

Ultrasound-guided thrombolysis of a pulmonary embolism

Ultrazvukom riadená trombolýza pľúcnej embólie

Krajčík M

II. interná klinika – Klinika kardiológie a angiológie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen, Nemecko

Krajcik M. **Ultrasound-guided thrombolysis of a pulmonary embolism.** Cardiology Lett. 2023;32(1):62–67

Abstract. Acute pulmonary embolism is one of the most common cardiovascular events and the third leading cause of cardiovascular death after acute myocardial infarction and cerebrovascular accident, with an estimated annual incidence of 39 to 115 per 100,000 population. The work presents a patient with severe PE (class IV, PESI 110 points), in whom there was an endovascular ultrasound-guided thrombolysis of a pulmonary embolism, using the EKOS® system therapeutically. Fig. 6, Ref. 8, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: acute massive pulmonary embolism – acoustic pulse thrombolysis (EKOS® – tissue Plasminogen Activator rt-PTA (alteplaza))

Krajčík M. **Ultrazvukom riadená trombolýza pľúcnej embólie.** Cardiology Lett. 2023;32(1):62–67

Abstrakt. Akútna pľúcna embólia je v celosvetovom rozsahu jednou z najčastejších kardiovaskulárnych príhod a tretou najčastejšou príčinou kardiovaskulárnej smrti po akútnom infarkte myokardu a mozgovocievnej príhode s odhadovanou ročnou incidenciou 39 až 115 na 100 000 obyvateľov. V práci je prezentovaná pacientka s ťažkou PE (trieda IV, PESI 110 bodov), u ktorej bola terapeuticky použitá endovaskulárna ultrazvukom riadená trombolýza pľúcnej embólie pomocou systému EKOS®. Obr. 6, Lit. 8, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: akútna masívna pľúcna embólia – ultrazvukom riadená trombolýza – rekombinantný plazminogénový aktivátor rt-PTA (altepláza)

Akútna masívna pľúcna embólia (PE) vedie k náhlej dysfunkcii pravej komory (PK). Patofyziologicky dochádza v prípade 50 – 75 % oklúzie (obštrukcie) pľúcnice alebo jej vetvy embolom k zvýšeniu stredného tlaku v pľúcnicí (PA) na 25 – 40 mmHg. Tlakové preťaženie PK nad 40 mmHg, ktoré PK nemôže fyziologicky zvládnuť, spôsobí akútne zlyhanie pravostranných srdcových oddielov (1). Následne dochádza v dôsledku zníženého preloadu ľavej komory ku hemodynamickému kolapsu až kardiogénnemu

šoku, pričom circulus vitiosus vedie k udržaniu poruchy zásobovania myokardu koronárnymi tepnami, hypoxémii a neurohumorálnej aktivácii. Masívna PE je život ohrozujúci stav s 90-dňovou úmrtnosťou nad 50 % (2). Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ECS) pre manažment PE jednoznačne (indikačná trieda IA) odporúčajú pri liečbe akútnej masívnej PE (trieda IV – V, PESI > 106 bodov) nasadenie systémovej trombolýzy (3). Systémová trombolýza môže výrazne znížiť riziko úmrtia alebo kardiovaskulárneho

kolapsu u týchto pacientov približne o 50 %, avšak tieto prínosy sú kompenzované päťnásobne zvýšeným rizikom intrakraniálneho krvácania, ako aj život ohrozujúcich krvácaných stavov, čo môže obmedziť jej použitie u pacientov s vysokým rizikom krvácania (2).

V práci prezentujeme pacientku s ťažkou PE (trieda IV, PESI 110 bodov), u ktorej bola úspešne terapeuticky použitá ultrazvukom riadená trombolýza pľúcnej embólie (obrázok 1).

Naše skúsenosti s použitím endovaskulárneho systému EkoSonic (EKOS®) na starostlivo vybraných pacientoch preukázali potenciál zlepšiť klinický stav u šokových pacientov s minimálnym rizikom krvácania.

Uskutočnilo sa niekoľko klinických štúdií hodnotiacich systém EKOS®. Štúdia ULTIMA z roku 2014 porovnávala terapiu s použitím endovaskulárneho systému kombinovanú s intravenóznym podávaním heparínu verzus použitie samotného intravenózneho heparínu. Výsledky u 59 pacientov s ťažkou PE poukázali na zlepšený pomer PK/LV po 24 hodinách. Zároveň nebol zaznamenaný

žiadny významný rozdiel v mortalite alebo výskyte závažných krvácaných stavov po 90 dňoch (4).

