

ƏDƏBİYYAT İCMALI

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Xroniki Trombembolik Pulmonar Hipertenziya

Səmədov Fuad¹, Cahangirov Tofiq¹

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a treatable form of pulmonary hypertension and right heart failure. CTEPH is caused by persistent organized thromboembolic obstruction of the pulmonary arteries from incompletely resolved acute pulmonary embolism. Diagnosis of CTEPH should be considered in all patients with suspicion of pulmonary hypertension. Treatments for CTEPH have advanced with improvements in outcomes for both operable and inoperable patients. In this review, we summarize recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment of CTEPH.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary balloon angioplasty, pulmonary endarterectomy, pulmonary hypertension.

Xülasə

Xroniki tromboembolik pulmonar hipertenziya (XTEPH) pulmonar hipertenziya və sağ mədəcik çatışmazlığının sağala bilən formalarından biridir. Kəskin ağciyər tromboemboliyasından sonra trombotik materialın natamam rezolusiyası

nəticəsində inkişaf edir. Həqiqi rastgəlmə tezliyi dəqiq bilinməsə də, ağciyər tromboemboliyası keçirmiş pasientlərin 3%-də inkişaf etdiyi təxmin olunur. Pulmonar hipertenziya şübhəsi olan bütün pasientlərdə XTEPH ehtimalı nəzərə alınmalıdır. Son illərdə cərrahi müdaxilənin uyğun olub-olmamasından asılı olmayaraq XTEPH-li pasientlərin müalicəsində bir sıra yeniliklər ortaya çıxmışdır. Bu məqalədə xəstəliyin patofiziologiyası, diaqnostika və müalicəsi ilə əlaqədar yeniliklərin icmalını təqdim edirik.

Açar sözlər: xroniki tromboembolik pulmonar hipertenziya, pulmonar balon angioplastika, pulmonar endarterektomiya, pulmonar hipertenziya.

Xroniki tromboembolik pulmonar hipertenziya (XTEPH) prekapilyar ağciyər hipertenziyasının (AH) bir növü olub,

Yazışma üçün əlaqə:

Səmədov Fuad¹, Cahangirov Tofiq¹

1. Akad. C. Abdullayev adına
Elmi-Tədqiqat Kardiologiya
İnstitutu

Email: drfuad84@gmail.com

ağciyər tromboemboliyasının (ATE) natamam əriməsi və ağciyər damar yatağında qan axımına mane olan xronik, fibrotik tromb materialının formalaşması nəticəsində inkişaf edir. ATE keçirmiş pasientlərin 0.56-3.2%-də XTEPH inkişaf edir (1). Provokasiya olunmamış və ya təkrari ATE-li pasientlərdə XTEPH inkişaf riski daha yüksəkdir. Hər nə qədər ATE XTEPH inkişafı üçün əsas sayılsa da, XTEPH-li pasientlərin bir qismi ATE keçirdiyini bilmir və ya xatırlamır. ATE keçirmiş bir çox pasientdə XTEPH-in inkişaf etməməsi bu xəstəliyin inkişafı üçün əlavə amillərə ehtiyacın olduğu qənaətinin formalaşmasına səbəb olmuşdur. XTEPH inkişafı üçün bəzi risk amilləri aşağıdakılardır (2):

- protrombotik risk amilləri - antifosfolipid sindrom, faktor VIII yüksəkliyi;
- splenektomiya;
- xroniki iltihabi xəstəliklər;
- ventrikuloatrial şuntlar;
- infeksiya və xərçəng.

Bu amillər arasında antifosfolipid sindrom (APS) xüsusi yer tutur. Belə ki, APS-li pasientlərin 3.8%-də XTEPH inkişaf etdiyini göstərən nəticələr mövcuddur (3). Birincili APS, keçirilmiş ağciyər tromboemboliyası, təkrari venoz tromboembolizm, trombositopeniya, spesifik antifosfolipid antitelləri APS-li pasientlərdə XTEPH inkişafının əsas prediktorlarıdır.

