

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Jak powstaje i jak je rozpoznać?

Jerzy Lewczuk

Oddział Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH), które rozpoznawano w przeszłości u nie więcej niż 0,1% chorych po przebytych incydencie ostrej zatorowości płucnej (APE), obecnie rozpoznaje się nawet u 3–8% tych pacjentów.

Patofizjologia CTEPH nie jest w pełni wyjaśniona, jednak wiele wskazuje na jego związek z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Potencjalnymi czynnikami wywołującymi schorzenie są objawowe, ale nierozpoznane epizody APE, nawroty niemej klinicznie mikro-zatorowości płucnej, nawroty zatorowości płucnej w trakcie leczenia i podczas wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz po jej zakończeniu. Jako potencjalne mechanizmy patofizjologiczne wymienia się nieskuteczność endogennej lizy zatoru, koagulopatie, zakrzepicę in situ i obwodowe szerzenie się resztkowych zmian zatorowych. Rola arteriopatii we wczesnej fazie rozwoju CTEPH jest kontrowersyjna.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne powinno się podejrzewać u wszystkich chorych z przewlekłą wysiłkową dusznością i z nietolerancją wysiłku, u których można było wykluczyć inne ich przyczyny. Omówiono rolę wywiadu, badania fizykalnego, elektrokardiografii i echokardiografii w rozpoznaniu choroby. Wczesne rozpoznanie choroby, zanim rozwinie się wysokie nadciśnienie płucne, prawdopodobnie zapewnia dobre rokowanie u chorych długotrwale przyjmujących antykoagulanty. U większości pacjentów diagnozę stawia się jednak późno, w okresie wysokiego nadciśnienia płucnego. U tych chorych, z proksymalnymi zmianami zatorowymi, postępowaniem z wyboru jest endarterektomia płucna. Rozpoznanie CTEPH w stadium niewyrównanego serca płucnego znacznie pogarsza rokowanie nawet u chorych poddanych leczeniu antykoagulantami i zmniejsza korzystne efekty endarterektomii płucnej. (Folia Cardiologia Excerpta 2006; 1: 20–25)

przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, ostra zatorowość płucna

Wstęp

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension*) to postać żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych występującej częściej niż dotychczas sądzono, której patogeneza została poznana w niedo-

statecznym stopniu, a rozpoznanie wydaje się jeszcze trudniejsze niż w przypadku ostrej zatorowości płucnej (APE, *acute pulmonary embolism*). W opracowaniach monograficznych poświęconych temu schorzeniu szacowano, że rozwija się ono u ok. 0,1–0,5% chorych, którzy przeżyli incydent APE [1, 2]. Oznacza to, że przy występowaniu objawowej APE z częstością 0,05% rocznie w populacji europejskiej w Polsce może co roku przybywać przynajmniej 1800 przypadków CTEPH. Ostatnie publikacje wskazują jednak na możliwość częstszego występowania tego schorzenia. W badaniu Pengo i wsp. CTEPH rozwinęło się w ciągu 2 lat u 3,8% chorych

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Jerzy Lewczuk
Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Kamińskiego 73a, 51–124 Wrocław
tel./faks (0 71) 325 39 44
e-mail: Lewczuk@wssk.wroc.pl
Nadesłano: 17.11.2005 r. Przyjęto do druku: 16.05.2006 r.

po epizodzie APE [3]. Remy-Jardin i wsp., obserwując 62 chorych po incydencie masywnej APE, wykazali rozwój CTEPH aż u 8% z nich [4]. Rzeczywista częstość CTEPH może być jednak jeszcze większa. Uważa się bowiem, że większość incydentów zakrzepowo-zatorowych, które inicjują CTEPH, uchodzi uwadze lekarza, gdyż są ubogosymptomatyczne lub nawet asymptomatyczne [5, 6].

