

# Ciężkie, zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne z nawracającą zatorowością płucną i skrzeplinami w prawych jamach serca u pacjenta z przebytymi zawałami serca, udarem pnia mózgu oraz martwicą jelita cienkiego

Severe, thromboembolic pulmonary hypertension with recurrent pulmonary embolism and right heart thrombi in a patient with past myocardial infarction, cerebral ischaemic stroke and small intestine necrosis

Robert Bujak<sup>1</sup>, Jan Błażejowski<sup>1</sup>, Andrzej Biedermann<sup>2</sup>, Władysław Sinkiewicz<sup>1</sup>, Danuta Karasek<sup>1</sup>, Joanna Banach<sup>1</sup>, Małgorzata Dobosiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Katedra Kardiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum*, Bydgoszcz

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

## Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a chronic progressive disease of pulmonary circulation characterised by indistinct ethiopathogenesis. We present a case of a 50 year-old male with thrombophilia of unknown origin leading to the formation of multiple thrombi within venous circulation followed by episodes of acute pulmonary embolism resulting ultimately in acute heart failure in the course of developing CTEPH. Unfortunately, despite the wide range of haemostasis laboratory tests we were not able to define the type of coagulation abnormality. Owing to the efficient cooperation between cardiologists and cardiothoracic surgeons it was possible to save patient's life.

**Key words:** pulmonary embolism, pulmonary hypertension, thromboembolic disease, thrombi, myocardial infarction

Kardiol Pol 2011; 69, 1: 61–65

## WSTĘP

Ostra zatorowość płucna zwykle jest konsekwencją i powikłaniem zakrzepicy w układzie żylnym (najczęściej żył głębokich kończyn dolnych). Skłonność do powstawania zakrzepicy (trombofilia) może być uwarunkowana wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami hemostazy. Ich współistnienie znacznie zwiększa ryzyko tworzenia zakrzepów [1].

Do najczęściej występujących czynników wrodzonych należą: mutacja typu Leiden w genie czynnika V krzepnięcia

krwi, mutacja G20210A w genie protrombiny i niedobory antytrombiny III, białka C lub S [2]. Do czynników nabytych należą m.in. zespół antyfosfolipidowy, obecność nowotworu złośliwego, ciąża i połóg, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, dłuższe unieruchomienie, rozległe zabiegi operacyjne, zakażenia, niewydolność serca, cukrzyca i nabyte zaburzenia układu krzepnięcia (podwyższone stężenie fibrynogenu lub osoczowych czynników krzepnięcia). Mechanizmy powstawania zakrzepicy tętniczej są odmiennymi

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Robert Bujak, II Katedra Kardiologii, Szpital Uniwersytecki im. J. Bizuela, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum*, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz, e-mail: robertbujak@wp.pl

Praca wpłynęła: 10.02.2010 r. Zaakceptowana do druku: 23.03.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

ne, a przyczyny prowadzące do jej powstania są znacznie słabiej poznane [3].

Po przebyciu epizodu ostrej zatorowości płucnej (APE) może dojść do pełnego udrożnienia łożyska naczyniowego i powrotu do stanu hemodynamicznego sprzed incydentu lub tylko do częściowego udrożnienia łożyska naczyniowego. W tym drugim przypadku objawy kliniczne mogą nie wystąpić, być nieistotne klinicznie, ale może też dojść do rozwoju przewlekłego nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (CTEPH) [4]. U większości pacjentów z APE nie dochodzi do powstania CTEPH, zwykle funkcja prawej komory wraca do normy po 2–3 tygodniach, rzadziej po kilku miesiącach [5]. Wśród czynników sprzyjających rozwojowi CTEPH wymienia się uprzednio przebytą zatorowość płucną, idiopatyczny charakter APE (bez objawów zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych), młodszy wiek chorych oraz znaczne wyjściowe ubytki perfuzji w badaniu angiograficznym angio-TK lub scyntygraficznym [6].