XTEPH-li pasientlərdə ağciyər damar müqavimətinin yüksəlməsinə iki fərqli damar patologiyası səbəb olur. Bunlardan biri natamam lizisə uğramış, mütəşəkkil fibrotrombotik laxta ilə ağciyər arteriyalarının obstruksiyasıdır. Digəri isə obstruksiya olunmamış ağciyər sahələrində də müşahidə olunan ikincili mikrovaskulopatiyadır (4). ATE keçirmiş pasientlərdə müalicə ilə əksər hallarda

trombotik material sorulsa da, bəzi hallarda bu proses tamamlana bilmir. XTEPH inkişaf edən pasientlərdə trombun natamam sorulması ağciyər arteriyalarında anormal sağalma prosesini tətikləyir. Bu prosesdə nəticəsində formalaşan çapıq toxuması, həmçinin vaskular remodelling ağciyər arteriyalarının daralmasına, elastikliyin azalmasına səbəb olur. Bu da öz növbəsində ağciyər qan axımını daha da pozaraq ağciyər arteriyalarında qalıcı obstruksiyanın inkişafına gətirib çıxarır. Bəzi pasientlərdə trombun tam əriməməsini izah edən müxtəlif mexanizmlər bildirilmişdir - bunların arasında fibrinogenin quruluş və funksiyasında pozğunluqlar, iltihab fonunda tromboz, tromb daxilində angiogenezin inhibisiyası sayıla bilər (5). Bundan əlavə insitu trombozun da XTEPH patofiziologiyasında rolu istisna olunmur (6).

XTEPH-li pasientlərdə baş verən ikincili mikrovaskulopatiya pulmonar arterial hipertenziyalı (PAH) xəstələrdə müşahidə olunan patofizioloji dəyişiklikləri xatırladır. Bu dəyişikliklər əsasən ağciyərin obstruksiya olunmamış sahələrində baş verir. Obstruksiya olunmamış sahələrdə qan axımının yenidən paylanması və təzyiqin yüksəlməsi damar yatağında baş verən mikrovaskular dəyişikliklərin əsas səbəbidir (7). Tam və ya qismi obstruksiya olunmuş ağciyər sahələrində isə mikrovaskulopatiya sistemik bronxial arteriya anastomozlarının inkişafı və hipertrofiyası nəticəsində baş verir. XTEPH-li xəstələrdə ağciyər hipertenziyası əleyhinə dərmanlarla müalicənin əsas mübarizə hədəfi mikrovaskulopatiyadır.

Kəskin ağciyər tromboemboliya keçirmiş və əhəmiyyətli tromb yükü olan pasientlərdə sistemik trombolitik müalicəsinin XTEPH inkişaf riskini azalda biləcəyi düşünülse də PEITHO tədqiqatında bu öz əksini tapmamışdır (8). Lakin kəskin ATE-li

xəstələrdə kateter əsaslı trombolizisin, həmçinin ultrasəs dəstəklı trombolizisin XTEPH inkişaf riskini azaldıb azaltmadığı bilinmir.

Klinik mənzərə və diaqnostika

XTEPH-li pasientlər adətən fiziki aktivlik əsnasında ortaya çıxan təngnəfəslik və tez yorulma şikayətləri ilə müraciət edirlər. Bir çox hallarda bu şikayətlərlə həkimə müraciət edən pasientlərin diaqnozunun dəqiqləşdirilməsi aylar-illər sonra mümkün olur və diaqnoz qoyularkən bir çox pasientin funksional sinfi NYHA III-IV olur. XTEPH-li xəstələrin digər şikayətləri arasında fiziki aktivlikdə sinədə ağrı, bayılma, aşağı ətraflarda şişkinlik sayıla bilər.

XTEPH, AH-nin müalicə taktikası fərqli olan və tam sağalabilən səbəbi olduğu üçün AH-li hər bir pasient XTEPH ehtimalı diqqətli şəkildə nəzərdən keçirilməlidir. Radioloji diaqnostika metodlarının inkişafına baxmayaraq XTEPH şübhəsi olan pasientlərdə ilkin müayinə kimi məhz ağciyərin ventilasion-perfuzion ssintiqrafiyası (V/Q test) tövsiyə olunur. V/Q testin diaqnostik mahiyyəti normal ventilasiyası olan, lakin perfuziyası pozulmuş ağciyər sahələrini aşkarlamaqdır. V/Q testin həssaslığı yüksəkdir (96-97.4%), mənfi prediktiv dəyəri 100%-ə yaxındır və subsegmentar və ya daha geniş perfuziya defektləri olmadıqda XTEPH əminliklə inkar oluna bilər (1,9). SPECT V/Q testin planar V/Q testlə müqayisədə istər ATE, istərsə də XTEPH diaqnostikasında daha üstün olduğu göstərilmişdir. V/Q testin nəticəsi müsbət çıxdıqda mütləq əlavə müayinələr aparılmalıdır.

