

# Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe: epidemiologia, patogeneza i historia naturalna

## Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathogenesis and natural history

Maria Wieteska<sup>1</sup>, Andrzej Biederman<sup>2</sup>, Adam Torbicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

<sup>2</sup>I Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

### Streszczenie

*Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe (CTEPH) to postać nadciśnienia płucnego spowodowana częściowym zamknięciem tętnic płucnych przez zorganizowane skrzepiny z często towarzyszącą przebudową drożnych oporowych tętniczek płucnych. Stanowi ono tak zwaną grupę 4 w aktualnie obowiązującej klasyfikacji nadciśnienia płucnego. Z wielu względów jest to szczególne schorzenie. Wyjątkowość CTEPH wynika z wciąż istniejących, istotnych wątpliwości dotyczących przyczyn i mechanizmu jego rozwoju, a jednocześnie — z możliwości skutecznego leczenia znacznego odsetka pacjentów metodą chirurgiczną za pomocą endarterektomii tętnic płucnych. Ten złożony zabieg może przywrócić choremu wydolność wysiłkową, jakość życia i przewidywany okres przeżycia, bardzo ograniczone w przypadku braku możliwości zastosowania swoistej terapii CTEPH.*

**Słowa kluczowe:** zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

*Hematologia 2010; 1: 136–141*

### Abstract

*Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a type of pulmonary hypertension induced by the partial obliteration of pulmonary arteries by organized thromboemboli, usually with coexisting remodeling of still patent pulmonary arterioles. It is compatible with group 4, according to the current classification of pulmonary hypertension. CTEPH has several peculiarities. They include persistent uncertainties regarding its causes and pathogenesis, but also the possibility of highly effective surgical treatment in a significant proportion of patients by means of pulmonary endarterectomy. This complex intervention may restore exercise capacity, quality of life and life expectancy, otherwise all significantly limited by CTEPH.*

**Key words:** pulmonary embolism, pulmonary hypertension, venous thromboembolism

*Hematologia 2010; 1: 136–141*

## Wprowadzenie

Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) można rozpoznać u pacjenta z odpowiednio udokumentowanym przewlekłym zorganizowanym materiałem zakrzepowo-zatorowym w tętnicach płucnych typu sprężystego — głównych, płatowych, segmentalnych, subsegmentalnych — jeśli w cewnikowaniu prawego serca stwierdza się w spoczynku średnie ciśnienie w tętnicy płucnej większe lub równe 25 mm Hg, naczyniowy opór płucny powyżej 2 jednostek Wooda oraz ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych 15 mm Hg lub mniej [1, 2].

Pierwsze kliniczne opisy CTEPH pojawiły się w latach 50. ubiegłego wieku [3, 4]. Stało się to prawie jednocześnie z pierwszymi przyżyciowymi pomiarami ciśnienia w tętnicy płucnej, w których potwierdzono, że nadciśnienie płucne, podejrzewane od dawna przez patologów, rzeczywiście istnieje [5, 6]. Pierwszą próbę leczenia chirurgicznego za pomocą endarterektomii tętnicy płucnej opisał Hurwitt i wsp. w 1957 roku, zakończyła się ona jednak niepomyślnie. Już na początku lat 60. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o pojedynczych udanych zabiegach początkowo dotyczących jednego płuca, a następnie obustronnych. Jednak dopiero zespół Szpitala Uniwersyteckiego w San Diego w Kalifornii, począwszy od lat 70. XX wieku, doprowadził do przełomu w planowej diagnostyce, kwalifikacji i terapii chirurgicznej CTEPH [7]. Udoskonalana w kolejnych latach, stosowana w San Diego, strategia postępowania stała się ogólnie przyjętą w kilkudziesięciu ośrodkach na całym świecie, umożliwiając skuteczne leczenie CTEPH [8, 9]. Pierwsi w Polsce o CTEPH pisali w 1993 roku autorzy wrocławscy [10, 11]. Jednak pierwszą udaną endarterektomię płucną w Polsce przeprowadzono już w 1991 roku, a opisał ją zespół reprezentujący trzy kliniki uczestniczące w diagnostyce, kwalifikacji i leczeniu chirurgicznym. Wspomniane leczenie przeprowadzili Zbigniew Religa i Marian Zembala w Klinice Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze, techniką opracowaną przez zespół z San Diego. Chora opuściła klinikę w 21. dobie po zabiegu operacyjnym [12]. Od kilkunastu lat w Polsce działają dwa zespoły przeprowadzające rutynowo łącznie około 20 operacji rocznie. Drugi zespół stworzył Andrzej Biederman w Klinice Kardiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie [13].