Historię naturalną CTEPH mogą jednak zapoczątkować objawowe, ale nierozpoznane i nieleczone epizody APE. Decyduje o tym niespecyficzność objawów klinicznych schorzenia; zarówno tych najczęściej występujących, jak: duszność, ból w klatce piersiowej, tachykardia i tachypnoe, jak i występujących rzadziej — omdleń i krwiopłucia. Jak wykazano w badaniach anatomopatologicznych, przyżyciowo zatorowość płucną jako jedyną lub współlistniejącą z innymi schorzeniami przyczynę zgonu rozpoznaje się tylko u 30% chorych [7, 8]. Opieranie rozpoznania APE tylko na klinicznych objawach prowadzi też do rozpoznań fałszywie dodatnich, których częstość dochodzi do 70% [9]. Problemu słabej rozpoznawalności nawet pełnoobjawowej APE może nie rozwiązać coraz doskonalszy warsztat diagnostyczny. Aby wykonać właściwe badanie dodatkowe, potrzebna jest stała świadomość stosunkowo częstego występowania tego schorzenia i ukrywania się go pod maską innych chorób — przede wszystkim kardiologicznych. Zatorowości płucnej należy więc poszukiwać wśród epizodów migotania przedsionków, niewydolności serca i różnych postaci choroby niedokrwiennej serca. W pochodzącym z własnej publikacji opisu 6 przypadków zatorowości płucnej wynika, że fałszywe rozpoznanie zawału serca lub przewlekłej dławicy piersiowej ustalono na podstawie bólu w klatce piersiowej i mylnej intrerpretacji elektrokardiogramu. W konsekwencji chorzy byli leczeni przez wiele lat przeciwpłytkowo, a nie tak, jak powinni być leczeni, czyli antykoagulacyjnie. Prawdopodobnie dlatego CTEPH rozwinęło się aż u 5 z nich [10]. Ostry ból w klatce piersiowej połączony z niedokrwienymi zmianami w EKG i/lub podwyższonym stężeniem troponiny we krwi stanowi podstawę rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego, jednak warto pamiętać, że ten zespół objawów występuje także w APE. U 625 kolejnych chorych skierowanych do pracowni hemodynamicznej w celu inwazyjnego leczenia ostrego zespołu wieńcowego autorzy stwierdzili APE u 7 spośród 18 chorych z prawidłowym wynikiem koronarografii [11].

Być może część przypadków CTEPH rozwija się z powodu powtarzających się, bezobjawowych mikrozatorów płucnych. Na częste występowanie

niemiej zatorowości płucnej u chorych na objawową zakrzepicę żył głębokich (DVT, *deep venous thrombosis*) wskazywały jeszcze pod koniec lat 80. ubiegłego wieku wyniki prac opartych jednak na stosunkowo nielicznej grupie chorych [12, 13]. Dane te potwierdzono w opublikowanym w 2000 roku dużym wielośrodkowym badaniu obejmującym 622 pacjentów z proksymalną objawową DVT, spośród których u blisko połowy stwierdzono niemą zatorowość płucną [14]. Teoretycznie, prawidłowa antykoagulacja chorych z niemymi zmianami zatorowymi w płucach współlistniejącymi z objawową DVT powinna zapobiegać możliwości ich przetrwania i tworzenia podłoża dla rozwoju CTEPH. W poświęconym temu zagadnieniu badaniu Nielsena i wsp., w którym przez 60 dni analizowano scyntygraficznie nieme klinicznie płucne zmiany zatorowe (stwierdzone u 49% z 87 chorych z objawową DVT), wykazano jednak brak regresji tych zmian u 70% z nich, niezależnie od tego, czy w leczeniu zastosowano antykoagulację [15]. Być może przyczyną braku rezolucji tych zmian był ich utrwalony charakter wynikający z licznych wcześniej nieleczonych epizodów. Niemych zmian zatorowych w płucach można się spodziewać tym bardziej u chorych nie tylko z bezobjawową APE, ale i z równie często występującą bezobjawową DVT. Cechy przebiegającej bezobjawowo za życia chorego DVT stwierdzono u większości pacjentów poddanych sekcji w jednej z badań anatomopatologicznych [16]. Girard i wsp. w swoim badaniu u 82% chorych z APE stwierdzili współlistniejącą DVT, która u 75% pacjentów przebiegała bez objawów [17].

Do rozwoju CTEPH mogą się przyczynić nawroty rozpoznanej, objawowej APE. Występują one przede wszystkim w ciągu pierwszych 2 tygodni od momentu ostrego epizodu, a ich liczbę zdecydowanie ogranicza leczenie schorzenia [18, 19]. Nawroty występują także w czasie prawidłowo prowadzonej wtórnej profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jednak niezależnie od czasu trwania antykoagulacji odsetek nawrotów gwałtownie wzrasta z chwilą jej przerwania (nawet do 4–5% w ciągu pierwszego miesiąca), następnie się zmniejsza, a od 9. miesiąca ustala się i wynosi tylko 0,5% [20]. Stwarza to trudny problem określenia terminu zakończenia antykoagulacji, które musi uwzględniać indywidualne ryzyko nawrotów i krwawień. Nie bez wpływu na nawroty APE pozostaje także sposób prowadzenia antykoagulacji. W badaniu porównującym efekty antykoagulacji konwencjonalnej (INR 2–3) z antykoagulacją subterapeutyczną (INR 1,5–2,0) wykazano, że oba typy antykoagulacji zmniejszają ryzyko nawrotów odpowiednio o 90% i 64%, przy

