

# Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – aktualny stan wiedzy

## Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an update

Magdalena Daničić, Ilona Skoczylas, Wiktor Skowron, Alicja Nowowiejska-Wiewióra,  
Jacek Niedziela, Mariusz Gąsior

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,  
Oddział Chorób Serca i Naczyń Śląskiego Centrum Chorób Serca

### Streszczenie

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) stanowi 4. grupę nadciśnienia płucnego według klasyfikacji World Health Organization. Rozwija się zarówno u osób po przebytych incydencie ostrej zatorowości płucnej (PE), jak i u chorych, którzy nigdy nie przeżyli jawnego epizodu PE czy zakrzepicy żył głębokich. Nieleczona choroba prowadzi do niewydolności prawokomorowej i zgonu. Choć „złotym standardem” leczenia CTEPH pozostaje endarterektomia płucna (PEA), to ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w zakresie rozwoju alternatywnych metod leczenia dla chorych niebędących kandydatami do PEA. Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat patofizjologii oraz leczenia tej jednostki chorobowej.

Słowa kluczowe: zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, zatorowość płucna, endarterektomia płucna, angioplastyka balonowa

Przedrukowano za zgodą z: Choroby Serca i Naczyń 2019; 16 (3): 151–157, DOI: 10.5603/ChSiN.2019.0024

### Wprowadzenie

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) to 4. grupa nadciśnienia płucnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [1]. Rozwija się średnio u około 1% osób, które przeżyły ostrą fazę zatoru płucnego (PE, *pulmonary embolism*) [1]. Istotą choroby jest niecałkowite rozpuszczenie skrzepliny pozostających w tętnicach płucnych po epizodzie ostrego PE, które z upływem czasu ulegają organizacji, prowadząc do zwężenia światła naczyń i powstania nadciśnienia płucnego. Nieleczona choroba prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca i śmierci [2]. Wśród innych typów nadciśnienia płucnego wyróżnia się dobrym rokowaniem odległym u pacjentów poddanych zabiegowi endarterektomii płucnej (PEA, *pulmonary endarterectomy*); w najnowszych

badaniach wykazuje się korzyści z farmakoterapii [3] oraz angioplastyki balonowej [4] u chorych niebędących kandydatami do PEA. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie obecnej wiedzy dotyczącej tej choroby.

### Definicja

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne definiuje się jako przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne (średnie ciśnienie płucne podczas cewnikowania prawego serca wynoszące  $\geq 25$  mm Hg przy ciśnieniu zaklinowania  $\leq 15$  mm Hg) u chorych z ubytkami perfuzji w scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej oraz cechami przewlekłej choroby zatorowo-zakrzepowej w wielorządowej tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym lub konwencjonalnej arteriografii płucnej u chorego poddanego trwającej co najmniej 3 miesiące, skutecznej antykoagulacji [1].

## Epidemiologia

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, aczkolwiek jej występowanie zdaje się niedoszacowane. Dokładne dane co do występowania CTEPH nie są dostępne; według różnych źródeł roczna zapadalność w populacji ogólnej wynosi 3–30 przypadków/mln mieszkańców [5, 6]. Częstość występowania CTEPH u chorych z wywiadem ostrej PE jest określana na 0,5–9% [5, 7, 8], średnio około 1%. Wśród chorych na CTEPH 40–50% nigdy nie przeżyło epizodu PE czy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) [9, 10]. Średni wiek w chwili postawienia diagnozy to 63 lata; choroba ta dotyczy w jednakowym stopniu obu płci [1].

## Patofizjologia

Patofizjologia CTEPH jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Choroba ta jest skutkiem zajęcia ponad 40% łożyska płucnego przez nierozpuszczony materiał zakrzepowo-zatorowy [11]. Dotyczy zarówno proksymalnych, jak i dystalnych odcinków naczyń płucnych. Istotą choroby jest niecałkowite rozpuszczenie skrzeplin pozostających w tętnicach płucnych po epizodzie ostrego PE lub też kolejne epizody PE; z upływem czasu nierozpuszczone skrzepliny ulegają organizacji i włóknieniu w naczyniach płucnych, prowadząc do zwężenia ich światła i powstania nadciśnienia płucnego. Zmiany pierwotnie obejmują tylko te tętnice, w których doszło do organizacji skrzeplin, jednak z biegiem czasu, wskutek zwiększonego przepływu przez pierwotnie niezajęte naczynia, może dochodzić do wtórnego przerostu ścian i upośledzonego przepływu również przez te naczynia. Ostatnie badania wykazują, że u około 15% chorych leczonych przeciwkrzepliwie (antykoagulacja) 6 miesięcy po ostrym epizodzie PE występują resztkowe defekty perfuzji płucnej, jednak nie u wszystkich dojdzie do rozwoju nadciśnienia płucnego (tylko u 1–4% pacjentów występuje nadciśnienie płucne 6–24 miesięcy po PE [7, 12]).

