

OGOWSKAZ

DROGOWSKAZ DLA LEKARZA

WSKAZ

2017

**Przewlekłe zakrzepowo-
-zatorowe nadciśnienie
płucne (CTEPH)**

Opracowanie: lek. Wojciech Magoń, dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

© Medycyna Praktyczna 2017

Wydawca: Medycyna Praktyczna, Cholerzyn 445, 32-060 Liszki

ISBN 978-83-7430-534-1

Korekta: Krystyna Fedko

DTP: Jacek Zieliński

Spis treści

■ Definicja CTEPH	3
■ Badania przesiewowe w CTEPH	4
■ Rokowanie w CTEPH.	5
■ Czynniki ryzyka i objawy CTEPH	6
■ Algorytm diagnostyczny CTEPH.	7
■ Scyntygrafia płuc wentylacyjno-perfuzyjna	8
■ Angiografia tętnic płucnych	10
■ Ocena operacyjności CTEPH	12
■ Metody leczenia CTEPH	13
■ Algorytm terapeutyczny CTEPH.	14
■ Endarterektomia tętnic płucnych.	15
■ Riociguat	16
■ Balonowa angioplastyka tętnic płucnych.	17
■ Ośrodki CTEPH w Polsce	20
■ Bibliografia	21

Klasa zaleceń	Poziom rekomendacji
I – jest zalecane	A – zalecenia oparte na wynikach licznych badań z randomizacją lub metaanaliz
Ila – należy rozważyć	B – zalecenia oparte na pojedynczym badaniu z randomizacją lub dużych badaniach bez randomizacji
IIb – można rozważyć	C – zalecenia oparte głównie na opinii ekspertów
III – nie jest zalecane	

Definicja CTEPH

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą prowadzącą do przebudowy naczyń płucnych na skutek przewlekłej niedrożności lub zwężeń tętnic płucnych przez zorganizowane skrzepliny.

Epidemiologia

- **Zapadalność roczna** – ok. 5/1 000 000 osób – choroba rzadka
- **Częstość wystąpienia CTEPH po zatorowości płucnej** – 0,1–9,1% w ciągu 2 lat
- **Średni wiek chorych** – ok. 63 lata
- **Czas od wystąpienia pierwszych objawów do diagnozy** – ok. 14 miesięcy

Kryteria diagnostyczne

Rozpoznanie CTEPH można postawić co najmniej po 3-miesięcznej skutecznej antykoagulacji na podstawie:

- **cewnikowania prawostronnego**
 - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mm Hg
 - ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych (PAWP) ≤ 15 mm Hg
- **obecności defektów perfuzji w scyntygrafii perfuzyjnej przy zachowanej wentylacji**
- **obecności specyficznych objawów CTEPH w angiografii tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym lub konwencjonalnej arteriografii tętnic płucnych**

Badania przesiewowe w CTEPH

Badanie przesiewowe w kierunku CTEPH

- **powinno się rozważyć** u pacjentów po zatorowości płucnej z dusznością wysiłkową (IIa, C)
- **nie jest zalecane** u bezobjawowych pacjentów po zatorowości płucnej (III, C)

Rutynowe badania przesiewowe bezobjawowych pacjentów po zatorowości płucnej w kierunku CTEPH nie są poparte dowodami naukowymi, ponieważ:

- CTEPH jest rzadkim powikłaniem ostrej zatorowości płucnej (patrz str. 3)
- nie ma dowodów na korzyści ze swoistej terapii w bezobjawowym CTEPH
- CTEPH często rozwija się bez ostrej zatorowości płucnej w wywiadzie

Badaniem przesiewowym w diagnostyce nadciśnienia płucnego (NP) jest:

- echokardiografia przekłatkowa z oceną prawdopodobieństwa NP

Ocena prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym

Prędkość niedomykalności trójdzielnej	Inne cechy	Prawdopodobieństwo
$\leq 2,8$ m/s lub niemożliwa do zmierzenia	nie	małe
$\leq 2,8$ m/s lub niemożliwa do zmierzenia	tak	pośrednie
2,9–3,4 m/s	nie	
2,9–3,4 m/s	tak	wysokie
$> 3,4$ m/s	tak/nie	

