

Мершин К.В., Мартынюк Т.В.

МЕСТО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
г. Москва, Россия

Mershin K.V., Martynuk T.V.

MEDICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Institute of clinical cardiology,
Russian cardiology research complex,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) единственный вид артериальной легочной гипертензии, который можно успешно корригировать хирургическими методами. Несмотря на это, по-прежнему до половины всех больных ХТЭЛГ из-за недоступности поражения или по другим причинам признаются неоперабельными. В таких случаях неизбежно возникает вопрос о возможных других вариантах лечения, и один из них – медикаментозное воздействие. В статье рассмотрены основные вопросы назначения специфической для легочной гипертензии терапии у больных ХТЭЛГ, а также вопросы периоперационного назначения этих лекарств в ходе подготовки к операции и ее проведения.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, тромбоэндартэктомия из легочных артерий.

SUMMARY

CTEPH is the only type of surgically curable pulmonary arterial hypertension. In spite that, up to 50% of all CTEPH patients are rejected of surgical treatment because of distal lesions of pulmonary arteries or because of other contraindications. Medical treatment was proven to be one of the options to support this cohort of patients. Recent clinical studies addressed some medication regimens for treatment of CTEPH patients and showed distinct changes of different PH-variables with time. We discuss the main principles of drug therapy for inoperable CTEPH as well as for patients awaiting surgery, during and after pulmonary thromboendarterectomy.

Key words: CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PH-specific therapy, pulmonary thromboendarterectomy, PEA.

Контактная информация:

Мершин
Кирилл Вячеславович

К.м.н., врач-хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии РКНПК МЗ РФ.
тел.: 8-916-756-39-23, 8-915-414-86-73

Мартынюк
Тамила Витальевна
(ответственный за переписку с редакцией)

Д. м. н., руководитель лаборатории легочной гипертензии, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ,
тел.: 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru

Список сокращений:

ВРВ – варикозное расширение вен

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ИК – искусственное кровообращение

ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочные артерии

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление

НФГ – нефракционированный гепарин

ОЛСС – общее легочно-сосудистое сопротивление

ПДКВ – позитивное давление в конце выдоха

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СИ – сердечный индекс

СрдЛА – среднее давление в легочной артерии

ТЭЭ – тромбэндартерэктомия из легочной артерии (или легочная эндартерэктомия)

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭКС – электрокардиостимулятор

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – достаточно редкое заболевание, развивающееся у 1-3% больных перенесших эпизод (или несколько эпизодов) тромбоэмболии легочной артерии [4,17]. Частота встречаемости ХТЭЛГ составляет 5-10 случаев на 1 млн. населения в год. Возможно, ХТЭЛГ несколько более широко распространена вследствие того, что у 30-50% больных не прослеживается тромбоэмболический анамнез [14, 6]. Заболеванию подвержены в основном люди пожилого возраста.

Для лечения больных ХТЭЛГ с успехом применяется операция тромбэндартерэктомии из легочной артерии, а в последние годы и эндоваскулярные методы лечения [2, 3]. Несмотря на это, широкий круг противопоказаний к операции ограничивает применение хирургического лечения у значительного числа больных. В таких случаях единственной возможностью лечения является медикаментозное воздействие.

В январе 2012 г. стартовал Российский регистр пациентов с легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (www.pul-hyp.medibase.ru). За два года наблюдения было выявлено 46 пациентов (19% от общего числа наблюдаемых) с ЛГ вследствие перенесенной ТЭЛА из 20 субъектов Российской Федерации. Средний возраст больных составил 51 год (от 38 до 60,5 лет), женщин несколько больше, чем мужчин (26 жен/20 муж). Только у 43% пациентов был установлен источник тромбообразования. К сожалению, больше половины пациентов на момент верификации диагноза уже имели III или IV функциональный класс сердечной недостаточности (ВОЗ), СДЛА по данным ЭхоКГ составило 93 (68-110) мм рт. ст., у 52% имелась потребность в ежедневном использовании петлевых диуретиков. У 34% пациентов по данным ангиопульмонографии верифицировано дистальное поражение легочного русла, что с учетом других противопоказаний приводит к низкому проценту операбельности, а значит, и потенциальной возможности быть излеченным от ЛГ. В связи с этим большое число пациентов (52%) находятся на терапии ЛАГ-специфическими препаратами, а 22,7% – получают комбинированную терапию.