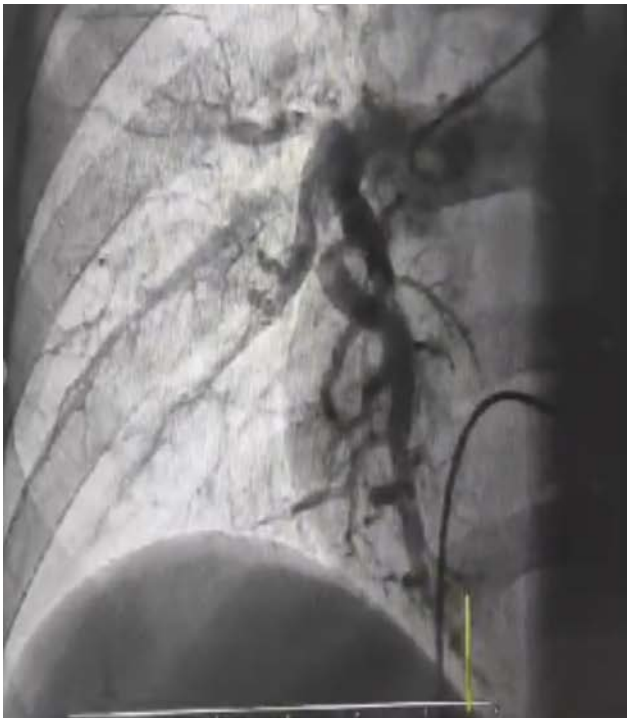
Komputer tomoqrafiyalı pulmonar angioqrafiya (KTPA) XTEPH diaqnozu üçün ilk müayinə olmasa da, diaqnostik alqoritmanın növbəti mərhələsidir və XTEPH pasientlərində müalicə qərarının verilməsində vacib müayinədir. Gündəlik klinik praktikada rahatlıqla aparılan bu

müayinə XTEPH-in bütün əlamətlərini (mural tromb, arterial okkluziya, intravaskular torlar, arterial daralma, çəkilmələr kimi) dəqiqliklə aşkarlamağa imkan verir (10). Bundan əlavə yanaşı ağciyər patologiyalarının aşkarlanması testin başqa müsbət cəhətidir. Bu müsbət cəhətlərinə baxmayaraq KT müayinəsinin xüsusilə subsegmentar xəstəlikləri aşkarlamada həssaslığı aşağıdır və anamnez olaraq XTEPH ehtimalı yüksək olan pasientlərdə yalnız KT müayinəsi ilə XTEPH inkar olunmamalıdır. KTPA kəskin ATE-də ilkin radioloji müayinədir. Kəskin ATE şübhəsi ilə aparılmış KTPA müayinəsi zamanı aşkarlanmış bəzi radioloji əlamətlər - ağciyər arteriya diametrində artışı və intravaskular torların olması, mozaik oligemia sahələri, bronxial arteriyaların hipertrofiyası, sağ mədəcik miokardının hipertrofiyası pasientdə eyni zamanda XTEPH varlığını ağla gətirməlidir (11,12).

Qeyri-invaziv radioloji və hemodinamik müayinələrin inkişafına baxmayaraq XTEPH zamanı baş verən patofizioloji dəyişikliklərin kompleksliyi nəzərə alınaraq diaqnoz və müalicə qərarlarının düzgün verilməsi məqsədilə ürək boşluqlarının kateterizasiyası (ÜBK) və invaziv pulmonar angioqrafiya (PAQ) müayinələrinin aparılması hələ də vacibdir. ÜBK ağciyər hipertenziyasının təsdiqlənməsi, eyni zamanda soltərəfli ürək patologiyaları ilə əlaqədar ağciyər hipertenziyasının inkar olunması baxımından əhəmiyyətlidir. PAQ müayinəsi ağciyər damar yatağının qeyri-selektiv və selektiv vizualizasiyasına imkan verir. Bundan əlavə XTEPH-li xəstələrdə trombotik darlıqların lokalizasiyasından asılı olaraq müalicə qərarının verilməsinə imkan verir. XTEPH diaqnozu və cərrahi qərarının verilməsi üçün ağciyər arteriyalarının qeyri-selektiv angioqrafiyası əksər hallarda yetərlidir. Ağciyər arteriyalarının şaxələrinin selektiv