Inne cechy sugerujące obecność nadciśnienia płucnego

kategoria A	wymiar prawej komory do lewej komory mierzony u podstawy $> 1,0$
	skurczowy/rozkurczowy indeks ekscentryczności lewej komory $> 1,1$
kategoria B	czas akceleracji wyrzutu z prawej komory < 105 ms i/lub zwolnienie przepływu w skurczu
	prędkość niedomykalności płucnej $> 2,2$ m/s
	szerokość tętnicy płucnej > 25 mm
kategoria C	szerokość żyły głównej dolnej > 21 mm ze zmniejszoną amplitudą oddechową
	pole powierzchni prawego przedsionka > 18 cm ²
prawdopodobieństwo echokardiograficzne jest zwiększone, jeśli występują objawy co najmniej z dwóch kategorii	

Rokowanie w CTEPH

CTEPH jest chorobą postępującą. Na skutek podwyższonego ciśnienia w krążeniu płucnym dochodzi do przebudowy naczyń niezajętych przez zorganizowane skrzepliny, co dodatkowo zwiększa opór płucny. **Nieleczone CTEPH prowadzi do niewydolności prawej komory serca, a w konsekwencji do zgonu.**

Rokowanie u nieleczonych pacjentów

Ryzyko zgonu jest tym większe, im większe jest średnie ciśnienie w tętnicy płucnej.

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej	5-letnie przeżycie
<30 mm Hg	90%
30–40 mm Hg	50%
40–50 mm Hg	35%
>50 mm Hg	10%

Rokowanie u pacjentów leczonych

➤ Po endarterektomii tętnic płucnych:

- dane z europejskiego rejestru
 - przeżycie 3-letnie 89%
 - śmiertelność okołooperacyjna 5,5%

➤ Po leczeniu farmakologicznym:

- dane z europejskiego rejestru
 - przeżycie 3-letnie 70%
- dane z długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych riociguatem w ramach badania klinicznego
 - przeżycie 2-letnie 93%

➤ Po balonowej angioplastyce tętnic płucnych:

- dane z ośrodków japońskich
 - przeżycie 5-letnie 98%

Czynniki ryzyka i objawy CTEPH

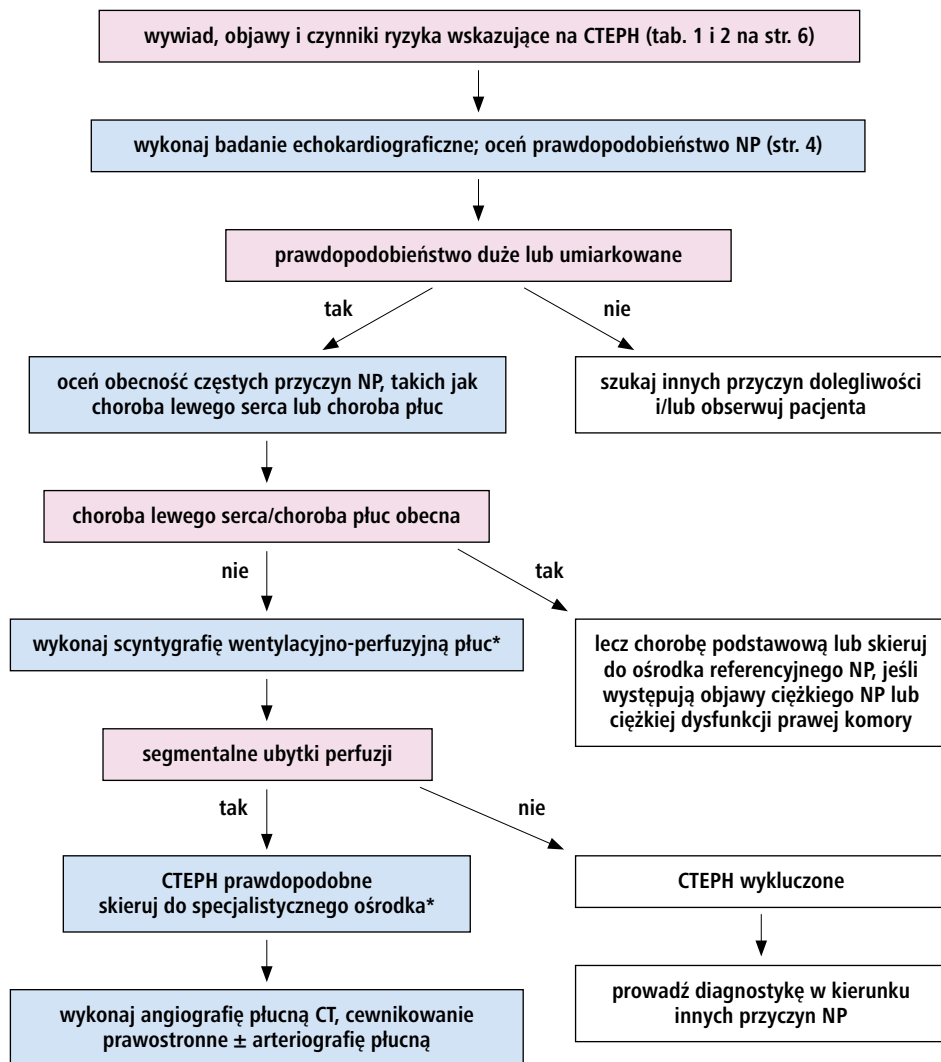
Tabela 1. Czynniki ryzyka CTEPH

choroba nowotworowa
wywiad żylny choroby zakrzepowo-zatorowej
masywna lub submasywna zatorowość płucna
podwyższone miano przeciwciał antyfosfolipidowych
podwyższone miano antykoagulantu toczeniowego
podwyższone miano czynnika VIII układu krzepnięcia
splenektomia
układ zastawkowy komorowo-przedsionkowy w leczeniu wodogłowia

Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe w nadciśnieniu płucnym

Najczęstsze objawy podmiotowe NP	Najczęstsze objawy przedmiotowe NP
w początkowej fazie choroby	
(związane z wysiłkiem) duszność zmęczenie osłabienie bólę dławicowe omdlenia	akcentacja drugiego tonu serca trzeci ton serca szmer skurczowy niedomykalności trójdzielnej szmer rozkurczowy niedomykalności płucnej
w zaawansowanym NP	
powyższe objawy w spoczynku powiększenie obwodu brzucha	podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych powiększenie wątroby wodobrzusze obrzęki obwodowe ochłodzenie kończyn

Algorytm diagnostyczny CTEPH



* – w przypadku braku dostępu do scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej skieruj pacjenta bezpośrednio do ośrodka referencyjnego; CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; NP – nadciśnienie płucne; CT – tomografia komputerowa

Scyntygrafia płuc wentylacyjno-perfuzyjna

Scyntygrafia płuc wentylacyjno-perfuzyjna jest podstawową metodą w różnicowaniu między CTEPH a innymi rodzajami nadciśnienia płucnego. Dla CTEPH charakterystyczne są klinowate obszary braku perfuzji przy zachowanej wentylacji.

Technika badania

➤ Znaczniki:

- wentylacyjne – wziewnie podany gaz szlachetny lub radioznakowany aerozol – ^{99m}Tc -DTPA lub technegaz zawierający ^{99m}Tc
- perfuzyjne – dożylnie podany ^{99m}Tc -MAA

➤ Akwizycja danych:

- technika planarna
 - dwuwymiarowe obrazy
- tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT)
 - umożliwia obrazowanie w 3 wymiarach

Interpretacja wyniku

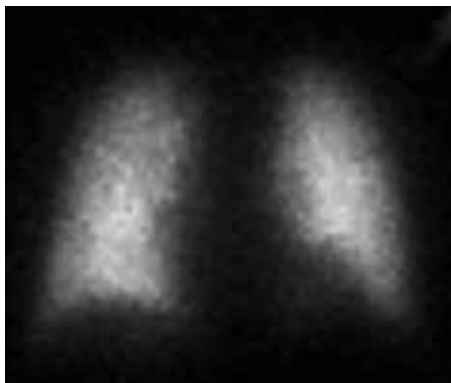
➤ Prawidłowy obraz wyklucza CTEPH

➤ Obecność jednego (lub więcej) segmentalnego ubytku perfuzji jest diagnostyczna dla CTEPH

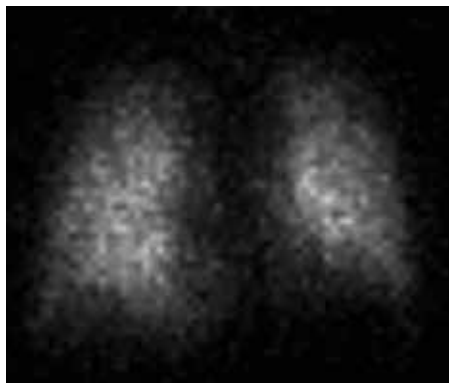
Diagnostyka różnicowa ubytków perfuzji ulegających wentylacji

- Włóknjące zapalenie śródpiersia
- Zapalenia naczyń
- Pierwotne nowotwory naczyń płucnych
- Choroba zarostowa żył płucnych
- Atrezja tętnic płucnych