Основная причина заболевания – стенотические изменения легочных артерий на уровне долевых, сегментарных

и субсегментарных ветвей [1]. Кроме того, общепризнано, что в патогенезе заболевания существенную роль играет и поражение микроциркуляторного русла, которое тем более выражено, чем длительнее анамнез. У многих больных отчетливо может проявиться период так называемого «медового месяца», который может длиться годами. В этот период легочная гипертензия еще не носит злокачественный характер, и больной чувствует себя достаточно хорошо за счет включения механизмов компенсации. Несмотря на это, повышенное давление в легочном русле со временем способствует развитию вторичных изменений в артериях, приводящих к дальнейшему прогрессированию гипертензии и замыкающих порочный круг. Вторичные изменения легочного русла могут быть связаны как с гиперпластическими процессами в интима и медиа артерий, так и с тромбообразованием *in situ*.

При равных показателях гемодинамического и функционального статусов, прогноз больных ХТЭЛГ несколько лучше, чем прогноз больных группы идиопатической легочной гипертензии [9, 11, 20]. Эта особенность может быть обусловлена несколькими факторами:

- 1. своевременное начало лечения адекватными дозами антикоагулянтов предотвращает эпизоды повторных ТЭЛА;*
- 2. развитие микроваскулярной артериопатии под действием только повышенного давления, без влияния других факторов (воспаление, пролиферация, спазм и др.) происходит медленнее;*
- 3. дефицит кровотока частично компенсируется развитием коллатералей.*

То есть можно предположить, что снизив риск тромбообразования посредством назначения антикоагулянтов и уменьшив выраженность легочной гипертензии, можно добиться увеличения продолжительности и качества жизни [10]. Интенсивность и качество медикаментозного воздействия оказывают прямое влияние на продолжительность жизни. Это подтверждают исследования в развитых и развивающихся странах, где доступность лечения различна. Так в исследовании японских врачей, проведенном на 48 больных со средним давлением в ЛА около 50 мм рт. ст., средняя ожидаемая про-



ВЕНТАВИС

Восстанавливает дыхание.
Продлевает жизнь.

150 Years
Science For A
Better Life*

* 150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

- Простациклин с селективным действием для эффективного лечения легочной гипертензии^{1,3,4}
- Улучшение или стабилизация клинического состояния у пациентов с тяжелой и среднетяжелой стадией заболевания^{2,3,4}
- Минимальный риск системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий^{3,4}
- Показан как при первичной легочной гипертензии, так и при легочной гипертензии вследствие тромбоэмболии легочной артерии⁴

ВЕНТАВИС / VENTAVIS® • Международное непатентованное название: илопрост. Лекарственная форма и состав: раствор для ингаляций, 10 мкг/мл, в ампулах по 2 мл. Показания: Лечение среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях: идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия; артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. Противопоказания. Патологические состояния, при которых воздействие препарата Вентавис на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние); тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев; Декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля; тяжелые аритмии; подозрение на застой крови в легких; цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца; легочная гипертензия вследствие легочной вено-окклюзионной болезни; врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией; повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата; дети и подростки до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения ограничен). С осторожностью: Нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа, артериальная гипотензия, ХОБЛ, тяжелая бронхиальная астма. Побочное действие: Вазодилатация, головная боль, головокружение, гипотензия, обморок, кровотечения (главным образом в виде носовых кровотечений и кровохарканья), боль в грудной клетке, кашель, одышка, фаринголарингеальная боль, раздражение в горле, тошнота, диарея, рвота, раздражение слизистой оболочки рта и языка, сыпь, боль в челюсти/тризм, боль в спине. Отпускается по рецепту врача. Регистрационный номер ЛСР-005775/10. Актуальная версия инструкции по медицинскому применению от 31.05.2012. Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, Германия, произведено Берлимед С.А., Испания. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дополнительную информацию можно получить по адресу: 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2 • Тел.: + 7 (495) 231 12 00 Факс: + 7 (495) 231 12 02; www.bayerhealthcare.ru • Для получения более подробной информации по механизму действия, побочным эффектам и другим разделам вы можете обратиться к полной инструкции по медицинскому применению препарата Вентавис.

1) Регистрационное удостоверение №ЛСР-005775/10 от 23.06.2010 г. 2) ESC-ERS guidelines, European Heart J 2009;30:2493-2537; 3) Olschewski H, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996 May 1; 124(9):820-4; 4) Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис.