## Epidemiologia

Nadciśnienie płucne jest stosunkowo rzadkim powikłaniem ostrej zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) [14]. U zdecydowanej większości pacjentów po zatorze płucnym parametry hemodynamiczne w krążeniu płucnym normalizują się, a obecne tam skrzepliny ulegają rozpuszczeniu pod wpływem endogennego układu fibrynolizy [15]. Szacuje się, że CTEPH rozwija się u zaledwie 0,1–0,5% pacjentów, którzy przeżyli ostrą PE [16]. W 0,1–0,4% badań autopsyjnych wykazano współistnienie nadciśnienia płucnego i okluzji dużych naczyń płucnych [17]. Nowsze prospektywne obserwacje pacjentów z ostrą PE sugerują, że częstość CTEPH w tej grupie chorych może być znacznie większa, ale nie wydają się w pełni wiarygodne. Pengo i wsp. [18] w prospektywnej jednoośrodkowej obserwacji pacjentów z ostrą PE stwierdzili, że częstość objawowego CTEPH wynosi 1,0% po 6 miesiącach obserwacji, 3,1% po roku oraz 3,8% po 2 latach obserwacji. Czynniki zwiększającymi ryzyko CTEPH były: idiopatyczna PE, jej nawracający charakter, duże ubytki perfuzji w badaniach obrazowych, młodszy wiek pacjentów [18]. Becattini i wsp. [19] w wieloośrodkowej prospektywnej obserwacji 259 pacjentów z pierwszym epizodem ostrej PE stwierdzili objawowe CTEPH u 0,8% chorych, którzy przeżyli ostrą PE w trakcie 46-miesięcznej obserwacji, i u 1,5% spośród pacjentów z idiopatyczną PE. Zespół badaczy holenderskich przedstawił ostatnio wyniki dużego prospektywnego badania przesiewowego obejmującego 866 osób, które doznały ostrego zatoru płucnego w latach 2001–2007. Zaproszono je na badanie echokardiograficzne i jeśli badanie to sugerowało możliwość występowania nadciśnienia płucnego, poddano pełnej ocenie w kierunku CTEPH, włącznie z cewnikowaniem prawego serca. Po średnim okresie 34 miesięcy u 19 pacjentów rozpoznano CTEPH, a u dodatkowych 10 rozpoznano je podczas przesiewowych badań echokardiograficznych. Ostatecznie jedynie u 4 pacjentów potwierdzono CTEPH i u wszystkich dokonano rozpoznania w ramach rutynowej oceny klinicznej, a nie prospektywnego programu przesiewowego opartego na echokardiografii. Łącznie zapadalność na CTEPH po epizodzie ostrej PE wyniosła więc 0,57% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,02–1,2%). Zapadalność była nieco wyższa w grupie pacjentów, u których PE wystąpiła bez czynników predysponujących (1,5%; 95% CI 0,08–3,1%).

Liczba pacjentów, u których wynik badania echokardiograficznego mógł sugerować rozwój CTEPH w ramach prospektywnego programu przesiewowego, była znikoma i nie uzasadniała rekomendacji takiego postępowania w praktyce klinicznej [20].

### Patogeneza CTEPH

Patogeneza CTEPH nie jest do końca wyjaśniona. Jako zasadniczy mechanizm przyjmuje się nieprawidłową rezolucję skrzeplin pozatorowych po ostrym epizodzie PE [1]. Pozostający materiał całkowicie lub częściowo blokuje przepływ krwi w tętniczej części łożyska płucnego. Niektóre z pozostałości po skrzeplinach występują w postaci rozległych zwłókniałych struktur, inne — w postaci trudniejszych do przyżyciowego uwidocznienia, ale często równie istotnych hemodynamicznie wewnątrznaczyniowych pasm łącznotkankowych.