O rok neskôr štúdia SEATTLE II taktiež poukázala na zlepšený pomer RV/LV po 48 hodinách (1,55 oproti 1,13; $p < 0,0001$) spolu so znížením stredného tlaku v pľúcnici menPASP (51,4 mmHg vs. 36,9 mmHg; $p < 0,0001$) (4).

Štúdia OPTALYSE z roku 2018 zameraná na optimalizáciu dĺžky trvania terapie v závislosti od použitej dávky alteplázy preukázala podobné zlepšenie pomeru RV/LV. Liečba s použitím endovaskulárneho systému v rámci protokolu s kratším trvaním podávania a zároveň nižšej dávky rt-PTA (12 mg alteplázy počas 6 h) bola spojená so zlepšenou funkciou pravej komory a zníženou záťažnosťou v porovnaní s kontrolnou skupinou. Avšak v protokole s použitím najväčšej dávky (24 mg alteplázy počas 6 h) boli zaznamenané dve epizódy závažného krvácania, následkom čoho bola terapia prerušená (5). Táto štúdia uvádza celkovo šesť rôznych liečebných protokolov použitia, pričom v súčasnosti nie je jasné, aký je najvhodnejší pomer dávky a trvania.

Riziko skorého úmrtia		Parametre rizika			
		Hemodynamická nestabilita ^a	Klinické parametre závažnosti PE a/alebo komorbidít: PESI trieda IIIIV alebo sPESI ≥ 1	Dysfunkcia PK na TTE alebo CTPA ^b	Zvýšené hodnoty kardiálneho troponínu ^c
Vysoké		+	(+) ^d	+	(+)
Stredné	Vyššie stredné riziko	+	+ ^e	+	+
	Nižšie stredné riziko	-	+ ^e	Jeden (alebo žiaden) pozitívny	
Nízke		-	-	-	Fakultatívne vyšetrenie

Obrázok 1 Klasifikácia závažnosti pľúcnej embólie a riziko skorého úmrtia (počas hospitalizácie alebo po 30 dňoch). Modifikované podľa odporúčaní ESC 2019 (3)

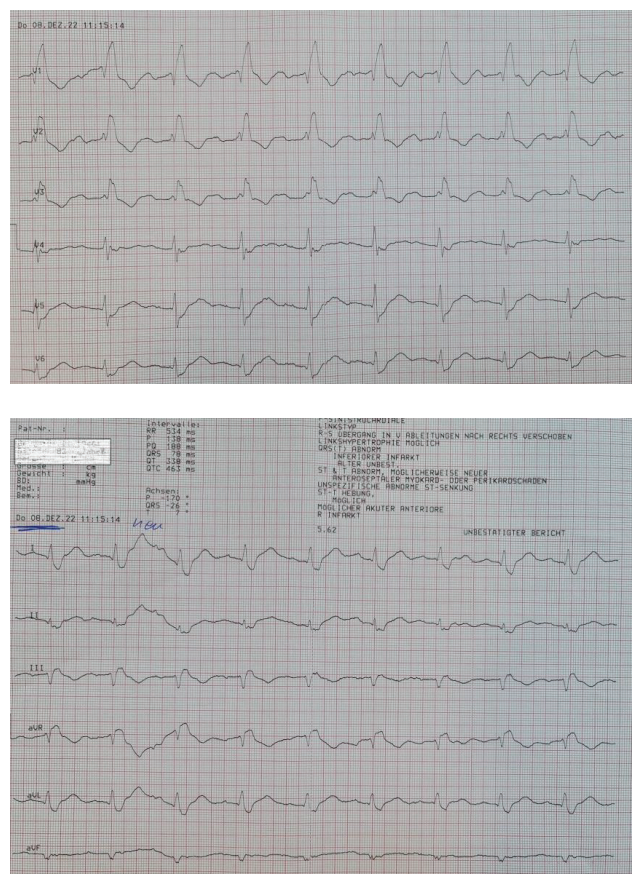
Figure 1 Classification of severity of pulmonary embolism and risk of early death (in hospital or after 30 days). Modified according to the recommendations of the ESC 2019 (3)

