

Pulmonary embolism with high risk of early mortality and endovascular treatment

Pľúcna embólia s vysokým rizikom včasnej smrti a endovaskulárna liečba

Peter Petruš¹, Matúš Hoferica², Ján Haršány², Andrej Klepanec², Miroslav Bajer³, Daniel Čambál¹

¹*Oddelenie kardiológie, FN Trnava, Slovak Republic*

Petrus P, Hoferica M, Harsany J, Klepanec A, Bajer M, Cambal D. **Pulmonary embolism with high risk of early mortality and endovascular treatment.** Cardiology Lett. 2024;33(2):91–101

Abstract. *Introduction:* Pulmonary embolism is the third most common cardiovascular cause of death. Patients with the highest risk of death are hemodynamically unstable patients who require aggressive reperfusion therapy. Systemic thrombolysis is the most common method of reperfusion therapy used in clinical practice, however, it is associated with high risk of bleeding complications. Surgical embolectomy is another modality of reperfusion therapy, which is associated with significant invasiveness into body. Endovascular treatment options are a relatively new alternative of reperfusion therapy. Endovascular treatment of pulmonary embolism has shown to be safe and effective in several clinical trials. Compared to surgical embolectomy, the method is less invasive and compared to systemic thrombolysis, it is associated with a lower risk of bleeding complications.

Objective: The primary objective of this thesis is to determine the impact of endovascular treatment on the early mortality of patients with high-risk pulmonary embolism.

Methods: This is a retrospective analysis with the inclusion of patients who were hospitalized at the Department of Internal Medicine of Trnava University Hospital with high-risk pulmonary embolism from January 2015 to December 2021. 45 patients were included in the analysis. Patients were divided into two groups. The first group “ATE(–)” included patients hospitalized before endovascular treatment- aspiration thrombectomy was available (January 2015 – June 2018). The second group “ATE(+)” included patients after the implementation of aspiration thrombectomy with the Indigo aspiration system (July 2018 – December 2021). We compared both groups in terms of early mortality.

Conclusion: Aspiration thrombectomy is an effective and safe reperfusion method. With the use of aspiration thrombectomy, we managed to reduce the early mortality of high-risk pulmonary embolism from 38.46% to 18.75%. It's efficacy was seen especially in patients in whom systemic thrombolysis failed, or was contraindicated. Fig. 5, Tab. 3, Ref. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Z ¹Oddelenia kardiológie, FN Trnava, ²Rádiologickej kliniky, FN Trnava a ³Kliniky vnútorného lekárstva, FN Trnava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 6. februára 2024; prijaté dňa 29. februára 2024

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Peter Petruš, Oddelenie kardiológie, FN Trnava, Andreja Žarnova 11, 917 02 Trnava, Slovenská republika, e-mail: mudrpeterpetrus@gmail.com

Key words: pulmonary embolism – endovascular treatment – aspiration thrombectomy – Indigo – Penumbra

Petruš P, Hoferica M, Haršány J, Klepanec A, Bajer M, Čambál D. **Plúcna embólia s vysokým rizikom včasnej smrti a endovaskulárna liečba.** Cardiology Lett. 2024;33(2):91–101

Abstrakt. *Úvod:* Plúcna embólia je tretou najčastejšou kardiovaskulárnou príčinou smrti. Najviac ohrozenou skupinou sú hemodynamicky nestabilní pacienti, ktorí vyžadujú agresívnu reperfúznú liečbu. V klinickej praxi sa najčastejšie využíva systémová trombolýza, ktorá so sebou nesie vysoké riziko krvácajúcich komplikácií. Ďalšou modalitou je chirurgická embolektómia, ktorej hlavnou limitáciou je dostupnosť a významná miera zásahu do organizmu. Endovaskulárne možnosti liečby sú relatívne novou alternatívou reperfúznej liečby. Vo viacerých klinických štúdiách preukázala endovaskulárna liečba plúcnej embólie svoju bezpečnosť a účinnosť. V porovnaní s chirurgickou embolektómiou je metóda menej invazívna a v porovnaní so systémovou trombolýzou sa spája s nižším rizikom krvácajúcich komplikácií.

Cieľ: Primárnym cieľom práce bolo zistiť vplyv endovaskulárnej liečby na včasnú mortalitu pacientov s plúcnou embóliou vo vysokom riziku 30-dňovej mortality.

Metódy: Ide o retrospektívnu analýzu so zaradením pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na Klinike vnútorného lekárstva Fakultnej nemocnice Trnava s vysokorizikovou plúcnou embóliou od januára 2015 do decembra 2021. V analýze bolo zahrnutých 45 pacientov. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín. Do prvej skupiny „ATE(-)“ boli zaradení pacienti, ktorí boli hospitalizovaní, keď endovaskulárna liečba – aspiračná trombektómia nebola k dispozícii pre liečbu vysokorizikovej plúcnej embólie (január 2015 – jún 2018). Do druhej skupiny „ATE(+)“ boli zaradení pacienti po implementácii endovaskulárnej liečby – aspiračnej trombektómie Indigo aspiračným systémom (júl 2018 – december 2021). Obe skupiny sme porovnávali so zreteľom na včasnú mortalitu. *Záver:* Endovaskulárna aspiračná trombektómia je účinná a bezpečná liečebná metóda. Jej implementáciou sa nám podarilo redukovať včasnú mortalitu vysokorizikových pacientov s plúcnou embóliou z 38,46 % na 18,75 %. Efekt bol zjavný najmä u pacientov, kde systémová trombolýza zlyhala, alebo bola kontraindikovaná. Obr. 5, Tab. 3, Lit. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: plúcna embólia – endovaskulárna liečba – aspiračná trombektómia – Indigo – Penumbra

Plúcna embólia (PE) je akútne a život ohrozujúce kardiovaskulárne ochorenie, ktoré je spôsobené obštrukciou plúcneho artériového riečiska, najčastejšie tromboembolom. V prípade, že obštrukcia plúcneho artériového riečiska vedie k vzniku hemodynamickej kompromitácie a šokovému stavu, hovoríme o PE s vysokým rizikom včasného úmrtia, ktorej včasná mortalita sa pohybuje na úrovni 35 – 58 % (1).