Nadal jednak nie wszyscy są przekonani, że CTEPH jest zawsze następstwem nierozpoznanej PE, a nie miejscowego wykrzepiania krwi w tętnicach płucnych [17]. Istotnie, nie u wszystkich pacjentów z CTEPH udaje się znaleźć rozpoczynający chorobę ostry epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*). U nie więcej niż 50% chorych stwierdza się dodatni wywiad w kierunku PE [1, 21, 22]. Być może jednak w rzeczywistości częstość ostrego epizodu VTE jest większa, ponieważ nie ma swoistych objawów, a błędy w diagnostyce sprawiają, że PE często nie zostaje właściwie rozpoznawana w ostrym okresie [15, 23]. Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe może być także konsekwencją wielokrotnych skąpoobjawowych epizodów PE [2, 4]. W istocie choroba bywa czasem rozpoznana podczas kolejnego epizodu PE, podczas którego niewspółmiernie wysokie nadciśnienie płucne i przerost prawej komory przemawiają za przewlekłym charakterem choroby [1]. Niezależnie od patomechanizmu objawy kliniczne pojawiają się jednak dopiero wtedy, gdy co najmniej 40% łożyska płucnego ulegnie zamknięciu [1, 15, 16].

Ważnym czynnikiem sprzyjającym progresji choroby zapoczątkowanej zwykle w dużych tętnicach płucnych jest przebudowa małych tętniczek oporowych w łożysku płucnym [1]. Zapewne w wyniku podwyższonego ciśnienia i napięcia ścinającego w ograniczonej, drożnej części łożyska płucnego w CTEPH dochodzi do podobnej dysfunkcji śródbłonna, jak w wadach przeciekowych serca. U chorych z CTEPH, podobnie jak u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, wykazano pod-

wyższone stężenie endoteliny, zwiększoną ekspresję receptorów typu B dla endoteliny na komórkach mięśni gładkich naczyń, zmniejszone stężenie tlenu azotu oraz zmniejszone stężenie prostacykliny [21]. Trudno rozstrzygnąć, czy dysfunkcja śródbłonna jest w tej postaci nadciśnienia płucnego bezpośrednią przyczyną przebudowy małych naczyń płucnych [1, 24]. Tym niemniej wykazano, że zmiany histopatologiczne w dystalnych naczyniach płucnych mają identyczny charakter, jak u chorych z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Polegają one na proliferacji błony wewnętrznej, rozplemie miocytów i pogrubieniu błony środkowej oraz tworzeniu zmian spłotowatych [25].

Drugim procesem, który wydaje się przyczyniać do postępu choroby, jest zakrzepica *in situ*, rozwijająca się lokalnie w tętnicach płucnych [1, 15, 21]. Na powierzchni nowo tworzących się naczyń, w obrębie organizującego się materiału zakrzepowo-zatorowego, wykazano zwiększoną ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) oraz czynnika VIII sprzyjającego lokalnej zakrzepicy [17, 23, 24].

Dysfunkcja śródbłonna, przebudowa naczyń i prawdopodobnie także miejscowe wykrzepianie w ich obrębie prowadzą do postępującego wzrostu oporu płucnego, zwiększenia obciążenia następczego prawej komory, przerostu jej ścian i, w końcu, do dysfunkcji prawej komory, objawów niewydolności serca, zespołu małego rzutu i zgonu. Raz rozpoczęty proces postępuje więc nawet wtedy, gdy udaje się zapobiec nawrotom PE poprzez odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe i/lub implantacje filtrów do żyły głównej dolnej. Wydaje się jednak, że mechanizm ten wymaga pewnego granicznego obciążenia łożyska płucnego zwiększonym ciśnieniem — wstępne obserwacje badaczy wrocławskich sugerują, że jeśli średnie ciśnienie w tętnicy płucnej nie przekracza 30 mm Hg, spirala zdarzeń prowadzących do CTEPH nie zostaje uruchomiona [26].

### Czynniki predysponujące do CTEPH

Bezpośrednie przyczyny prowadzące do zaburzenia naturalnej rekanalizacji łożyska płucnego po ostrym zatorze skrzepliniowym nie są znane. Mimo poszukiwań, nie znaleziono czynników jednoznacznie odpowiedzialnych za zwiększoną skłonność do wykrzepiania lub nieskuteczną fibrylizację skrzepu.