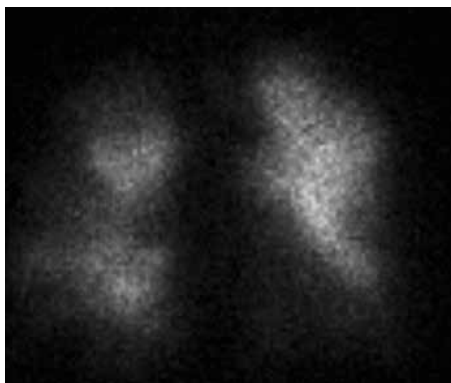
Przykładowe obrazy scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej



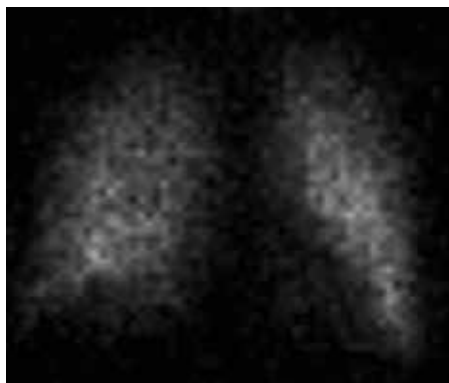
Prawidłowa perfuzja



Prawidłowa wentylacja



Klinowate ubytki perfuzji



Prawidłowa wentylacja

Angiografia tętnic płucnych

Złoty standard obrazowania w CTEPH

Właściwa technika wykonania badania

- wykonywana po cewnikowaniu prawostronnemu serca z tego samego dostępu naczyniowego
- konieczna optymalizacja warunków obrazowania
- selektywne obrazowanie prawej i lewej tętnicy płucnej co najmniej w dwóch projekcjach każda
- użycie wzmacniacza o szerokim polu obrazowania
- zastosowanie środków kontrastowych niejonowych i niskoosmolarnych

Wskazania do angiografii tętnic płucnych w CTEPH

- niejednoznaczne wyniki badań nieinwazyjnych w celu postawienia rozpoznania
- kwalifikacja do leczenia zabiegowego CTEPH
 - endarterektomia tętnic płucnych
 - balonowa angioplastyka tętnic płucnych

Przykładowe obrazy klasycznej angiografii tętnic płucnych



CTEPH. Dystalna lokalizacja zmian. Pacjentka zakwalifikowana do leczenia riociguatem oraz metodą angioplastyki tętnic płucnych



CTEPH. Proksymalna lokalizacja zmian. Pacjent zakwalifikowany do endarterektomii tętnic płucnych

Ocena operacyjności CTEPH

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z CTEPH ocena operacyjności oraz decyzja o sposobie leczenia została podjęta przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (I, C).

Zespół CTEPH*

- kardiochirurg doświadczony w endarterektomii tętnic płucnych
- kardiolog inwazyjny doświadczony w balonowej angioplastyce tętnic płucnych
- kardiolog doświadczony w farmakoterapii swoistej NP

Czynniki brane pod uwagę w trakcie oceny operacyjności

- lokalizacja zorganizowanych skrzeplin w naczyniach płucnych na podstawie angiografii tętnic płucnych
- ogólny stan kliniczny pacjenta i obecność dodatkowych chorób
- świadoma zgoda pacjenta