angiografiyası balon pulmonar angiografiya planlanan pasientlərdə aparılmalıdır. Şəkil 1-də öz praktikamızdan bir pasientin sağ və

sol pulmonar angiografiya təsvirləri göstərilmişdir



Şəkil 1. Sağ və sol ağciyər arteriyalarının angiografik təsvirləri. Hər iki ağciyərdə lobar və segmentar arteriyalarda XTEPH əlamətləri izlənilir.

Müalicəsi

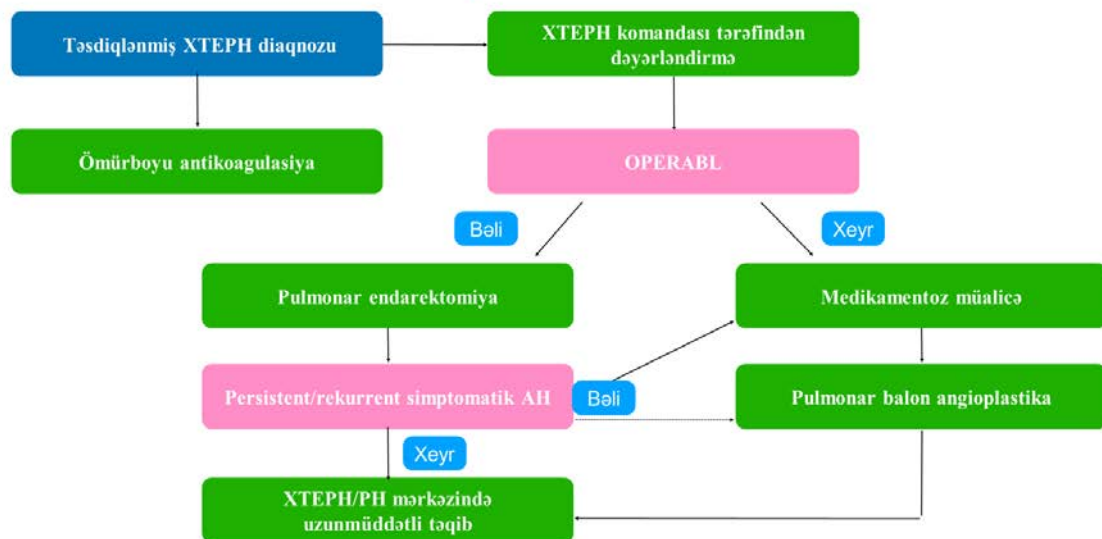
XTEPH-in diaqnoz və müalicəsi ilə əlaqədar son illərdə hazırlanmış bütün rəhbər tövsiyələrdə qərarların verilməsində multidissiplinar komandanın (MDK) vacib roluna diqqət çəkilmişdir (1, 9, 13). MDK-nin tərkibinə pulmonar endarterektomiya (PEA) sahəsində təcrübəli cərrah, XTEPH/ağciyər hipertenziyası sahəsində təcrübəli kardioloq, balon pulmonar angioplastika sahəsində təcrübəli intervensionist, KTPA sahəsində təcrübəli radioloq, AH sahəsində fəaliyyət göstərən tibb bacısı və koordinator daxildir. MDK-nin rolu 1) XTEPH diaqnozunun təsdiqlənməsi; 2) operabilliyin qiymətləndirilməsi; 3) BPA potensialının qiymətləndirilməsi; 4) medikamentoz müalicə və / və ya multimodal müalicə qərarının verilməsi; 5) pasientləri müntəzəm nəzarətdə saxlanması və

ehtiyac olduqda əlavə müalicə qərarının verilməsindən ibarətdir.