## Czynniki ryzyka

Nie jest do końca jasne, dlaczego u części chorych po epizodzie ostrej PE dochodzi do rozwoju CTEPH. Za pewne czynniki ryzyka rozwoju CTEPH u chorych z epizodem ostrej PE uznaje się idiopatyczny zator płuczny, młody wiek w chwili rozpoznania PE czy duży ubytek perfuzji w chwili rozpoznania PE [7]. Inne czynniki ryzyka (oprócz klasycznych czynników ryzyka PE) obejmują przebytą splenektomię, grupę krwi inną niż O, obecność zastawek komorowo-przedsińkowych (stosowanych w leczeniu wodogłowia), przewlekłe stany zapalne (takie jak np. przewlekłe choroby zapalne jelit, zespół antyfosfolipidowy, zapalenie kości i szpiku kostnego), towarzyszące choroby nowotworowe, zespoły mieloproliferacyjne, terapię substytucyjną hormo-

nami tarczycy, obecność na stałe cewników naczyniowych czy wszczepialnych urządzeń [5, 13, 14].

## Rozpoznanie

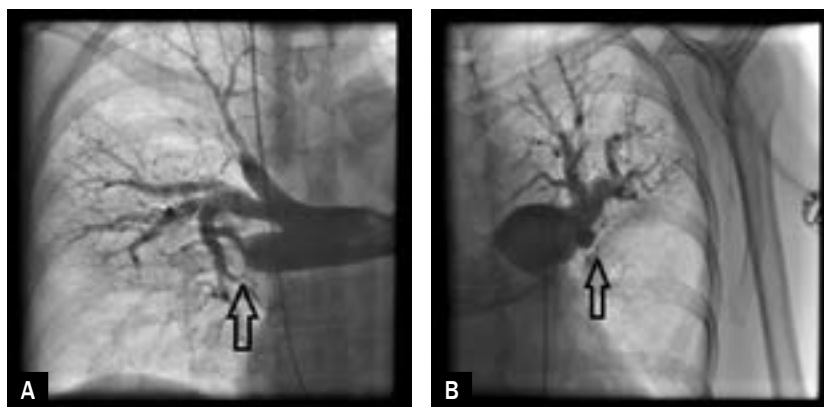
### Objawy kliniczne

Faza bezobjawowa choroby może trwać kilka miesięcy czy lat – zwykle tak długo, aż zmiany chorobowe obejmą ponad 40% łożyska płucnego [11, 15]. Mediana czasu między wystąpieniem objawów a diagnostyką w wyspecjalizowanym ośrodku wynosi 14 miesięcy [1]. Objawy zwykle obejmują: postępującą duszność (może występować ból w klatce piersiowej), zawroty głowy, omdlenia, obrzęki podudzi, krwioplucie. W badaniu przedmiotowym stwierdza się klasyczne objawy nadciśnienia płucnego – głośny ton P2, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej, wyczuwalne palpacyjnie uderzenie prawokomorowe. W miarę postępu choroby i pogłębiania się dysfunkcji prawej komory pojawiają się objawy niewydolności prawokomorowej – poszerzenie i tętnienie żył szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, obrzęki obwodowe, hepatomegalia, wodobrzusze, pulsowanie wątroby.

### Diagnostyka

W wytycznych dotyczących nadciśnienia płucnego z 2015 roku nie zaleca się rutynowego przesiewowego badania bezobjawowych chorych z wywiadem PE pod kątem występowania CTEPH [1]. Należy ją podejrzewać u wszystkich chorych po epizodzie ostrej PE, u których utrzymuje się lub stopniowo postępuje duszność. Biorąc pod uwagę fakt, że sporą częścią chorych z CTEPH są chorzy bez wywiadu zatoru płucnego, CTEPH należy brać pod uwagę u wszystkich chorych z nadciśnieniem płucnym niedającym się wytłumaczyć innymi przyczynami.

