обзори
Торакална Медицина
Том VII, бр.3
септември 2015

ХРОНИЧНА ТРОМБОЕМБОЛИЧНА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Е. Меков, Я. Славова, Р. Петков

СБАЛББ „Св. София“ ЕАД, София

Резюме

Хроничната тромбоемболична пулмонална хипертония (ХТЕПХ) е тежко заболяване с честота около 5/1 000 000. Съвременната концепция за развитие на ХТЕПХ съчетава персистираща тромбоемболична обструкция на големи пулмонални артерии с артериопатия на малките пулмонални съдове. Клиничната картина е неспецифична или протича асимптомно в началото, което удължава времето от появата на симптоми до поставянето на диагноза (средно 14 месеца). Златен стандарт при съмнение за ХТЕПХ е вентилационно-перфузионната сцинтиграфия, а за поставяне на диагнозата и оценка на операбилността – селективната пулмонална ангиография. Пулмоналната ендартеректомия (ПЕА) е първи избор за лечение – тригодишна преживяемост при оперирани болни 89.3% срещу 70.5% при неоперирани. Балонната ангиопластика е алтернатива при неоперабилни пациенти. Консервативната терапия включва антикоагуланти, диуретици и кислород, но е с ниска ефективност. Някои лекарства за лечение на пулмонална артериална хипертония могат да бъдат използвани при неоперабилни пациенти, пациенти с персистираща пулмонална хипертония след ПЕА или при неблагоприятно отношение полза/риск за провеждане на ПЕА.

Ключови думи: ХТЕПХ, белодробен тромбемболизъм, пулмонална хипертония

CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

E. Mekov, Y. Slavova, R. Petkov

SHATPD "St. Sofia", Sofia, Bulgaria

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a severe disease with a prevalence of about 5/1 000 000. The current concept for the development of CTEPH combines persistent thromboembolic obstruction of large pulmonary arteries with arteriopathy of small pulmonary vessels. The symptoms are nonspecific or the patients are asymptomatic at the beginning, which extends the time from onset of symptoms to diagnosis (mean 14 months). Gold standard in suspected CTEPH is ventilation-perfusion scintigraphy, and for the diagnosis and evaluation of operability – selective pulmonary angiography. Pulmonary endarterectomy (PEA) is a first choice for treatment – a three-year survival rate for operated patients 89.3% v/s 70.5% in nonoperated. Balloon angioplasty is an alternative for inoperable patients. Conservative therapy include anticoagulants, diuretics and oxygen, but it is with low efficacy. Certain drugs for treatment of pulmonary arterial hypertension could be used in inoperable patients, patients with persistent pulmonary hypertension after PEA or unfavorable benefit/risk ratio for performing PEA.

Keywords: CTEPH, pulmonary thromboembolism, pulmonary hypertension

Определение

Хроничната тромбоемболична пулмонална хипертония (ХТЕПХ) се диагностицира след най-малко 3 месеца ефективна антикоагулация при изпълнение на следните диагностични критерии:

1. Средно пулмонално налягане (Ppa) ≥25mmHg и пулмонално капилярно налягане (Pcwp) ≤15mmHg;

2. Наличие на един или повече сегментни или по-големи перфузионни дефекти установени посредством вентилационно/перфузионна (V/Q) сцинтиграфия, или компютър-томографска пулмонална ангиография (КТПА) (41, 55).

Епидемиология

Хроничната тромбоемболична пулмонална хипертония (ХТЕПХ) е тежко заболяване с честота около 5/1 000 000 (61). Според последното ръководство по пулмонална хипертония (ПХ) от 2009г. (27) и обновената класификация (76), ХТЕПХ е обособена в самостоятелна група (група IV).

ХТЕПХ е дългосрочно усложнение на белодробния тромбемболизъм (БТЕ) със заболяемост 0.4-9.1 % (**средна честота 2.3%**, n=3 312) в първите 2 години след симптоматичен БТЕ (43) (табл. 1). Голямата вариабилност на честотата се дължи на слабости в проучванията, липса на ранни симптоми, трудности в разграничаването между остър БТЕ и съществуваща вече ХТЕПХ. Вземайки под внимание честотата на БТЕ – 2/1000 човека, очакваната честота на ХТЕПХ е около 46/1 000 000, което е повече от 9 пъти над описваната (61). Посочената разлика може да се обясни с грешки при подбора на пациенти, различни методи на диагноза и смъртността. Трябва да се отбележи, че голяма част от пациентите с ХТЕПХ нямат предшестващ епизод на симптоматичен БТЕ (34, 88).

Табл. 1. Честота на ХТЕПХ след остър БТЕ (43).

Автор	N	Честота (%)
Marti et al. (48)	110	9.1
Dentali et al. (23)	91	8.8
Ribeiro et al. (67)	78	5
Guerin et al. (29)	146	4.8
Sanchez et al. (72)	254	4.7
Pengo et al. (59)	314	3.8
Surie et al. (82)	110	2.7
Miniati et al. (51)	834	1.3
Becattini et al. (5)	259	1.0
Klok et al. (40)	877	0.57
Poli et al. (62)	239	0.4

Definition

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is diagnosed after at least 3 months effective anticoagulant therapy when the following diagnostic criteria are present:

1. Mean pulmonary arterial pressure (Ppa) ≥25mmHg with pulmonary capillary wedge pressure (Pcwp) ≤15mmHg;

2. At least one (segment or larger) perfusion defect in ventilation/perfusion V/Q scintigraphy (V/Q scan) or obstruction of the pulmonary artery in CT angiography (41, 55).

Epidemiology

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a severe disease with prevalence about 5/1 000 000 (61). According to the latest guideline on pulmonary hypertension (PH) from 2009 (27) and the revised classification (76), CTEPH is classified into separate group (group IV).

CTEPH is a long-term complication of pulmonary embolism (PE) with incidence 0.4-9.1 % (**mean 2.3%**, n=3 312) in the first 2 years after symptomatic PE (43) (table 1). The large variability in incidence rate is due to limitations in existing studies, lack of early symptoms, difficulties in distinguishing between acute PE and already existing CTEPH. Taking into account the incidence of PE – 2/1 000, expected incidence of CTEPH is about 46/1 000 000, which is more than 9 times above the reported incidence (61). That difference could be attributed to inconsistencies with the selection of patients, methods of diagnosis and mortality. It should be noted that the majority of patients with CTEPH did not have prior episode of symptomatic PE (34, 88).

Table 1. Incidence of CTEPH after acute PE (43).

Author	N	Incidence (%)
Marti et al. (48)	110	9.1
Dentali et al. (23)	91	8.8
Ribeiro et al. (67)	78	5
Guerin et al. (29)	146	4.8
Sanchez et al. (72)	254	4.7
Pengo et al. (59)	314	3.8
Surie et al. (82)	110	2.7
Miniati et al. (51)	834	1.3
Becattini et al. (5)	259	1.0
Klok et al. (40)	877	0.57
Poli et al. (62)	239	0.4

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

Патофизиология

Основната причина за ХТЕПХ е БТЕ. Предшестващ пристъп на венозен тромбемболизъм се среща при 80% от пациентите с ХТЕПХ (45). Други сърдечно-съдови или белодробни заболявания, клинично наподобяващи ХТЕПХ, се срещат в 21% от пациентите и **не изключват диагнозата** (60) (табл. 2).

Табл. 2. Придружаващи заболявания, възможна причина за ХТЕПХ.