Dane z europejskiego rejestru CTEPH

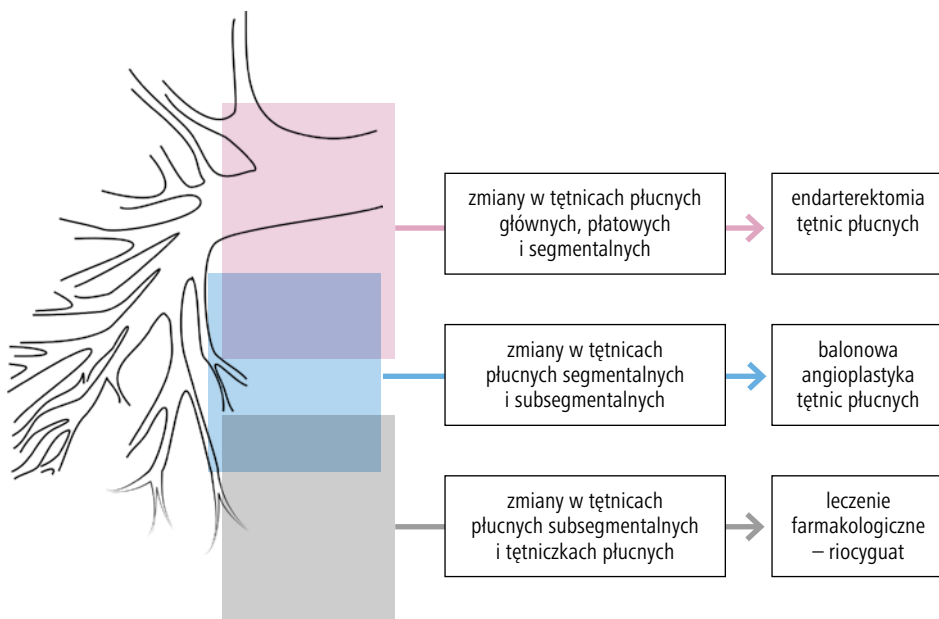
- **nieoperacyjne CTEPH** – 40% pacjentów z CTEPH, w tym 14% z powodu braku zgody pacjenta na operację
- **przetrwale CTEPH po endarterektomii** – 17–30% pacjentów po endarterektomii związane z:
 - niecałkowitym usunięciem zmian lub
 - mikroangiopatią
- **nawrotowe CTEPH po endarterektomii** – częstość trudna do oszacowania związana z nawrotową zatorowością płucną

U pacjentów z CTEPH **stosuj leczenie przeciwkrzepliwe** do końca życia (I, C).

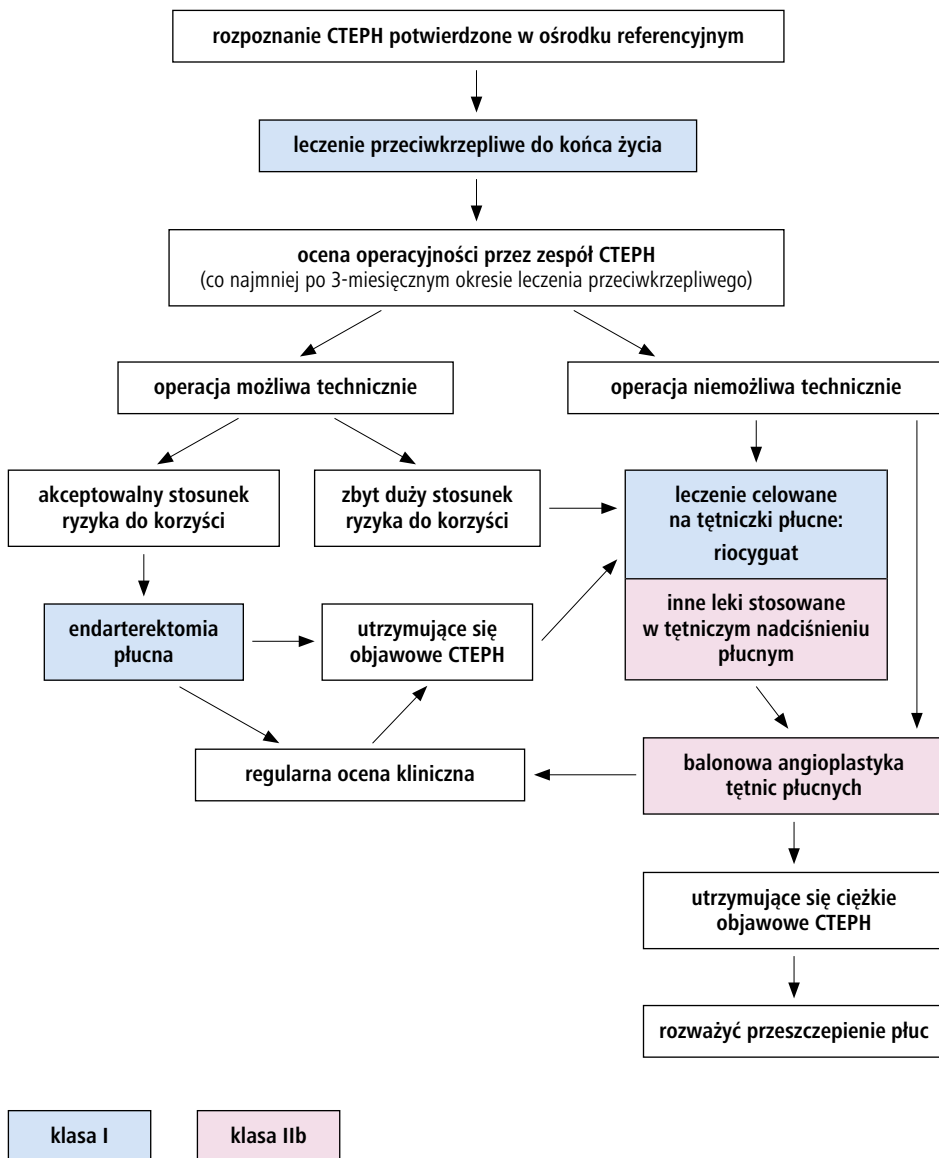
* – na podstawie kryteriów programu Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego”