Základom liečby vysokorizikovej PE je reperfúzna liečba. K reperfúznej liečbe patria tri základné modalitty, ktorými sú:

1. systémová trombolytická liečba,
2. chirurgická embolektómia,
3. endovaskulárna liečba (EVL).

Na rozdiel od antikoagulačnej liečby sa pri reperfúznej liečbe využívajú mechanizmy priameho rozpustenia, či

odstránenia embolov z plúcneho riečiska. Táto liečba má v porovnaní s antikoagulačnou liečbou významne lepší efekt na spriechodnenie plúcneho riečiska, avšak prináša so sebou riziká, ktoré často prevažujú nad benefitmi. V súčasnosti Európska kardiologická spoločnosť (EKS) odporúča reperfúznú liečbu len u pacientov s plúcnou embóliou s vysokým rizikom včasného úmrtia (tabuľka 1) (2).

Endovaskulárna liečba plúcnej embólie

Endovaskulárna liečba plúcnej embólie je modalitou reperfúznej liečby PE, pri ktorej sa cez žilový prístup (najčastejšie cez stehennú žilu) zavádza katéter do artérie pulmonalis (AP). Pri katétrom vedenej trombolýze

Tabuľka 1 Súčasné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti k reperfúznnej liečbe pľúcnej embólie (2)

Odporúčanie	Trieda odporúčania	Stupeň dôkazov
Systémová trombolytická liečba sa odporúča na liečbu vysokorizikovej pľúcnej embólie	I	B
Ak je systémová trombolytická liečba kontraindikovaná, alebo zlyhala, odporúča sa chirurgická embolektómia	I	C
Ak je systémová trombolytická liečba kontraindikovaná, alebo zlyhala, odporúča sa zvážiť endovaskulárnu liečbu	IIa	C
Záchranná systémová trombolytická liečba sa odporúča u pacientov s hemodynamickým zhoršením na antikoagulačnej liečbe	I	B
U pacientov s hemodynamickým zhoršením na antikoagulačnej liečbe možno zvážiť chirurgickú embolektómiu, alebo endovaskulárnu liečbu ako alternatívu k systémovej trombolýze	IIa	C

sa cestou zavedeného katétra superselektívne priamo na miesto lokalizácie embolu podáva trombolyticky pôsobiaca látka. Pri katétrom vedenej trombektómii sa využitím moderných endovaskulárnych techník trombus mechanicky aspiruje, alebo fragmentuje. **Tabuľka 2 (3)** prináša súhrn najčastejšie využívaných techník EVL.

Katétrom vedená trombolýza

Princípom katétrom vedenej lokálnej trombolýzy je ciele podávanie trombolyticky účinného liečiva selektívne do AP. Liečivo sa podáva priamo na naliehajúce tromboemboly, čím dochádza k jeho okamžitému vyviazaniu a len malá časť prechádza do systémového riečiska. V štandardizovaných protokoloch sa lokálna trombolýza podáva pacientovi počas 12 až 24 hodín. Nízke dávky trombolytika a jeho ciele podávanie znižujú riziko závažných krvácajúcich komplikácií, pričom účinnosť na spriechodnenie AP zostáva zachovaná, čo potvrdili viaceré štúdie. Celková dávka podanej alteplázy bola v štúdiách redukovaná na 24 mg, či dokonca 8 mg, čo je v porovnaní so systémovou trombolýzou, kde sa štandardne podáva 80 až 100 mg, významný rozdiel (4, 5).

Štandardne sa katétrom vedená lokálna trombolýza podáva katétrom, ktorý je zavedený do AP a musí na-

liehať na prítomné tromboemboly. Vzhľadom na rozsah PE môžu byť katétre zavedené v oboch hlavných vetvách AP. V súčasnosti sú k dispozícii aj ultrazvuk generujúce katétre, ktoré podporujú účinnosť liečiva. V štúdiách sa zistilo, že ultrazvuk dokáže reverzibilne rozrušiť fibrínové siete. Rozrušením fibrínových sietí dochádza k odhalienu väčšieho množstva plazminogénu naviazaného na fibrín, na ktorý sa môže naviazať trombolyticky pôsobiaca látka. Veľkú nádej, ktorú výskumníci vložili do tejto techniky podávania trombolytickej liečby potvrdzuje dizajn štúdie HI-PEITHO, ktorá má byť kľúčovou pre stanovenie budúcich odporúčaní na liečbu PE s vyšším stredným rizikom. Táto štúdia bola dizajnovaná v roku 2022 a porovnáva samotnú antikoagulačnú liečbu a kombináciu antikoagulačnej liečby s ultrazvukom uľahčenou katétrom vedenou trombolýzou u pacientov s PE s vyšším stredným rizikom (5, 6).

U kriticky chorých pacientov a pacientov v šokovom stave je 12-hodinová, či 24-hodinová dĺžka podávania trombolýzy príliš dlhá, keďže v týchto prípadoch nemožno čakať taký dlhý čas na efekt podávanej liečby. V takýchto prípadoch možno využiť skrátený protokol podávania katétrom vedenej trombolýzy. V klinickej praxi sa pri dostupnosti iných modalít EVL v takýchto situáciách preferenčne využíva endovaskulárna trombektómia, či kombinácia endovaskulárnej trombektómie a trombolýzy.