Информация представлена в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. Термин "восстановление дыхания" подразумевает улучшение переносимости физической нагрузки. В частности, в исследовании AIR у пациентов с легочной гипертензией увеличение пройденной дистанции в тесте 6-ти минутной ходьбы составило в среднем +40 метров и +37 метров для пациентов с III и IV ФК, соответственно (результаты приведены с поправкой на плацебо). В исследовании AIR-2, в подгруппе пациентов с идиопатической легочной гипертензией, получавших терапию ингаляционным илопростом в течение 2 лет, общая выживаемость составила 91%, по сравнению с ожидаемой расчетной выживаемостью на уровне 63%. Список литературы прилагается.

должительность жизни составила 6 лет [13]. А в исследовании польских авторов, основанном на 49 больных с ХТЭЛГ со средним давлением в ЛА выше 30 мм рт. ст., выживаемость составила только 10% в течение 3-х лет наблюдения [15]. В целом экспертами по ЛГ признается, что терапия ХТЭЛГ только антикоагулянтами не останавливает прогрессирование заболевания [11].

В лечении ХТЭЛГ применяют все виды легочных вазодилататоров, известных сегодня. Приоритеты в назначении препаратов той или иной группы расставлены примерно так же, как и при лечении микроваскулярных форм заболевания. В ранних стадиях заболевания приоритет отдается антагонистам кальция и ингибиторам фосфодиэстеразы, а в более продвинутых – остальным препаратам и их сочетаниям. Как и при других видах прекапиллярной легочной гипертензии, назначение легочных вазодилататоров должно быть подтверждено острой фармакологической пробой, которая показывает, что использование вазодилататоров не противопоказано и не сопровождается острыми гемодинамическими расстройствами. При этом отсутствие эффекта на введение препарата не является противопоказанием к назначению этой группы лекарств в дальнейшем, а лишь свидетельствует о возможной неэффективности специфической терапии. Острая фармакологическая проба может быть проведена только при катетеризации правых отделов сердца в условиях специализированного стационара, располагающего необходимым оборудованием в случае развития осложнений.

Катетеризацию и острые пробы можно не проводить повторно при смене одного легочного вазодилататора на другой и при отсутствии существенной динамики состояния больного после предыдущей катетеризации. Следует помнить, что у больных ХТЭЛГ катетеризация может осложниться тромбообразованием и эмболией из места венозного доступа.

Во всех случаях назначения новых медикаментов желательно подтверждение эффективности лечения. Снижение легочно-сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса будут свидетельствовать об эффективности назначенной терапии, однако, для оценки этих показателей требуются высокотехнологичные методы обследования – катетеризация, МРТ и др. Более недорогим и одновременно информативным методом оценки является эхокардиография. Следует оценивать в динамике размеры камер сердца, комплекс показателей систолической дисфункции правого желудочка, выраженность регургитации на трехстворчатом клапане, размеры правого предсердия. Менее точен для оценки состояния тест 6-минутной ходьбы и другие нагрузочные тесты. Улучшение переносимости нагрузки с высокой долей вероятности будет свидетельствовать о правильности выбранного медикамента. Отсутствие четкой положительной динамики в нагрузочном тесте не следует рассматривать как неэффективность проводимой терапии, особенно если имеются положительные сдвиги по результатам других исследований. С хорошей стороны зарекомендовал себя анализ на содержание натрийуретического пептида крови. При корректном диагнозе ограничения в назначении препаратов обычно вызваны их побочными эффектами и высокой стоимостью в сочетании с недостаточным функциональным эффектом лечения.

Медикаментозная терапия актуальна для четырех групп больных:

1. *больных с невысокой степенью ЛГ и изменениями легочных артерий, не достигающих значимого для проведения операции уровня;*
2. *больных ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции;*
3. *больных, которым требуется предоперационное назначение препаратов для улучшения состояния;*
4. *больных, перенесших операцию ТЭЭ, но имеющих остаточную ЛГ.*

БОЛЬНЫЕ С НЕВЫСОКИМ УРОВНЕМ СРЕДНЕГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Первую группу больных составляют пациенты, у которых относительно невысокий риск оперативного вмешательства превышает его потенциальную пользу. Это вызвано, с одной стороны, относительно благоприятным прогнозом этих больных, а с другой – отсутствием данных о 15-20-летнем прогнозе после операций легочной тромбэндартерэктомии. Поэтому сегодня молодым больным со средним давлением в легочной артерии менее 35 мм рт. ст. и находящимся в I ФК по сердечной недостаточности можно предложить медикаментозное лечение с ежегодным врачебным контролем состояния. Для лечения подходят препараты всех групп. Предпочтительна монотерапия.

