

Następstwa przebytego epizodu ostrej zatorowości płucnej

The consequences of acute pulmonary embolism

Anna Kaczyńska¹, Piotr Pruszczyk²

¹ Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Centrum Leczenia Obrażeń, Warszawa

² Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiologia Polska 2008; 66: 889-894

Brak rekanalizacji krążenia płucnego

Po przebytej ostrej zatorowości płucnej (ang. *acute pulmonary embolism*, APE) może nastąpić całkowity powrót do stanu hemodynamicznego sprzed zachorowania – z pełnym udrożnieniem łożyska płucnego, częściowe udrożnienie łożyska płucnego, ale bez istotnych objawów klinicznych lub nawet może powstać nadciśnienie płucne o etiologii zakrzepowo-zatorowej.

W ostatnim czasie wykazano, że nie zawsze następuje całkowita rekanalizacja tętnic płucnych po epizodzie APE. Po 3 mies. leczenia jedynie u 34% chorych w badaniu scyntygraficznym płuc nie obserwowano zaburzeń perfuzji [1, 2]. W innym badaniu po 6 mies. od APE normalizację obrazu scyntygraficznego stwierdzono u 43% chorych, natomiast 30% badanych miało niewielkie ubytki, a 20% znaczne ubytki perfuzji [3]. Również ocena rekanalizacji tętnic płucnych na podstawie spiralnej tomografii komputerowej wykazała, że po 11 mies. całkowite rozpuszczenie skrzepelin miało miejsce jedynie u 48% chorych [4].

Obserwacje te sugerują, że w przebiegu zatorowości płucnej rekanalizacja osiąga *plateau* po 6 mies. od ostrego epizodu [1], a u większości chorych obraz krążenia płucnego nie wraca do normy [5].

W razie niecałkowitej rekanalizacji krążenia płucnego u części chorych może powstać przewlekłe nadciśnienie płucne na tle zakrzepowo-zatorowym (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH). Tworzenie się skrzepelin i procesy włóknienia prowadzą do częściowego lub zupełnego zamknięcia zajętego fragmentu krążenia płucnego, czego konsekwencją jest wzrost oporu płucnego i postępujące ciśnieniowe przeciążenie prawej komory serca prowadzące do jej niewydolności.

Przetrwale zamknięcie części gałęzi tętnicy płucnej powoduje wzrost ciśnienia w tych obszarach krążenia,

które nie są zamknięte lub wyraźnie zwężone. W czasie operacji trombendarterektomii płucnej zauważono różnice w budowie tętnic płucnych i mikrokrażenia w obszarach zajętych i niezajętych przez skrzepliny. Dało to podstawę do stworzenia tak zwanej koncepcji 2-przedziałowego krążenia płucnego. Drożne tętnice płucne noszą cechy przebudowy charakterystyczne dla nadciśnienia płucnego. Donoszono także o stwierdzeniu w ich świetle pasm tłuszczowych i blaszek podobnych do obserwowanych w miażdżycy tętnic krążenia systemowego [6, 7]. Zmiany w mikrokrażeniu tych obszarów również są takie jak w nadciśnieniu płucnym, łącznie z tworzeniem się zmian spłotowatych [7, 8]. Tymczasem w obszarach położonych dystalnie od skrzepelin zamykających światło, naczynia płucne pozostają prawidłowe. Wydaje się, że zator tętnicy płucnej jest tylko czynnikiem inicjującym cały cykl mechanizmów przebudowy krążenia płucnego. Za rozwój i utrwalenie nadciśnienia płucnego odpowiada zwiększone ciśnienie i siły ścinające w obszarach bez skrzepelin, pod wpływem których następuje wydzielanie substancji powodujących skurcz i przebudowę naczyń.

W piśmiennictwie donosi się o różnej częstości występowania nadciśnienia płucnego o etiologii zakrzepowo-zatorowej w badanej populacji. Według pewnych opracowań częstość przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego po pierwszym przeżytym epizodzie APE wynosi 0,1–0,5% [9–11]. Natomiast Pengo i wsp. w swoim badaniu stwierdzili objawowe przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne: po 6 mies. u 1%, po roku u 3,1%, a po 2 latach od przebytej APE u 3,8% chorych [12]. W obserwacji Ribeiro cechy przeciążenia prawej komory serca i nadciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym po roku od APE stwierdzono aż u 44% chorych, z cze-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Kaczyńska, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Centrum Leczenia Obrażeń, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, tel.: +48 22 502 20 00, e-mail: kaczan76@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 20.04.2008. Zaakceptowana do druku: 07.05.2008.

go u 5,1% potwierdzono przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne [13].