Autorzy wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*)/Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*) dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku proponują opisany niżej algorytm diagnostyczny u chorych z wywiadem ostrej PE [1]. U chorych z objawami i wywiadem mogąącym sugerować nadciśnienie płucne (PE lub zakrzepica żył głębokich [DVT, *deep vein thrombosis*] w wywiadzie) zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego w celu oceny echokardiograficznego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego. Jeśli prawdopodobieństwo to jest pośrednie lub wysokie, to wskazane jest pogłębienie diagnostyki. Podstawowymi wykonywanymi wówczas badaniami są elektrokardiografia (EKG), badanie czynnościowe płuc z oceną zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO), badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej, tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*) oraz gazometria krwi tętnicznej. W przypadku



**Rycina 1A, B.** Angiografia płucna u chorej z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym; strzałkami zaznaczono amputowane tętnice płucne

braku potwierdzenia najczęstszych przyczyn nadciśnienia płucnego (choroby lewego serca lub choroby płuc) kolejnym krokiem jest wykonanie badania scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc. Jest to najważniejsze badanie obrazowe w diagnostyce CTEPH, charakteryzujące się 96–97-procentową czułością i 90–95-procentową swoistością [16]. Co najmniej jedno segmentowe zaburzenie perfuzji obliguje do dalszej diagnostyki w tym kierunku, tj. wykonania cewnikowania prawego serca oraz wielorządowej tomografii komputerowej lub arteriografii płucnej (w tym miejscu należy podkreślić, że na podstawie jedynie MDCT nie można wykluczyć CTEPH).

Rozpoznanie CTEPH wymaga stwierdzenia u chorego leczonego przeciwnie przez co najmniej 3 miesiące:

- co najmniej jednego segmentowego zaburzenia perfuzji w badaniu scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc;
- średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PA, *pulmonary artery*) wynoszącego co najmniej 25 mm Hg przy ciśnieniu zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary arterial wedge pressure*) mniejszym lub równym 15 mm Hg w cewnikowaniu prawego serca;
- cech charakterystycznych dla CTEPH w badaniu MDCT, obrazowaniu serca za pomocą rezonansu magnetycznego serca i naczyń (CMR, *cardiovascular magnetic resonance*) lub konwencjonalnej arteriografii płucnej (zwężenia obrączkowe, siatki wewnątrznaczyniowe, przewlekłe całkowite zamknięcia, o których świadczą zmiany stożkowate lub kieszonkowate) [1] (ryc. 1A, B). Diagnostyka różnicowa obejmuje: naczyniakomięsaka PA, zator komórkami nowotworowymi, pasożyty (torbiel bąblowca), zator ciałem obcym, wrodzone lub nabyte zwężenie PA [1].

## Leczenie

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest jedyną potencjalnie uleczalną postacią nadciśnienia

płucnego. Leczeniem z wyboru pozostaje leczenie operacyjne; niezwykle ważne są wczesna diagnostyka i identyfikacja chorych będących kandydatami do zabiegu operacyjnego.

U wszystkich chorych z CTEPH zaleca się dożywną antykoagulację. Brakuje wystarczających dowodów przemawiających za zastosowaniem doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Użycie filtrów do żyły głównej dolnej pozostaje dyskusyjne (brakuje dowodów na ich skuteczność, liczne powikłania), dlatego nie zaleca się ich rutynowego stosowania [1].