БОЛЬНЫЕ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ХТЭЛГ

Вторая группа больных – это пациенты с неоперабельными формами заболевания. Доля этих больных значительна и составляет от 20 до 40% больных, страдающих ХТЭЛГ. Эта группа может быть гораздо более широко представлена в РФ в связи с небольшим количеством операций ТЭЭ. Из-за недостаточного опыта в проведении необходимой диагностики, частота отказов больным в операциях по причине «дистального» или «недоступного» поражения легочных артерий в РФ значительно выше. Эффективность медикаментозной терапии у больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ изучалась в ряде исследований.

Condiffe и соавт. (2008 г.) на примере 148 больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ установили, что прогноз выживаемости этих больных через 3 года наблюдения составил 70% [8]. Большинство больных имели высокие цифры ЛСС и среднего давления в легочной артерии (1098 дин.с.см-5 и 49 мм рт. ст., соответственно), также большинство больных (90%) получали специфическое медикаментозное лечение. Чаще назначались ингибиторы рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы. Уже через три месяца большинство больных показало улучшение в тесте 6-МХ – в среднем на 30 м дистанции. Этот эффект сохранялся и даже немного улучшался в течение 24 месяцев. Авторами также отмечено улучшение прогноза этих больных после 2003 года с появлением новых селективных легочных вазодилататоров. К аналогичным выводам пришли и ряд других исследователей, применяя различные виды специфической антигипертензивной терапии [18, 19, 20]. Краткосрочная эффективность медикаментозной терапии Бозентаном в течение 16 недель была доказана в рандомизированном исследовании BENEFIT, включившим 157 больных неоперабельной ХТЭЛГ или с рецидивом ЛГ после ТЭЭ. Несмотря на незначительное влияние препарата на дистанцию 6-МХ,

отмечалось улучшение таких показателей легочной гемодинамики как ЛСС (на -24%), СИ (+0,3 л/мин.м²), ОЛСС (-193 дин.с.см-5). Данные этого исследования подтверждаются и результатами других исследований, доказавшими участие Эндотелина в прогрессировании ХТЭЛГ [5, 18]. Производные простаглицлина также могут быть эффективны при неоперабельной ХТЭЛГ, однако, у значительной части больных наблюдали побочные эффекты терапии [7].

Оптимистичны результаты исследования нового препарата риоцигуат с эффектом двойного действия. Риоцигуат является первым в новом классе соединений – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ (оксид азота-растворимая гуанилатциклаза-циклический гуанозинмонофосфат) и приводит к повышению выработки цГМФ, что играет важную роль в регулировании сосудистого тонуса, пролиферации, фиброза и воспаления. Способность риоцигуата непосредственно стимулировать рГЦ независимо от NO, в то же время, увеличивая чувствительность рГЦ к NO, вероятно, является важной при ЛГ. Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование CHEST показало, что риоцигуат не только снижает ЛСС в среднем на 226 дин.с.см-5 ($p < 0,001$), но и повышает переносимость физических нагрузок – увеличение дистанции 6 МХТ на 39 метров ($p < 0,001$). Около 33% больных изменили свой ФК в сторону улучшения ($p = 0,003$), отмечалось также снижение NT-proBNP на 291 пг/мл ($p < 0,001$). В октябре 2013 года FDA зарегистрировало препарат риоцигуат с торговым названием Adempas для лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ.

Требуются дальнейшие исследования по изучению эффективности новых препаратов как при моно-, так и в комбинированной терапии у больных с ХТЭЛГ. На сегодняшний день Европейский консенсус по лечению ЛГ определяет необходимость назначения специфических лекарственных препаратов пациентам с неоперабельными формами ХТЭЛГ. Однако в отсутствие зарегистрированных препаратов для лечения ХТЭЛГ решение вопроса о ЛАГ-специфической терапии должен решаться индивидуально для каждого конкретного пациента.