Istnieje również kontrowersyjna hipoteza, że to zakrzepica powstająca miejscowo w tętnicach płucnych powoduje rozwój CTEPH [14]. Istotnie, u chorych z dużym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii obserwuje się powstawanie skrzeplin bezpośrednio w krążeniu płucnym [6].

Warto podkreślić, że rozróżnienie skrzepliny powstałej *in situ* u chorego z idiopatycznym pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub z dystalną zatorowością i CTEPH często jest trudne, a nawet niemożliwe. Poza tym w już rozwiniętym CTEPH może dochodzić do lokalnego powstawania skrzeplin. U znacznego odsetka chorych z CTEPH, według niektórych badań nawet u 63% chorych [15], nie można jednoznacznie rozpoznać przebytej APE. Natomiast przeciwko hipotezie dotyczącej miejscowej zakrzepicy w krążeniu płucnym [6] przemawia fakt, że u chorych poddanych tromboendarterektomii płucnej z powodu CTEPH uzyskiwano normalizację hemodynamiczną [16, 17]. Świadczy to raczej o pierwotnej roli skrzeplin w patogenezie CTEPH.

Czynniki wpływające na niecałkowitą rekanalizację krążenia płucnego u chorych po przebytej ostrej zatorowości płucnej

We wspomnianym już badaniu chorzy, u których rozwinięto się CTEPH, w czasie przewlekłego leczenia mieli średnio taki sam wskaźnik INR jak osoby bez przewlekłego CTEPH [12]. W badaniu tym stwierdzono, że CTEPH rozwijało się częściej u chorych młodszych (OR 1,79/dekadę; 95% CI 1,15–1,92), z idiopatyczną ostrą zatorowością płucną (OR 5,7; 95% CI 0,85–5,83) oraz w przypadku nawrotowej zatorowości płucnej (OR 19,0; 95% CI 5,9–48,5). Zajęcie większego obszaru łożyska płucnego, oceniane za pomocą scyntygrafii, również wiązało się z większym ryzykiem rozwoju CTEPH (OR 2,22; 95% CI 1,6–2,9) [12, 18].

Ostatnio wskazywano na częstsze występowanie CTEPH wśród osób po splenektomii (OR 13,0; 95% CI 2,7–127,0), z obecnością zastawki komorowo-przedsionkowej z powodu wodogłowia (OR 13,0; 95% CI 2,5–129,0) i u chorych z przewlekłymi chorobami zapalnymi, np. z *osteomyelitis* czy zapalnymi chorobami jelit (OR 67,0; 95% 7,9–8832,0) [19].

Z badań eksperymentalnych nad strukturą i przebudową skrzeplin powstałych w układzie żył głębokich wynika, że między 6. a 12. dobą od powstania nieleczona skrzeplina traci swoją elastyczność na skutek wzmożonego wytwarzania kolagenu, głównie typu I i III, przez napływające do niej fibroblasty [20]. Przebudowie tej towarzyszy zwiększona aktywność enzymów rozkładających macierz zewnątrzkomórkową, takich jak metaloproteinazy 2 i 9 [20]. W rezultacie tych procesów może dojść do zwłóknienia skrzepliny w świetle naczynia, do uszkodzenia żyły i rozwoju zespołu pozakrzepowego. Obserwacje te podkreślają rolę zapalenia i włóknienia w przebudowie naczynia ze skrzepliną. Prawdopodobnie podobne mechanizmy powodują przebudowę naczyń płucnych w APE i prowadzą

do rozwoju nadciśnienia płucnego. W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach stwierdzono, że już we wczesnej fazie APE dochodzi do zwiększenia ekspresji metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej 9, co powoduje skurcz naczyń płucnych i wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym. Inhibitor metaloproteinaz – doksacyklina – znosiła lub osłabiała ten efekt [21].

Trombofilie wrodzone lub nabyte mogą wiązać się z większym ryzykiem rozwoju APE. Nie ma jednak danych, które potwierdzałyby, że ze zwiększonym ryzykiem braku rekanalizacji skrzepliny i rozwoju CTEPH wiąże się konkretna nieprawidłowość w układzie krzepnięcia, w układzie fibrynolizy czy dysfunkcja śródbłonna naczyń płucnych dotycząca wydzielania tkankowego aktywatora plazminogenu (TPA) i inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) [10, 22–24]. Część obserwacji sugeruje jedynie nieco częstsze występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych w grupie chorych z CTEPH [25].