Metody leczenia CTEPH

- Endarterektomia tętnic płucnych (str. 15)
- Leczenie celowane na tętniczki płucne – riociguat (str. 16)
- Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (str. 18)



Algorytm terapeutyczny CTEPH



Endarterektomia tętnic płucnych

Operacyjna technika leczenia CTEPH

Wskazania do endarterektomii:

- operacyjne CTEPH, jeśli korzyści z operacji przewyższają ryzyko
 - klasa czynnościowa II–IV wg WHO
- obecność zorganizowanych skrzeplin dostępnych chirurgicznie w tętnicach płucnych głównych, płatowych i segmentalnych
- decyzja dotycząca leczenia podejmowana przez zespół CTEPH

Technika operacji:

- dostęp przez sternotomię pośrodkową
- przeprowadzana w głębokiej hipotermii i po całkowitym zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego
- chirurgiczne usunięcie zorganizowanych skrzeplin

Powikłania pooperacyjne:

- poreperfuzyjne uszkodzenie płuc
 - pojawienie się hipoksji oraz nowych zagęszczeń miąższowych
- przetrwałe nadciśnienie płucne po operacji
 - niekompletne usunięcie zorganizowanych skrzeplin
 - waskulopatia małych naczyń
- w ciężkich przypadkach skuteczna jest pozaustrojowa oksygenacja krwi (ECMO)

Wyniki leczenia:

- śmiertelność okołoperacyjna <5%
- poprawa w zakresie objawów, dystansu 6-minutowego marszu oraz parametrów hemodynamicznych
- 3-letnie przeżycie 89%

Riocyguat

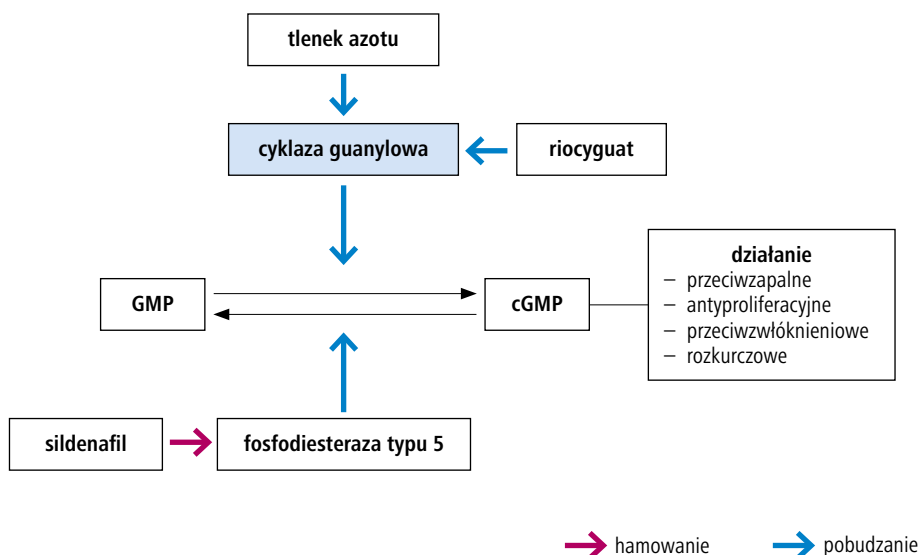
Lek zarejestrowany do leczenia CTEPH

W CTEPH pod wpływem wysokich wartości ciśnienia, redystrybucji przepływu do rejonów niezajętych przez zorganizowane skrzepliny oraz postulowanej patologicznej roli połączeń systemowo-płucnych dochodzi do przebudowy również dystalnych tętniczek płucnych, posiadających mięśniówkę, o średnicy od 0,1 do 0,5 mm. Mikrowaskulopatia łożyska płucnego jest podstawą do zastosowania riocyguatu – leku rozszerzającego tętniczki płucne.