Tabuľka 2 Endovaskulárne možnosti liečby pľúcnej embólie (3)

Katétrom vedená trombolýza	Katétrom vedená trombektómia
Katétrom vedená trombolýza	Katétrom vedená fragmentácia embolu
Katétrom vedená trombolýza s ultrazvukom	Katétrom vedená priama aspirácia embolu
Katétrom vedená farmakomechanická trombolýza	Katétrom vedená aspirex rotačná trombektómia
	Katétrom vedená rotačná trombektómia
	Katétrom vedená reolytická trombektómia

Cieľom endovaskulárnej trombektómie je navodenie hemodynamickej stabilizácie a následná katétrom vedená lokálna trombolýza zabezpečí rozpustenie zostatkových tromboembolov v AP (4, 7).

Na rozdiel od systémovej trombolýzy je katétrom vedená trombolýza zatiaľ rizikom vyplývajúcim zo semiinvasívneho endovaskulárneho spôsobu liečby. Toto riziko je spoločné pre všetky formy EVL. Všeobecne sa katétrom vedená trombolýza považuje za menej rizikovú v porovnaní so systémovou trombolýzou, čo potvrdili viaceré štúdie (PERFECT, SEATTLE II) (5, 8).

Katétrom vedená trombektómia

Pri katétrom vedenej trombektómii sa najčastejšie využívajú dva princípy, ktorými sú fragmentácia a aspirácia tromboembolu. Princípom fragmentácie je rozdrobenie embolu na malé časti, ktoré putujú do distálnych častí AP. Odstránením embolov z proximálnych oblastí sa znižuje vaskulárna rezistencia pľúcneho riečiska, čo vedie k zníženiu afterloadu pravej komory. Fragmentácia embolu na drobné časti zväčšuje povrch embolov, čo umožňuje účinnejšiu trombolýzu, či už endogénnu, alebo farmakologickú. Limitáciou fragmentácie embolu je, že uvoľnené drobné emboly môžu paradoxne zhoršiť klinický stav pacienta a v literatúre sú opísané prípady, kedy uzavretím periférnych vetiev AP došlo k zvýšeniu tlaku v AP. Periférne emboly môžu taktiež viesť k vzniku chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie. V štúdií pod vedením Nakazawu, v ktorej bolo zahrnutých 25 pacientov s vysokorizikovou PE sa zistilo, že u 28 % pacientov po fragmentácii embolu došlo k distálnej embolizácii embolov so vzostupom pľúcnej hypertenzie. V súčasnosti sa samotná fragmentácia embolu využíva pri liečbe PE len veľmi zriedkavo a kombinuje sa najčastejšie s aspiráciou, alebo menej často s podaním katétrom vedenej trombolýzy (3, 9).

Aspirácia tromboembolov sa môže vykonávať rôznymi technikami. Problém pri aspirácii pľúcnych embolov je, že inštrumentárium využívané pri aspiračných trombektómiách (ATE) v cerebrálnych alebo koronárnych artériách nemá dostatočne veľký lúmen na to, aby sa dosiahol klírens embolov z oblasti mohutnej AP. Využitie väčších katétrov bolo asociované s vyššími krvnými stratami, poranením myokardu, alebo poranením AP. S postupom času sa vyvinuli viaceré špeciálne katétre a techniky, ktoré umožňujú bezpečnú aspiráciu embolov z AP (3).

Využitie Indigo aspiračného systému skúmala relatívne veľká prospektívna štúdia EXTRACT-PE z roku 2021, kam bolo začlenených 119 pacientov s PE so stredným vyšším rizikom. Priemerný čas od zavedenia katétra po extrakciu embolov bol 37 minút. V celom súbore nebolo pozorované žiadne poškodenie myokardu, u dvoch pacientov bolo zaznamenané poranenie pľúcnych artérií a jeden pacient zomrel na procedurálne komplikácie. Aspiračná trombektómia Indigo systémom bola spojená s významným poklesom pomeru pravej a ľavej komory. V tejto štúdii sa dokázala významná efektivita tohto systému pri liečbe PE so stredným rizikom s veľmi nízkym výskytom komplikácií (10).

Existujú mnohé ďalšie metodiky endovaskulárnej trombektómie, ktorých charakteristika presahuje rámec tejto publikácie. Endovaskulárna trombektómia preukázala svoju bezpečnosť a účinnosť vo viacerých štúdiách, pričom prospektívne štúdie FLARE (FlowTrieve systém) a EXTRACT-PE (Indigo systém) zahŕňali vyše 100 pacientov. Zatiaľ nemáme v literatúre randomizované štúdie, ktoré by medzi sebou porovnávali jednotlivé techniky endovaskulárnej trombektómie, ani randomizované štúdie, ktoré by porovnávali katétrom vedenú lokálnu trombolýzu s endovaskulárnou trombektómiou (10, 11).

Ciele práce

Primárnym cieľom práce bolo posúdiť vplyv endovaskulárnej liečby na včasnú mortalitu pacientov s vysokorizikovou PE.

Ďalšími cieľmi bolo:

- zistiť indikácie využitia EVL v súbore pacientov
- zistiť výskyt komplikácií súvisiacich s EVL v súbore pacientov

Metódy

Ide o retrospektívnu štúdiu, do ktorej boli zaradení pacienti hospitalizovaní na Klinike vnútorného lekárstva Fakultnej nemocnice (FN) Trnava od 1. januára 2015 do 31. decembra 2021 pre vysokorizikovú PE. PE musela byť potvrdená pomocou CT angiografie artérie pulmonalis (CTPA). Kritériá na zaradenie pacienta do vysokého rizika včasnej mortality boli v súlade so smernicami EKS (2).