takim samym ryzyku krwawień [21]. Znaczenie objawowych nawrotów APE w patogenezie CTEPH nie jest jednak pewne. Wyniki wielu obserwacji, również dotyczących własnego materiału chorych, którzy przeżyli incydent APE, wskazują, że prawdopodobnie nie wpływają one na wzrost ciśnienia płucnego i nie przyczyniają się do rozwoju CTEPH przynajmniej u osób przyjmujących antykoagulanty [22–24]. Większość autorów zajmujących się tą problematyką uważa, że do rozwoju CTEPH mogą się przyczynić nawroty zatorowe nieme lub subkliniczne, a więc w większości nierozpoznane i nieleczone [1, 25].

Kolejna grupa chorych, u których może rozwinąć się CTEPH, to pacjenci z APE z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym. U niektórych z nich nadciśnienie płucne nie ustępuje pomimo prawidłowego leczenia, przy czym rodzaj terapii zastosowanej w fazie ostrej prawdopodobnie nie ma znaczenia. W randomizowanych badaniach wykazano, że wprowadzenie tromboliza znacznie szybciej niż antykoagulacja powoduje (niepełną zresztą) rezolucję zmian zatorowych w naczyniach płucnych w ciągu 1. doby, jednak efekty obu rodzajów terapii stają się podobne już od 7. dnia stosowania [26]. Potwierdzają to roczne obserwacje chorych po incydencie APE, w których nie wykazano, aby zastosowanie leczenia fibrynolitycznego w ostrej fazie zatorowości wiązało się z mniejszą możliwością rozwoju CTEPH [22, 24]. Zależy ono natomiast w dużym stopniu od wyjściowej wartości ciśnienia w tętnicy płucnej. Nadciśnienie płucne stwierdza się u ok. 70–80% chorych z APE, przy czym jego średnia wartość nie przekracza 40 mm Hg nawet u pacjentów z maszyną postacią choroby [27]. Może jednak ono osiągnąć znaczne wartości, jeśli incydent APE nałoży się na już istniejące schorzenie sercowo-płucne z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym lub też wynika z powtarzających się, wcześniej nierozpoznanych incydentów APE [28]. Wykonując przez rok seryjnie echokardiogramy u chorych po APE leczonych rutynowo przez 3–6 miesięcy, Ribeiro i wsp. [22] wykazali, że ciśnienie płucne zmniejszało się tylko w ciągu pierwszych 6 tygodni, a CTEPH rozwinęło się przede wszystkim u chorych ze skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej przekraczającym 50 mm Hg przed rozpoczęciem leczenia. Wyniki własnej rocznej obserwacji takich pacjentów wskazują jednak, że w czasie antykoagulacji przedłużonej do roku u niektórych chorych nadciśnienie płucne zmniejsza się również w późniejszym okresie. Może to sugerować, że przedłużona antykoagulacja może zapobiegać rozwojowi CTEPH u większej liczby chorych niż przy leczeniu rutynowym [24].