➤ Wskazania do leczenia:

- objawowi pacjenci z CTEPH:
 - nieoperacyjnym
 - przetrwałym po endarterektomii tętnic płucnych
 - nawrotowym po endarterektomii tętnic płucnych

➤ Mechanizm działania riocyguatu w porównaniu z sildenafilem:



Wyniki leczenia w porównaniu z placebo:

- poprawa dystansu 6-minutowego marszu o 46 m
- spadek naczyniowego oporu płucnego o 3 WU
- spadek średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o 5 mm Hg
- spadek stężenia NT-proBNP o 444 pg/ml

Działania niepożądane:

- ocenione w 2-letniej obserwacji w badaniu klinicznym CHEST-2
- najczęstsze: zawroty głowy (10%), dyspepsja (8%), hipotensja (5%)

Dawkowanie:

- **dawka początkowa – 1 mg 3 razy na dobę**
- **eskalacja – o 0,5 mg 3 razy na dobę co 2 tygodnie**
- **dawka docelowa – 2,5 mg 3 razy na dobę***

* – w badaniu klinicznym 77% pacjentów osiągnęło docelową dawkę riociguatu 2,5 mg 3 razy na dobę

Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA)

Inwazyjna technika leczenia CTEPH

Wskazania do leczenia:

- nieoperacyjne objawowe CTEPH
- przetrwałe objawowe CTEPH po endarterektomii tętnic płucnych

Technika zabiegu:

- dostęp przez żyłę udową lub żyłę szyjną wewnętrzną
- identyfikacja zmiany w selektywnej angiografii płucnej
- poszerzenie balonowe

Powikłania leczenia:

- powikłania miejscowe (obrzęk reperfuzyjny, uszkodzenie mechaniczne naczynia)
 - od 1,5 do 45% w zależności od typu leczonej zmiany
 - objawiają się desaturacją, krwiopluciem, obrzękiem poreperfuzyjnym płuc
- pokontrastowe uszkodzenie nerek

Wyniki leczenia z ośrodków japońskich:

- poprawa dystansu testu 6-minutowego marszu o 60–100 m
- spadek średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o 15–20 mm Hg

Przykłady balonowej angioplastyki tętnic płucnych

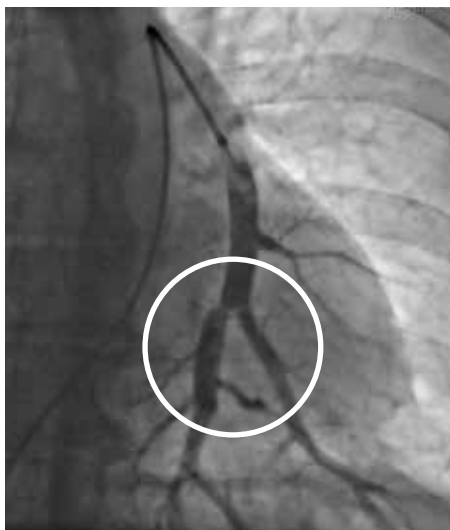
Zmiana typu przepony. Użyto balonu o średnicy 3,5 mm