U všetkých zaradených pacientov sme v čase stanovenia diagnózy PE zaznamenali nasledovné charakteristické, anamnestické, klinické, laboratórne a zobrazovacie údaje:

- vek,
- pohlavie
- systolický tlak krvi
- frekvencia srdca (počet úderov srdca za minútu)
- saturácia krvi kyslíkom
- anamnéza dýchavice
- anamnéza synkopy
- anamnéza kardiopulmocerebrálnej resuscitácie
- prítomnosť absolútnej, alebo relatívnej kontraindikácie podania trombolytickej liečby
- pomer pravej komory (PK) a ľavej komory (LK) stanovený zo záznamov CTPA ako pomer interných rozmerov PK a LK v priečnej rovine
- hladina D-diméru
- hladina troponínu I (TnI) ako markeru myokardiálneho poškodenia (v práci sme za marker poškodenia myokardu považovali vzostup hodnoty TnI nad hraničnú hodnotu 99. percentilu zdravej populácie [konvečný TnI (cTnI) > 0,04 pg/ml, vysokosenzitívny TnI (hsTnI) > 46 pg/ml])
- hladina N-terminálneho fragmentu nátriuretického mozgového peptidu (NT-proBNP)

Endovaskulárnu liečbu, konkrétne ATE Indigo aspiračným systémom, sme vo FN Trnava začali vykonávať v júli 2018. Na zistenie vplyvu ATE na včasnú mortalitu sme rozdelili pacientov v súbore na dve skupiny. Prvá skupina ATE(-) zahŕňala pacientov s vysokorizikovou PE, ktorí boli hospitalizovaní v čase, keď sme vo FN Trnava ATE nevykonávali a jedinou možnosťou reperfúzne liečby bola STL (január 2015 – jún 2018). Druhá skupina ATE(+) zahŕňala pacientov, ktorí boli hospitalizovaní vo FN Trnava v čase, keď sme už ATE vykonávali (júl 2018 – december 2021).

Na zistenie indikácií k realizácii EVL sme v skupine ATE(+) u pacientov, ktorí mali realizovanú EVL, zaznamenávali dôvod realizácie EVL.

K stanoveniu výskytu komplikácií priamo súvisiacich s EVL sme u pacientov, u ktorých bola realizovaná EVL, zaznamenávali výskyt komplikácií, ktoré priamo súviseli s endovaskulárnou liečbou. Hematómy v mieste vstupu katétra, ktoré nevyžadovali chirurgickú, či intervenčnú revíziu, sme nezaznamenávali do zoznamu komplikácií súvisiacich s endovaskulárnym výkonom.

Cieľové ukazovatele

Primárny cieľový ukazovateľ bol určený ako úmrtie z akejkoľvek príčiny do 30 dní od stanovenia diagnózy PE. V prípade, že pacient nezomrel počas indexovej hospitalizácie, boli dohľadané záznamy, alebo bol telefonicky kontaktovaný pacient, alebo príbuzní za účelom zistenia ďalšieho priebehu ochorenia.

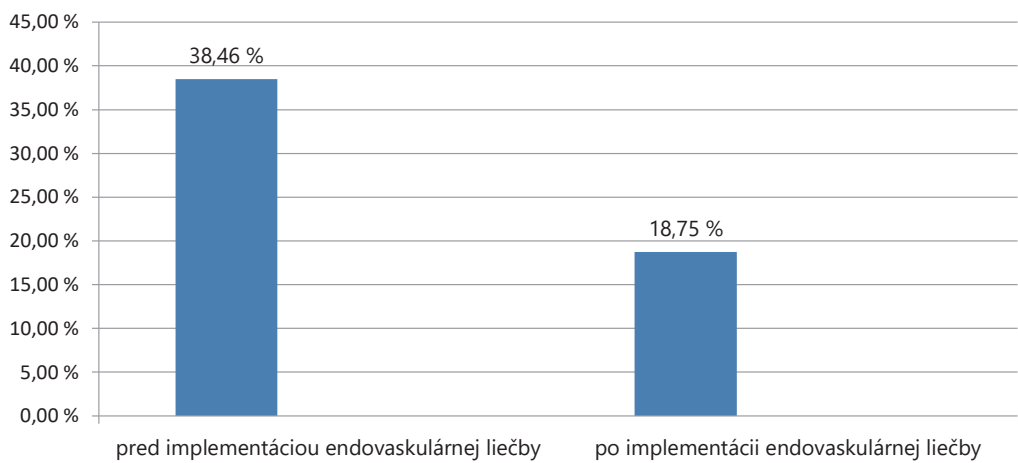
Výsledky

Populácia pacientov s vysokorizikovou PE

Do retrospektívnej analýzy bolo zahrnutých 45 pacientov s vysokorizikovou PE. Priemerný vek v súbore bol 67,7 roka a viac bolo zastúpené ženské pohlavie. Dominantným symptómom bola dýchavica a 31 % pacientov sa prezentovalo synkopou. O tom, že išlo o vysokorizikovú populáciu svedčí aj skutočnosť, že viac ako 11 % pacientov bolo resuscitovaných pred podaním reperfúzne liečby. Všetci pacienti v súbore mali dilatovanú PK, pričom pomer PK/LK > 2 malo 42,5 % pacientov. Z laboratórnych parametrov bola priemerná hodnota D-diméru v súbore 14,8 mg/LFEU. Markery myokardiálneho poškodenia boli zvýšené u 91,9 % pacientov a signifikantne zvýšenú hladinu NT-proBNP malo 73,3 % pacientov (**tabuľka 3**). Reperfúzna liečba bola indikovaná v 88,9 % prípadoch. Počas 30 dní od stanovenia diagnózy PE zomrelo v celom súbore 11 (24,4 %) pacientov.