- Klinický stav: zástava srdca, obštrukčný šok (systolický krvný tlak < 90 mmHg alebo potrebná podpora vazopresormi na dosiahnutie krvného tlaku ≥ 90 mmHg napriek adekvátnemu plneniu PK, v kombinácii s orgánovou hypoperfúziou) alebo perzistujúca hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mmHg alebo pokles systolického krvného tlaku ≥ 40 mmHg na > 15 min, ktorý nie je spôsobený novovzniknutou arytmiou, hypovolémiou alebo sepsou).
- Prognosticky relevantné nálezy zobrazovacích metód (TTE alebo CTPA) u pacientov s akútnou PE sú graficky znázornené na obrázku 3.
- Zvýšenie hodnôt laboratórnych biomarkerov, ako sú NT-proBNP ≥ 600 ng/l, H-FABP ≥ 6 ng/ml alebo kopeptín ≥ 24 pmol/l, môže poskytnúť ďalšie prognostické informácie. Tieto markery boli overené v kohortových štúdiách, avšak ešte neboli použité na rozhodnutie o spôsobe liečby v randomizovaných kontrolovaných štúdiách.
- Hemodynamická nestabilita v kombinácii s CT AG verifikovanou PE a/alebo preukaz dysfunkcie PK na TTE sú dostatočné na klasifikáciu pacienta do kategórie vysokorizikovej PE. V týchto prípadoch sa nepovažuje za potrebné vypočítavať PESI (alebo sPESI), ani stanovovať laboratórne biomarkery.
- Známky dysfunkcie PK na TTE (alebo CTPA) alebo zvýšené kardiomarkery môžu byť prítomné aj napriek vypočítanému PESI I–II alebo sPESI 0. Týchto pacientov je nevyhnutné zaradiť do kategórie so stredným rizikom, kým nebudú objasnené príčiny tejto nezrovnalosti.

Výsledky štúdií ULTIMA, SEATTLE II, ako aj OPTALYSE preukázali významné zníženie pomeru PK/LV pomocou CT skenovania v porovnaní so štandardnou antikoagulačiou u pacientov s PE so stredným rizikom krvácania (6, 7). Aktuálne ešte stále chýbajú veľké, randomizované štúdie, ktoré by určili správny protokol terapie, pričom výber protokolu závisí od stavu pacienta (klinický stav, komorbidita, riziko krvácania).

Popis prípadu

Podľa zdravotnej dokumentácie: Dňa 5. júla 2022 o 12.11 h bola k pacientke privolaná RLP. Po príchode



Obrázok 2 Stratifikácia pľúcnej embólie pomocou EKG

Figure 2 Stratification of pulmonary embolism on the electrocardiogram
Najčastejšie EKG znaky pri pľúcnej embólii:

- Sínusová tachykardia
- Preťaženie pravej komory (descendentné ST depresie a negatívne T vlny vo V1-V4, II, III, aVF)
- Blokáda pravého Tawarovho ramienka
- SIQIIIIT3 je „klasický“ znak pľúcnej embólie