Причина	Честота (%)
ХОББ	9.5
Нарушения на съня	3.1
Левокамерна диастолна дисфункция	1.9
Левостранно клапно заболяване	1.6
Лекарства	1.5
Интерстициална белодробна болест	1.3

Към рисковите фактори за ХТЕПХ спадат наличието на антифосфолипидни антитела и увеличени нива на фактор VIII (13, 89). При някои пациенти БТЕ може да доведе до ремоделиране на белодробните съдове посредством инфекция (10), възпаление (64), наличие на прогениторни клетки (24, 91), тиреозаместваща терапия или тумор (13). Повишената съсирваемост, тромбоцитозата, особености в структурата на еритроцитите и фибриногена допринасят за оклузията на белодробните артерии при ХТЕПХ (9, 54). В допълнение, неплазматични рискови фактори като спленектомия, вентрикуло-атриален шънт (при лечение на хидроцефалия), възпалителни чревни заболявания и хроничен остеомиелит са свързани с по-висока честота, и по-лоша прогноза (12, 13). Рисковите фактори, допринасящи за появата на ХТЕПХ, са обобщени във фиг. 1.

Фиг. 1. Патофизиология на ХТЕПХ.

Pathophysiology

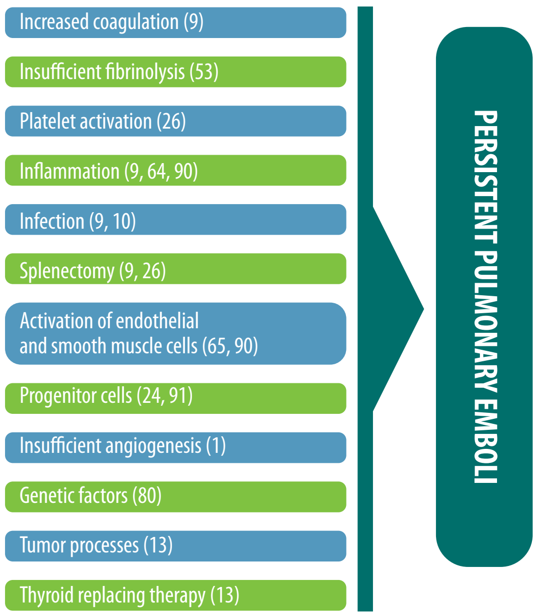
The main reason for CTEPH is PE. Previous attack of venous thromboembolism occurs in 80% of patients with CTEPH (45). Other cardiovascular or pulmonary diseases, clinically resembling CTEPH, occur in 21% of patients, **and does not exclude the diagnosis** of CTEPH (60) (table 2).

Table 2. Other diseases possible cause of CTEPH.

Reason	Incidence (%)
COPD	9.5
Sleep disorders	3.1
Left ventricular diastolic dysfunction	1.9
Leftsided valvular heart disease	1.6
Drugs	1.5
Interstitial lung disease	1.3

Presence of antiphospholipid antibodies and increased levels of factor VIII are also risk factors for CTEPH (13, 89). In some patients, PE may lead to remodeling of the pulmonary vasculature through an infection (10), inflammation (64), presence of progenitor cells (24, 91), thyreostatic therapy or tumor (13). Increased coagulation, thrombocytosis, characteristics in the structure of red blood cells and fibrinogen contribute to occlusion of the pulmonary arteries in CTEPH (9, 54). In addition, non-plasmatic risk factors such as splenectomy, ventriculoatrial shunt (in treatment of hydrocephalus), inflammatory bowel diseases and chronic osteomyelitis are associated with a higher incidence of CTEPH and poor prognosis (12, 13). Risk factors contributing to the development of CTEPH are summarized in figure 1.

Fig. 1. Pathophysiology of CTEPH.



Неадекватната антикоагулация, голям тромб, персистиращи тромби и рецидивиращ венозен тромбемболизъм допринасят за развитието на ХТЕПХ (фиг. 2). Остатъчните тромби водят до микроартериопатия посредством увеличаване на налягането, потока и вазоактивни фактори (56).

Фиг. 2. Патофизиология на ХТЕПХ (ДВТ – дълбока венозна тромбоза) (11).

При ХТЕПХ се наблюдава съчетано наличие на два типа съдови нарушения: 1. Тромбоемболично, съдовообструктивно ремоделиране на големите съдове; и 2. Артериопатия на малките пулмонални съдове, която хистологично е неразличима от тази при пулмонална артериална хипертония (ПАХ) (56). В подкрепа на последното, не се установява корелация между тежестта на тромбоемболичната пулмонална съдова обструкция и пулмоналното съдово съпротивление (ПСС) (3).

Обструкцията на малките съдове (22) може да влоши прогнозата след ендартеректомия (47). Съдовата увреда води до пролиферация на ендотелни гладкомускулни клетки (42, 78) с последваща организация на тромба във фиброзна тъкан, съдово ремоделиране и заличаване на интимата (21, 63).

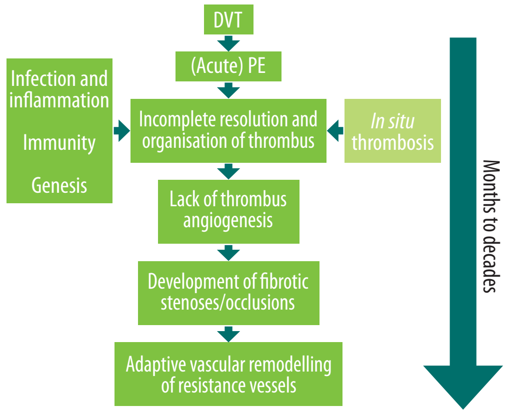
Повечето от пациентите с ХТЕПХ се диагностицират в първите 2 години след преживян БТЕ (59), въпреки че при някои пациенти могат да се появят симптоми след много години (51, 57). Тази вариабилност се обяснява с прогресивна вазопатия, която засяга дисталните пулмонални артерии (55).

Клинична картина и диагноза

Средната възраст на пациентите при поставяне на диагнозата е 63 години. Рядко се среща в детска възраст (6, 7). Заболяването засяга еднакво и двата пола (60). Клиничната картина е неспецифична или протича асимптомно в началото и включва десностранна сърдечна недостатъчност, която прогресира. До 50% от пациентите могат дори да нямат документиран епизод на БТЕ (69), а в едно проучване 63% от пациентите нямат регистриран епизод на остър венозен тромбемболизъм (60). Средното време от появата на симптоми до поставянето на диагнозата е 14 месеца (60). В табл. 3 е дадена честотата на някои придружаващи заболявания и състояния при поставянето на диагнозата.

Insufficient anticoagulation, large thrombus, persistent thrombi and recurrent venous thromboembolism contribute to the development of CTEPH (fig. 2). The residual thrombi lead to microarteriopathy by increasing the pressure, flow and vasoactive factors (56).

Fig. 2. Pathophysiology of CTEPH (DVT – deep vein thrombosis) (11).



In CTEPH combined presence of two types of vascular disorders is observed: 1. Thromboembolic, obstructive remodeling of large vessels; and 2. Arteriopathy of small pulmonary vessels, which is histologically indistinguishable from that of pulmonary arterial hypertension (PAH) (56). In support of the latter, there is no correlation between the severity of thromboembolic pulmonary vascular obstruction and pulmonary vascular resistance (PVR) (3).