Vplyv aspiračnej trombektómie na včasnú mortalitu

V časovom intervale od januára 2015 do júna 2018, kedy nebola k dispozícii EVL, bolo vo FN Trnava hospitalizovaných 13 pacientov s vysokorizikovou PE, ktorí splnili kritériá na zaradenie do analýzy – skupina ATE(-). V časovom intervale od júla 2018 do decembra 2021 bolo hospitalizovaných 32 pacientov s vysokorizikovou PE, ktorí splnili inklúzne kritériá a boli zaradení do skupiny ATE(+). Včasná mortalita v skupine ATE(-) bola 38,5 % a včasná mortalita v skupine ATE(+) bola 18,8 %. Absolútny percentuálny pokles vo včasnej mortalite vysokorizikovej PE po implementácii endovaskulárnej liečby bol 19,7 % a relatívny percentuálny pokles včasnej mortality bol 48,6 % (**obrázok 1**).



Obrázok 1 Včasná mortalita na vysokorizikovú pľúcnu embóliu pred a po implementácii endovaskulárnej liečby

Spôsoby a indikácie reperfúzných liečebných modalít

V skupine ATE(-) bola systémová trombolýza jedinou reperfúznou liečebnou modalitou. Celkovo 9 pacientov (69,2 %) v skupine ATE (-) bolo liečených systémovou trombolýzou, pričom traja (23,1 %) z nich zomreli. Štyria pacienti neboli liečení systémovou trombolýzou. Dôvo-

dom nepodania STL bola u troch pacientov absolútna kontraindikácia podania STL a u jednej pacientky nebola STL podaná z dôvodu krátkej očakávanej dĺžky života nezávisle od PE. Zo štyroch pacientov, ktorým nebola STL podaná, zomreli dvaja (50 %) v priebehu 30 dní. **Obrázok 2** znázorňuje, ako boli liečení pacienti pred implementáciou EVL.

Tabuľka 3 Charakteristika súboru pacientov			
	Celkovo	ATE(-)	ATE(+)
Počet pacientov	45	13	32
Vek, roky	67,7 (41 – 89)	63,5 (41 – 81)	69,4 (41 – 89)
Pohlavie, muži (%)	44,4 %	38,5 %	46,9 %
Dyspnoe, n (%)	100 %	100 %	100 %
Synkopa, n (%)	31,10 %	38,50 %	28,10 %
KPR, n (%)	11,10 %	0 %	15,60 %
sTK, mmHg	82,8 (50 – 130)	78,8 (50 – 90)	84,4 (50 – 130)
SF/min	114,2 (90 – 150)	113,3 (95 – 130)	114,6 (90 – 150)
satO2 (%)	83,1 (36 – 98)	88,8 (80 – 97)	80,8 (36 – 98)
Pomer PK/LK ≥ 1,0, n (%)	100 %	100 %	100,00 %
Pomer PK/LK ≥ 2,0, n (%)	42,5 %	0 %	53,10 %
D-dimér, mg/LFEU	14,8 (0,9 – 57)	8,1 (2,6 – 14,8)	17,1 (0,9 – 57)
Myokardiálne poškodenie	91,9 %	87,5 %	93,1 %
NTproBNP > 600 pg/ml, n (%)	73,3 %	75 %	73,1 %
Reperfúzna liečba	40 (88,9 %)	9 (69,2 %)	30 (96,9 %)
STL	21 (46,7 %)	9 (69,2 %)	12 (37,5 %)
ATE	25 (55,6 %)	0	25 (78,1 %)
Len AKL	5 (11,1 %)	4 (30,8 %)	1 (3,1 %)
Včasná mortalita, n (%)	11 (24,4 %)	5 (38,5 %)	6 (18,8 %)

KPR – kardiopulmonálna resuscitácia, sTK – systolický tlak krvi, SF/min – srdcová frekvencia v úderoch za minútu, satO2 – saturácia krvi kyslíkom, PK – pravá komora, LK – ľavá komora, NT-proBNP – N-terminálny fragment prekursora nátriuretického mozgového peptidu typu B, STL – systémová trombolýza, ATE – aspiračná trombektómia, AKL – antikoagulačná liečba

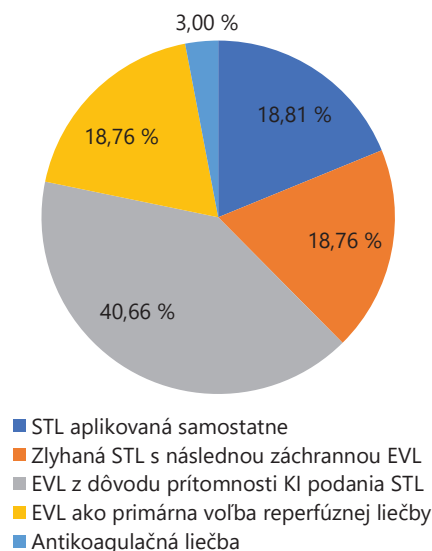
V skupine ATE(+) boli k dispozícii dve reperfúzne modalita: systémová trombolýza a aspiračná trombektómia. V skupine ATE (+) bolo 31 (96,9 %) pacientov liečených niektorou z reperfúzných modalít a jeden (3,1 %) pacient nebol liečený reperfúznou liečbou. Šesť (19 %) pacientov bolo liečených len STL. Šesť (19 %) pacientov bolo liečených primárne STL s následnou záchrannou ATE. Devätnásť (59 %) pacientov bolo liečených využitím ATE (**obrázok 3**).

Hlavnou indikáciou ATE bola absolútna alebo relatívna kontraindikácia podania STL, a to v 13 prípadoch. V šiestich prípadoch bolo indikáciou ATE zlyhanie STL a v šiestich prípadoch bola endovaskulárna liečba indikovaná primárne (**obrázok 4**). Medzi najčastejšie kontraindikácie STL patrili: aktívne onkologické ochorenie u siedmich pacientov, stav po operačnom, alebo intervenčnom výkone u troch pacientov, v dvoch prípadoch to bol stav po intrakraniálnom krvácaní a v jednom prípade to bola traumatická zlomenina (8 %). **Obrázok 5** znázorňuje komplexný prehľad spôsobu liečby pacientov pred implementáciou (ATE(-) skupina) aj po implementácii (ATE(+)) skupina) endovaskulárnej liečby vo FN Trnava.