Przed BPA



Po BPA

Zmiana typu ring. Użyto balonu o średnicy 5,0 mm

Przed BPA



Po BPA

Udrożnienie subtotalnego zwężenia. Użyto balonu o średnicy 2,0 mm

Przed BPA



Po BPA

Ośrodki CTEPH w Polsce

Białystok	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku; Klinika Kardiologii z Oddziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego; ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A; tel.: (85) 8 318 656; prof. dr hab. n. med. Bożena Sobkowicz, prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński
Bydgoszcz	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. J. Biziała w Bydgoszczy; Klinika Kardiologii; ul. Ujejskiego 75; tel.: (52) 3 655 616; dr n. med. Danuta Karasek
Gdańsk	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne; Kliniczne Centrum Kardiologii; ul. Dębinki 7; tel.: (58) 3 493 910; dr hab. n. med. Ewa Lewicka, dr n. med. Bożena Zięba
Katowice	Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. L. Gieca; Katedra i Klinika Kardiologii SUM; ul. Ziołowa 45/47; tel.: (32) 2 527 407; prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec
Kraków	Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II; Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego; ul. Prądnicka 80; tel.: (12) 6 142 287; dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
Lublin	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego; Oddział Kardiologii i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego; al. Kraśnicka 100; tel.: (81) 5 374 740; dr n. med. Piotr Błaszczak
	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4; Klinika Kardiologii; ul. Jaczewskiego 8; tel.: (81) 7 244 151; dr n. med. Michał Tomaszewski
Łódź	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Dr. Wł. Biegańskiego; Katedra i Klinika Kardiologii; ul. Kniaziewiczza 1/5; tel.: (42) 2 516 216; dr hab. n. med. Łukasz Chrzanowski
Otwock	Europejskie Centrum Zdrowia Otwock; Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP; ul. Borowa 14/18; tel.: (22) 7 103 052; prof. nadzw. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna, dr n. med. Szymon Darocha
Poznań	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM nr 1 im. K. Marcinkowskiego; I Klinika Kardiologii; ul. Długa 1/2; tel.: (61) 8 549 146; prof. dr hab. n. med. Tatiana Mularak
Szczecin	SPSK nr 2; Klinika Kardiologii z Intensywnym Nadzorem Kardiologicznym; al. Powstańców Wlkp. 72A; tel.: (91) 4 661 378; dr hab. n. med. Małgorzata Peregud-Pogorzelska
Warszawa	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA; Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Pododdział Niewydolności Serca; ul. Wołoska 137; tel.: (22) 5 081 100; dr hab. n. med. Agnieszka Pawlak
	Warszawski Uniwersytet Medyczny; Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii; ul. Lindleya 4; tel.: (22) 5 021 144; prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk, prof. dr hab. n. med. Michał Ciurzyński, dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec
	Wojskowy Instytut Medyczny; Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych; ul. Szaserów 128; tel.: (22) 261 816 389; dr n. med. Robert Ryzek
Wrocław	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny; Oddział Kardiologii z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego i Pododdziałem Leczenia Zaburzeń Rytmu Serca; ul. Kamińskiego 73a; tel.: (71) 3 270 328; dr Ewa Mroczek
Zabrze	Śląskie Centrum Chorób Serca; III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii; ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9; tel.: (32) 3 733 788; dr n. med. Ilona Skoczylas
	Szpital Specjalistyczny; Kliniczny Oddział Kardiologii; ul. Marii Skłodowskiej-Curie 10; tel.: (32) 2711010; dr hab. n. med. Wojciech Jachec

Bibliografia

- Galiè N., Humbert M., Vachieri J-L. i wsp.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2016 Jan; 1 (1): 67–119
- Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. i wsp.: Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016 Mar 1; 133 (9): 859–871
- Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H-A. i wsp.: Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2016 May; (5): 372–380
- Lang I., Meyer B.C., Ogo T. i wsp.: Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017 Mar 31; 26 (143)
- Delcroix M., Kerr K., Fedullo P.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Epidemiology and Risk Factors.* *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016 Jul;1 (Supplement_3): S201–206
- Bajc M., Neilly J.B., Miniati M. i wsp.: EANM guidelines for ventilation/ perfusion scintigraphy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2009 Aug 27; 36 (8): 1356–1370
- Renapurkar R.D., Shrikanthan S., Heresi G.A. i wsp.: Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J. Thorac. Imaging* 2017 Mar; 32 (2): 71–88
- Kurzyna M., Araszkiewicz A., Błaszczak P. i wsp.: Standardy hemodynamicznej i angiograficznej oceny krążenia płucnego. Wspólne stanowisko Sekcji Krążenia Płucnego i Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiolog. Pol.* 2015 Jan 20; 73 (1): 63–68
- Pepke-Zaba J., Ghofrani H-A., Hoeper M.M.: Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017 Mar 31; 26 (143)
- Ghofrani H-A., D'Armini A.M., Grimminger F. i wsp.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013 Jul 25; 369 (4): 319–329
- Kopeć G., Waligora M., Stępniewski J. i wsp.: In vivo characterization of changes in composition of organized thrombus in patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Int. J. Cardiol.* 2015; 186: 279–281
- Kopeć G., Stępniewski J., Waligora M. i wsp.: Staged treatment of central and peripheral lesions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Polish Arch. Intern. Med.* 2016 Feb 4; 126 (1–2): 97–99
- Kopeć G., Stępniewski J., Magoń W. i wsp.: Prolonged catheter balloon inflation for the treatment of hemoptysis complicating balloon pulmonary angioplasty. *Polish Arch. Intern. Med.* 2017 Feb 28; 127 (2): 129–130

Adempas® (riociguat)
Skrócona informacja o leku



OGOWSKAZ

DRO

DROGOV