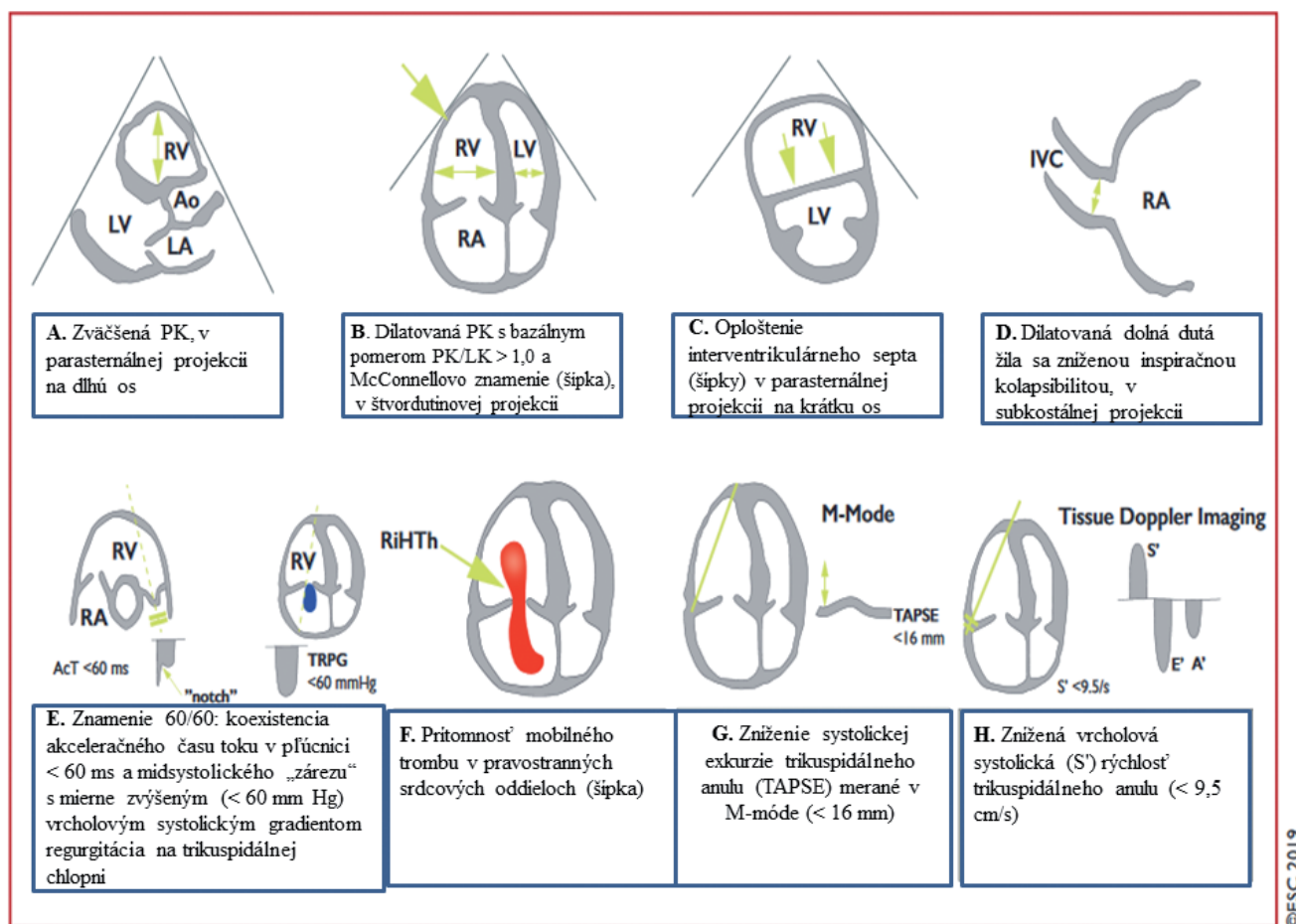
na adresu pacientka udávala náhlu dýchavičnosť (NYHA III – IV). Dýchavičnosť sa prejavovala aj tým, že po dvoch slovách, ktoré pacientka povedala, sa musela znova na-dýchnuť. Následne bola šesťdesiatjedenročná žena prijatá na urgentný príjem v šokovom stave, TK: 75/55 mmHg s úpravou tlaku po podaní 500 ml FR na 100/70 mmHg. Anamnesticky v ten deň i deň predtým pacientka pociťo-vala ťahavú bolesť v ľavom predkolení. Pacientka popi-sovala dlhšiu dobu aj dyspeptické ťažkosti. V jej osobnej anamnéze je tiež relevantné, že v roku 1990 prekonala PE v dôsledku hlbokaj žilovej trombózy Vena femoralis superficialis sinistra. Ku komorbiditám patria artériová hypertenzia WHO, 2. st. ESC/ESH a reumatoidná artritída.

V objektivnom náleze: TT: 36,4 °C, tachypnoe, ca. 25/min, dýchanie vezikulárne vlhké, prízvučné, COR: ASP, ozvy ohraničené, fr: 101/min. Abdomen: palpačná boles-tivosť v epigastriu. DK: bez edémov. Lieková anamnéza: do doby hospitalizácie užívala pacientka ambulantnú medikamentóznú liečbu: Candesartan 4 mg 1-0-0, Prednisolon 2 mg 2-0-0, Etanercept 50 mg 1x týžden-ne, Abatacept 125 mg s.c. 1x týždenne, Cholecalciferol 1000IE 1-0-0, Pantoprazol 20 mg 1-0-0.