## Endarterektomia płucna

Endarterektomia płucna (PEA, *pulmonary endarterectomy*; inaczej PTE, *pulmonary thrombarterectomy*) to technika zabiegowa, którą rozwinęto na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego, pozostająca „złotym standardem” w leczeniu CTEPH. U wszystkich chorych powinno się rozważyć PTE, a nieoperacyjność ustalać tylko po szczegółowej, wielodyscyplinarnej ocenie w ośrodku z doświadczonym personelem (zalecenie klasy I wg wytycznych ESC). Kandydatami do PEA są chorzy z proksymalną lokalizacją zmian w tętnicach płucnych (do tętnic segmentowych, choć zgodnie z nowszym badaniem z dużego ośrodka korzyści z leczenia operacyjnego dotyczą również chorych z subsegmentalną, a nawet bardziej dystalną lokalizacją zmian w tętnicach płucnych) oraz bez istotnych chorób współtowarzyszących, takich jak ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc czy choroba nowotworowa [17]. Nie są ustalone punkty odcięcia dla płucnego oporu naczyniowego (PVR, *peripheral vascular resistance*), powyżej którego zabiegu się nie wykonuje, dostępne dane wskazują jednak na wyższe ryzyko okołoperacyjne u chorych, u których PVR przekracza  $1000 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  [18] (tab. 1). Endarterektomia płucna to zabieg bardzo odmienny od zabiegu embolektomii stosowanego w ostrym zatorze płucnym. Podczas PEA oprócz materiału zatorowego jest także usuwana błona wewnętrzna naczyń (ryc. 2), zabieg

**Tabela 1.** Wskazania i przeciwwskazania do endarterektomii płucnej (PEA, *pulmonary endarterectomy*)

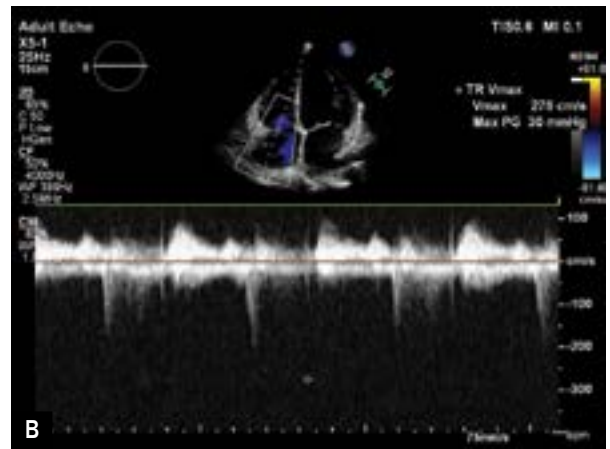
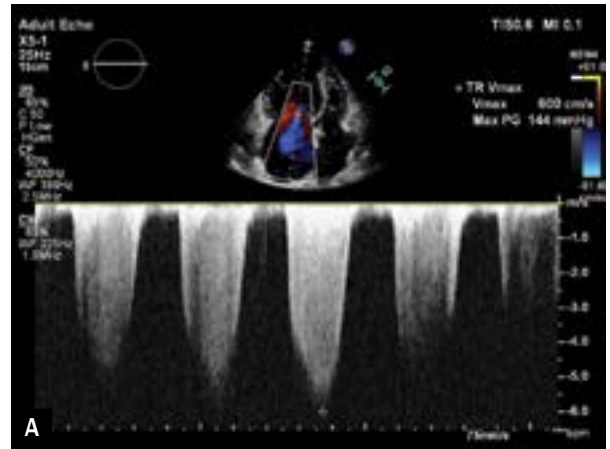
Wskazania do PEA	Przeciwwskazania do PEA
Obecność CTEPH w > II klasie wg WHO	Dystalna lokalizacja zmian
Proksymalna lokalizacja zmian	PVR > 1500 dyn × s × cm <sup>-5</sup>
	Obecność poważnych chorób współtowarzyszących
	Podeszły wiek

CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; WHO (*World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia; PVR (*pulmonary vascular resistance*) – płucny opór naczyniowy

**Rycina 2.** Zorganizowane skrzepiny usunięte z tętnic płucnych podczas endarterektomii płucnej (materiał własny, dzięki uprzejmości dr. Romana Przybylskiego)

wiąże się ze sternotomią pośrodkową oraz zastosowaniem krążenia pozaustrojowego i przeprowadza się go w zatrzymanym krążeniu w głębokiej hipotermii (do 20 min na każdą stronę), dlatego powinien być wykonywany jedynie przez doświadczonych kardiochirurgów, w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach, z doświadczeniem w radzeniu sobie z niewydolnością prawokomorową, nadciśnieniem płucnym i z dostępnością do ciągłego pozaustrojowego natleniania (oksygenacji) krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). Po PEA pacjenci powinni być kontrolowani w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu CTEPH – powinna to być co najmniej jedna ocena hemodynamiczna w okresie 6–12 miesięcy po interwencji [1].

