دو حفره می باشد که همانطور که در شکل مشاهده می شود به حفره های بالایی دهلیز و به حفره های پایینی بطن می گویند که دهلیز و بطن توسط دریچه از هم جدا می شوند.



خون توسط دو سیاهرگ زبرین و زیرین از اندام های بدن جمع آوری شده و وارد دهلیز راست می شود این خون حاوی مقدار کمی اکسیژن ( $O_2$ ) و مقدار زیادی دی اکسید کربن ( $CO_2$ ) می باشد که به اصطلاح باید تصفیه شود این فرآیند در ریه انجام می شود. خون از دهلیز راست وارد بطن راست شده و از آنجا توسط ۲ سرخرگ ریوی به ریه ها برده شده و در آنجا تصفیه می شود یعنی  $CO_2$  خارج و  $O_2$  وارد خون می شود سپس خون تمیز توسط دو سیاهرگ ریوی به دهلیز چپ و از آنجا وارد بطن چپ می شود. خون تصفیه شده از بطن چپ توسط شریان بزرگ بدن (آئورت) به تمام قسمت های بدن پمپاژ می شود.

### انواع بیماری فشار خون بالای ریوی (PH):

فشار خون بالای ریوی یا Pulmonary Hypertension یک واژه عمومی جهت توصیف یک بیماری ریوی می باشد اما لازم به ذکر است که این نارسایی می تواند در سیاهرگ یا سرخرگ ریوی رخ دهد و انواع مختلفی را شامل می شود. سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای نخستین بار در سال ۱۹۹۷ میلادی این بیماری را به دو گروه اولیه یا primary و ثانویه یا secondary تقسیم نمود اما با گذشت زمان و تکمیل اطلاعات و شناخت عوامل دخیل در ایجاد این بیماری، تقسیم بندی WHO تغییر نموده است و از سال ۲۰۰۰ میلادی طبقه بندی زیر از طرف این سازمان جهت بیماری Pulmonary Hypertension ارائه گردید؛ بر اساس این طبقه بندی این بیماری به ۵ گروه تقسیم می شود:

۱- زمانی که عروق ریوی درگیر، شریان ریوی باشد این بیماری را Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) می نامند که به شرح زیر خود به ۵ دسته تقسیم می شود:

۱-۱ Idiopathic یا ناشناخته که یک بیماری مزمن و خطرناک می باشد که عمدتاً درمان ندارد و تنها راه نجات بیماران استفاده از درمان هایی است که موجب بهبود یافتن کیفیت زندگی این بیماران می شود که به آن Primary PAH یا فشار خون بالای شریان ریوی اولیه نیز می گویند.

۱-۲ Familial یا ژنتیکی که البته به شکل نادر اتفاق می افتد و تنها تعداد بسیار کمی از افرادی که ژن این بیماری را دارند به این بیماری مبتلا می گردند.

۱-۳ PAH ای که در اثر یک ماده سمی یا دارو ایجاد می شود. برخی از موادی که ممکن است در برخی افراد منجر به این بیماری گردند عبارتند از کوکائین، الکل و آمفتامین.

۱-۴ ایجاد PAH در اثر یک مشکل یا بیماری زمینه ای مانند:

-مشکلات و بیماری بافت همبندی

-ویروس HIV یا بیماری ایدز

-فشار خون بالای عروق پورتال

-مشکلات قلبی مادرزادی

۱-۵- فشار خون بالای شریان ریوی باقی مانده از دوران نوزادی

۲- گروه دوم بیماری PH بر اساس طبقه بندی WHO شامل فشار خون بالای ریوی ناشی از مشکلات سمت چپ قلب مانند نواقص زیر می باشد:

-مشکلات سیستولیک

-مشکلات دیاستولیک

-بیماری Vulvular

۳- گروه سوم PH ناشی از مشکلات، نواقص و بیماری های ریوی می باشد.

۴- گروه بعدی با شیوع و شدت نسبتاً زیاد Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension یا CTEPH می باشد.

۵- گروه آخر PH با مکانیسم چند فاکتوری مثلاً مشکلات تیروئید، نارسایی مزمن کلیوی، تومورهای انسدادی و غیره می باشد.

\*گروه هدف داروی تولیدی شرکت اسوه در واقع بیماران گروه ۱ یا مبتلاء به PAH می باشند.

### بیماری PAH (Pulmonary Arterial Hypertension):

فشار خون بالای شریان ریوی به عنوان یک بیماری چند فاکتوری و پیچیده شناخته شده است که مسیرهای بیوشیمیایی متعدد و انواع سلول های مختلف در آن درگیرند. عوامل مختلفی از جمله بیماری های بافت همبند، بیماری مادرزادی قلبی، ایدز، گلبول های قرمز داسی شکل و .. در ایجاد این بیماری دخیلند.