Zatem, mimo podkreślanej przez wielu badaczy „skrytej natury” CTEPH, u wielu chorych z tym rozpoznaniem można się doszukać przeżytych w przeszłości, a nierozpoznanych, chociaż objawowych, oraz rozpoznanych, ale niewłaściwie leczonych epizodów APE i źle prowadzonej wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Stwarza to możliwości skuteczniejszego niż dotychczas zapobiegania CTEPH pod warunkiem poprawy i terapii APE. Pomocne byłoby także ustalenie, dlaczego schorzenie ujawnia się tylko u niektórych osób. Chociaż związek CTEPH z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową ma prawdopodobnie mocne podstawy, to etiopatogeneza tego schorzenia nie jest w pełni ustalona. Nie wiadomo, czy dość powszechnie wykazywane „resztkowe” zmiany zatorowe po epizodzie leczonej APE i nieme zmiany zatorowe towarzyszące DVT mogą zapoczątkować rozwój CTEPH. Ich natura nie jest do końca poznana. Być może są one wynikiem „wyczerpania się” wskutek wielokrotnych nawrotów możliwości fibrynolitycznych organizmu, chociaż defekty fibrynolizy stwierdza się w CTEPH rzadko [29]. Wyniki badania układu krzepnięcia u pacjentów z tym schorzeniem są niejednoznaczne; w jednej z ostatnich prac wykazano jednak zdecydowanie wyższe miano przeciwciał antyfosfolipidowych u pacjentów z CTEPH niż u osób z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Być może bezobjawowe zmiany szerzą się obowodowo, zapoczątkowując rozwój CTEPH [30]. Nie jest pewna rola zakrzepicy *in situ* w tym procesie. Istnieje również hipoteza zakładająca, że zasadniczą i pierwotną rolę w rozwoju CTEPH, podobnie jak w idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym, odgrywają zmiany o charakterze arteriopatii, a procesy zakrzepowe są zmianami wtórnymi [31].

Rozpoznanie CTEPH w wczesnym okresie u chorych bez wyraźnych epizodów APE w przeszłości jest szczególnie trudne. U pacjentów tych początkowo nie występują żadne objawy, chociaż ciśnienie płucne u nich się zwiększa. Pozostaje ono jeszcze w granicach normy w spoczynku, chociaż w czasie wysiłku może wzrastać nadmiernie. Być może wykonywanie testu wysiłkowego połączonego z oceną ciśnienia płucnego mogłoby wykazać początkowe stadium CTEPH u tych chorych. W historii naturalnej CTEPH ten bezobjawowy lub skąpoobjawowy okres nazwano „miesiąca miodowego”, który przeważnie płynnie przechodzi w okres objawowy w postaci zwiększonej męczliwości i duszności wysiłkowej. Te właściwie jedyne objawy tego schorzenia są jednak bardzo niespecyficzne i aby rozpoznać CTEPH, należy przede wszystkim mieć świadomość, że schorzenie to występuje

częściej, niż się powszechnie sądzi, i powinno być brane pod uwagę we wszystkich przypadkach, w których nie stwierdza się wyraźnej innej przyczyny powyższych dolegliwości. I tak, wśród 90 kolejnych chorych hospitalizowanych na Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu z powodu przewlekłej duszności wysiłkowej CTEPH rozpoznano u 28 spośród nich (31%). Chociaż tak duży odsetek pacjentów z tym rozpoznaniem wynikał ze specyfiki oddziału, to jednak dobrze ilustruje rozpowszechnienie choroby [32]. Rozpoznanie CTEPH w początkowym jego stadium może być zasadniczo ważne dla dalszych losów chorych. Być może pacjenci z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem płucnym wymagają jedynie rozpoczęcia stałej antykoagulacji. Pacjenci z CTEPH ze skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej poniżej 55 mm Hg charakteryzowali się 3-letnim przeżyciem wynoszącym 100% i zmniejszającym się od chwili rozpoczęcia doustnej antykoagulacji nadciśnieniem płucnym oraz poprawą tolerancji wysiłku [33].

W bardziej zaawansowanym stadium choroby, w którym dochodzi do wysokiego nadciśnienia płucnego i przeciążenia prawej komory, zmniejszonej tolerancji wysiłku mogą towarzyszyć bóle o charakterze niedokrwiennym w klatce piersiowej i omdlenia. Wtedy dopiero w badaniu przedmiotowym można się spodziewać wzmocnionego II tonu nad tętnicą płucną, skurczowego szmeru niedomykalności zastawki trójdzielnej, a także typowego, choć rzadko stwierdzanego objawu — opisanego przez Augera i Mosera — charakterystycznego, głośnego szmeru skurczowego lub maszynowego, związanego z częściowym zamknięciem naczynia materiałem zatorowym lub jego rekanalizacją [34]. Zdjęcie RTG klatki piersiowej może ujawnić inne przyczyny przewlekłej duszności, natomiast rutynowy elektrokardiogram, zwłaszcza w stadium rozwiniętego schorzenia z wysokim nadciśnieniem płucnym, może wykazać cechy przeciążenia prawej komory. W grupie 56 chorych po przebytych epizodach APE na CTEPH wskazywały najbardziej takie elektrokardiograficzne cechy przeciążenia prawej komory, jak ujemny załamek T w odprowadzeniach przedsercowych V1–V5, ujemny załamek T w odprowadzeniu kończynowym II, III i aVF, p *pulmonale* i dekstrogram, odpowiednio w 43%, 32%, 30% i w 30%. Cechy te odznaczały się pozytywną wartością predykcyjną wynoszącą 80–100%. Echokardiografia przezklatkowa wykrywa i obrazuje przeciążenie prawej komory znacznie lepiej niż EKG, podczas gdy echokardiografia przezprzełykowa może wykryć proksymalnie umiejscowiony materiał zatorowy. Echokardiograficzny, dopplerowski pomiar