XTEPH xəstələrinin müalicə alqoritmi Şəkil 2-də göstərilmişdir. XTEPH diaqnozu qoyulmuş bütün pasientlərdə ömürboyu antikoagulant müalicə venoz tromboembolizmin (VTE) qarşısının alınması baxımından mütləq şərtidir. Cərrahi, intervension və ya sadəcə medikamentoz müalicənin aparılmasından asılı olmayaraq antikoagulant müalicə göstərişdir. Antikoagulant müalicənin standartı kimi bu qrup xəstələrdə K vitamini antagonistləri (VKA) qəbul olunmuşdur. Antikoagulant müalicə kimi VKA seçilməsi XTEPH-li pasientlərin təxminən 10%-ni təşkil edən antifosfolipid sindromlu qrupda xüsusi ilə vacibdir (1). Son illərdə XTEPH-li xəstələrdə yeni nəsil oral antikoagulantların (YOAK) istifadəsi ilə trend müşahidə

olunmaqdadır. İstər retrospektiv, istərsə də prospektiv tədqiqatlarda XTEPH-li xəstələrdə VKA və YOAK-lar arasında əhəmiyyətli qanama baxımından fərq olmadığı aşkarlanmışdır (14-16). Təkrari venoz tromboembolizmin profilaktikası baxımından VKA-nın daha effektiv olduğunu göstərən nəticələr mövcuddur. Bunclark et al. tərəfindən aparılmış tədqiqatda PEA-dan sonra YOAK qəbul edən pasientlərdə rekurrent VTE-nin riski daha yüksək olmuşdur (17). Digər tədqiqatda isə YOAK istifadəsi ilə PEA əsnasında aşkarlanan kəskin və ya yarım-

kəskin tromb aşkarlanma ehtimalı arasında korrelasiya olmuşdur (18). Prospektiv EXPERT tədqiqatında isə VKA qolu ilə müqayisədə YOAK qolunda trombotik və ya embolik hadisələrin rast gəlmə tezliyi daha yüksək olmuşdur (19). Bütün bu məlumatlara baxmayaraq randomizə olunmuş klinik tədqiqatda (RKT) (KABUKI), həmçinin reyestr nəticələrində hemodinamik parametrlər, həmçinin sağqalma göstəriciləri baxımından iki dərman qrupu arasında fərq ortaya qoyula bilməmişdir (14,16,17, 19).



Şəkil 2. XTEPH xəstələrinin müasir müalicə alqoritmi (1).

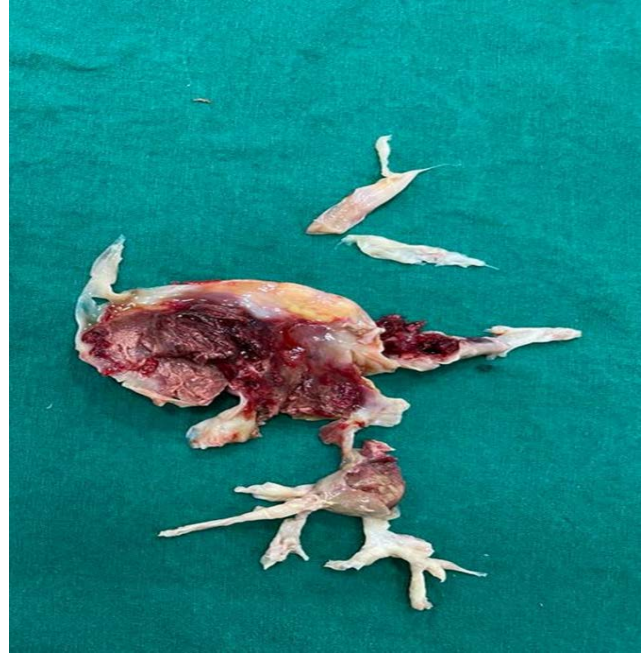
Ağciyər arteriyalarındakı okklüziv tromboembolik materialın cərrahi rezeksiyası və ya PEA, bu əməliyyat üçün əlverişli olan XTEPH-li pasientlərin əsas müalicə metodudur. Bu müdaxilədən sonra pasientlərin 70-75%-də ağciyər təzyiqləri normallaşır. Bundan əlavə qabiliyyətinin yaxşılaşdırır, ölüm riskini azaldır. Hal-hazırda PEA olunmuş pasientlərin sağqalma göstəricisi 3-illik >90%, 5-illik 87%, 10-illik isə 78%-dir (20). Müqayisə üçün bildirik ki, PEA olunmamış pasientlərin BPA və riosigvat dərmanının istifadəsindən əvvəl 3-illik sağqalma

göstəricisi yalnız 70% olmuşdur (21). PEA 1970-ci illərdən etibarən tətbiq olunan metod olub, periopativ ölüm nisbəti ilk illərdə 20% olduğu halda hazırda ekspert mərkəzlərdə bu göstərici 2%-ə qədər azalmışdır (22).