Przewlekłe nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe jest postępującym schorzeniem krążenia płucnego o nie do końca ustalonej etiopatogenezie. Najczęściej jego wystąpienie wiąże się z przebyciem epizodu(-ów) APE, ale za jego powstanie są odpowiedzialne nie tylko zmiany zakrzepowo-zatorowe, lecz także skurcz, przebudowa i zapalenie naczyń tętniczego łożyska płucnego. Procesy te prowadzą do powstania nadciśnienia płucnego ze wszystkimi jego późniejszymi konsekwencjami. U większości pacjentów z CTEPH poddanych trombendarterektomii płucnej w czasie operacji stwierdza się w tętnicach świeże lub zorganizowane zmiany zatorowo-zakrzepowe, a u niewielkiego odsetka osób jedynie zmiany o charakterze arteriopatii małych naczyń [7], chociaż niektórzy autorzy uważają, że jest to najważniejsza przyczyna powstawania CTEPH, a zakrzep w tętnicy płucnej stanowi jedynie czynnik wyzwalający mechanizmy przebudowy łożyska płucnego [8]. Hipotezy tej nie potwierdzają dane mówiące o normalizacji lub znacznej poprawie parametrów hemodynamicznych po skutecznej trombendarterektomii płucnej [9].

Objawy kliniczne związane z CTEPH są początkowo niecharakterystyczne i obejmują spadek wydolności fizycznej, bóle w klatce piersiowej, duszność wysiłkową (w późniejszym okresie spoczynkową), omdlenia i krwioplucie. W późniejszym zaawansowanym okresie choroby dominują objawy jawnej prawokomorowej niewydolności serca [10].

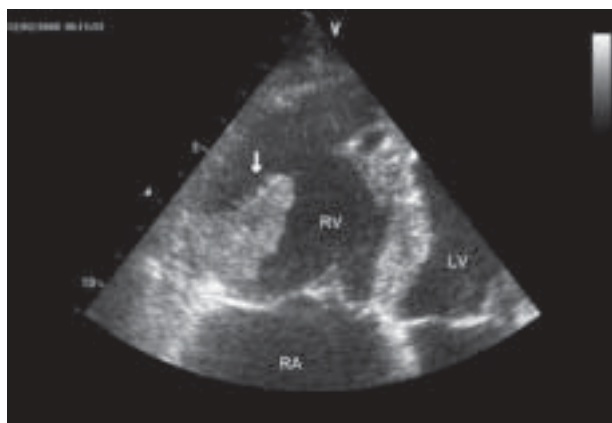
## OPIS PRZYPADKU

Pacjent w wieku 50 lat został po raz pierwszy przyjęty do kliniki kardiologii w dniu 08.02.2008 roku w stanie ciężkim z powodu spoczynkowych dolegliwości stenokardialnych i duszności, z podejrzeniem świeżego zawału serca. Dolegliwości utrzymywały się od około tygodnia i częściowo ustępowały po przyjęciu nitrogliceryny podjęzykowo. Pacjent nie miał ze sobą żadnej dokumentacji medycznej, a ze względu na jego ciężki stan zebranie wywiadu było bardzo utrudnio-

