

# Vývoj léčby žilní trombózy od pijavic k mechanické trombektomii

Jan Raupach<sup>1</sup>, Jan Mašek<sup>1</sup>, Vendelín Chovanec<sup>1</sup>, Radovan Malý<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

<sup>2</sup>I. interní kardiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Hluboká žilní trombóza (DVT) patří v rozvinutých zemích k nejčastějším onemocněním s významnými socioekonomickými dopady. Závažnost DVT spočívá v možnosti vzniku život ohrožující plicní embolie a k rozvoji chronické žilní insuficience označované jako post-trombotický syndrom. K pochopení patofyziologických jevů, které vedou k trombóze, přispěl Virchow popsáním tří základních rizikových mechanismů. K prvním léčebným pokusům patřily v 17. století žilní venepunkce a přikládání pijavic. Prvním antikoagulačním lékem byl heparin, který se dostal do klinické praxe po roce 1935. Následná komercializace perorálních antagonistů vitaminu K (warfarin) a příchod nízkomolekulárního heparinu spolu s kompresní terapií umožnilo rozšíření ambulantní léčby DVT. V poslední době dochází k uplatnění nových perorálních antikoagulantů, které vedou ke zvýšení bezpečnosti pro nižší riziko krvácivých komplikací a zjednodušení léčebného postupu. Dalším krokem ve vývoji terapeutických možností jsou invazivní metody časného odstranění trombu, které celý proces významně zkracují a mají cíl omezit vznik pozdních komplikací. Mezi tyto metody patří lokální katétre řízená trombolýza s použitím tkáňového aktivátoru plazminogenu, mechanická trombektomie a jejich kombinace v podobě farmako-mechanické trombektomie. Tato se v současnosti uplatňuje u pacientů s akutní vysokou ilio-femorální DVT.

**Klíčová slova:** hluboká žilní trombóza, trombolýza, trombektomie.

## Evolution of deep vein thrombosis treatment from leeches to mechanical thrombectomy

Deep vein thrombosis (DVT) is one of the most common diseases in developed countries with significant socioeconomic consequences. The severity of DVT lies in the potential for life-threatening pulmonary embolism and the development of chronic venous insufficiency, referred to as post-thrombotic syndrome. Virchow contributed to the understanding of the pathophysiological events that lead to thrombosis by describing three basic risk mechanisms. The first therapeutic attempts in the 17th century included venepuncture and the application of leeches. The first anticoagulant drug was heparin, which entered clinical practice after 1935. Subsequent commercialization of oral vitamin K antagonists (warfarin) and the advent of low molecular weight heparin along with compression therapy allowed the expansion of outpatient treatment of DVT. Recently, new oral anticoagulants have been introduced, leading to improved safety due to lower risk of bleeding complications and simplification of the treatment process. The next step in the development of therapeutic options are invasive methods of early thrombus removal, which significantly shorten the process and aim to reduce the occurrence of late complications. These methods include local catheter-directed thrombolysis using tissue plasminogen activator, mechanical thrombectomy and their combination called pharmaco-mechanical thrombectomy. The latter is currently used in patients with acute ilio-femoral DVT.

**Key words:** deep vein thrombosis, thrombolysis, thrombectomy.

## Úvod

Trombóza hlubokého žilního systému je vážným a poměrně častým onemocněním se závažnými socioekonomickými dopady. Společně s infarktem myokardu a cévní mozkovou příhodou patří k nejčastějším postižením kardiovaskulárního systému. Většinou vzniká v žilním systému dolních končetin a pánve, méně častěji pak postihuje horní končetiny. Postižená končetina je pak v akutní fázi bolestivě oteklá s lividním zbarvením a zvýrazněním povrchových žil. Prevalence DVT je v rozvinutých zemích okolo 2 % obyvatel a výskyt klinicky diagnostikované trombózy v České republice je až 25 000 nemocných za jeden rok (1). Závažnost DVT spočívá v možnosti vzniku život ohrožující plicní embolie (PE) a k rozvoji chronické žilní insuficience (otok, ekzém, varixy) označované jako post-trombotický syndrom (PTS) s invalidizujícím žilním vředem. Celý komplex dysfunkcí a komplikací, které žilní trombóza způsobuje, je pak označován jako žilní trombembolismus (VTE) (1).

Historie VTE je velmi dlouhá a provází lidskou společnost od starověku. Teprve však v posledních 150 letech došlo k porozumění jeho příčiny a k rozvoji léčebných metod a opatření. K pochopení patofyziologických jevů, které vedou k trombóze a následně k plicní embolii přispěl Virchow (1856) (2), který postuloval tři základní rizikové mechanismy: stázu krve, porušení cévní stěny a hyperkoagulační stav. Obavy z možnosti migrace trombu vedly na konci 19. století k zavedení striktní imobilizace pacienta na lůžku a toto dogma pak přetrvávalo v myslí lékařů až do moderní doby. K prvním léčebným pokusům patřily v 17. století žilní venepunkce a přikládání pijavic, které měly, jak se později vědecky potvrdilo, skutečné protisrážlivé účinky v důsledku přítomnosti hirudinů v jejich slinách (3). Prvním skutečným antikoagulačním lékem však byl až heparin, který se dostal do klinické praxe po roce 1935 (4). Vzhledem k jeho jedinečnosti tak vedl k rychlému rozšíření účinné léčby VTE. Intravenózní způsob aplikace heparinu však omezoval délku léčby a teprve komercializace perorálních antagonistů vitamínu K (warfarin) po roce 1954 tak umožnila prodloužit léčbu VTE a nastartovala možnosti ambulantní léčby (5).