PEA-nın müsbət nəticələrini nəzərə alaraq XTEPH-li xəstələrin müalicə alqoritmində ən vacib məqam pasientin PEA üçün uyğun olub-olmadığına qərar verilməsidir. Qərarın verilməsində vacib amillər arasında xəstəliyin ağırlığı ilə əlaqədar amillər, yanaşı xəstəliklər, mərkəzin və cərrahın təcrübəsi sadalana bilər. Bu səbəbdən

pasientin ətraflı anamnezi, radioloji və hemodinamik məlumatları MDK komanda baxımından dəyərləndirilməli PEA-dan həmin pasient üçün gözlənilən faydanın miqyası, həmçinin cərrahın və mərkəzin ağırlaşma və ölüm göstəriciləri nəzərə

alınaraq fərdi qaydada qərar pasient) endarektomiya materialları angioqrafiya təsvirləri göstərilmiş verilməlidir. Şəkil 3-də PEA olunmuş pasientin (Şəkil 1-də pulmonar göstərilmişdi.



Şəkil 3. PEA əsnasında sağ və sol ağciyər arteriyasından çıxarılmış material

XTEPH xəstələrində son illərdə geniş istifadə olunan müalicə metodu BPA-dır. Ağciyər arteriyasının kiçik şaxələrində trombotik obstruksiya tel ilə keçildikdən sonra kiçik balonlarla dilatasiya olunaraq həmin şaxədə qan axımı təmin olunur. Bir neçə seansda tədricilik prinsipi ilə icra olunan bu müalicə metodu ancaq bu sahədə təcrübəli mərkəzlərdə icra olunmalıdır. PEA üçün uyğun olmayan xəstələrdə və ya cərrahi müdaxilədən sonra ağciyər hipertenziyası davam edən pasientlərdə MDK tərəfindən qərar verilə bilər (1). Bu müalicə XTEPH xəstələrinin hemodinamik göstəricilərinin, sağ mədəcik funksiyasının, həmçinin fiziki aktivlik dərəcəsinin yaxşılaşmasına imkan verir. İki RKT-də BPA ilə dərman müalicəsinin (riosigvat) effektivliyi müqayisə olunmuşdur

(23,24). Hər iki tədqiqatda pulmonar vaskular müqavimətdə azalma BPA qolunda daha artıq olmuşdur. BPA ağciyərin hemodinamikasını və hərəkət qabiliyyətini yaxşılaşdırır. BPA olunmuş pasientlərin 3-illik sağqalma göstəricisi 92-95% olmuşdur (23,24). Uğurlu müdaxilə olunmuş lezyonların sayı müalicəyə cavabı təxmin etməyə imkan verir. Xüsusilə uğurlu müdaxilə olunmuş xroniki obstruktiv lezyonların sayı ortalama ağciyər arteriyası təzyiqində nisbi dəyişikliyin miqyasını təyin edən əsas amil olmuşdur (25). Restenoz nisbəti çox aşağı olub, 1.9-illik təqib müddətində müdaxilə olunmuş darlıq/obstruksiyaların 0.6%-də inkişaf etmişdir (26). Prosedurun ən sıx rast gəlinən ağırlaşması tel perforasiyası

nəticəsində baş verən ağciyər zədələnməsidir (27).

XTEPH-in mikrovaskular komponentinin müalicəsi üçün dərman vasitələrindən istifadə oluna bilər. Riosiguat XTEPH-li xəstələrdə göstərişi olan əsas dərmandır. CHEST-1 tədqiqatında Riosiguat inoperabl və ya əməliyyat olunsa da AH davam edən pasientlər üzərində 16 həftəlik müalicə ilə sınaqdan keçirilmişdir (28). Riosiguat qolunda plasebo ilə müqayisədə 6 dəqiqəlik gəzmə məsafəsi artmış, pulmonar vaskular müqavimət 31% azalmışdır. CHEST-2 tədqiqatında isə riosiguatın uzunmüddətli müddətli müsbət təsirləri göstərildikdən sonra riosiguat bu xəstə qrupunda müalicə üçün göstəriş almışdır (29). MERIT-1 tədqiqatında endotelin reseptor antagonisti olan masitentanın inoperabl XTEPH pasientlərində pulmonar vaskular müqavimətə, 6-dəqiqəlik gəzinti məsafəsi və N-terminal proBNP səviyyəsinə müsbət təsir göstərdiyi sübuta yetirilmişdir (30). Bundan əlavə dərman Treprostininin də inoperabl XTEPH xəstələrində, həmçinin postoperativ rezidual ağciyər hipertenziyası davam edən pasientlərdə hemodinamik və klinik faydalarının ola biləcəyi göstərilmişdir (31). İnoperabl XTEPH xəstələrində BPA-dan əvvəl ağciyər hipertenziyası əleyhinə müalicənin prosedural fəsadları azalda biləcəyi göstərilmişdir (23,24). Pulmonar vaskular müqaviməti yüksək olan operabl XTEPH xəstələrində isə PEA-dan əvvəl medikamentoz müalicənin effektivliyi müzakirə predmetidir.