Komplikácie aspiračnej trombektómie

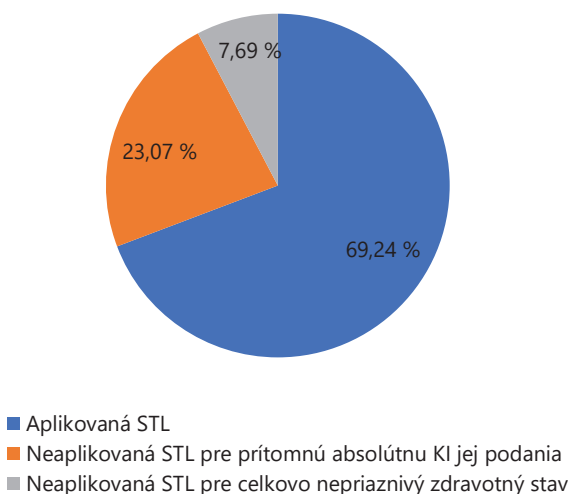
V sledovanom súbore pacientov, ktorí boli liečení endovaskulárne, sme nezaznamenali výskyt významnejších komplikácií. Jedna pacientka zomrela počas výkonu na refraktérny obštrukčný šok, u dvoch pacientov sme

nedosiahli optimálny angiografický efekt ATE a jedna pacientka zomrela aj napriek dobrému angiografickému efektu ATE na šokový stav pri PE. U jedného pacienta (4 %) liečeného katetrizačne bolo zaznamenané klinicky významné krvácanie vo forme enterorágie. Tento pacient bol pred ATE liečený aplikáciou STL, ktorej efekt nebol dostatočný.



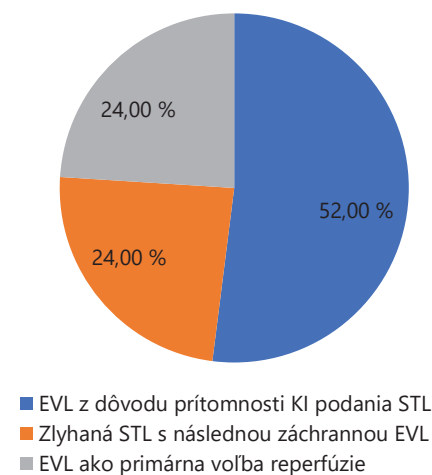
Obrázok 3 Spôsob liečby pacientov po implementácii endovaskulárnej liečby

STL – systémová trombolýza, EVL – endovaskulárna liečba, KI – kontraindikácia



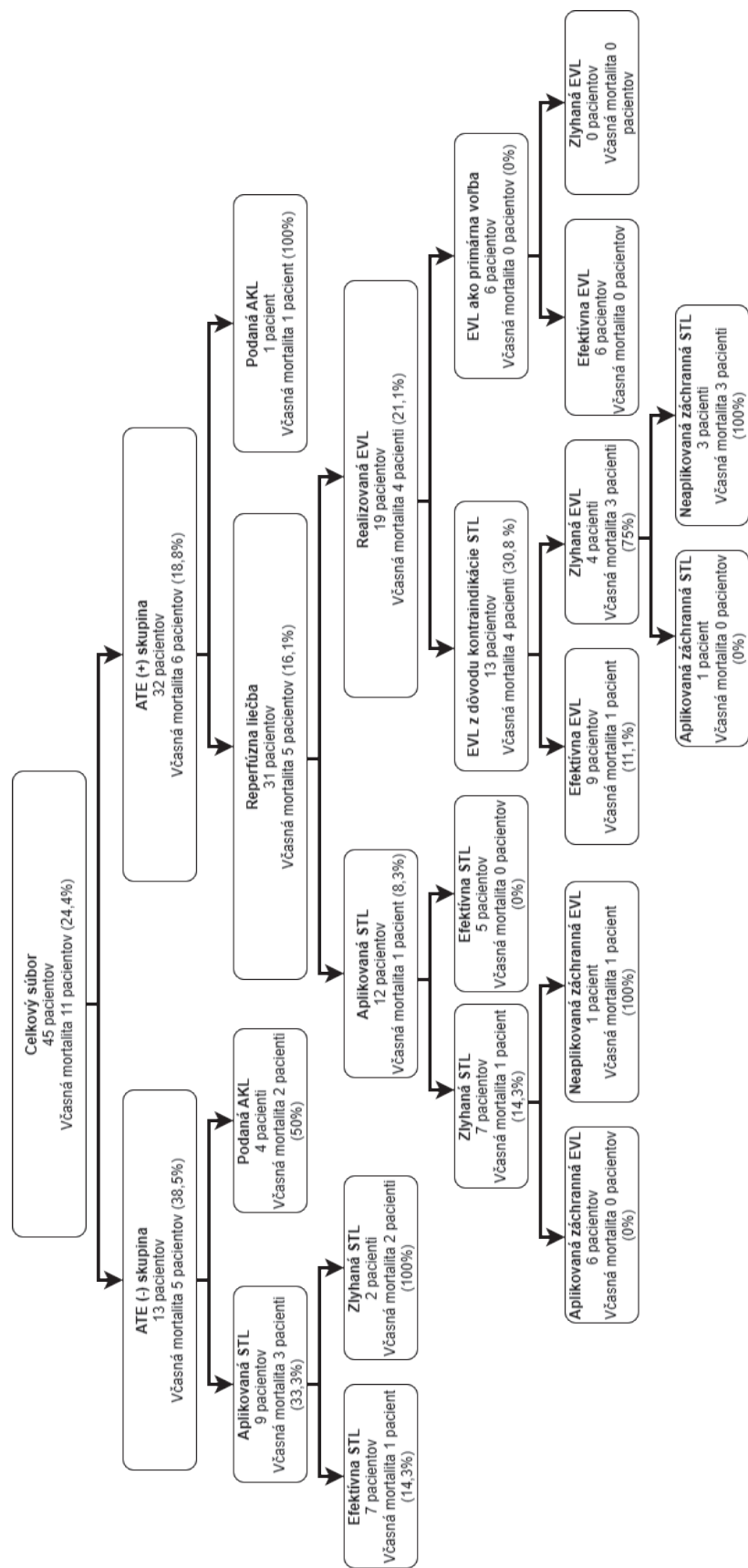
Obrázok 2 Spôsob liečby pacientov pred implementáciou endovaskulárnej liečby