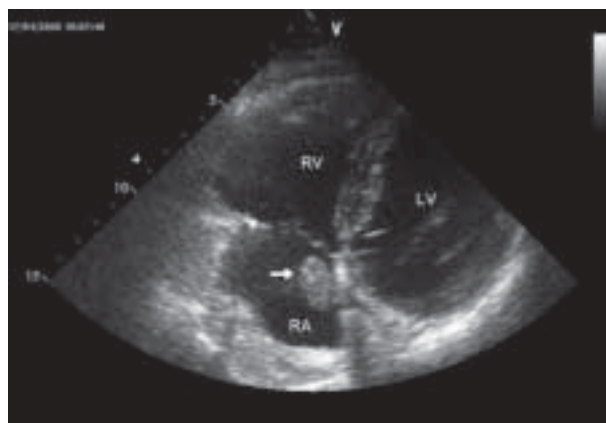
ne. Uzyskano jedynie informację o przebytych w przeszłości 2 zawałach serca i operacji pomostowania naczyń wieńcowych. W badaniu EKG stwierdzono tachykardię zatokową 100/min, normogram, blok prawej odnogi pęczka Hisa, obniżenie odcinka ST z ujemnymi załamkami T w odprowadzeniach przedsercowych i obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach: II, III, aVF. Ciśnienie tętnicze wynosiło 85/65 mm Hg, osłuchowo nie stwierdzano cech zastojów w krążeniu płucnym. Wartość troponiny I przy przyjęciu wynosiła 2,17 ng/ml (punkt odcięcia dla zawału serca < 0,3 ng/ml), D-dimerów — 1406 ng/ml (norma < 550 ng/ml), a INR — 1,6. W związku z ciężkim stanem chorego włączono aminy katecholowe (dobutamina i dopamina we wlewie dożylnym) oraz enoksaparynę, kwas acetylosalicylowy i klopidogrel. W trybie pilnym wykonano koronarografię, w której stwierdzono: zwężenie RCA o 90%, zwężenie LAD o 70%, DIAG o 75% oraz niedrożny pomost LIMA-LAD. Jednocześnie wykonano skuteczną angioplastykę RCA z implantacją stentu. Stan chorego uległ umiarkowanej poprawie, ustąpiły dolegliwości stenokardialne, ciśnienie tętnicze wzrosło do 115/65 mm Hg, ale nadal utrzymywała się duszność spoczynkowa. W badaniu gazometrycznym stwierdzano znaczną hipoksemię ( $pO_2 = 38,7$  mm Hg), niewielką hipokapnię ( $pCO_2 = 38,7$  mm Hg), a saturacja  $O_2$  wynosiła 73,5%. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono powiększenie prawych jam serca (RVD = 4,9 cm), cechy znacznego przeciążenia prawej komory i nadciśnienia płucnego (RVSP = 93 mm Hg, mPAP = 58 mm Hg). W świetle prawej komory wykazano obecność dużej, balonującej struktury o wymiarach 4,6 × 2,0 cm, mogącej odpowiadać skrzeplinie lub guzowi. Skrzeplina (guz?) była przylegająca do ściany prawej komory; nie obserwowano cech upośledzenia zarówno napływu do, jak i odpływu z prawej komory. Nie zaobserwowano istotnych zaburzeń kurczliwości lewej komory (LVEF ok. 50%) (ryc. 1).

W związku z utrzymującym się ciężkim stanem chorego, niewielką poprawą po przezskórnej angioplastyce wieńcowej oraz uzasadnionym podejrzeniem zatorowości płucnej wysokiego ryzyka zgonu (nie było w tym czasie technicznych możliwości wykonania badania angio-TK) włączono leczenie fibrynolityczne (t-PA łącznie 100 mg dożylnie), a następnie zastosowano heparynę niefrakcjonowaną we wlewie dożylnym z wydłużeniem PTT 2–2,5-krotnym. Utrzymano przy tym pełne leczenie przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy 75 mg/d. oraz klopidogrel 75 mg/d.). Po zastosowanym leczeniu stan chorego uległ wyraźnej poprawie, znacznie zmniejszyła się duszność.