Obstruction of small vessels (22) could worsen the prognosis after endarterectomy (47). Vascular damage leads to the proliferation of endothelial smooth muscle cells (78, 42) with the subsequent organization of the thrombus in the fibrous tissue, vascular remodeling and disappearance of the intima (21, 63).

The majority of patients with CTEPH are diagnosed in the first 2 years after PE (59), although some patients may experience symptoms after many years (51, 57). This variability could be explained by progressive vasopathy which affects the distal pulmonary arteries (55).

Clinical presentation and diagnosis

The mean age of patients at diagnosis is 63 years. In rare cases CTEPH can also occur in childhood (6, 7). The disease affects both sexes equally (60). The patients are asymptomatic at the beginning or symptoms are nonspecific and include right heart failure which develops. Up to 50% of patients could not have a recorded episode of PE (69) and in one study 63% of the patients don't have a recorded episode of acute venous thromboembolism (60). The mean time from onset of symptoms to diagnosis is 14 months (60). Table 3 summarizes the prevalence of some associated medical conditions at diagnosis.

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

Табл. 3. Придружаващи заболявания и състояния при поставянето на диагнозата (60).

Придружаващи заболявания/състояния	Честота (%)
Тромбофилно заболяване	31.9
Предшестваща операция	21.7
Затлъстяване	17.6
Хронична венозна недостатъчност	15.5
Анамнеза за тумор	12.7
Хормонозаместителна терапия	8.4
Фамилна обремененост за венозен тромбоемболизъм	6.6
Застойна сърдечна недостатъчност	4.6
Спленектомия	3.4
Камерно-предсърден шънт	0.9
Възпалително заболяване на червата	0.7

Симптомите наподобяват остър БТЕ или идиопатична пулмонална артериална хипертония (ИПАХ), което създава диагностични трудности (29). Белодробният оток и кръвохрак се наблюдават по-често при ХТЕПХ, докато синкопът е по-чест при ИПАХ. Пациентите с преживян БТЕ имат намален физически капацитет, лека пулмонална хипертония, деснокамерна дисфункция и увеличени N-терминал прохормон на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP), и високочувствителен тропонин Т след седемгодишно проследяване (15). **Това от една страна създава трудности в отдиференцирането им от наличие на ХТЕПХ, а от друга – представлява преход между заболяванията.**

Метаанализ показва персистиращи дефекти в перфузията една година след преживян БТЕ при около 50% от пациентите (58), което е свързано с увеличен задух, намалени резултати от 6-минутния тест с ходене (6MWD) и по-високо пулмонално налягане (72). Липса на перфузионни дефекти при пациенти, преживяли БТЕ, се наблюдават само в 31% при проследяване след 3 седмици (84) и 33-72 % при дългосрочно проследяване (17, 19, 51, 66, 72) (табл. 4).

Табл. 4. Нормална перфузия при проследяване на пациенти, преживели БТЕ.

Автори	N	Период на проследяване	Нормална перфузия
Dalen et al. (19)	43	1-7 години	65%
Ribeiro et al. (66)	64	1 година	33%
Miniati et al. (51)	235	1 година	65%
Sanchez et al. (72)	254	1 година	71%
Cosmi et al. (17)	93	9 месеца	72%
Van Es et al. (84)	83	3 седмици	31%

Налягането в a. pulmonalis и деснокамерната функция остават нарушени, въпреки адекватна антикоагулантна терапия в 10-30 % от пациентите и представляват най-сериозното късно усложнение на острия БТЕ. ХТЕПХ е краен етап на много по-чест феномен на

Table 3. Other Reported Cause for PH at Diagnosis (60).

Associated conditions	Prevalence (%)
Thrombophilic disorder	31.9
Previous major surgery	21.7
Obesity	17.6
Chronic venous insufficiency	15.5
History of cancer	12.7
Hormone replacement therapy	8.4
Family history of deep venous thromboembolism or PE	6.6
Congestive heart failure	4.6
Splenectomy	3.4
Ventriculoatrial shunt	0.9
Inflammatory bowel disease	0.7

Symptoms resemble acute PE or idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), which creates diagnostic challenges (29). Pulmonary edema and hemoptysis are observed more frequently in CTEPH while syncope is more common in IPAH. Patients who survived PE have reduced physical capacity, mild pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction and increased N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity troponin T after a seven-year follow-up (15). **On one hand these symptoms could mask the presence of CTEPH, and on the other, it could be a transition between the two diseases.**

A meta-analysis showed persistent defects in perfusion one year after PE in about 50% of the patients (58), which is associated with increased breathlessness, lower results of 6-minute walk test (6MWD) and a higher pulmonary pressure (72). Lack of perfusion defects in patients who survived PE is only observed in 31% after 3 weeks (84) and 33-72 % in long-term follow-up (17, 19, 51, 66, 72) (table 4).

Table 4. Normal perfusion at follow-up in patients who survived PE.

Authors	N	Follow-up period	Normal perfusion
Dalen et al. (19)	43	1-7 years	65%
Ribeiro et al. (66)	64	1 year	33%
Miniati et al. (51)	235	1 year	65%
Sanchez et al. (72)	254	1 year	71%
Cosmi et al. (17)	93	9 months	72%
Van Es et al. (84)	83	3 weeks	31%

The pressure in the a. pulmonalis and right ventricular function remains impaired despite adequate anticoagulant therapy in 10-30 % of the patients and represent the most serious late complication of acute PE. CTEPH is the final stage of a much more common phenomenon of дефинитивни промени в потока през a. pulmonalis, дифузията на газове и/или сърдечна дисфункция след преживян БТЕ, водещ до задух и намален физически капацитет, който някои автори наричат „пост-БТЕ синдром" (39). Наличието на остатъчна обструкция на пулмоналните съдове >35% при дехоспитализацията е свързано с увеличена честота на нежелани събития при проследяване (фиг. 3) (50).

definitive changes in flow through a. pulmonalis, gas diffusion and/or cardiac dysfunction after PE, leading to shortness of breath and reduced exercise capacity, which some authors call "post-PE syndrome" (39). The presence of residual obstruction of pulmonary vessels >35% at hospital discharge is associated with an increased incidence of adverse events at follow-up (fig. 3) (50).

Фиг. 3. Зависимост между наличие на остатъчна обструкция на пулмоналните съдове и честота на нежелани събития при 6-месечно проследяване. RPVO – Residual Pulmonary Vascular Obstruction (50).