skurczowego ciśnienia płucnego, wyliczony z gradientu trójdzielnego, przeważnie dobrze koreluje ze skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej (PASP, *pulmonary artery systolic pressure*) mierzonym podczas inwazyjnego badania hemodynamicznego krążenia płucnego, chociaż według niektórych badaczy może je także zaniżać [36, 37]. Użyteczność scyntygrafii płuc w diagnostyce różnicowej przewlekłego nadciśnienia płucnego polega przede wszystkim na wykluczeniu CTEPH w razie prawidłowego jej wyniku [38]. Wprowadzenie do kliniki wielorządowej, spiralnej tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości znacznie zwiększyło możliwości oceny zarówno materiału zatorowego, wyglądu naczyń płucnych, przepływu płucnego, jak i otaczającego podścieliska płucnego. Nadal jednak ważną rolę w rozpoznaniu CTEPH i w określeniu możliwości poddania chorego endarterektomii płucnej odgrywa angiografia płucna połączona z oceną hemodynamiczną krążenia płucnego. W badaniu tym, w przeciwieństwie do ubytków w naczyniach płucnych lub ich amputacji charakterystycznych dla obrazu angiograficznego APE, zmiany w CTEPH mają charakter znacznie bardziej skomplikowany, związany z organizacją i rekanalizacją materiału zatorowego. Ubytki wypełnienia w naczyniach są nieostre, zmiany w świetle naczyń są nieregularne, czasami przypominając wstążki i paski; rzadko widuje się typowy materiał zatorowy znacznie ograniczający przepływ lub zamykający naczynia płucne [39].

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne często rozpoznaje się dopiero w okresie klinicznie rozwiniętej prawokomorowej niewydolności serca, w którym do zmniejszonej tolerancji wysiłku dołączają się epizody obrzęków obwodowych, poszerzenia żył szyjnych, powiększenia wątroby i puchliny brzusznej. Przeżycie chorych od chwili wystąpienia pierwszych objawów niewyrównania krążenia jest w tym wypadku krótkie, najwyżej kilkuletnie, podobnie jak przeżycie pacjentów ze zdekompensowanym hipoksyjnym sercem płucnym [40]. Leczenie antykoagulacyjne w tym okresie choroby nie może już istotnie poprawić rokowania. Przyczyną tego jest prawdopodobnie trwały remodeling naczyń płucnych, w których procesy zakrzepowo-zatorowe pełnią funkcję znikomą, zaś decydujące znaczenie mają niepodatne na antykoagulację zmiany o charakterze arteriopatii. Nawet w tak zaawansowanym okresie choroby pacjentów z proksymalnymi zmianami w naczyniach płucnych można jednak poddać endarterektomii płucnej. Zaawansowanie schorzenia pogarsza jednak wyniki tego zabiegu, zwiększając śmiertelność wewnątrzszpitalną i ograniczając poprawę hemodynamiczną [41].