Z uzupełnionej w międzyczasie dokumentacji medycznej wynikało, że w 2000 i 2004 roku pacjent przeżył zawały serca, w 2002 roku zawał pnia mózgu, w 2004 roku rozległą resekcję jelita cienkiego z powodu martwicy, a w 2005 roku operację kardiochirurgiczną. Podczas tej operacji z prawego przedsionka usunięto 2 uszypułowane na cienkiej podstawie, potwierdzone histopatologicznie skrzepliny, każda o wymia-



**Rycina 1.** Badanie echokardiograficzne; powiększenie prawych jam serca, cechy znacznego przeciążenia prawej komory (RV) i nadciśnienia płucnego; w świetle RV obecność dużej balotującej struktury o wymiarach  $4,6 \times 2,0$  cm, mogącej odpowiadać skrzeplinie lub guzowi (strzałka); LV — lewa komora; RA — prawy przedsionek



**Rycina 2.** Badanie echokardiograficzne; pogorszenie parametrów hemodynamicznych; w obrębie prawego przedsionka (RA) nieregularna, balotująca struktura o wymiarach  $2,8 \times 2,2$  cm, ufixowana w dolnej części przegrody międzyprzedsionkowej (strzałka); RV — prawa komora; LV — lewa komora

rze  $2,5 \times 3,0$  cm. Jednocześnie wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe: pomost tętniczy LIMA-DIAG-LAD. Od czasu operacji kardiochirurgicznej pacjent przewlekłe przyjmował doustny antykoagulant (acenokumarol) w bardzo niskiej dawce i dużych odstępach czasu (1 mg co 3 dni). Brakuje danych o skuteczności takiego leczenia antykoagulacyjnego, ale można przypuszczać, że działanie antykoagulacyjne leku w tym przypadku było niewystarczające. Już w 2005, 2006 i 2007 roku w badaniach echokardiograficznych wykazywano cechy nadciśnienia płucnego (RVSP odpowiednio 50, 70 i 51 mm Hg), ale nie wykonywano diagnostyki w kierunku zatorowości płucnej. Pacjent nigdy nie przebył jawnej klinicznie zakrzepicy żył kończyn dolnych, natomiast przewlekłe leczył się z powodu nadciśnienia tętniczego, wieloletniej cukrzycy typu 1 oraz miażdżycy tętnic kończyn dolnych.

Dożylny wlew heparyny niefrakcjonowanej utrzymano przez 6 dni, a następnie zastąpiono ją heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna w dawce 80 mg podskórną 2 × dziennie). W 5. dobie hospitalizacji, po stabilizacji stanu chorego, wykonano badanie angio-TK klatki piersiowej, które wykazało poszerzenie pnia płucnego do 40 mm, obecność masywnych skrzeplin w obu tętnicach płucnych (do poziomu tętnic płatowych) oraz skrzeplinę w obrębie jamy prawej komory. Pacjenta zakwalifikowano do operacji kardiochirurgicznej w trybie pilnym. Chorego transportem lotniczym przekazano do kliniki kardiochirurgii, gdzie przeprowadzono tromboendarterektomię obu tętnic płucnych, usunięto skrzeplinę z prawej komory i wszczepiono pomost tętniczy (pobrany z tętnicy promieniowej) do LAD. Wykonano również badania laboratoryjne w kierunku zespołu antyfosfolipidowego (miana przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG i IgM były w normie). Nie stwierdzono obecności antykoagulantu