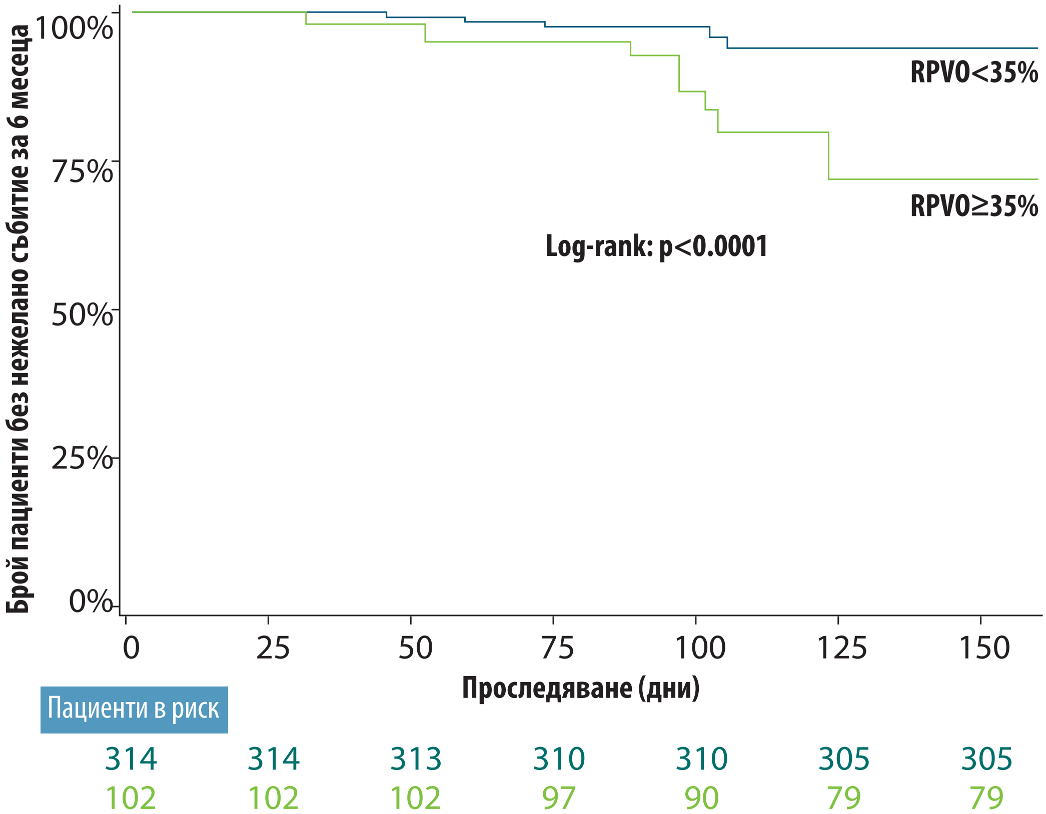
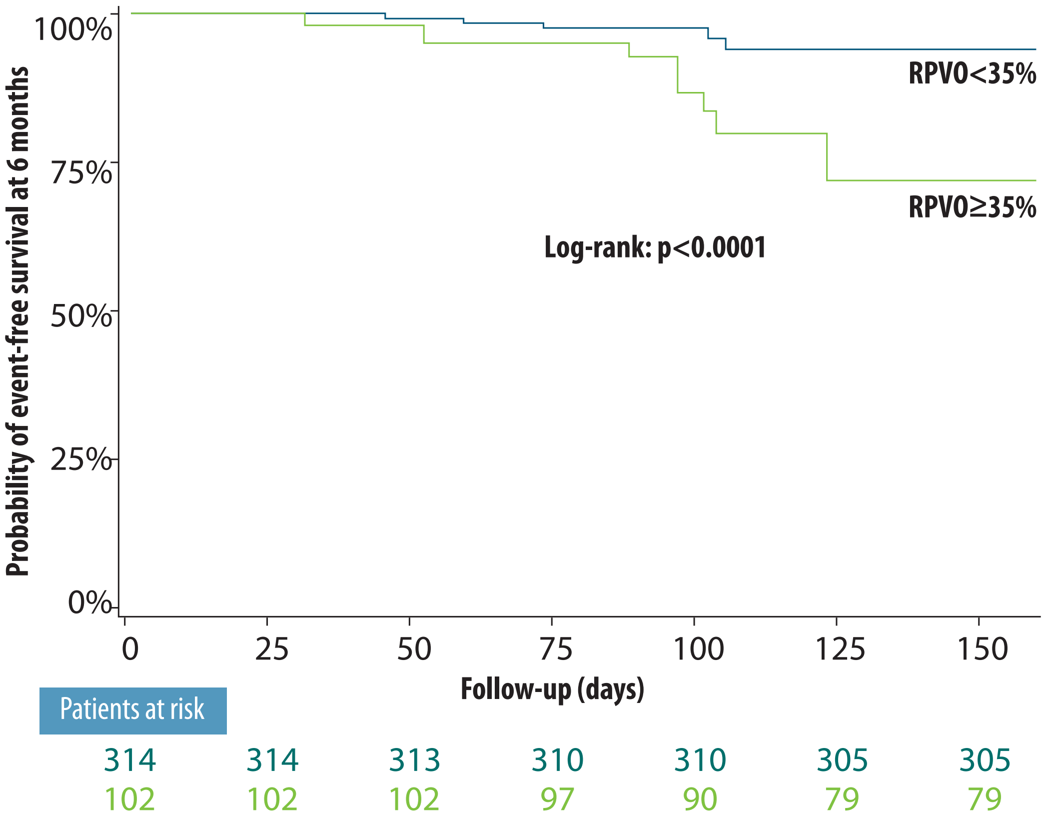


Fig. 3. Relationship between the presence of residual obstruction of pulmonary vessels and incidence of adverse events in six-months period follow-up. RPVO – Residual Pulmonary Vascular Obstruction (50).



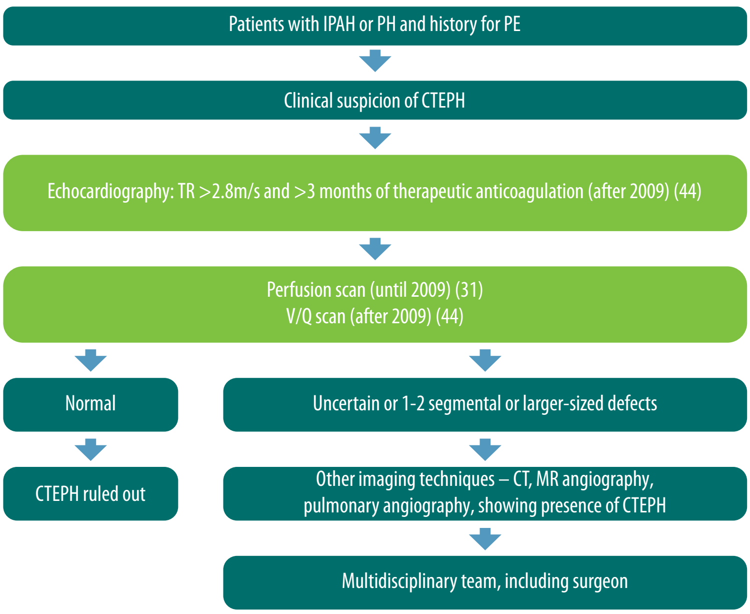
Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

Алгоритъмът за диагностика е показан на фиг. 4. До 2009 препоръките за диагностика определяха централно място на перфузионната сцинтиграфия. **Вентилационно-перфузионната сцинтиграфия е ключов образен метод при съмнение за ХТЕПХ** – 97% сензитивност и 90-95 % специфичност, и превъзхожда КТ пулмоангиографията (КТПА) (99% специфичност, но 51% сензитивност) (83). Други предимства са: по-ниското лъчево натоварване, липса на усложнения, свързани с апликиране на контраст, липса на нужда от допълнително обучение на специалиста по образна диагностика, по-точна предоперативна оценка на дефекта (чувствителността на КТПА рязко намалява след субсегментни бронхи) (8, 25, 79, 87). Наблюдават се множество сегментни или по-големи перфузионни дефекти в участъци с нормална вентилация. При частична съдова обструкция може да има „сиви зони". При ИПАХ или пулмонална веноокклузивна болест резултатите са нормални, или са налице субсегментни дефекти (73).