Endarterektomia płucna wiąże się z poprawą hemodynamiki naczyń płucnych i przeżycia oraz poprawą tolerancji wysiłku (ryc. 3A, B). Średnia redukcja oporów płucnych sięga 65% [19, 20]. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi 4,7%, a roczna – 7% [20]. Autorzy nowszych prac podają przeżycie 5-letnie na poziomie 88–90% [17, 21]. Czynniki ryzyka złego rokowania obejmują wysokie opory płucne przed zabiegiem operacyjnym i bezpośrednio

**Rycina 3.** Obraz echokardiograficzny prawej komory chorego przed zabiegiem endarterektomii płucnej (A) oraz po zabiegu (B)

po nim, niską tolerancją wysiłku przed PEA oraz starszy wiek chorych.

Przetrwale lub nawracające nadciśnienie płucne po zabiegu operacyjnym dotyczy od 16,7% do nawet 50% chorych, ponadto około 40% chorych z CTEPH nie spełnia wymagań umożliwiających przeprowadzenie PEA [20–24]. Dla tych chorych alternatywami są farmakoterapia oraz płucna angioplastyka balonowa (PBA, *pulmonary balloon angioplasty*; patrz niżej). W przypadku braku innych opcji terapeutycznych chorych z ciężkim CTEPH należy ocenić pod kątem kwalifikacji do przeszczepienia płuca lub płuc albo płucoserca.

### Farmakoterapia

Farmakoterapia CTEPH obejmuje zastosowanie diuretyków oraz, jeśli to konieczne, tlenoterapii. Wszyscy chorzy z CTEPH wymagają dożywotniej antykoagulacji, dotyczy to również chorych po PEA. W praktyce wiąże się to najczęściej ze stosowaniem warfaryny ze względu na długoletnie doświadczenie dotyczące tego leku i jego skuteczność w CTEPH (choć nie przeprowadzono nigdy badań rando-

mizowanych, w których udowodniono by jego działanie). Zastosowanie NOAC budzi kontrowersje; w wytycznych ESC nie zaleca się ich stosowania ze względu na brak odpowiednich badań [1].

We wszystkich grupach chorych z CTEPH (u pacjentów oczekujących na zabieg PEA, chorych z przetrwałym nadciśnieniem płucnym po PEA oraz u chorych niebędących kandydatami do tego zabiegu z powodu zbyt wysokiego ryzyka operacyjnego lub anatomii/lokalizacji zmian) podejmowano próby leczenia *off label* lekami standardowo stosowanymi w tętniczym nadciśnieniu płucnym (PAH, *pulmonary artery hypertension*) [25–28]. Mimo że leki te wywoływały istotne statystycznie zmniejszenie PVR w porównaniu z placebo, to nie powodowały poprawy tolerancji wysiłku u tych chorych; brakuje także dużych, randomizowanych badań, w których oceniono by ich wpływ na przeżycie długoterminowe i uzasadniających ich zastosowanie [29–32].

Obecnie jedynym lekiem zalecanym u chorych z przetrwałym i nieoperacyjnym CTEPH jest riociguat (preparat *Adempas*<sup>®</sup>) – rozpuszczalny, doustny stymulator cyklicznej guanylowej (zalecenie klasy IB [1]). Nie zaleca się rutynowego stosowania riociguatu przed operacją u chorych będących kandydatami do PEA. W badaniu CHEST-1 – wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu obejmującym 261 chorych z nieoperacyjnym CTEPH lub CTEPH przetrwałym po PEA – wykazano znaczącą poprawę tolerancji wysiłku mierzoną jako dystans w teście 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walk test*) u chorych leczonych riociguatem (poprawa o 46 m w porównaniu z pogorszeniem o 6 m u chorych przyjmujących placebo) [3]. Ponadto u chorych leczonych riociguatem stwierdzono poprawę dotyczącą wartości ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary artery pressure*), PVR, N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz klasy według WHO. W badaniu CHEST-2, będącym kontynuacją badania CHEST-1, oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo riociguatu – po roku odnotowano poprawę średniego dystansu w 6MWT o  $51 \pm 62$  m; w tym okresie utrzymywała się także poprawa klasy według WHO [33]. Od stycznia 2016 roku preparat jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