toczniowego. Do leczenia włączono doustny antykoagulant (acenokumarol), utrzymując kłopidogrel w dawce 75 mg/d. W celu dalszej diagnostyki chorego przekazano do kliniki chorób wewnętrznych klatki piersiowej. W badaniu echokardiograficznym nie wykazano cech nadciśnienia płucnego, a w kontrolnym angio-TK klatki piersiowej w zakresie obu tętnic płucnych stwierdzono jedynie obecność przyściennych skrzeplin. W dopplerowskim badaniu USG żył kończyn dolnych po obu stronach stwierdzono stare zmiany zakrzepowe z wyraźną rekanalizacją. Utrzymywały się objawy niewydolności serca z cechami zastoju w krążeniu płucnym i płynem w prawej jamie opłucnowej. Ze względu na trudności w ustaleniu dawki acenokumarolu (wysokie wartości INR) odstawiono doustny antykoagulant, a do leczenia włączono enoksaparynę w dawce 100 mg podskórną raz dziennie. Chorego wypisano do domu w stanie ogólnym średnim. Po 2 tygodniach od wypisu pacjent został ponownie przyjęty do tutejszej kliniki kardiologii z powodu pojawienia się duszności spoczynkowej o znacznym nasileniu. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym średnim, z dusznością spoczynkową i niewielką sinicą. W badaniu gazometrycznym stwierdzono umiarkowaną hipoksemię ( $pO_2 = 56$  mm Hg) i hiperkapnię ( $pCO_2 = 53$  mm Hg). W badaniu echokardiograficznym wykazano pogorszenie parametrów hemodynamicznych (RVSP = 48 mm Hg, MPAP = 41 mm Hg), a w obrębie prawego przedsionka zaobserwowano nieregularną, balotującą strukturę (skrzeplina, guz?) o wymiarach  $2,8 \times 2,2$  cm, ufixowaną w dolnej części przegrody międzyprzedsionkowej (ryc. 2).

Do leczenia włączono warfarynę przy jednoczesnym zwiększeniu dawki enoksaparyny do 80 mg podskórną 2 razy na dobę. Wartości INR > 3,0 uzyskano przy bardzo niskim zapotrzebowaniu na warfarynę (1,25–1,5 mg/d.), po czym

odstawiono enoksaparynę. Ponadto stosowano karwedilol, ramipril, furosemid, hydrochlorothiazid, klopidogrel (zastąpiony w czasie hospitalizacji przez kwas acetylosalicylowy), simwastatynę, omeprazol oraz insulinę. W ponownym badaniu angio-TK klatki piersiowej zaobserwowano obecność materiału zatorowego w tętnicach segmentowych obu płuc. W kolejnych badaniach echokardiograficznych wykazywano systematyczne zmniejszanie się wielkości skrzepliny w prawym przedsionku i ustępowanie cech nadciśnienia płucnego. W czasie całego pobytu utrzymywano wartości INR w granicach 3,0–4,0.

W kontrolnym badaniu angio-TK klatki piersiowej wykonanym po 3 tygodniach stwierdzono wyraźną regresję zmian zatorowych. Chorego wypisano do domu w stanie ogólnym dość dobrym.

Trzy miesiące później przeprowadzono dokładne badania diagnostyczne w kierunku trombofilii. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach podstawowych (morfologia, płytki krwi, aPTT, czas protrombinowy, czas trombinowy, fibrynogen). Stężenia czynników krzepnięcia (V, VII, VIII), homocysteiny, antytrombiny III i antygeny wolnego białka S były prawidłowe; aktywność białka C była w normie, test APCR-m był prawidłowy, co wyklucza obecność czynnika V Leiden i oporność na białko C. Nie występowała też mutacja genu protrombiny G20210A, a antykoagulant toczniowy był nieobecny. Pacjent pozostaje pod systematyczną opieką poradni kardiologicznej przy klinice kardiologii.

## OMÓWIENIE

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta ze znaczną skłonnością do tworzenia zakrzepów. Powstawanie skrzeplin najlepiej udokumentowano w układzie żył głębokich kończyn dolnych i w prawych jamach serca. Powikłaniem zakrzepicy była nawracająca zatorowość płucna, która doprowadziła do powstania ciężkiego nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (CTEPH). Należy przypuszczać, że epizody zatorowości płucnej występowały u chorego już od 2005 roku (cechy nadciśnienia płucnego były obecne w kolejno wykonywanych badaniach echokardiograficznych, a stopień przeciążenia prawej komory wskazywał na znacznego stopnia zamknięcie łożyska naczyniowego płucnego). Materiał zatorowy mógł także przedostawać się z części żyłnej do tętniczej układu krążenia (i spowodować udar mózgu, zawał jelita i zawały serca) przez otwarty otwór owalny („zatory skrzyżowane”), gdyż u ok. 1/3 pacjentów ze wzrostem ciśnienia w prawych jamach serca w przebiegu zatorowości płucnej stwierdza się obecność drożnego otworu owalnego [11]. U opisywanego chorego w kilkunastu badaniach echokardiograficznych nie zanotowano tej patologii.