Предлагаются следующие рекомендации (21):

- специфическая терапия может быть назначена только в экспертном центре по ЛГ;
- применение ЛАГ-специфических лекарств требует соответствующих диагностических процедур согласно общим рекомендациям, включая направление к хирургу-эксперту по ТЭЭ для подтверждения неоперабельности больного и исключения других причин ЛГ;
- перед началом лечения следует осведомиться о проводимых в этих регионах исследованиях и протоколах, чтобы при возможности включить больного в такое исследование;
- целесообразно через 6 месяцев после назначения лекарства оценить его эффективность доступными средствами диагностики и принять решение о продолжении или прекращении лечения. Все действия при назначении лекарств следует обсуждать с больным и документировать.

От себя хотели бы добавить, что из-за недостаточного количества экспертных центров по лечению легочной гипертензии в РФ, видится целесообразным после первичного назначения терапии направлять больного под наблюдение региональных

кардиологических и кардиохирургических центров с возможностями коррективы специфической терапии.

ЛЕГОЧНЫЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ ТЭЭ

Необходимость применения легочных вазодилаторов перед операцией чаще всего обусловлена необходимостью уменьшения перегрузки правых отделов сердца и компенсации явлений застойной сердечной недостаточности. Такое лечение позволяет снизить риск развития острой правожелудочковой недостаточности после операции и риск развития органной дисфункции. Признаками нарастающей дисфункции правого желудочка помимо эхокардиографических показателей являются появление выпота в плевральных полостях, асцит, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия (при отсутствии заболеваний печени и почек). С этой целью допустимо назначение легочных вазодилаторов любых групп. Nagaya и соавт. (2003 г.) проводили терапию препаратами простаглицлина в качестве подготовки к операции ТЭЭ у 33 больных и отметили снижение ЛСС и улучшение результатов вмешательства [16]. Напротив, ряд исследователей не нашли каких-либо преимуществ в назначении легочных вазодилаторов – бозентана, эпопростенола, силденафила и их комбинаций – до операции [12]. Поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Можно ожидать лучших результатов у больных, которым ранее ЛАГ-специфическая терапия не назначалась.

ЛЕГОЧНЫЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ТЭЭ

Применение специфических легочных вазодилаторов непосредственно после операции ТЭЭ у многих больных обусловлено транзиторным повышением легочного сопротивления. В большинстве случаев эти препараты позволяют разорвать порочный круг, когда высокое легочное давление вызывает отек легочной ткани, а отек в свою очередь увеличивает легочное сопротивление. С лучшей стороны себя показали производные простаглицлина и оксид азота как высокоэффективные препараты с парентеральным способом введения. Продолжительность назначения этих препаратов сильно варьирует в зависимости от состояния сердечно-легочной гемодинамики. Кроме того, отмечена тенденция к постепенному дополнительному снижению легочного давления в течение 6-12 месяцев после выполненного вмешательства, что, по-видимому, связано с обратным развитием гиперплазии интимы микрососудов на фоне снижения давления. Поэтому дополнительное снижение давления в этот временной интервал может способствовать улучшению отдаленного результата операции.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что сегодня медикаментозное лечение играет важное значение в лечении различных групп больных ХТЭЛГ. Своевременное и уместное применение лекарственной терапии способно значительно улучшить состояние функциональный статус как операбельных, так и неоперабельных больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матюшенко А.А. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия. 50 лекций по хирургии. М: Медиа Медика 2003; 99—105.
2. Чернявский А.М., Альсов С.А., Аляпкина Е.М. Первый опыт хирургического лечения хронической тромбоэм-

- болии легочной артерии. Дальневосточный мед. журн. 2007; 2; 63-65.
3. Чернявский А.М., Аляпкина Е.М., Чернявский М.А. и др. Изменения гемодинамических показателей малого круга кровообращения у пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией после операции тромбэн-дартерэктомии из ветвей легочной артерии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2013; 1: 76-80.
 4. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172-5.
 5. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128: 2599- 2603.
 6. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33: 325-31.
 7. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23: 595-600.
 8. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33: 332-8.
 9. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537.
 10. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:2363-7.
 11. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 113:2011-20.
 12. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation.* 2009;120: 1248-54.
 13. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T et al. Prognoses of Primary pulmonary Hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38:543-546.
 14. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236-8.
 15. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-823.
 16. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338-43.
 17. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
 18. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;139:85-91.
 19. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-7.
 20. Seyfarth H.J., Halank M, Wilkens H, Schafers HJ, Ewert R, Riedel M, Schuster E. Hammerschmidt S, Wirtz H. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. *Clin Res Cardiol* 2010;99:553-6.
 21. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference *International Journal of Cardiology* 2011; 152S: S54-S60