Ostatnio wysunięto hipotezę, że chorzy bez pełnej rekanalizacji krążenia płucnego mają skrzepliny zbudowane z siatki fibrynowej odpornej na zależną od plazminy fibrynolizę. Istotną rolę przypisuje się tutaj brakowi degradacji N-końcowego fragmentu łańcucha fibryny, który może aktywować przemianę fibryny w tkankę bliznowatą. Obserwowano, że u chorych z CTEPH, w porównaniu z osobami zdrowymi, proces lizy fibryny zachodził wolniej [26, 27]. Dlatego upośledzenie degradacji fibryny może być pierwszym etapem przebudowy skrzepliny i jej włóknienia.

Nawrót zatorowości płucnej

Chory, u którego wystąpił epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nawet jeśli nie stwierdzono wówczas ani obecnie żadnych znanych czynników ryzyka, ma większe prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia zakrzepicy niż osoba bez zakrzepicy w wywiadzie. Co ciekawe, u chorych po przebytej zatorowości płucnej nawrót choroby występuje częściej w postaci kolejnego zatoru, a po przebytej zakrzepicy żył głębokich w postaci kolejnej zakrzepicy [28]. Częstość występowania nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej szacuje się różnie. W długoterminowym, obserwacyjnym i wieloośrodkowym badaniu włoskim było to 3,9% chorych na rok, z czego ponad połowę stanowili chorzy z zatorowością płucną [29]. Według danych Pengo i wsp. do kolejnego epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej doszło u ok. 14,3% chorych, z czego u połowy była to sama zakrzepica żył głębokich [12]. Do 62,5% nawrotów doszło po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego. Ryzyko nawrotu zwiększało się w miarę upływu czasu od pierwszego APE – 4,9% po 3 mies., 6,5% po 6 mies., 8% po roku, 22,1% po 5 latach i aż 29,1% po 10 latach.

W 10-letniej obserwacji chorych leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi przez okres od 6 tygodni do 6 mies., do nawrotu doszło u prawie 1/3 osób [30]. Według tych autorów do nawrotu dochodziło częściej u mężczyzn,

osób starszych oraz u osób z utrzymującym się czynnikiem ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Podkreślano także niekorzystny wpływ upośledzonego krążenia żylnego w obrębie kończyn. W innym badaniu, oprócz wymienionych wcześniej czynników ryzyka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, takich jak starszy wiek i płeć męska, sugerowano również niekorzystny wpływ współistnienia takich chorób, jak: nieswoiste zapalne choroby jelit, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, czynny nikotynizm oraz przewlekła choroba nerek. Szczególnie dużym ryzykiem nawrotu obciążeni są chorzy na nowotwór złośliwy (rozpoznanie nowotworu zwiększa ryzyko dwukrotnie, a stosowanie chemioterapii nawet czterokrotnie) [31]. Poza tym ryzyko nawrotu choroby wzrasta prawie dwukrotnie przy współistnieniu trombofilii [32].

Inne obserwacje sugerują, że obecność przetrwałej skrzepliny w żyłach głębokich oraz podwyższone stężenie D-dimeru w surowicy wiąże się z nawrotem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [33, 34]. Zarówno stwierdzenie niecałkowitego rozpuszczenia skrzepliny, jak i podwyższonego stężenia D-dimeru świadczy o utrzymującej się przewadze aktywności układu krzepnięcia nad aktywnością endogennej fibrynolizy. Sytuacja ta sprzyja nawrotowi żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Postuluje się, że oznaczanie stężenia D-dimeru może być pomocne zarówno w ocenie efektywności leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i w identyfikacji chorych zagrożonych wczesnym nawrotem [35].

W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych dotyczących wpływu resztkowych skrzeplin w tętnicach płucnych na ryzyko nawrotu zatorowości płucnej, jednak w niedawno opublikowanej analizie dotyczącej chorych po przebytej zatorowości płucnej wykazano, że obecność przeciążenia prawej komory serca przy wypisie chorego ze szpitala zwiększa ryzyko nawrotu zatorowości płucnej (HR 2,65; 95% CI 1,23–5,69, $p < 0,001$) [36]. Najpewniej przeciążenie prawej komory w tej grupie chorych spowodowane było utrzymującymi się skrzeplinami w tętnicach płucnych. Tym samym wydaje się uzasadnione, że niezrekanalizowane skrzepliny w krążeniu płucnym, podobnie jak w zakrzepicy żył głębokich, zwiększają ryzyko kolejnego epizodu zatorowości płucnej. Być może brak pełnej rekanalizacji ma związek z dużą wyjściową ilością skrzeplin lub wynika z upośledzenia mechanizmów wpływających na rozpuszczanie materiału zatorowego. Warto podkreślić, że ryzyko nawrotu jest zminimalizowane tak długo, jak długo stosowana jest antykoagulacja [37].