Inaczej niż w ostrej PE u chorych z CTEPH nie wykazano częstszego niedoboru antytrombiny, białka S, białka C, czynnika V Leiden ani mutacji G20210A genu protrombiny [23, 27, 28]. W grupie pacjentów z CTEPH stwierdza się natomiast 2-krot-

nie częstsze niż w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych (21,5% *v.* 9,5%;  $p < 0,005$ ) i najczęściej występują one w wysokim mianie [28]. Zaobserwowano częstsze niż w ostrej VTE występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych i antykoagulantu tocznia. Stwierdzano je u prawie 20% pacjentów z CTEPH, w porównaniu z 0,4–14% w przypadku antykoagulantu tocznia i 5–14% w przypadku przeciwciał antyfosfolipidowych u pacjentów z ostrą VTE [28]. Zwiększone stężenie czynnika VIII stwierdzono u osób z CTEPH i grupą krwi „nie-0”. Uwarunkowana genetycznie ekspresja oligosacharydów grup krwi A, B, AB jest powiązana ze zwiększoną syntezą czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda i ten proces może leżeć u podłoża rozwoju CTEPH w tej grupie pacjentów [23]. Ocenie poddawano również właściwości układu fibrynolizy u chorych z CTEPH. W obrębie organizujących się skrzeplin obserwowano zwiększoną ekspresję PAI-1 [29]. Jednak u pacjentów z CTEPH nie stwierdzono zaburzonego stosunku między aktywnością tkankowego aktywatora plazminogenu (tP-A, *tissue plasminogen activator*) a aktywnością jego inhibitora [30]. Interesujące, ale jeszcze niepotwierdzone jest doniesienie o zwiększonej oporności włókien fibryny na lizę u osób dotkniętych CTEPH [31]. Większość wymienionych i stosunkowo niewielkich zaburzeń dotyczących czynników krzepnięcia i fibrynolizy u chorych z CTEPH może być zarówno przyczyną, jak i następstwem rozwoju zmian zakrzepowo-zatorowych w łożysku płucnym.

Do najczęściej wymienianych czynników klinicznych zwiększających ryzyko rozwoju CTEPH należą: stan po splenektomii, obecność zastawki stosowanej w celu odbarczenia wodogłowia, przewlekłe zapalenie kości i przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit. Szczególnie interesujący wydaje się związek splenektomii i CTEPH [21, 23, 27]. Zabieg usunięcia śledziony poprzedza wystąpienie CTEPH, zwykle o kilkanaście lat [21, 32]. Po usunięciu śledziony nieprawidłowe erytrocyty i płytki krwi pozostają w krążeniu obwodowym, prezentując różne elementy błony komórkowej, w tym cząsteczki fosfatydyloseryny, i prowadzą do nadmiernej aktywacji układu krzepnięcia [23, 27, 32]. Trudniej jest jednak wytłumaczyć skłonność do zaburzonej fibrynolizy skrzeplin. Ostatnio zaobserwowano związek między CTEPH a leczeniem substytucyjnym hormonami tarczycy [32]. Nie wiadomo dokładnie, czy wynika to z niedoczynności tarczycy, której częstość w populacji pacjentów z CTEPH wynosi 20% w stosunku do 4–8% w populacji ogólnej, czy z leczenia substytucyjnego prepara-

tami hormonów tarczycy, czy z obu tych czynników łącznie [32]. U podłoża rozważań leży obserwacja, że leczenie lewotyrosyną zwiększa stężenie czynnika von Willebranda, który — wiążąc czynnik VIII — chroni go przed proteolizą oraz aktywuje adhezję i agregację płytek krwi, ułatwiając połączenie płytek krwi z kolagenem śródbłonna naczyń [32]. Przewlekłe schorzenia zapalne, prowadząc do nadmiernej produkcji cytokin pozapalnych, zaburzają równowagę układu krzepnięcia i fibrynolizy na korzyść tego pierwszego, co prowadzi do oporności pierwotnego materiału zatorowego w naczyniach płucnych na fibrynolizę i predysponuje do lokalnej zakrzepicy w naczyniach obwodowych [27]. Podobna teoria leży u podstawy związku CTEPH i obecności zastawki stosowanej w celu odbarczenia wodogłowia [32].