STL – systémová trombolýza, KI – kontraindikácia



Obrázok 4 Relatívne zastúpenie indikácií k endovaskulárnej liečbe

EVL – endovaskulárna liečba, KI – kontraindikácia, STL – systémová trombolýza



Obrázok 5 (Diagram) Spôsob liečby pacientov s vysokorizikovou pľúcnou embóliou pred a po implementácii endovaskulárnej liečby
ATE (-) skupina – skupina pred implementáciou aspiračnej trombektómie, ATE (+) skupina – skupina po implementácii aspiračnej trombektómie, STL – systémová trombolýza, AKL – antikoagulačná liečba, EVL – endovaskulárna liečba

Diskusia

Prognóza PE závisí nielen od rozsahu obštrukcie pľúcnych artérií, ale aj od tzv. kardiovaskulárnej rezervy a pridružených komorbidít. Kým pacienti s nízkorizikovou PE majú včasnú mortalitu nižšiu ako 1 %, pacienti s vysokorizikovou embóliou majú mortalitu na úrovni približne 35 až 58 %, preto je u tejto vysokorizikovej skupiny pacientov kľúčové okamžité spriechodnenie pľúcnych artérií. Primárnou reperfúznou liečebnou modalitou je v súčasnosti STL, čo je podporené aj odporúčaniami EKS. Problémom reálnej klinickej praxe je, že u nemalej skupiny pacientov nie je STL dostatočne účinná, alebo existuje obava zo závažných krvácajúcich komplikácií. Z týchto dôvodov sa hľadajú alternatívne spôsoby liečby, ktoré by boli efektívne a zároveň bezpečné (1).

Vo vlastnom analyzovanom súbore sme hodnotili vplyv ATE Indigo systémom na včasnú mortalitu pacientov hospitalizovaných s vysokorizikovou PE vo FN Trnava. Pre lepšie posúdenie efektu ATE sme vlastný súbor pacientov s vysokorizikovou PE rozdelili na dve skupiny. Skupina ATE(-) pozostávala z pacientov, kde jedinou možnosťou reperfúzie bola STL. Skupinu ATE(+) tvorili pacienti, kde sme už mali k dispozícii ATE, ako alternatívu STL. Retrospektívne sme sa okrem hodnotenia a porovnávania 30-dňovej mortality snažili preskúmať indikácie a komplikácie ATE.

Na základe inklúzných kritérií sme do analýzy zaradili 45 pacientov s vysokorizikovou PE. Do 30 dní od stanovenia diagnózy zomrelo 24,4 % pacientov v súbore, napriek tomu, že takmer 89 % z nich podstúpilo určitú formu reperfúznej liečby.

Pri analýze súboru pacientov sme zistili, že od implementácie ATE došlo nielen k nárastu počtu pacientov, ktorí podstúpili reperfúznú liečbu (69,2 % vs. 96,9 %), ale došlo aj k zníženiu včasnej mortality (38,5 % vs. 18,8 %). Neregistrovali sme žiadne významné komplikácie asociované s týmto endovaskulárnym výkonom.

Súčasná odporúčania EKS považujú STL za prvotnú liečbu vysokorizikovej PE. Existuje však pomerne veľká skupina pacientov, u ktorej je podanie trombolýzy kontraindikované a taktiež veľká skupina pacientov, u ktorej trombolýza nie je efektívna. V týchto prípadoch je potrebné realizovať alternatívne spôsoby reperfúznej liečby.

Zlyhanie STL je relatívne časté. Postihuje približne 12 % pacientov, ktorí by mali následne podstúpiť záchrannú liečbu vo forme chirurgickej embolektómie, EVL, alebo opakovanej trombolýzy. Vo vlastnom súbore malo 18,8 % pacientov vyhodnotenú STL ako neefektívnu a museli podstúpiť tzv. záchrannú ATE. Ani jeden z tejto podskupiny pacientov nezomrel do 30 dní od stanovenia diagnózy PE. V tomto smere je ATE mimoriadne prínosná a mohla by nahradiť chirurgickú embolektómiu, ktorej realizácia nie je vždy možná a dostupná. Opakovaná STL nevedie k signifikantnému zlepšeniu prognózy, navyše krvácania pri opakovanej STL boli vždy fatálne (12, 13).

Riziká fatálneho a intrakraniálneho krvácania po aplikácii STL viedli k vytvoreniu tzv. absolútnych a relatívnych kontraindikácií pre podanie STL. Nevyhnutné je zdôrazniť, že pri liečbe vysokorizikovej PE treba postupovať individuálne a v život ohrozujúcich prípadoch sa aj absolútne kontraindikácie stávajú len relatívnymi. Dáta z Nemecka z rokov 2005 až 2015 ukazujú, že STL sa dostatočne nevyužíva a iba 23 % vysokorizikových pacientov s PE podstúpilo liečbu STL (14).