Mechanizmy powstawania zakrzepicy tętniczej są inne niż żyłnej. W większości prac nie wykazano istotnego związku między obecnością czynników sprzyjających wystąpieniu trombofilii a częstością występowania schorzeń związanych

z zakrzepicą tętniczą (udar mózgu, zawał serca). Z opublikowanej dużej metaanalizy Ye i wsp. [12] wynika, że obecność mutacji typu Leiden i polimorfizmu genu protrombiny typu G20210A (najczęstsze przyczyny trombofilii wrodzonej) jedynie nieznacznie zwiększa ryzyko rozwoju choroby wieńcowej. Jednak w innej metaanalizie wykazano, że obecność powyższych defektów genetycznych zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca i udaru niedokrwienego mózgu u osób < 55. roku życia (związek ten był jeszcze silniejszy po obniżeniu granicy wieku do 40 lat) [13, 14].

Opisywany pacjent przeżył pierwszy zawał serca w wieku 43 lat. Można przypuszczać, że przebyte przez niego incydenty naczyniowe (zawały serca w latach 2000 i 2004 oraz udar pnia mózgu w 2002 roku) były wynikiem powstawania skrzeplin w części tętniczej układu sercowo-naczyniowego. Powyższe zdarzenia mogły być spowodowane materiałem zatorowym, który dotarł do odpowiednich tętnic z prądem krwi albo zakrzepy powstawały w tych naczyniach *in situ*. Martwica jelita cienkiego w 2004 roku mogła być spowodowana zarówno zakrzepicą w żyłach wrotnej lub żyłach krezkowych, jak i zatorem tętnicy krezkowej.

Hospitalizacja pacjenta na oddziale autorów przebiegała dramatycznie. Ze względu na podejrzenie świeżego zawału serca wdrożono pełne leczenie przeciwplatekcyjne i heparynę drobnocząsteczkową oraz wykonano koronarografię z jednoczesną przeszskórną angioplastyką wieńcową RCA z implantacją stentu. Utrzymywanie się duszności oraz cechy przeciążenia prawej komory (z obecnością balotującej w jej świetle skrzepliny) przy braku dostępności do badania angio-TK pozwoliły na rozpoznanie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka zgonu i zastosowanie leczenia fibrynolitycznego [15]. Otwarte pozostaje pytanie, czy pacjent miał jednocześnie świeży zawał serca i ostrą zatorowość płucną, czy też była to masywna zatorowość płucna u pacjenta z zaawansowaną chorobą wieńcową, a podwyższone stężenie troponiny I wynikało z uszkodzenia prawej komory w przebiegu zatorowości? Na podstawie całości dokumentacji medycznej można przypuszczać, że jednoczesne wystąpienie świeżego zawału serca i ostrej zatorowości płucnej u tego chorego było prawdopodobne.

Po ustaleniu rozpoznania CTEPH pacjenta skierowano na leczenie operacyjne [16]. Dzięki bardzo dobrej współpracy kardiologów, kardiochirurgów i hematologów udało się uratować chorego. Pozostaje jedynie niedosyt, że mimo szeroko zakrojonych badań układu krzepnięcia nie udało się wykazać rodzaju występującej u pacjenta trombofilii, zarówno nabytej, jak i wrodzonej. W przypadku podobnie „złośliwego” przebiegu żyłnej choroby zakrzepowej i po wykluczeniu znanych trombofilii, należy brać pod uwagę obecność choroby nowotworowej, która początkowo często ma klinicznie niemy przebieg i długo bywa niewykrywana [17]. Przy braku możliwości leczenia przyczynowego lub substytucyjnego najbardziej właściwym postępowaniem jest profilakty-