## Płucna angioplastyka balonowa

Pierwsze publikacje na temat zastosowania PBA u chorych z nieoperacyjną postacią CTEPH pochodzą z 2001 roku, jednak pierwszy taki zabieg u chorego z CTEPH przeprowadzono w Europie już w 1988 roku (w Polsce w 2013 r. [34, 35]). Przez ostatnie lata japońscy naukowcy udoskonaliли tę technikę, między innymi stosując mniejsze balony (ze względu na fakt, że w leczonych tętnicach płucnych nie obserwuje się restenozy, zastosowanie stentów nie ma uzasadnienia), ograniczając liczbę inflacji balonu podczas zabiegu do jednego lub dwóch segmentów oraz stosując obrazowanie wewnątrznaczyniowe [1]. Pozwoliło to na zmniejszenie ilości środków kontrastowych i dawki promieniowania użytej podczas jednej sesji oraz ograniczenie częstości występowania powikłań (do najgroźniejszych należą te związane z uszkodzeniem naczynia oraz wystąpieniem obrzęku poreperfuzyjnego). Wykonanie pełnej rewaskularyzacji wymaga kilku sesji zabiegów, zwykle od trzech do pięciu. Celem terapeutycznym jest obniżenie średniego PAP poniżej 30 mm Hg [36]. Nawet jeśli powyższy cel terapeutyczny nie zostanie osiągnięty, to samo zmniejszenie PVR o około połowę znacząco poprawia jakość życia pacjenta [37]. Zabieg BPA budzi w ostatnim czasie dużą uwagę na całym świecie. W Polsce nie jest objęty refundacją.

## Podsumowanie

Wszyscy chorzy z nadciśnieniem płucnym powinni być ocenieni pod kątem występowania u nich CTEPH. Wczesne postawienie diagnozy jest niezwykle istotne, gdyż obniża ryzyko rozwoju dystalnej arteriopatii oraz zmniejsza ryzyko operacyjne u chorych potencjalnie operacyjnych. Kiedy diagnoza zostanie już postawiona, niezwykle ważne jest skierowanie chorego do ośrodka referencyjnego, gdzie zostanie szczegółowo oceniony pod kątem poddania go PEA. U chorych nieoperacyjnych autorzy wytycznych zalecają zastosowanie riociguatu i umożliwiają zastosowanie leków dozwolonych w PAH, jak również zastosowanie PBA (także u chorych z przetrwałym nadciśnieniem płucnym mimo PEA) – zalecenia klasy IIb. Wyzwania leżące przed naukowcami zajmującymi się CTEPH dotyczą lepszego zrozumienia patofizjologii choroby, optymalizacji terapii i dostosowania jej do potrzeb konkretnych pacjentów oraz dalszego rozwoju alternatywnych opcji terapeutycznych, takich jak BPA.

## Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is defined as belonging to group 4 in the World Health Organization classification. It affects both patients after an acute pulmonary embolism (PE) episode and those who have never suffered from a PE or deep vein thrombosis. Left untreated, CTEPH leads to right ventricular failure and death. Though pulmonary endarterectomy (PEA) remains the gold standard in CTEPH treatment, significant progress has been made in recent years in developing alternative treatment methods for patients who are not candidates for PEA. This article sets out current knowledge on CTEPH pathophysiology and treatment methods.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH, pulmonary embolism, pulmonary endarterectomy, pulmonary balloon angioplasty