Vo vlastnom súbore malo 35,6 % pacientov kontraindikáciu aplikácie STL s potrebou alternatívneho prístupu. Pred implementáciou ATE takmer tretina pacientov nebola trombolyzovaná a bola „iba“ antikoagulovaná. Polovica z nich zomrela do 30 dní od stanovenia diagnózy PE. Po zavedení ATE do armamentária výrazne klesol počet pacientov, ktorí nepodstúpili nejakú formu reperfúznej liečby (30,4 % vs. 3,1 %). Pacienti, ktorí mali absolútnu, alebo relatívnu kontraindikáciu podania STL, mali k dispozícii alternatívu vo forme ATE. Išlo celkovo o 13 pacientov, z ktorých štyria (30,8 %) zomreli. Na základe našich výsledkov môžeme konštatovať, že antikoagulačná liečba nie je vhodná alternatíva STL. Na druhej strane ATE môže zlepšiť prognózu v tejto rizikovej a komplikovanej populácii pacientov s PE. Naše zistenia potvrdzuje aj práca talianskych autorov, ktorý prospektívne sledovali 33 pacientov s masívnou PE a kontraindikáciou STL. U všetkých sledovaných pacientov realizovali EVL, pričom počas 30 dní ani jeden pacient nezomrel. V porovnaní s naším súborom išlo o pacientov výrazne mladších (priemerný vek 43 rokov) a zo štúdie boli vylúčení pacienti s predpokladanou dĺžkou života menej ako šesť mesiacov (15).

EVL sa odporúča ako druholíniová liečba, avšak vo vlastnom súbore sme ATE použili primárne u šiestich

pacientov, napriek tomu, že mohli byť v prvom kroku liečení STL. ATE bola v tejto indikácii efektívna a ani jeden pacient počas sledovania nezomrel. K dispozícii sú štúdie, kde bola potvrdená účinnosť a bezpečnosť ATE a nižší výskyt krvávacích komplikácií ako po podaní STL. Postupne budú zrejme pribúdať dôkazy o účinnosti a bezpečnosti EVL. Otázkou zostáva, či to budú dostatočne silné dôkazy nato, aby prišlo k zmene odporúčaní kardiologických spoločností.

Najčastejšími významnými komplikáciami EVL sú poranenie myokardu, arytmičné komplikácie, poranenie pľúcnych artérií a klinicky významné krvácanie z miesta vstupu katétra do tela. V štúdii FLARE bolo pozorované poranenie myokardu u menej ako 1 % pacientov, poškodenie pľúcnych tepien a klinicky významné krvácanie taktiež u menej ako 1 % prípadov. V štúdii EXTRACT-PE bolo u menej ako 2 % pacientov zaznamenané poranenie pľúcnych artérií a krvácanie z miesta vstupu katétra do tela. Menej ako 1 % pacientov zomrelo z dôvodu procedurálnych komplikácií (10, 11).

V našom súbore pacientov sme nezaznamenali žiadne myokardiálne poškodenie, žiadne poranenie pľúcnych artérií a žiadne klinicky významné krvácanie v oblasti miesta vstupu katétra do tela. Napriek realizácii kompletného endovaskulárneho výkonu nedošlo k úprave hemodynamických parametrov u 16 % pacientov (4 pacienti), z toho 75 % zomrelo (3 pacienti). Jednému pacientovi bola po endovaskulárnom výkone podaná záchranná STL z dôvodu pretrvávajúcej hemodynamickej instability s dobrým efektom. V našom súbore preukázala aspiračná trombektómia Indigo systémom bezpečnosť a účinnosť a jej implementáciou sa nám podarilo významne redukovať mortalitu pacientov s vysokorizikovou pľúcnou embóliou.

Vlastná práca bola poznačená viacerými limitáciami, ktoré sú charakteristické pre observačné retrospektívne štúdie. Najväčšou limitáciou bola obmedzená veľkosť súboru, ktorý sme analyzovali. Nízky počet pacientov bol najmä v skupine pred implementáciou ATE, čo súvisí najmä z nedostatočnými údajmi v dokumentácii. Nezanedbateľné množstvo pacientov muselo byť vyradených z analýzy pre neúplné informácie o liečbe, prípadne o priebehu liečby. Ďalšou limitáciou bolo, že sme nezistovali a nezohľadňovali exaktnú príčinu smrti a nevieme posúdiť, či všetky úmrtia boli asociované s PE.

Záver

ATE je účinná a bezpečná liečebná metóda. Jej implementáciou sa nám podarilo redukovať včasnú mortalitu vysokorizikových pacientov s PE. Efekt ATE bol zjavný najmä u pacientov, kde STL zlyhala, alebo bola kontraindikovaná. STL aj ATE sa vhodne dopĺňajú, preto je zásadné ku každému pacientovi pristupovať individuálne.

Literatúra

1. Meyer G, Vieillard-Baron A, Planquette B. Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6:19.
2. Konstantinides VS, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing JG, Harjola PV, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;13:543–603.
3. Rousseau H, Del Giudice C, Sanchez O, Ferrari E, Sapoval M, Marek P, et al. Endovascular therapies for pulmonary embolism. *Heliyon*. 2021;7:6574.
4. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: Current status and principles for the development of novel evidence: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:774–801.
5. 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;8:1382–1392.
6. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ní Ainle F, Jaff MR, Chauhan N, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the hi-peitho study. *Am Heart J* 2022;251:43–53.
7. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:1431–1440.
8. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest* 2015;148:667–673.
9. Nakazawa K, Tajima H, Murata S, Kumita SI, Yamamoto T, Tanaka K. Catheter fragmentation of acute massive pulmonary thromboembolism: distal embolisation and pulmonary arterial pressure elevation. *Br J Radiol*. 2008;81:848–854.

10. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ, et al. EXTRACT-PE Investigators. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:319-329.
11. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:859-869.
12. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, Dietz R, Luft FC. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet.* 1994;343:576-577.
13. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129:1043-1050.
14. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41:522-529.
15. Pelliccia F, De Luca A, Pasceri V, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C. Safety and Outcome of Rheolytic Thrombectomy for the Treatment of Acute Massive Pulmonary Embolism. *J Invasive Cardiol.* 2020;32:412-416.