Laboratórne hodnoty pri prijatí v medzinárodných jednotkách: D-dimér 6,12 mg/l (< 0,5), troponín I 279 ng/l (< 36,0), kontrola po 4 hodinách 1 192 ng/l, CK-MB 0,5 U/l (< 25 U/l), kreatinín 62,7 µmol/l (59,0 – 104), NA 138 mmol/l (135 – 145), K 4,79 mmol/l (3,5 – 5,1), ionizované CA 1,2 mmol/l (1,15 – 1,39), BNP 805 pg/ml (< 100 pg/ml), KO: RBC 4,73 Tpt/l (4,1 – 5,1), HCT 0,37, HGB 7,3 mmol/l (7,75 – 9,95), PLT 230 Gpt/l (150 – 400), WBC 7,2 Gpt/l (4,3 – 10,0), Astrup: pH 7,35 (7,35 – 7,43), PaO₂ 57,6 (36,0 – 44,0), PaCO₂ 35,6 (36,8 – 50,4), HCO₃ 19,8 (21,0 – 26,0), BE -5,4 (-3,0 – 2,0). SARS-CoV-2 RNA: negativ.

Elektrokardiogram odhalil novovzniknutú blokádu pravého Tawarovho ramienka (QRS komplex 142 ms) (**obrázok 2**). Poukázal aj na sínusovú tachykardiu, des-cendentné ST depresie a negatívne T vlny (V1-V4, II, III, aVF), ako aj hlboké S (I), Q (III) ako „typický“ znak pľúcnej embólie.

Transtorakálne echokardiografické (TTE) vyšetrenie srdca s dopplerom (**obrázok 3**) odhalilo dilatáciu pravej komory (RVEDD 46 mm), výrazné zvýšenie tlaku v pravej komore s typickým paradoxným septálnym pohybom, pričom je ľavá komora zatláčaná a zobrazuje sa v pa-rasternálnej osi v tvare písmena D (D-Shape, Lei-Index: 1,2) v kombinácii s prietokovou vrcholovou rýchlosťou



Obrázok 3 Grafické znázornenie transtorakálnych echokardiografických parametrov pri hodnotení tlakového preťaženia pravej komory. Modifikované podľa odporúčaní ESC 2019 (3)

Figure 3 Graphic representation of transthoracic echocardiographic parameters in the assessment of right ventricular pressure overload. Modified according to the recommendations of the ESC 2019 (3)

AcT – čas zrýchlenia dopplerovského výtoku z pravej komory; Ao – aorta; E' – maximálna skorá diastolická rýchlosť trikuspidálneho anulu podľa tkanivového dopplerovského zobrazovania; IVC – dolná dutá žila; LA – ľavá predsieň; LV – ľavá komora; RA – pravá predsieň; RiHTh – trombus pravej komory (alebo tromby); RV – pravá komora; S' – maximálna systolická rýchlosť trikuspidálneho anulu podľa tkanivového dopplerovského zobrazovania; TAPSE – systolická exkurzia trikuspidálnej prstencovej roviny; TRPG – vrcholový systolický gradient trikuspidálnej chlopne

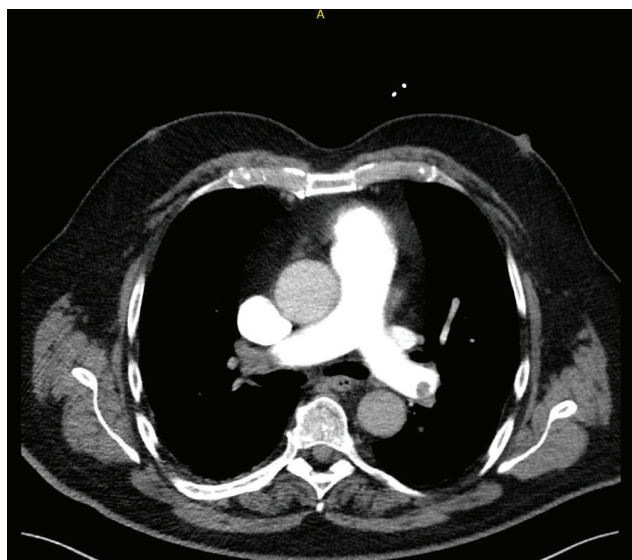
trikuspidálnej regurgitácie presahujúcou 2,5 m/s. Vyšetrenie odhalilo aj tzv. McConnellovo znamenie; dobrú apikálnu, ale zlú kontrakciu voľnej steny pravej komory. Prítomnosť stredného systolického zárezu, ako aj zrýchlená doba pulzného ejekčného signálu (PACT) naznačili závažnú pľúcnu hypertenziu.