## Piśmiennictwo

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67–119.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81(2): 151–158, indexed in Pubmed: [7056079](#).
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(4): 319–329, doi: [10.1056/NEJMoa1209657](#), indexed in Pubmed: [23883377](#).
- Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 103(1): 10–13, indexed in Pubmed: [11136677](#).
- Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013; 41(2): 462–468, doi: [10.1183/09031936.00049312](#), indexed in Pubmed: [22700839](#).
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013; 41(4): 985–990, doi: [10.1183/09031936.00201612](#), indexed in Pubmed: [23397304](#).
- Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350(22): 2257–2264, doi: [10.1056/NEJMoa032274](#), indexed in Pubmed: [15163775](#).
- Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34(4): 779–797, doi: [10.1016/j.ccm.2013.08.012](#), indexed in Pubmed: [24267304](#).
- Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S85–S96, doi: [10.1016/j.jacc.2009.04.008](#), indexed in Pubmed: [19555862](#).
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 113(16): 2011–2020, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565](#), indexed in Pubmed: [16636189](#).
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001; 345(20): 1465–1472, doi: [10.1056/NEJMra010902](#), indexed in Pubmed: [11794196](#).
- Pesavento R, Filippi L, Pagnan A, et al. PROVE Investigators Group. Unexpectedly high recanalization rate in patients with pulmonary embolism treated with anticoagulants alone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(10): 1277–1279, doi: [10.1164/rccm.201312-2251LE](#), indexed in Pubmed: [24832746](#).
- Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014; 130(6): 508–518, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309](#), indexed in Pubmed: [25092279](#).
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000; 15(2): 395–399, indexed in Pubmed: [10706510](#).
- Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993; 103(3): 685–692, indexed in Pubmed: [8449052](#).
- Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007; 48(5): 680–684, doi: [10.2967/jnumed.106.039438](#), indexed in Pubmed: [17475953](#).
- 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(1): 97–103; discussion 103, doi: [10.1016/j.athoracsur.2012.04.004](#), indexed in Pubmed: [22626752](#).
- Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(12): 1605–1613, doi: [10.1164/rccm.201011-1854CI](#), indexed in Pubmed: [21330453](#).
- Auger WR, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30(4): 471–483, doi: [10.1055/s-00029-1233316](#), indexed in Pubmed: [19634086](#).
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141(3): 702–710, doi: [10.1016/j.jtcvs.2010.11.024](#), indexed in Pubmed: [21335128](#).
- Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141(2): 383–387, doi: [10.1016/j.jtcvs.2009.12.056](#), indexed in Pubmed: [20471039](#).
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76(5): 1457–62; discussion 1462, indexed in Pubmed: [14602267](#).
- Cannon JE, Su Li, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016; 133(18): 1761–1771, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470](#), indexed in Pubmed: [27052413](#).
- Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015; 24(136): 272–282, doi: [10.1183/16000617.00001015](#), indexed in Pubmed: [26028639](#).
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(8): 1139–1141, doi: [10.1164/rccm.200210-1157BC](#), indexed in Pubmed: [12684251](#).
- Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 30(5): 922–927, doi: [10.1183/09031936.00039007](#), indexed in Pubmed: [17690123](#).
- Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005; 128(4): 2599–2603, doi: [10.1378/chest.128.4.2599](#), indexed in Pubmed: [16236930](#).
- Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 2006; 28(1): 138–143, doi: [10.1183/09031936.06.00135905](#), indexed in Pubmed: [16611652](#).

29. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26(4): 357–362, doi: [10.1016/j.healun.2006.12.014](https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.12.014), indexed in Pubmed: [17403477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17403477/).
30. Vizza CD, Badagliacca R, Sciomer S, et al. Mid-term efficacy of beraprost, an oral prostacyclin analog, in the treatment of distal CTEPH: a case control study. *Cardiology.* 2006; 106(3): 168–173, doi: [10.1159/000092920](https://doi.org/10.1159/000092920), indexed in Pubmed: [16645271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645271/).
31. Kerr KM, Rubin LJ. Epoprostenol therapy as a bridge to pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003; 123(2): 319–320, indexed in Pubmed: [12576339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576339/).
32. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003; 123(2): 338–343, indexed in Pubmed: [12576349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576349/).
33. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2015; 45(5): 1293–1302, doi: [10.1183/09031936.00087114](https://doi.org/10.1183/09031936.00087114), indexed in Pubmed: [25395036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25395036/).
34. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest.* 1988; 94(6): 1249–1253, indexed in Pubmed: [2973404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2973404/).
35. Darocha S, Kurzyna M, Pietura R, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Kardiol Pol.* 2013; 71(12): 1331, doi: [10.5603/KP.2013.0343](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0343), indexed in Pubmed: [24399603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399603/).
36. Ogawa A, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty: a treatment option for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2015; 2: 4, doi: [10.3389/fcvm.2015.00004](https://doi.org/10.3389/fcvm.2015.00004), indexed in Pubmed: [26664876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26664876/).
37. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ J.* 2017; 81(4): 552–557, doi: [10.1253/circj.CJ-16-1075](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1075), indexed in Pubmed: [28154291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154291/).