عوامل ایجاد این بیماری هر چه باشد این بیماری در اثر انقباض و تنگ شدن عروق منتهی به ریه ایجاد می شود. تنگ شدن عروق ریه باعث می گردد که قلب در پمپاژ خون به درون عروق ریوی دچار مشکل شود همان طور که عبور دادن آب از یک مجرای تنگ دشوارتر است. با گذشت زمان دیواره عروق درگیر سخت تر و ضخیم تر می گردد که به این پدیده فیبروزیس می گویند. این فرآیند در دیواره شریان ریوی باعث افزایش فشار خون در این عروق می گردد به علاوه افزایش کار قلب جهت پمپاژ خون به درون عروق باریک باعث Hypertrophy یا بزرگ شدن بطن راست قلب شده که این امر قلب را در پمپاژ خون به درون عروق ریه ضعیف تر می نماید که در نهایت این فرآیند منجر به نارسایی قسمت راست قلب می شود. در پی کاهش

خونرسانی به ریه ها، سمت چپ قلب نیز خون کمتری دریافت می کند و خون دریافتی نیز ممکن است حاوی مقدار کمتری اکسیژن باشد و این امر نیز باعث شده که سمت چپ قلب در جهت پمپاژ و رساندن اکسیژن به نواحی دیگر بدن به ویژه در هنگام انجام فعالیت بدنی دچار مشکل بیشتری شود.

هنوز شواهد کامل و مشخصی از روند ایجاد این بیماری در دست نمی باشد اما به نظر می رسد که ۳ فاکتور مهم باعث افزایش مقاومت عروق شریان ریوی و ایجاد این بیماری می شوند که این ۳ فاکتور عبارتند از:

۱- انقباض عروق ریوی ۲- تغییر دیواره عروق و ۳- ایجاد ترومبوز یا لخته در این عروق

\*اندوتلیوم لایه سلولی می باشد که دیواره داخلی عروق را پوشانده و در واقع خون را از دیواره رگ جدا می نماید. این سلول ها پروتئینی به نام اندوتلین تولید می کنند، اگر اندوتلین بر روی رسپتور خود که در دیواره عروق قرار دارد متصل شود باعث انقباض عضلات عروق و در نتیجه تنگی عروق می شود.

مولکول های زیادی در روند ایجاد این بیماری دخیلند و پیشرفت ما در شناخت پاتوژنز این بیماری نشان داده است که اختلال در اندوتلیال عروق مهمترین نقش را ایفا می کند. اندوتلین-۱ یک ماده منقبض کننده و پروستاگلندین و نیتریک اکساید دو مولکول منبسط و گشاد کننده عروق می باشند. اگر به هر دلیلی تعادل این مولکول ها به هم خورده و تولید اندوتلین در عروقی زیاد شود این عروق تنگ و منقبض شده و فشار خون در آن عروق بالا می رود؛ حال اگر این اتفاق و انقباض در شریان ریوی انجام گیرد به نحوی که فشار خون در این عروق در حالت استراحت به  $25 \text{ mmHg}$  و در حالت فعالیت به  $30 \text{ mmHg}$  برسد می گویند فرد مبتلا به فشار خون بالای شریان ریوی یا PAH می باشد لازم به ذکر است که فشار خون شریان ریوی در یک فرد نرمال و سالم  $8-20 \text{ mmHg}$  در حالت استراحت می باشد.

### علائم بیماری PAH:

از آنجایی که علائم این بیماری به تدریج بروز می کند بیماران معمولاً در مراحل پیشرفت بیماری به پزشک مراجعه می نمایند. این علائم می تواند شامل خستگی، تنگی نفس، سنکوپ راجعه و ... باشد. اگر PAH درمان نشود می تواند به نارسایی سمت راست قلب و مرگ منتهی شود.

### درمان بیماری PAH:

کنترل بیماری PAH بسیار پیچیده و شامل طیف وسیعی از گزینه های درمان مانند اقدامات حمایتی، ارزیابی

vasoreactivity و استفاده بهینه از داروهای مختلف می باشد. به طور کلی درمان PAH را می توان به ۴

دسته اصلی تقسیم نمود:

۱- اقدامات عمومی: این اقدامات بسته به شرایط بیمار و نظر پزشک معالج می تواند متفاوت باشد و هدف آن کاهش آسیب های احتمالی شرایط محیطی بیمار می باشد. از این اقدامات می توان به پیشگیری از بارداری، پیشگیری و یا درمان سریع عفونت های قفسه سینه و آگاهسازی بیمار از اثرات مخرب قرار گرفتن در ارتفاع و شرایط کمبود اکسیژن اشاره نمود.