Špirálová počítačová tomografia (sCT), ktorá predstavuje zlatý štandard diagnostiky PE, odhalila úplný uzáver vo vetvení pravej, ako aj ľavej pľúcnice s parciálnymi výpadmi kontrastnej látky pre dorzokaudálne segmenty (obrázok 4). Vedľajším nálezom bolo znázornenie obojstranných infiltrátov.

Pre CT potvrdenú obojstrannú pľúcnu embolizáciu bolo realizované USG dolných končatín, ktoré verifikovalo neokluzívnu femoro-popliteálnu hlbokú žilovú trombózu ľavej dolnej končatiny, parciálne rekanalizovanú, vs. subakútnu/chronickú podľa echogenity.

Metóda

Endovaskulárny systém EKOS® používa katéter na dodávanie trombolýtika priamo do pľúcnych tepien. Ultrazvukové žiariče vyžarujú vysokú frekvenciu ultrazvuku



Obrázok 4 Stratifikácia pľúcnej embólie pomocou špi-
rálovej počítačovej tomografie

Figure 4 Stratification of pulmonary embolism using computed tomography

s nízkym výkonom, určeným na mechanické „rozbitie“ fibrínových vlákien a tým na zlepšenie podávania liečiva, čo umožňuje použitie zlomku systémovej fibrinolytickej dávky (8) (**obrázok 5**).

Pacientku sme vybrali na základe klinickej potreby na pracovisku bez kardiotorakálnej chirurgie, s potvrdenou diagnózou pomocou CT pľúcnej angiografie (CTPA) s akútnym zlyhávaním PK zisteného pomocou TTE. Prípad prediskutoval multidisciplinárny tím (zložený z kardioló-
gia, pneumológa, gastroenterológa a rádiológa), ktorý potvrdil potrebu urgentnej liečby.

Následne pacientku previezli na Oddelenie in-
tervenčnej kardiológie v našom zariadení, kde jej

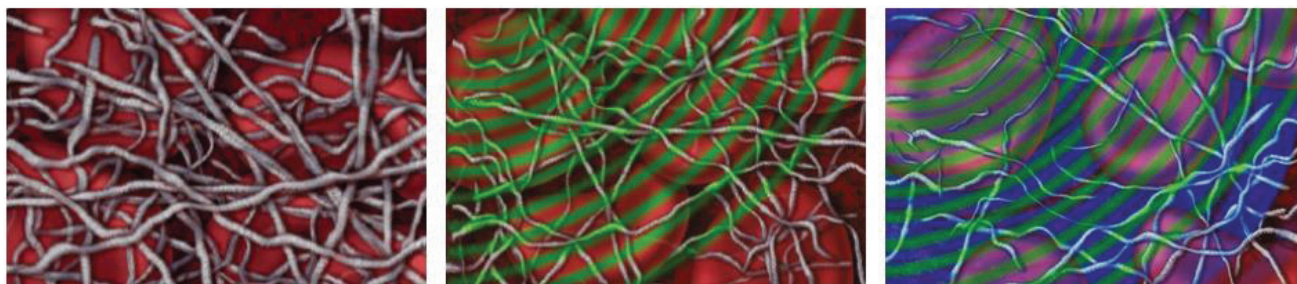
pri aseptických podmienkach pomocou Selingerovej metódy pod priamym ultrazvukovým vedením vložili dve venózne kanyly do pravej a ľavej stehennej žily. Pomocou vodiaceho drôtu jej implantovali ultrazvukový katéter do oboch pľúcnych artérií (**obrázok 6**). Altepláza sa podávala infúziou rýchlosťou 1 mg/katéter/h (sumárne 12 mg) spolu s fixnou infúziou nefrakcio-
novaného heparínu (500 IU/h, aPTT v rozmedzí 60 až 80 s) do periférnej žily. Echokardiografická kontrola sa uskutočnila ihneď po zákroku, šesť hodín a pred prepustením z oddelenia.

Diskusia

Najčastejšou formou masívnej PE je embolizácia krvných zrazenín pri tzv. tromboembolickej chorobe. Dôsledkom obštrukcie pľúcnych artérií je výrazný vzostup tlaku v pľúcnici s následným vývojom preka-
pilárnej pľúcnej hypertenzie, dysfunkcii pravostranných srdcových oddielov, čo v konečnom dôsledku vedie ku kardiogénnemu šoku.