The algorithm for diagnosis is shown in figure 4. Until 2009, recommendations for the diagnosis determine central role to perfusion scintigraphy. **Ventilation-perfusion scintigraphy is crucial imaging method in suspected CTEPH** – 97% sensitivity and 90-95 % specificity, and is superior to CT pulmoangiography (CTPA) (99% specificity, but 51% sensitivity) (83). Other advantages are: lower radiation exposure, lack of complications associated with application of contrast, lack of need for additional training of radiologist, more accurate preoperative evaluation of the defect (sensitivity of CTPA is markedly reduced after subsegmental bronchi) (8, 25, 79, 87). There are multiple segmental or larger perfusion defects in areas with adequate ventilation. When partial vascular obstruction is present there may be "gray areas". In IPAH or pulmonary venoocclusive disease results are normal or there are subsegmental defects (73).

Фиг. 4. Алгоритъм за диагностика (41). TR – Tricuspid Regurgitation velocity.

Fig. 4. Algorithm for the diagnosis (41). TR – Tricuspid Regurgitation velocity.



Торакална Медицина
Том VII, бр.3
септември 2015

Перфузионната сцинтиграфия дава по-малко информация за степента на съдовата обструкция в сравнение с пулмоангиографията (71).

Трансторакалната ехокардиография с Доплер може да установи пулмонална хипертония и деснокамерна дисфункция, но не може да различи давността на процеса (4). Затова при всички пациенти с ПХ трябва да бъде осъществена V/Q сцинтиграфия в допълнение към ангиографията (27).

Дясната сърдечна катетеризация показва важни хемодинамични показатели – Ppa; ПСС; и пулмокапилярното налягане. Предоперативното пулмонално съдово съпротивление има прогностична стойност (49).

Мултидетекторна КТ ангиография е утвърден метод при ХТЕПХ (18), но КТ самостоятелно не може да изключи заболяването (44). КТ ангиографията помага при установяване на усложнения и може да е полезна при диференциалната диагноза (85). КТ установява паренхимни нарушения като емфизем, заболявания на бронхиалното дърво и интерстициума, инфаркти, съдова и перикардна патология, деформации в гръдната стена. Нарушенията в перфузията се изобразяват с мозаечен образ, който е чест при ХТЕПХ, но се наблюдава и в 12% при пациенти с ПАХ (74). Към момента КТ има диагностични предимства пред ЯМР (46).

Последната стъпка в диагностичния алгоритъм е **селективна пулмонална ангиография** (златен стандарт за поставяне на диагнозата и оценка на операбилността), която показва мрежата от съдове с дефекти, стенози, аневризми, и пълна съдова обструкция, както и наличието на колатерално кръвообращение. За потвърждаване на диагнозата се използва и десностранна катетеризация (37).

ЕКГ промените, свързани с деснокамерно обременяване, (rSR или RSr във V1; R>S във V1 и R>0.5 mV и QRS ос >90 градуса) имат чувствителност 77% (67-86 %). Сензитивността значително се увеличава при изследване на NT-proBNP – 94% (86-98 %) (38).

Лечение и прогноза

Пулмоналната ендартеректомия (ПЕА) е първи избор за лечение.

Ключово значение в предоперативната оценка на пациентите с ХТЕПХ има прецизирането на тежестта на придружаващата артериопатия на малките пулмонални съдове и приноса на последната за повишението на ПСС. Като цяло пациентите с тромбоемболична обструкция на главни, лобарни или проксимални участъци на сегментни артерии са кандидати за ПЕА. Тези с по-дистален тип обструкция или дори липса на видима тромбоемболична съдова обструкция са неподходящи за хирургично лечение (37).

Perfusion scintigraphy shows little information about the extent of vascular obstruction compared with pulmoangiography (71).

Transthoracic echocardiography with Doppler can identify pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction, but can not distinguish the duration of the process (4). Therefore, in all patients with PH V/Q scan should be performed in addition to angiography (27).

Right heart catheterization shows important hemodynamic parameters – Ppa, PVR and pulmocapillary pressure. Preoperative pulmonary vascular resistance has predictive value (49).

Multidetector CT angiography is a well-established method in CTEPH (18), but CT alone can not rule out the disease (44). CT angiography helps in confirming the complications and could be useful in the differential diagnosis (85). CT could diagnose parenchymal disorders such as emphysema, diseases of the bronchial tree and interstitium, infarction, vascular and pericardial pathology, chest wall deformities. Defects in perfusion are displayed with mosaic image that is common in CTEPH, but is observed in 12% of patients with PAH (74). Currently CT has diagnostic advantages over MRI (46).

The final step in the diagnostic algorithm is **selective pulmonary angiography** (gold standard for establishing the diagnosis and evaluation of operability), which shows the pattern of vessels with defects, stenoses, aneurysms and complete vascular obstruction as well as presence of collateral circulation. For confirmation of diagnosis right heart catheterization is also used (37).

ECG changes associated with right ventricular overload, (rSR or RSr in V1; R>S in V1 and R>0.5mV and QRS axis>90 degrees) have a sensitivity 77% (67-86 %). Sensitivity significantly increase with NT-proBNP examination – 94% (86-98 %) (38).

Treatment and prognosis

Pulmonary endarterectomy (PEA) is the first choice for treatment.

Key in the preoperative evaluation of patients with CTEPH has the establishing of the burden of concomitant arteriopathy of small pulmonary vessels and the contribution of the latter to increased PVR. In general, patients with thromboembolic obstruction of major, lobar or proximal branch of segmental arteries are subject to PEA. Those with distal type of obstruction or even lack of visible thromboembolic vascular obstruction are poor candidates for surgery (37).

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

ПЕА е показана при:

- пациенти с достъпни за хирургия тромби в главни, лобарни или сегментни артерии, с потвърдена диагноза ХТЕПХ;
- функционален клас II-IV;
- предоперативно ПСС >300dyn.s.cm-5;
- отсъствие на тежки коморбидности;
- налично съгласие на пациента (20).

Според регистрите 63.3% от пациентите с ХТЕПХ са потенциално операбилни, а 36.7% са иноперабилни (61). Неоперабилността в половината от случаите се дължи на хирургична недостъпност на тромботично оклузираните съдове. Несъответствие между ПСС и верифицираните зони с достъпна оклузия се наблюдава в 10.1%; ПСС >1500dyn.s.cm-5 в 2.5%; напреднала възраст 2.0%; тежки коморбидности 13.4%; други причини 22.7%.

В специализирани центрове смъртността е около 4.7% като нараства с повишаване на пулмоналното съдово съпротивление (16, 20, 49). Това подчертава важността на **ранното диагностициране**. По-скорошно проучване показва смъртност от 2.2% при 500 последователни пациенти (47). Значителна част от пациентите усещат облекчаване на симптомите и подобрение на хемодинамиката (35, 47, 49). За разлика от емболектомията при БТЕ, при ХТЕПХ се провежда истинска ендартеректомия през медиалния слой на пулмоналните артерии при дълбока хипотермия и циркулаторен арест (86).

Най-голям постоперативен риск представлява белодробният оток в следствие на реперфузията, който се проявява до 72 часа след операцията (49). Други усложнения са деснострaнна сърдечна недостатъчност поради персистираща ПХ, дехисценция на шева, нозокомиална пневмония, хемоптиза, парализа на n. phrenicus. Ретромбозата в региона на тромбендартеректомията е рядко, но познато усложнение и изисква започване на антикоагулантно лечение възможно най-скоро след операцията.