Piśmiennictwo

1. Moser K.M., Auger W.E.R., Fedullo P.E. Chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735–1743.
2. Jamieson S.W., Kapelanski D.P. Pulmonary endarterectomy. *Curr. Probl. Surg.* 2000; 37: 165–252
3. 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.
4. Remy-Jardin M., Louveigny S., Remy J. i wsp. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 203; 173: 1997.
5. Lang I.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — not so rare after all. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2236–2238.
6. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1465–1472.
7. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978–981.
8. Goldhaber S.Z., Hennekens C.H., Evans D.A., Newton E.C., Godleski J.J. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 1982; 73: 822–826.
9. PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–2796.
10. Lewczuk J., Guziewicz M., Piszko P. i wsp. Zatorowość płucna fałszywie rozpoznana i leczona jako choroba niedokrwienna serca. Konsekwencje kliniczne. *Kardiologia Pol.* 2000; 52: 467–470.
11. Lewczuk J., Ludwik B., Piszko P. i wsp. Ostra zatorowość płucna u chorych kierowanych do wczesnego inwazyjnego leczenia ostrego zespołu wieńcowego. *Folia Cardiologia* 2006; 13: 19–24.
12. Huisman M.V., Buller H.R., Tencate J.W. i wsp. Unexpected high prevalence of silent PE in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989; 95: 498–502.
13. Hull R.D., Hirsh J., Carter C.J. i wsp. Diagnostic value of ventilation perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 819–828.
14. Meignan M., Rosso J., Gauthier H. i wsp. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 159–164.
15. Nielsen H.K., Husted S.E., Krusell L.R., Fasting H., Charles P., Hansen H.H. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomised, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J. Intern. Med.* 1994; 235: 457–461.
16. Stein P.D., Evans H. An autopsy study of leg vein thrombosis. *Circulation* 1967; 35: 671–681.
17. Girard P., Musset D., Parent F., Maitre S., Phlipotteau C., Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903–908
18. Barrit D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960; 1: 1309–1312.
19. Girard P., Mathieu M., Simonneau G. i wsp. Recurrence of pulmonary embolism during anticoagulant treatment: a prospective study. *Thorax* 1987; 42: 481–486.
20. vanDongen C.J., Vink R., Hutten B.A., Buller H.R., Prins M.H. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1285–1293.
21. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. i wsp. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 631–639.
22. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H., Juhlin-Danfelt A., Johnsson H., Jorfeldt L. Pulmonary embolism. One-year follow up with echocardiography doppler and five year survival. *Circulation* 1999; 99: 1325–1330.
23. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerowsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
24. Romaszkievicz R., Lewczuk J., Piszko P., Wrabec K. Wpływ przedłużonej do roku profilaktyki przeciwzakrzepowej na zachowanie się ciśnienia płucnego i na możliwość rozwinięcia się przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego po incydencie ostrej zatorowości płucnej. *Pol. Przegl. Kardiologia* 2005; 7: 399–403.
25. Fedullo P.F. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease. The search for the missing link. *Eur. Resp. J.* 2000; 15: 435–437.
26. Dalen J.E., Alpert J.S. Thrombolysis therapy for pulmonary embolism; is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2550–2556.
27. McIntyre K.M., Sasahara A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients free of cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28: 288–294.

28. McIntyre K.M., Sasahara A.A., Sharma G.W. Pulmonary thromboembolism; current concepts. *Adv. Intern. Med.* 1972; 18: 199–218.
29. Cullis J.O., Chisholm M., Ackery D.M. Unresolved pulmonary embolism: the role of fibrinolysis. *Nucl. Med. Commun.* 1993; 14: 4–7.
30. Madani M.M., Jamieson S.W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr. Treatment Options Cardiovasc. Med.* 2000; 2: 141–148.
31. Egermyaer 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.
32. Lewczuk J., Ajlan A.W., Piszko P. i wsp. Elektrocardiograficzne cechy przeciążenia prawej komory przydatne w rozpoznawaniu nadciśnienia płucnego na tle przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z przewlekłą dusznością wysiłkową. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 108: 1049–1054.
33. Romaszkiwicz R., Lewczuk J., Piszko P., Wrabec K. Newly diagnosed patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and PASP < 55 mm Hg. Do they need pulmonary endarterectomy? *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (supl. 49): 698 (streszczenie).
34. Auger W., Moser K.M. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease. *Clin. Res.* 1989; 37: 145a (streszczenie).
35. Lewczuk J., Abdul Wahab A., Piszko P., Jagas J., Mikulewicz M., Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J. Electrocardiol.* 2004; 37: 219–225.
36. Berger M., Haimowitz A., van Tosh A., Berdoff R.L., Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 359–365.
37. Brecker S.J., Gibbs J.S., Fox K.M., Yacoub M.H., Gibson D.G. Comparison of doppler derived hemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *Br. Heart J.* 1994; 72: 384–389.
38. Fishmann A.J., Moser K.M., Fedullo P.F. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 84: 679–683.
39. Auger W.R., Fedullo P.F., Moser K.M., Buchbinder M., Peterson K.L. Chronic major vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393–398.
40. Renzetti A.D., McClement J.H., Litt B.D. The veterans administration cooperative study of pulmonary function III. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1966; 41: 115–129.
41. Tscholl D., Langner F., Werdner O., Wilkens H., Georg T., Schafers H.J. Pulmonary thrombendarterectomy — risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 19: 771–776.