Przewlekła niewydolność żylna

Innym problemem, który może pojawić się u chorego po przebytej żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, jest przewlekła niewydolność żylna. Jest to występowanie objawów zastoiny żylnego wskutek niedrożności czy zwężenia żył lub wstecznego przepływu krwi w żyłach. W 40%

przewlekła niewydolność żylna jest skutkiem przebytej zakrzepicy żył głębokich. Mówimy wtedy o zespole pozakrzepowym. Ciężki zespół pozakrzepowy, prowadzący do zmian troficznych i owrzodzeń podudzi, stwierdza się u kilku procent chorych po przebytych epizodach APE (6% wg Schulmana i wsp. [30]), natomiast mniej nasilone objawy niewydolności żylny obecne są nawet u ponad połowy chorych (56,3% wg Schulmana i wsp. [30]).

Związek między żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ostatnio podkreśla się związek pomiędzy idiopatyczną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową a miażdżycą tętnic. Stwierdzono częstsze występowanie bezobjawowych blaszek w tętnicach szyjnych u chorych z idiopatyczną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w porównaniu z osobami z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i znanymi czynnikami ryzyka oraz z grupą kontrolną (odpowiednio OR 2,3; 95% CI 1,4–3,7 i OR 1,8; 95% CI 1,1–2,9) [38]. Obydwa stany – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i miażdżycza – związane są ze wspólnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: otyłość, nikotynizm, nadciśnienie tętnicze oraz podwyższone stężenie lipoproteiny (a) [39]. Z danych uzyskanych z wielośrodkowego badania wynika, że w czasie średnio 38-miesięcznej obserwacji doszło do różnych incydentów sercowo-naczyniowych (nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawał serca, udar, nagły zgon) u 17,8% chorych po APE (5,5% chorych na rok) [29]. Z tego u 12,5% (3,9% chorych na rok) był to nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, u 3,3% (1% chorych na rok) zawał serca i u 1,6% (0,5% chorych na rok) udar mózgu. Incydenty sercowo-naczyniowe były częstsze u chorych z idiopatyczną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w porównaniu z chorymi z obecnością uznanych czynników ryzyka zakrzepicy (7,5 vs 3,1% na rok, $p=0,006$). Było to szczególnie wyraźne w odniesieniu do powikłań tętniczych, to jest zawału serca i udaru (3,2 vs 0,4% na rok, $p=0,001$). Również w analizie wieloczynnikowej przebyta idiopatyczna zatorowość płucna była jedynym istotnym predyktorem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, także po uwzględnieniu wieku chorych (HR 2,54; 95% CI 1,09–5,89).

Funkcja prawej komory serca u chorych po ostrej zatorowości płucnej

Dla CTEPH charakterystyczne jest skrócenie czasu przyspieszenia wyrzutu do tętnicy płucnej (ang. *acceleration time*, AcT) oraz podwyższone ciśnienie płucne szacowane na podstawie oceny fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (ang. *tricuspid regurgitation peak gradient*, TRPG) lub płucną [40]. Im bardziej proksymalnie w krążeniu płucnym znajdują się skrzepliny, tym AcT jest krótszy, a profil wyrzutu częściej jest nieprawidłowy ze śródkurczowym zwolnieniem, tzw. zaszębieniem [41].

Ostatnie doniesienia potwierdzają rolę pomiarów AcT u osób z CTEPH [42]. Z krzywej AcT wyznaczono wskaźnik

NR, czyli stosunek czasu od początku wyrzutu do maksymalnego zwolnienia przepływu skurczowego w tętnicy płucnej, do czasu od maksymalnego zwolnienia przepływu skurczowego do końca wyrzutu do tętnicy płucnej. NR <1 był charakterystyczny dla proksymalnej lokalizacji skrzeplin.