PEA is shown in:

- patients with surgically accessible thrombi in the main, lobar or segmental arteries, with a confirmed diagnosis of CTEPH;
- functional class II-IV;
- preoperative PVR>300dyn.s.cm-5;
- absence of severe comorbidities;
- given consent of the patient (20).

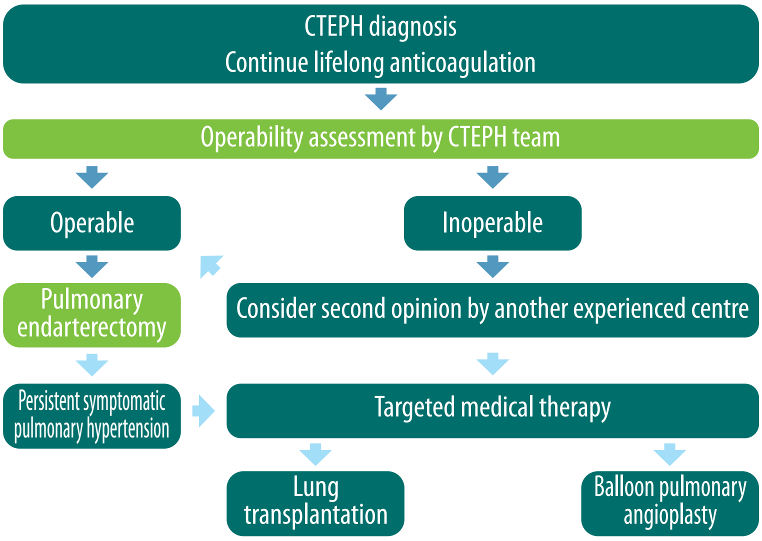
According to the registers 63.3% of patients with CTEPH are potentially operable and 36.7% are inoperable (61). Inoperability in half of the cases is due to the surgical inaccessibility of thrombotic occluded vessels. Discrepancy between PVR and verified areas with accessible occlusion was observed in 10.1%; PVR>1500dyn.s.cm-5 in 2.5%; elderly 2.0%; severe comorbidities 13.4%; other causes 22.7%.

In specialized centers mortality is about 4.7% and increases with pulmonary vascular resistance (16, 20, 49). This highlights the importance of **early diagnosis**. A recent study shows mortality of 2.2% in 500 consecutive patients (47). Significant proportion of patients feel relief of symptoms and improvement in hemodynamics (35, 47, 49). Unlike embolectomy in PE, in CTEPH a true endarterectomy is performed through the medial layer of pulmonary arteries in deep hypothermia and circulatory arrest (86).

The greatest risk is postoperative pulmonary edema due to reperfusion which occurs within 72 hours after surgery (49). Other complications include right heart failure due to persistent PH, dehiscence of sutures, nosocomial pneumonia, hemoptysis, paralysis of n.phrenicus. Rethrombosis in the region of trombendarterectomy is a rare but known complication and requires the initiation of anticoagulant therapy as soon as possible after surgery.

Фиг. 5. Алгоритъм на лечение на ХТЕПХ (41).

Fig. 5. Algorithm for the treatment of CTEPH (41).



Липсата на оперативно лечение и персистираща пулмонална хипертония след ендартеректомия са свързани с лоша прогноза. Ето защо при неоперабилност се препоръчва второ мнение от опитен специалист в областта (фиг. 5).

Балонната ангиопластика донякъде е алтернатива при неоперабилни пациенти (2, 32, 36, 52). Тя показва подобрение в хемодинамиката и WHO функционалния клас, но дългосрочните ефекти не са добре проучени.

Консервативната терапия включва антикоагуланти, диуретици и кислород, но е с ниска ефективност, тъй като не въздейства върху патологичния процес. Препоръчва се доживотно антикоагулантно лечение, дори след ендартеректомия, въпреки липсата на данни за ефикасността и безопасността на новите директни орални антикоагуланти. Рутинното поставяне на кава-филтър на този етап не се препоръчва. Някои лекарства за лечение на ПАХ могат да бъдат използвани при наличие на микроваскуларно засягане (61). Те могат да се използват при: 1. Неоперабилни пациенти; 2. Пациенти с персистираща пулмонална хипертония след ПЕА – при 16-31 % (49); 3. При неблагоприятно отношение полза/риск от ПЕА.

Двойният ендотелинов антагонист **Bosentan** намалява съпротивлението в пулмоналните съдове, но не подобрява сърдечния дебит и 6MWD при иноперабилни болни или болни с персистираща пулмонална хипертония след ПЕА (33). Ретроспективно проучване показва намаляване на NYHA функционалния клас и увеличаване резултатите от 6MWD след 3 месеца i.v. инфузия на **Epoprostenol** при неоперабилни болни с ХТЕПХ (14). Преживяемостта на първата, втората и третата година е била съответно 73%, 59% и 41%. Простациклиновият аналог **Treprostinil** подобрява физическия капацитет, хемодинамиката и преживяемостта при пациенти с напреднала ХТЕПХ, вероятно поради едновременното му вазодилататорно, антитромботично и антипролифе-

Lack of surgery and persistent pulmonary hypertension after endarterectomy is associated with poor prognosis. Therefore, when inoperability is decided a second opinion from an experienced specialist is recommended (fig. 5).

Balloon angioplasty is to some extend an alternative for inoperable patients (2, 32, 36, 52). It demonstrates improvement in hemodynamics and WHO functional class, but its long-term effects are not well studied.

Conservative therapy include anticoagulants, diuretics and oxygen, but has low efficacy, since it does not affect the pathological process. Lifelong anticoagulant therapy is recommended, even after endarterectomy, despite the lack of data on the efficacy and safety of new direct oral anticoagulants. Routine placing of cava filter at this stage is not recommended. Some drugs for the treatment of PAH may be used in the presence of microvascular injury (61). They can be used in: 1. Inoperable patients; 2. Patients with persistent pulmonary hypertension after PEA – in 16-31 % (49); 3. In an unfavorable benefit/risk ratio of PEA.

The dual endothelin antagonist **Bosentan** reduces resistance in the pulmonary vessels, but don't improve cardiac output and the results of 6MWD in inoperable patients or patients with persistent pulmonary hypertension after PEA (33). Retrospective study showed a decrease in NYHA functional class and increased 6MWD results after 3 months i.v. infusion of **Epoprostenol** in patients with inoperable CTEPH (14). The survival after the first, second and third year were respectively 73%, 59% and 41%. Prostacyclin analogue **Treprostinil** improves exercise capacity, hemodynamics and survival in patients with advanced CTEPH, probably due to concomitant vasodilatory, antithrombotic and antiproliferative activity (77). **Sildenafil** improved WHO functional class and vascular resistance, but do

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

ративно действие (77). **Sildenafil** подобрява WHO функционалния клас и съдовото съпротивление, но не увеличава резултатите от 6MWD (81). Разтворимият активатор на гуанилат циклазата **Riociguat** повишава резултатите от 6MWD и намалява съпротивлението в пулмоналните съдове, подобрява WHO функционалния клас и стойностите на NT-proBNP, но не променя времевия ход на болестта (28). Той може да се използва при персистираща или рецидивираща ХТЕПХ след хирургично лечение или при неоперабилни болни за подобряване на физическия капацитет.