Terapiou prvej voľby masívnej PE je podľa odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ECS) pre manažment PE nasadenie systémovej trombolýzy (indikačná trieda IA). U našej pacientky sme sa na základe kardiogénneho šoku s eleváciou vysoko senzitívneho troponínu I, v dôsledku akútneho zlyhávania PK, ako aj pridružených komorbidít, rozhodli pre terapiu s použitím endovaskulárneho systému EkoSonic (EKOS®).

Echokardiografická kontrola po šiestich hodinách terapie poukázala na normalizáciu iniciálnej dilatácie PK (RVEDD 33 mm z 48 mm), normalizáciu LK/PK-Ra-



Obrázok 5 Grafické znázornenie účinku endovaskulárnej ultrazvukom riadenej trombolýzy (prevzaté z www.bostonscientific.com)

Figure 5 Graphic representation of the effect of endovascular ultrasound-guided thrombolysis

A: Trombus. Pevne navinuté fibrínové vlákna bránia trombolýtku dostať sa na receptorové miesta. B: Ultrazvuková energia stenčuje fibrínové vlákna a odhaľuje receptorové miesta. C: Endovaskulárna ultrazvukom riadená trombolýza. Viac liečiva dosiahne celý trombus, čím sa urýchli absorpcia.



Obrázok 6 Bilaterálne znázornenie EKOS katétra pomocou skioskopie

Figure 6 Bilateral representation of the EKOS catheter using fluoroscopy

tio (už len diskretný D-Shape), ako aj PAcT (103 ms, iniciálne 49 ms), či vymiznutie prítomnosti stredného systolického zárezu.

Kardiopulmonálne došlo k stabilizácii, čo umožnilo rýchle vysadenie katecholamínovej podpory. EKOS®-Systém bol následne bezkomplikácie odstránený. Po akútnej liečbe pomocou EKOS® a iniciálnom podávaní parenterálnych antikoagulancií (Heparín, aPTT 60-80 s) bol možný prechod na liečbu non-vitamín K dependentnými perorálnymi antikoagulanciami (NOAK). Pacientka bola na šiesty deň hospitalizácie prepustená z našej kliniky.

Záver

Pri masívnej PE môže systémová trombolýza významne znížiť riziko úmrtia alebo kardiovaskulárneho kolapsu. Tieto výhody sú však kompenzované významným rizikom krvácania, ktoré obmedzuje jeho použitie u pacientov s rizikom životohrožujúcich krvácajúcich stavov. Ultrazvukom riadená trombolýza pomocou EKOS®-systému redukuje namáhanie PK a v porovnaní so systémovou trombolýzou nevedie k intrakraniálnemu krvácaniu.

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ECS) pre manažment PE sú pri liečbe masívnej, ťažkej PE na úrovni triedy IIA, čiže na rovnakej úrovni akou je reperfúzna terapia pomocou chirurgickej embolektómie. Okrem prvotných štúdií ULTIMA a SEATTLE II tu stále chýbajú veľké, randomizované štúdie, ktoré by potvrdili skúsenosti a výsledky tejto terapie. Napriek tomu má EKOS® potenciál zlepšiť výsledky a zmeniť liečebné algoritmy pri PE s vyšším rizikom.

Literatúra

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;24:1386-1389. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5. PMID: 10227218.
2. He J, Clayton B, Kurdi H, Gibbson M, Watkinson A, Sharp ASP. Massive pulmonary embolism in patients with extreme bleeding risk: a case series on the successful use of ultrasound-assisted, catheter directed thrombolysis in a district general hospital. *J Thromb Thrombolysis* 2021;4:1120-1126. doi: 10.1007/s11239-020-02258-6. PMID: 32886243; PMCID: PMC8084778.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;4:543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429.
4. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;4:479-486.
5. Tapon VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;14:1401-1410.
6. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;10:1382-1392. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.020. PMID: 26315743.
7. Lee JS. Respiratory review of 2014: pulmonary thromboembolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;3:105-110. doi: 10.4046/trd.2014.77.3.105. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25309604; PMCID: PMC4192307.
8. The Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group 1991 A randomized clinical trial of alciem entry blocker administration to comatose survivors of cardiac arrest: design, methods, and patient characteristics. *Control Clin Trials* 1991;4:525-545. doi: 10.1016/0197-2456(91)90011-a.