Oprócz wymienionych czynników wykazano także związek między CTEPH a chorobą nowotworową. W obserwacji retrospektywnej nowotwór w grupie pacjentów z CTEPH występował znacząco częściej niż w grupie z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (12,2% *v.* 4,3%;  $p < 0,05$ ) i o 5–10 lat wyprzedzał rozpoznanie CTEPH; były to: rak sutka, nowotwory przewodu pokarmowego, czerniak, rak prostaty, nasieniak [32]. W badaniach epidemiologicznych wykazano możliwy związek CTEPH z płcią żeńską oraz wykazano większą zapadalność na CTEPH w populacji japońskiej, co może być związane z polimorfizmem genów HLA [33]. Wykazano, że obecność haplotypu HLA-DPB1 może być związana z większą podatnością na CTEPH u pacjentów bez wywiadu DVT kończyn dolnych, ale obserwacja ta wymaga dalszych badań [34].

## Historia naturalna

Po ostrym epizodzie PE przez okres od kilku miesięcy do kilku lat dochodzi do przebudowy materiału zakrzepowo-zatorowego w tętnicach płucnych i zastępowania go zorganizowaną tkanką łączną. Przebudowa i włóknienie obejmują nie tylko zmiany zatorowe w tętnicach płucnych, ale także błonę wewnętrzną i środkową naczyń, co w konsekwencji prowadzi do częściowego lub całkowitego zamknięcia ich światła, postępującego wzrostu oporu płucnego i rozwoju prawokomorowej niewydolności serca [14].

Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe to choroba o podstępny i postępujący przebiegu. Jej pierwsza faza jest najczęściej bezobjawowa. Objawy kliniczne są nieswoiste; chory zgłasza postępującą duszność wysiłkową i obniżanie tolerancji wysiłku fizycznego. Krwioplucie, obrzęki, ból

w klatce piersiowej i zasłabnięcie w trakcie wysiłku fizycznego są późnymi objawami choroby, świadczącymi o niewydolności prawej komory serca, która nie jest w stanie zapewnić odpowiedniego rzutu serca przy wzrastającym oporze płucnym [14, 35]. W badaniu przedmiotowym objawy także są nieswoiste, ponieważ występują we wszystkich innych postaciach nadciśnienia płucnego. Sinica centralna, wzmocnienie i rozdwojenie II tonu nad tętnicą płucną, szmer rozkurczowy nad zastawką tętnicy płucnej, szmer skurczowy niedomykalności trójdzielnej, przepełnienie żył szyjnych, obrzęki kończyn dolnych oraz powiększenie wątroby są późnymi objawami choroby i świadczą o niewydolności prawej komory. Objawem o wysokiej specyficzności, ale niskiej czułości, stwierdzanym u około 10% pacjentów z CTEPH, jest szmer nad obwodowymi polami płucnymi, najczęściej dolnymi, związany z turbulentnym przepływem krwi przez zamknięte częściowo naczynia [21]. Nieswoiste objawy kliniczne oraz częsty brak wywiadu VTE prowadzą do mylnego rozpoznania innych patologii układu oddechowego lub krążenia i opóźniają właściwe rozpoznanie CTEPH [21, 35]. Czas od pierwszych objawów do rozpoznania choroby wynosi zwykle kilka lat, prowadząc do rozpoznania CTEPH w późnym stadium [15, 32, 35].

Choroba, zwłaszcza w zaawansowanym okresie, pozostawiona bez specyficznego leczenia, ma bardzo złe rokowanie. W badaniu obserwacyjnym Riedel i wsp. [36] wykazali, że śmiertelność w grupie pacjentów z CTEPH ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej powyżej 30 mm Hg i 50 mm Hg leczonych objawowo wynosiła odpowiednio ponad 30% i ponad 80% w trakcie 4,8-letniej obserwacji. W często cytowanej w światowym piśmiennictwie pracy Lewczuk i wsp. [26] wykazali, że średnie ciśnienie w tętnicy płucnej poniżej bądź powyżej 30 mm Hg u pacjentów z CTEPH wiązało się odpowiednio z 12- lub 50-procentową śmiertelnością w trakcie 18,7-miesięcznej obserwacji. Wszyscy chorzy od momentu rozpoznania CTEPH powinni zostać poddani długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu, najlepiej doustnym antykoagulantem, z utrzymaniem INR (*international normalized ratio*) w granicach 2,0–3,0, aby zapobiec nawrotom VTE i ograniczyć postęp zmian miejscowych w tętnicach płucnych [21]. Zaleca się, aby przed podjęciem dalszych decyzji klinicznych pacjent po ostrym epizodzie PE był leczony przeciwzakrzepowo przez minimum 3 miesiące. W tym czasie może niekiedy dojść do regresji zmian zakrzepowo-zatorowych, istotnej poprawy hemodynamicznej i ustąpienia cech nadciśnienia płucnego [2].