В миналото петгодишната преживяемост при Ppa >30mmHg е била под 50%, а при Ppa >50mmHg – под 10% (68). По-ново проучване показва тригодишна преживяемост при оперирани болни 89.3% срещу 70.5% при неоперирани (p<0.0001) (75). Опитен център в САЩ показва петгодишна преживяемост 82% и десетгодишна преживяемост 75% след ендартеректомия (47).

Към момента при асимптомни пациенти, преживяли БТЕ, скрининг за ХТЕПХ не се препоръчва (43), но при наличие на персистиращ задух трябва да се изключи (или потвърди) ХТЕПХ (70).

Предложен е въпросник за проследяване на пациентите, преживели БТЕ след 3, 6, 12, 24 и 36 месеца. При пациентите с наличие на поне един симптом (наличие на задух в покой, задух при усилие, гръдна болка, замаяност, синкоп) е удачно провеждане на ехокардиография, а при отрицателен резултат – тест с натоварване – (фиг. 6) (30).

not increase the results of 6MWD (81). The soluble activator of guanylate cyclase **Riociguat** increases 6MWD results and reduces the resistance in the pulmonary vessels, improving WHO functional class and the level of NT-proBNP, but does not alter the time course of the disease (28). It may be used for persistent or recurrent CTEPH after surgery or in inoperable patients to improve exercise capacity.

In the past the mean five-year survival rate at pulmonary arterial pressure Ppa>30mmHg was below 50%, while at Ppa>50mmHg – below 10% (68). A new study shows three-year survival in operated patients 89.3% v/s 70.5% in those who weren't operated (p<0.0001) (75). Experienced center in the US shows a five-year survival of 82% and a ten-year survival of 75% after endarterectomy (47).

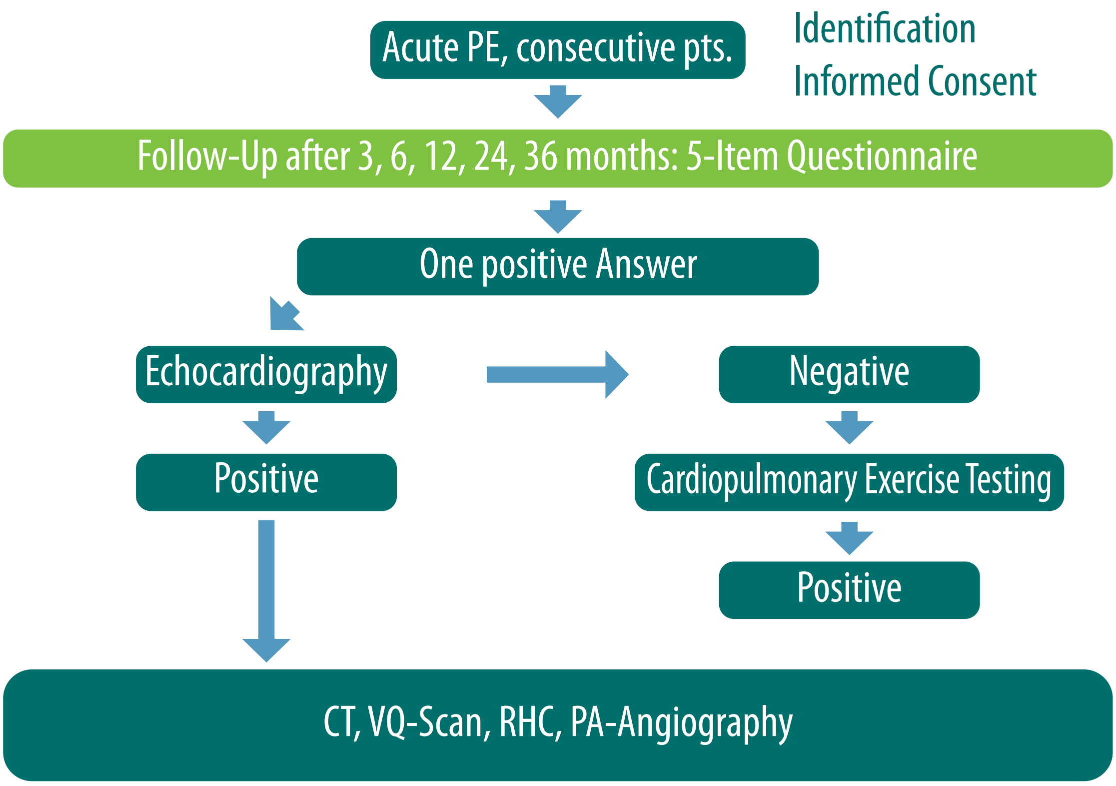
Currently in asymptomatic patients who survived PE, screening for CTEPH is not recommended (43), but in the presence of persistent shortness of breath CTEPH should be excluded (or confirmed) (70).

A questionnaire for monitoring of patients after PE at 3, 6, 12, 24 and 36 months is proposed. In patients who present with at least one symptom (dyspnea at rest, exertional dyspnea, chest pain, dizziness, syncope) it is appropriate to conduct echocardiography, and if the result is negative – exercise test (92) (fig. 6).

Фиг. 6. Проследяване след преживяна БТЕ с цел ранно откриване на ХТЕПХ (30).

Торакална Медицина
Том VII, бр.3
септември 2015

Fig. 6. Follow-up after PE for early detection of CTEPH (30).



Заключение

ХТЕПХ възниква най-често като усложнение на БТЕ и е основна причина за тежка ПХ, но въпреки това нерядко остава недиагностицирана. Поради тази причина точната заболяемост и болестност не е известна. Не е изяснено напълно и защо белодробният ембол невинаги претърпява обратно развитие. Необходими изследвания при съмнение за ХТЕПХ са ехокардиографията, V/Q сцинтиграфията и донякъде КТПА. Пулмоналната ангиография към момента е златен стандарт за диагностика и оценка на операбилността, въпреки опитите за изместването от КАТ и ЯМР ангиография.

ХТЕПХ трябва да се подозира при всички пациенти с ПХ, тъй като ранната диагностика увеличава вероятността за ПЕА, която може да е дефинитивно лечение.

Новите ръководства препоръчват проследяване на симптомните пациенти след преживян БТЕ за ХТЕПХ – „пост-БТЕ синдром“. Това трябва да става с въпросници, ЕКГ, изследване на BNP, ехокардиография и V/Q сцинтиграфия. Употребата на новите орални антикоагуланти не трябва да е причина за липса на проследяване.

Conclusion

CTEPH occurs most often as a complication of PE and is a major cause of severe PH, but often remains undiagnosed. Therefore, the exact incidence and prevalence are not known. It is also unclear why pulmonary embolism is not always fully resorbed. Proper tests in suspected CTEPH are echocardiography, V/Q scintigraphy, and CTPA to some extend. Pulmonary angiography is currently the gold standard for the diagnosis and assessment of operability despite the efforts to replace it with CT and MRI angiography.

CTEPH should be suspected in all patients with PH, since early diagnosis increases the likelihood of PEA, which may be definitive treatment.

The new guidelines recommend monitoring of symptomatic patients after PE for CTEPH – "post-PE syndrome". This should be done with questionnaires, ECG, BNP measurement, echocardiography and V/Q scan. The use of new oral anticoagulants should not be a cause for lack of monitoring.