Mövcüd müalicə metodlarının birinin və ya bir neçəsinin eyni pasientdə istifadəsinə, həmçinin birdən artıq metod istifadə olunduqda hansı ardıcılıqla olunacağına MDK tərəfindən hər bir pasient üçün individual qaydada verilməsi tövsiyə olunur.

Ədəbiyyat:

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731.
2. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. epidemiology and risk factors. Ann Am Thorac Soc 2016; 13: Suppl. 3, S201–S206.
3. Rosen K, Raanani E, Kogan A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with antiphospholipid syndrome: risk factors and management. J Heart Lung Transplant 2022; 41: 208–216.
4. Simonneau G, Dorfmüller P, Guignabert C, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the magic of pathophysiology. Ann Cardiothorac Surg 2022; 11: 106–119.
5. Delcroix M, de Perrot M, Jaïs X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: realising the potential of multimodal management. Lancet Respir Med 2023; 11: 836–850.
6. Manz XD, Szulcek R, Pan X, et al. Epigenetic modification of the von Willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205: 806–818.
7. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 1993; 103: 685–692.

8. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1536–1544.
9. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002828.
10. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Radiology* 2021; 298: 531–549.
11. Barco S, Mavromanoli AC, Kreitner K-F, et al. Preexisting chronic thromboembolic pulmonary hypertension in acute pulmonary embolism. *Chest* 2023; 163: 923–932.
12. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 731–738.
13. de Perrot M, Gopalan D, Jenkins D, et al. Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – consensus statement from the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1301–1326.
14. Barati S, Amini H, Ahmadi ZH, et al. Evaluating the efficacy and safety of rivaroxaban as a warfarin alternative in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients undergoing pulmonary endarterectomy: a randomized clinical trial. *Rev Port Cardiol* 2023; 42: 139–144.
15. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 716–721.
16. Hosokawa K, Watanabe H, Taniguchi Y, et al. A multicenter, single-blind, randomized, warfarin-controlled trial of edoxaban in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: KABUKI trial. *Circulation* 2024; 149: 406–409.
17. Bunclark K, Newnham M, Chiu Y-D, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 114–122.
18. Jeong I, Alotaibi M, Fernandes TM, et al. Direct oral anticoagulants in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and the presence of recent thrombus during pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ* 2022; 12: e12110.
19. Hosokawa K, Abe K, Funakoshi K, et al. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: a Japanese prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2023; 21: 2151–2162.
20. de Perrot M, McRae K, Donahoe L, et al. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the Toronto experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11: 133–142.
21. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a prospective international registry. *Circulation* 2016; 133: 859–871.

22. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.

23. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 2, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 961–971.

25. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 949–960.

26. Gerges C, Friewald R, Gerges M, et al. Efficacy and safety of percutaneous pulmonary artery subtotal occlusion and chronic total occlusion intervention in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010243.

27. Tabuchi I, Ogawa A, Shigetoshi M, et al. Low incidence of restenosis after successful balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Interv Ther* 2023; 38: 231–240.

28. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2023; 44: 2659–2671.

29. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the

treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329.

30. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 372–380.

31. Ghofrani H-A, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 785–794.

32. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 239–248.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və

ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.**Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.**

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Akad. C. Abdullayev adına Elmi-Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 15 yanvar 2024-ci il. **Qəbul edilib:** 16 yanvar 2024-ci il. **Elektron nəşr** 21 yanvar 2024-ci il.