W grupie 55 chorych ocenianych przez nas po 6 mies. od epizodu APE u 10,9% stwierdziliśmy TRPG ≥ 30 mmHg (30–39 mmHg). U wszystkich tych chorych potwierdzono niecałkowitą rekanalizację krążenia płucnego (resztkowe przyścienne skrzepliny w tętnicach płucnych do poziomu subsegmentalnego i/lub trójkątne ubytki perfuzji w badaniu scyntygrafii perfuzyjnej płuc). Natomiast skrócony AcT, świadczący o nieprawidłowym sprzężeniu między prawą komorą a krążeniem płucnym, pozwalał podejrzewać brak rekanalizacji tętnic płucnych (OR 0,92; 95% CI 0,85–0,98, $p=0,002$) [43].

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o próbach oceny funkcji prawej komory za pomocą echokardiografii z wykorzystaniem doplera tkankowego. Uważa się, że prędkość miokardium wolnej ściany prawej komory na wysokości pierścienia zastawki trójdzielnej, oceniana za pomocą doplera tkankowego, jest dobrym wykładnikiem dynamiki skracania włókien w osi długiej i tym samym dobrze odzwierciedla jej funkcję [44].

Wśród chorych z CTEPH obserwuje się korelację między skurczowym ruchem pierścienia zastawki trójdzielnej, odzwierciedlającym funkcję skurczową prawej komory, i średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej [45]. Również funkcja rozkurczowa prawej komory ulega upośledzeniu w sytuacji przewlekłego przeciążenia ciśnieniowego. Chorzy mają wówczas mniejszą prędkość szczytową pierścienia zastawki trójdzielnej we wczesnym rozkurczu [46].

Nawet u chorych, u których nie ma podstaw do rozpoznania CTEPH, a którzy przebyli leczony epizod APE, masywnej lub submasywnej klinicznie (z przeciążeniem prawej komory serca), mogą utrzymywać się cechy dysfunkcji prawej komory serca [47].

Warto przypomnieć, że u części chorych w czasie epizodu APE stwierdza się biochemiczne cechy martwicy mięśnia serca, np. podwyższone stężenie troponiny T. Chorzy z podwyższonym stężeniem troponiny T w momencie rozpoznania zatorowości płucnej, po upływie 6 mies. od ostrego epizodu mieli nieco większe pole powierzchni prawej komory serca w rozkurczu [25,0 (20,8–38,6) vs 18,4 (17,7–23,3) cm², $p=0,06$] oraz mniejszą prędkość skurczową pierścienia trójdzielnego [0,12 (0,11–0,13) vs 0,15 (0,13–0,21) m/s, $p=0,04$] niż chorzy z prawidłowym stężeniem troponiny T w ostrym okresie choroby [48].

Wydolność krążeniowo-oddechowa u chorych po przebytej ostrej zatorowości płucnej

Chorzy po przebytej epizodzie APE, zwłaszcza ci, u których dochodzi do rozwoju CTEPH, mogą mieć upośledzoną wydolność fizyczną. Może to być skutkiem zarówno upośledzenia wymiany gazowej na tle zamknięcia części łóżyska

płucnego, jak również rozwijającej się prawokomorowej niewydolności serca. W ocenie wydolności fizycznej chorych zarówno z patologią układu krążenia, jak i oddechowego pomocny może być 6-minutowy test marszu. W grupie osób po przebytej epizodzie APE (średnio po 3 latach), masywnej lub submasywnej klinicznie, nie obserwowano istotnej różnicy w dystansie pokonanym w czasie 6-minutowego marszu w porównaniu z grupą kontrolną, jednak w czasie marszu następował u nich istotnie większy spadek wysycenia krwi tlenem ($3,04 \pm 2,08$ vs $1,45 \pm 0,69\%$, $p=0,0005$) [49].

Potwierdzają to również ostatnie obserwacje, w których po 6 mies. od ostrego epizodu submasywnej zatorowości płucnej u 25% osób, bez chorób współistniejących, stwierdzono ograniczenie wydolności fizycznej – objawy niewydolności serca w co najmniej II klasie wg NYHA lub skrócony (<300 m) dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu marszu [47].

Podsumowanie

Przebyty epizod APE, nawet mimo prawidłowego leczenia w ostrym okresie oraz stosowania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przez zalecany okres, może powodować trwałe następstwa. Część chorych może mieć w różnym stopniu, trwale upośledzoną czynność prawej komory serca. Efektem przebytej zatorowości płucnej może być również upośledzona wymiana gazowa. U znacznego odsetka chorych stwierdza się resztkowe skrzepliny. Ich znaczenie kliniczne nie jest do końca określone, jednak wydaje się, że ich obecność może być czynnikiem ryzyka nawrotu choroby. Dotychczasowe obserwacje sugerują także, że APE, zwłaszcza idiopatyczna, powinna być uważana za chorobę przewlekłą. Również czas wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej powinien być dostosowywany indywidualnie dla danego chorego, z uwzględnieniem nie tylko czynników ryzyka zakrzepicy i krwawienia, ale także wyjściowego ładunku skrzeplin w krążeniu płucnym oraz dynamiki ich rezolucji.