۲- درمان متعارف (حمایتی): درمان های حمایتی گوناگونی جهت بیماری PAH وجود دارد هرچند که شواهد موثقی در مورد اثرات آن ها در پروسه بهبود بیماری وجود ندارد. این اقدامات شامل موارد زیر می باشد:

● اکسیژن رسانی: در بیماران با علائم تنگی نفس ناشی از PAH، مکمل های حاوی اکسیژن می تواند به تسکین تنگی نفس آن ها کمک نماید. اگرچه شواهد مطمئنی از فواید تجویز طولانی مدت اکسیژن در این بیماران وجود ندارد اما به طور کلی حفظ اکسیژن در حالت اشباع (بالای ۹۰٪) برای بسیاری از بیماران تجویز و می تواند سودمند باشد.

● داروهای ضد انعقاد خوراکی: اطلاعات بالینی در جهت موثر بودن مصرف ضد انعقادها در درمان PAH محدود است با این وجود بهبود بقاء با داروهای ضد انعقاد خوراکی در بیماران مبتلا به IPAH ثابت شده است. به این علت که در این بیماران خطر ایجاد لخته در شریان های کوچک ریوی زیاد است به همین دلیل تجویز ضد انعقادهای خوراکی منطقی به نظر می رسد.

● داروهای مدر: در مورد این داروها نیز مطالعات جامع و مشخصی وجود ندارد اما تجربه بالینی سودمند بودن این داروها در کاهش فشار خون شریان ریوی افراد مبتلا به PAH را نشان داده است.

● Calcium Channel Blockers (CCBs): برخی از بیماران مبتلا به PAH ممکن است در صورت مصرف این دسته از داروها علائم بهبود دهنده ای را نمایان سازند اما لازم به ذکر است که این بیماران نیاز به انجام آزمایشات مکرر و منظم دارند.

۳- درمان پیشرفته (درمان اختصاصی PAH): این درمان ها در واقع درمان اختصاصی PAH نامیده می شوند از این جهت که در آن از سه مسیر ایجاد بیماری جهت درمان استفاده می شود.

◀ آنتاگونیست گیرنده اندوتلین (ERAs):

همان طور که در قسمت مکانیسم ایجاد بیماری توضیح داده شد، اندوتلین از طریق تاثیر بر عروق ریوی در ایجاد PAH دخیل است و سطح اندوتلین در این بیماران بالا می رود؛ پس استفاده از داروهایی که باعث بلاک رسپتورهای اندوتلین می شود می تواند در بهبود این بیماران نقش داشته باشد از این دسته از داروها می توان به Bosentan, Sitaxentan, Ambrisentan و Darusentan اشاره نمود.

◀ آنالوگ های پروستاسایکلین: استفاده از پروستاسایکلین مصنوعی در جهت رفع کمبود این مولکول در بیماران مبتلا به PAH می تواند در بهبود علائم این بیماری موثر واقع گردد. این داروها بیشتر به شکل تزریقی و یا استنشاقی می باشند و از این دسته می توان به Beraprost, Iloprost, Selexipag, Treprostinil, و Epoprostenol اشاره نمود.

◀ Phosphodiesteras-5 inhibitors: این داروها خوراکی بوده و بر روی مسیر NO اثر کرده و باعث القای انبساط عروق می شوند، همچنین این داروها از تکثیر سلول های عضلات صاف عروق نیز جلوگیری می نمایند. مطالعات بالینی نشان داده است که مصرف این داروها در بهبود و توانایی فعالیت و علائم بیماری موثر می باشد. از این دسته از داروها می توان به Sildenafil و Tadalafil اشاره نمود.

۴-جراحی: برای بیماران با PAH شدید و به کسانی که به درمان های دارویی اختصاصی پاسخ قابل قبولی نمی دهند، جراحی ممکن است آخرین راه درمان باشد. قرار دادن بالن در عروق مسدود و یا پیوند ریه می تواند موثر و کارآمد باشد.

**داروی Bosentan:**

◀ تاریخچه:

اولین بار شرکت داروسازی سوئیسی به نام Actelion Pharmaceutical Company این دارو را با نام تجاری Tracleer<sup>®</sup> تولید و وارد بازار دارویی نمود.

این دارو آنتاگونیست اندوتلین-1 می باشد که از اتصال این پروتئین القا کننده انقباض عضلات صاف دیواره عروق به گیرنده های نوع A و B اندوتلین جلوگیری نموده و بدین ترتیب باعث انبساط عضلات دیواره عروق و

گشاد شدن عروق و در نهایت کاهش فشار خون شریان های ریوی می شود. از سال ۲۰۰۷ تجویز این دارو جهت درمان بیماری PAH و نیز کاهش ایجاد زخم های جدید در بیماری Systemic Sclerosis در اروپا مورد تأیید قرار گرفت و امروزه مصرف این دارو در آمریکا در جهت بهبود توانایی و ظرفیت فعالیت بدنی افراد مبتلا به PAH نیز مورد تأیید FDA می باشد.