ka wtórna pod postacią łącznego leczenia doustnym antykoagulantem i kwasem acetylosalicylowym. Właściwe wydaje się utrzymywanie wyższych wartości INR (np. 3,0–4,0) niż standardowo zalecane, uwzględniając oczywiście to, że wzrost przy tym ryzyko krwawień [18], ale w przypadku opisanego pacjenta takie postępowanie okazało się skuteczne i bezpieczne. Heparyna drobnocząsteczkowa raczej nie powinna być zalecana, gdyż w czasie jej stosowania obserwowano u chorego ponowne powstanie skrzepliny w prawym przedsiionku. Ponadto dane dotyczące skuteczności heparyn drobnocząsteczkowych po incydencie zatorowości płucnej dotyczą jedynie 3–6-miesięcznego okresu stosowania [19]. Ważna jest też profilaktyka zakrzepicy w układzie żylnym kończyn dolnych (stosowanie pończoch uciskowych, unikanie zastoju żylnego).

### Piśmiennictwo

1. Wiszniewski A, Bykowska K, Meissner AJ. Wrodzona trombofilia u chorych z przewlekłym owrzodzeniem żylnym podudzi. *Acta Haemat Pol*, 2006; 37: 339–349.
2. Łopaciuk S ed. Wrodzona trombofilia. In: *Zakrzepy i zatory*. PZWL, Warszawa 2002: 65–88.
3. Luyendyk JP, Tilley RE, Mackman N. Uwarunkowana genetycznie skłonność do zakrzepicy. *Kardiolog Dypł*, 2007; 6: 23–28.
4. Kaczyńska A, Pruszczyk P. Następstwa przebytego epizodu ostrej zatorowości płucnej. *Kardiolog Pol*, 2008; 66: 889–894.
5. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc*, 2006; 3: 564–567.
6. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2257–2264.
7. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002; 124: 1203–1211.
8. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*, 2000; 15: 440–448.
9. Eckhard M, Manfred D, Ulrich H et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 1788–1792.
10. Cisowska M, Lewczuk J. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne: jak dalecy jesteśmy od poznania jego etiopatogenezy? *Kardiolog Pol*, 2007; 65: 1244–1248.
11. Konstantinides S, Geibel A, Tiede N et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patient with major pulmonary embolism. *Circulation*, 1998; 97: 1946–1951.
12. Ye Z, Liu EHC, Higgins JPT et al. Seven hemostatic gene polymorphism in coronary disease: meta-analysis of 66155 cases and 91307 controls. *Lancet*, 2006; 367: 651–658.
13. Kim RJ, Becker R. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*, 2003; 146: 948–957.
14. Wożakowska-Kapłon B, Szydziak-Zwierzyńska K. Zawał serca i zator tętnicy płucnej u 45-letniej kobiety, nosicielki mutacji genu protrombiny 20210A. *Kardiolog Pol*, 2009; 67: 162–167.
15. Elikowski W, Małek M, Bestrzyńska J et al. Thrombus in transit — dwa przypadki masywnej zatorowości płucnej leczone trombolitycznie. *Kardiolog Pol*, 2008; 66: 669–676.
16. Karasek D, Sinkiewicz W, Balak W et al. Ciężkie zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne w przebiegu nawracającej zatorowości płucnej leczone operacyjnie. *Kardiolog Pol*, 2010; 68: 80–83.
17. Elikowski W, Lewandowska M, Małek M et al. Zatorowość płucna jako pierwszy objaw synchronicznego zachorowania na dwa nowotwory. *Kardiolog Pol*, 2009; 67: 1262–1266.
18. Linkins LA, Chol PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 893–901.
19. Kucher N, Quiroz R, McKean S et al. Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. *Vasc Med*, 2005; 10: 251–256.