Книгопис:
References:

1. Alias S, Redwan B, Panzenbock A et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34(4):810-9.
2. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart 2013;99(19):1415–20.
3. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. J Nucl Med 1997; 38: 980–983.
4. Badidi M, Belhachmi H, Lakhal Z, Nazzi M. post embolic pulmonary hypertension revealed with floating thrombosis in the vena cava inferior. Sang Thrombose Vaisseaux 2010;22(8):1-2.
5. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. Chest. 2006;130(1):172-5.
6. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. Eur Respir J 2013;42(3):689–700.
7. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. Lancet 2012;379(9815):537–46.
8. Bergin CJ, Sirlin S, Hauschildt J, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. Radiology 1997;204:695-702.
9. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromb Haemost 2005;93(3):512-6.
10. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(4):678–84.
11. Bonderman D, Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulmonary Hypertension, European Respiratory Monograph 57, September 2012, 112.
12. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2007;115(16):2153–8.
13. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;33(2):325–31.
14. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant. 2007;26(4):357-62.
15. Chow V, Ng A, Seccombe V, et al. Impaired 6-min walk test, heart rate recovery and cardiac function post pulmonary embolism in long-term survivors. Respiratory Medicine 2014;108(10):1556-65.
16. Condliffe R, Kiely D, Gibbs J, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ, 2009;33(2):332-8.
17. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. Intern Emerg Med 2011;6(6):521-8.
18. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. Radiol Clin North Am 2010;48(1):51–65.
19. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17(4):259-70.
20. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004;23(4):637-48.
21. de Perrot M, Fadel E, McRae K, et al. Evaluation of persistent pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Chest 2007;132(3):780-5.
22. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2013;41(1):224–32.
23. Dentali F, Donadini M, Gianni M et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. Thromb Res. 2009;124(3):256-8.
24. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Physiol Cell Physiol 2010;298(5):C1217–C1225.
25. Freeman JM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. J Nucl Med 2007;49:5-8.
26. Frey MK, Alias S, Winter MP et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. J Am Heart Assoc 2014;3(1):e000772.
27. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34(6):1219–63.
28. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369(4):319–29.
29. Guerin L, Couturaud F, Parent F et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014;112(3):598-605.
30. Held M, Hesse A, Gott F et al. A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study. BMC Pulmonary Medicine 2014;14:141.
31. Hoeper M, Barbera J, Channick R et al. Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(1s1):S85-S96.
32. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. JACC Cardiovasc Interv 2013;6(7):725–36.
33. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2008;52(25):2127–34.
34. Jais X, Dartevelle P, Parent F, Sitbon O, Humberte M al. Postembolic pulmonary hypertension. Rev Mal Respir 2007;24:497-508.

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

35. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2013;41(3):735–42.
36. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2012;5(6):756–62.
37. Kim N, Delcroix M, Jenkins D et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. JACC 2013;62(25)Suppl D:D92-D99.
38. Klok F, Surie S, Kempf T et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Thromb Res 2011;128(1):21-6.
39. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. Blood Reviews 2014;28(6):221–6.
40. Klok F, van Kraligen K, van Dijk A et al. Prospective Cardiopulmonary Screening Program To Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension In Patients After Acute Pulmonary Embolism. Haematologica 2010;95:970-5.
41. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
42. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. N Engl J Med 2004;350:2236–8.
43. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J 2013;41(2):462–8.
44. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, KlepetkoW, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3(12):1287–95.
45. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. Thromb Haemost 2013;110(1):83-91.
46. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Eur Radiol 2012;22(3):607–16.
47. 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.
48. Marti D, Gomez V, Escobar C et al. Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Arch Bronconeumol 2010;46:628-33.
49. Mayer E, Jenkins D, Lindner 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):702–10.
50. Meneveau N, Ider O, Seronde M-F et al. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. Eur Heart J 2013;34(9):693-701.
51. Miniati M, Monti S, Matteo B et al. Survival and Restoration of Pulmonary Perfusion in a Long-Term Follow-Up of Patients After Acute Pulmonary Embolism. Medicine 2006;85(5):253-62.
52. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2012;5(6):748–55.
53. Morris T, Marsh J, Chiles P, Auger W, Fedullo P, Woods V. Fibrin Derived from Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Is Resistant to Lysis. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(11):1270–5.
54. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Blood 2009;114(9):1929–36.
55. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990;81:1735-43.
56. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 1993;103(3):685-92.
57. Moser KM, Daily PO, Peterson K, et al. Thromboendarterectomy for chronic, majorvessel thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients. Ann Intern Med 1987;107:560–5.
58. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. Chest 2006;129(1):192-7.
59. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004;350(22):2257-64.
60. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124(18):1973–81.
61. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naejie R, Simonneau G. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Role of Medical Therapy. Eur Respir J 2013;41(4):985–90.
62. Poli D, Grifoni E, Antonucci E et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis 2010;30(3):294-9.
63. Puthenkalam S, Jakowitsch J, Panzenboeck A, et al. Angiogenesis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Am J Respir Crit Care Med 2011;183:A2424.
64. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. JAmColl Cardiol 2009;53(14):1211–8.
65. Quarck R, Wynants M, Ronisz A et al. Characterization of proximal pulmonary arterial cells from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Respiratory Research 2012;13:27.
66. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: a follow-up study of the relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. J Intern Med 1999;245(6):601-10.
67. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary Embolism: One-Year Follow-Up With Echocardiography Doppler and Five-Year Survival Analysis. Circulation 1999;99:1325-30.
68. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982;81(2):151-8.
69. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med 2005;143:282–92.
70. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. Proc Am Thorac Soc 2006;3(7):601–7.
71. Ryan K, Fedullo P, Davis G, Vasquez T, Moser K. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 1988;93(6):1180-5.

72. Sanchez O, Helley D, Couchon S et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. J Thromb Haemost 2010;8(6):1248-55.
73. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2012;40(1):75–83.
74. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. AJR Am J Roentgenol 1997;169(1):79–82.
75. Simonneau G, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Mayer E. Long-Term Outcome Of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results Of An International Prospective Registry Comparing Operated Versus Non Operated Patients. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:A5365.
76. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(25 Suppl):D34–D41.
77. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thromb Haemost 2007;5:483–9.
78. 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.
79. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2013;143:1070-7.
80. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V et al. Fibrinogen Aα Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ 2008;31(4):736-41.
81. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2008;134(2):229-36.
82. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. Thromb Res 2010;125(5):e202-5.
83. Tunariu N, Gibbs SJ, 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):680–4.
84. van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. J Thromb Haemost 2013;11(4):679-85.
85. van Es J, Douma RA, Schreuder SM et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 2013;144(6):1893-9.
86. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. Lancet 2011;378(9800):1379–87.
87. 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.
88. Wilkens H, Lang I, Behr J and Berghaus T. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. International Journal of Cardiology 2011;154S:S54–S60.
89. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Blood Coagul Fibrinolysis 2010;21(3):201–6.
90. Wynants M, Quarck R, Ronisz A et al. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ 2012;40(4):886-94.
91. Yao W, Firth AL, Sacks RS et al. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;296(6):L870–L878.

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

Кореспонденция
Д-р Евгени Меков
СБАЛББ „Св. София" ЕАД
Бул. „Акад. Ив. Гешов" 19
София

Correspondence
Evgeni Mekov, MD
SHATPD "St. Sofia"
19 "Acad. Iv. Geshov" Blvd.
Sofia, Bulgaria

e-mail: dr_mekov@abv.bg