## Podsumowanie

Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe jest rzadką, bardzo groźną, ale potencjalnie wyleczalną postacią choroby zakrzepowo-zatorowej dotyczącej łożyska płucnego. Częsty brak uchwytnych czynników predysponujących, w tym danych w wywiadzie wskazujących na przebycie ostrego zatoru płucnego, nie powinien zniechęcać do uwzględnienia CTEPH w diagnostyce różnicowej pacjentów z postępującym ograniczeniem tolerancji wysiłku wynikającym z duszności wysiłkowej.

## Piśmiennictwo

1. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. i wsp. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 637–648.
2. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. i wsp. 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: 2493–2537.
3. Carroll D. Chronic obstruction of major pulmonary arteries. *Am. J. Med.* 1950; 9: 175–185.
4. Owen W.R., Thomas W.A., Castelman B., Bland E.F. Unrecognized emboli to the lungs with subsequent cor pulmonale. *N. Engl. J. Med.* 1953; 249: 919–926.
5. Cournand A. Recent observations on the dynamics of the pulmonary circulation. *Bull. NY Acad. Med.* 1947; 23: 27–50.
6. Brinton W.D. Primary pulmonary hypertension. *Br. Heart J.* 1950; 12: 305–311.
7. Moser K.M., Braunwald N.S. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64: 29–35.
8. Jamieson S.W. Historical perspective: surgery for chronic thromboembolic disease. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 18: 218–222.
9. Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L. i wsp. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (supl. 1): S67–S77.
10. Wrabec K., Lewczuk J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — not fully recognized clinical entity. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1993; 89: 89–93.
11. Lewczuk J., Wrabec K., Porada A. i wsp. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — observation of personal case reports. *Kardiol. Pol.* 1993; 38: 267–270.
12. Górecka D., Chlebus M., Pruszczyk P. i wsp. Nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej. Skuteczne leczenie operacyjne (trombendarterektomia tętnicy płucnej). *Kardiol. Pol.* 1994; 41: 63–68.
13. Biederman A., Dyk W., Torbicki A. i wsp. Pulmonary thrombendarterectomy in treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 747–752.
14. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2276–2315.

15. Tapson V.F., Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 564–567.
16. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1465–1472.
17. Egermayer P., Peacock A.J. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 440–448.
18. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. i wsp. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2257–2264.
19. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. i wsp. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
20. Klok F., van Kralingen K., van Dijk A., Heyning F., Vliegen H., Huisman M. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010. e-publication ahead of print doi:10.3324/haematol.2009.018960
21. Hoepfer M.M., Mayer E., Simonneau G., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
22. Lang I.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — not so rare after all. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2236–2238.
23. Lang I., Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 568–570.
24. Galiè N., Kim N.H. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 571–576.
25. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–692.
26. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. i wsp. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818–823.
27. Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. i wsp. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 512–516.
28. Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F. i wsp. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 395–399.
29. Lang I.M., Marsh J.J., Olman M.A., Moser K.M., Loskutoff D.J., Schleef R.R. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994; 89: 2715–2721.
30. Lang I.M., Marsh J.J., Olman M.A., Moser K.M., Schleef R.R. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994; 90: 706–712.
31. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G., Auger W.R., Fedullo P.F., Woods V.L. Jr. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1270–1275.
32. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. i wsp. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 325–331.
33. Shigeta A., Tanabe N., Shimizu H. i wsp. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ. J.* 2008; 72: 2069–2074.
34. Kominami S., Tanabe N., Ota M. i wsp. HLA-DPB1 and NFK-BIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J. Hum. Genet.* 2009; 54: 108–114.
35. Auger W.R., Kerr K.M., Kim N.H., Ben-Yehuda O., Knowlton K.U., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol. Clin.* 2004; 22: 453–466, vii.
36. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.