Piśmiennictwo

1. Nijkeuter M, Hovens M, Davidson B, Huisman M. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 192-7.
2. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. *J Nucl Med* 2000; 41: 1043-8.
3. Hvid-Jacobsen K, Fogh J, Nielsen SL, et al. Scintigraphic control of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 71-2.
4. Remy-Jardin M, Louveigny S, Remy J, et al. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203: 173-80.
5. Kaczyńska A, Kostrubiec M, Pachon R, et al. Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008; 122: 21-5.

6. Moser K, Fedullo P, Finkbeiner W, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
7. Zonzin P, Vizza CD, Favretto G, et al. Ipertensione polmonare cronica tromboembolica. *Ital Heart J suppl* 2003; 4: 814-24.
8. Hoepfer M, Mayer E, Simonneau G, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-20.
9. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
10. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
11. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564-7.
12. Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
13. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.
14. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440-8.
15. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-8.
16. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-26.
17. Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
18. Pengo V, Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 830-3.
19. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512-6.
20. Deatrick KB, Eliason JL, Lynch EM, et al. Vein wall remodeling after deep vein thrombosis involves matrix metalloproteinases and late fibrosis in a mouse model. *J Vasc Surg* 2005; 42: 140-8.
21. Fortuna GM, Figueiredo-Lopes L, Dias-Junior CA, et al. A role for matrix metalloproteinase-9 in the hemodynamic changes following acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2007; 114: 22-7.
22. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, et al. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241-8.
23. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, et al. 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: 706-12.
24. Lang IM, Klepetko W, Pabinger I. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 1996; 76: 476-7.
25. Martinuzzo ME, Pombo G, Forastiero RR, et al. Lupus anticoagulant, high levels of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1998; 25: 1313-9.
26. Thompson WD, Smith EB, Stirk CM, et al. Angiogenic activity of fibrin degradation products is located in fibrin fragment E. *J Pathol* 1992; 168: 47-53.
27. Sporn LA, Bunce LA, Francis CW. Cell proliferation on fibrin: modulation by fibrinopeptide cleavage. *Blood* 1995; 86: 1802-10.
28. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3431-7.
29. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 77-83.
30. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 734-42.
31. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
32. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-6.
33. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolic recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
34. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.
35. Ombanda-Moussa E, Samama MM, Horellou MH, et al. Potential use of D-dimer measurement in patients treated with oral anticoagulant for a venous thromboembolic episode. *Int Angiol* 2003; 22: 364-9.
36. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricle dysfunction at hospital discharge after first acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2151-6.
37. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 139: 19-25.
38. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435-41.
39. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117: 93-102.
40. Naeije R, Vizza D. Modern hemodynamic evaluation of the pulmonary circulation. Application to pulmonary arterial hypertension and embolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 784-8.
41. Torbicki A, Kurzyna M, Czurzyński M, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999; 13: 616-21.
42. Hardziyenka M, Reesink HJ, Bouma BJ, et al. A novel echocardiographic predictor of in-hospital mortality and mid-term haemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 842-9.
43. Kaczyńska A, Styczyński G, Szulc M, et al. Recanalization of pulmonary circulation after an episode of acute pulmonary embolism and noninvasive diagnostic methods that allow to suspect presence of residual thrombi. *ESC Congress* 2007 – abstract.

44. Ueti OM, Camargo EE, Ueti A, et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002; 88: 244-8.
45. Sciomer S, Badagliacca R, Fedele F. Pulmonary hypertension: echocardiographic assessment. *Ital Heart J* 2005; 6: 840-5.
46. Huez S, Brimiouille S, Pavelescu A, et al. Increased right ventricular afterload alters right and left ventricular relaxation in chronic pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2006; 64 suppl.: S86.
47. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 2517-24.
48. Kaczyńska A, Szulc M, Styczyński G, et al. Right ventricle injury during acute pulmonary embolism leads to its remodelling. *J Int Cardiol* 2008; 125: 120-1.
49. Ciużyński M, Kurzyna M, Bochowicz A, et al. Long-term effects of acute pulmonary embolism on echocardiographic Doppler indices and functional capacity. *Clin Cardiol* 2004; 27: 693-7.