Potvrzení účinnosti a bezpečnosti ambulantní léčby pak přineslo zavedení nízkomolekulárního heparinu (LWMH), jehož aplikace nemusí být ve většině případů monitorována a zjednodušuje tak antikoagulační terapii. Studie prokazující efektivitu LWMH se zahájením časně mobilizace a přechodu léčby do ambulantního sektoru v kombinaci s kompresivními punčochami (1996–2000) znamenaly konec dogmatu klidového režimu (6, 7). V současné době dochází k velkým změnám léčby VTE z důvodu uplatnění přímých orálních antikoagulancií (DOAK), které vedou ke zvýšení bezpečnosti pro nižší riziko krvácivých komplikací a zjednodušení celého procesu (8).

## Diagnostika a invazivní léčba VTE

Významným přínosem byla také možnost skutečné diagnostiky VTE, která se v 70. letech minulého století prováděla pomocí venografie a plicní angiografie z přímého vpichu žilního systému a následnou aplikací kontrastní látky. Od 80. let se pak začal využívat ultrazvuk a příchod spirální CT technologie (po roce 2001) pak znamenal možnost neinvazivní diagnostiky plicní embolie (9).

## Operační léčba VTE a prevence PE

První dokumentovanou operační léčbou byla ligace žíly nad místem trombózy, kterou provedl Hunter v roce 1784 (10). Vzhledem k absenci účinné léčby se technika ligace rozšířila na oblast pánevních žil, a dokonce dolní duté žíly (IVC) s cílem zabránit šíření trombózy a snížit výskyt PE. Techniky permanentní, přechodné či částečné ligace IVC se udržely až do poloviny 20. století (11). Pro snížení invazivity operační léčby a rizika trombózy IVC tak vývoj vedl k objevu kaválních filtrů. Jejich cílem je filtrovat žilní krev a zachytávat migrující emboly v průběhu IVC a tím předcházet PE. Prvním perkutánním filtrem, který byl zaváděn v lokální anestezii z pouhé punkce, byl Greenfieldův filtr v roce 1981 (12). K rozšíření indikací a nárůstu počtů implantací IVC filtrů pak dochází po zavedení odstranitelných filtrů, které jsou zaváděny na přechodnou dobu v rizikové akutní fázi DVT a následně jsou endovaskulární technikou vytaženy z žilního systému (13). Uplatnění permanentních filtrů u pacientů, kteří nemají rizika pro dlouhodobou antikoagulační léčbu, bylo zpochybněno v roce 1998 studií PREPIC (14, 15). Průkaz vyšší incidence trombózy dolní duté žíly ve skupině pacientů se zavedenými filtry tak vedl k racionalizaci jejich užití a k vytvoření striktních doporučených postupů (16).

Vlastní operační techniky odstranění trombu s cílem rychlé rekanalizace se zachováním funkce žilního systému se rozvíjely od roku 1953 (17). I přes postupný progres chirurgických metod, jako bylo zavedení Fogartyho balonku (1963) nebo provedení přechodné arterio-venózní spojky (1974), se operační techniky pro svoji invazivitu, velké krevní ztráty a špatnou dlouhodobou průchodnost v klinické praxi neudržely (18). V současnosti se využívá k časnému odstranění trombu farmakologické trombolytické léčby.

## Trombolytická a endovaskulární léčba DVT

I když fibrinolytické účinky lidské moče jsou známy již od roku 1861 (Von Brucke), čistou streptokinázu se podařilo připravit až v roce 1947 (Christensen) (19). Pro její toxicitu se začala využívat nejprve lokálně v pneumologických indikacích (rozpuštění pozánětlivých sept a srůstů). Systémový účinek fibrinolytik (streptokináza, plazmin) k léčbě DVT byl zkoumán v 60. letech minulého století, avšak velké množství krvácivých komplikací zabránilo jejich dalšímu využívání (20).

Moderní léčbou k časnému odstranění žilního trombu je dnes lokální katétretem řízená trombolýza (CDT), při které je aplikováno trombolitikum, nejčastěji tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA) přímo do trombu. Tato léčba je prováděna z perkutánního přístupu do žilního systému, kdy se zavede katétr do místa trombogenního uzávěru. Lokální aplikace vede ke snížení celkové dávky fibrinolytika a tím ke snížení krvácivých komplikací. Po rozpuštění trombu se v žilním systému obvykle demaskuje stenóza, která byla příčinou uzávěru. Žilní stenózy jsou dilatovány pomocí perkutánní angioplastiky (PTA) a implantace speciálních stentů (21). Tento agresivní způsob léčby žilní trombózy byl představen Sembou a Dakem v roce 1994 (22). Bezpečnost a efektivitu lokální trombolýzy prokázal multicentrický registr v roce 1999 (Mewissen) (23). Randomizovaná studie CaVenT (2006–2014) porovnávala účinnost CTD a následné antikoagulace oproti samotné antikoagulační léčbě u pacientů s proximální DVT dolních končetin. V 5letém sledování

prokázala snížení rizika výskytu PTS v intervenované skupině o 28 % (43 % oproti 71 %) (24).

Dalším zdokonalením intervenční léčby bylo zavedení perkutánní mechanické trombektomie (MT), tedy aktivní fragmentace trombu a jejich odsátí pomocí speciálních katétrů. Trombektomie se kombinuje zároveň s lokální trombolýzou ke zvýšení efektivity léčby. Farmako-mechanická trombektomie (PMT) je označení způsobu léčby, kdy nejprve katétr pulzně vstříkne do místa uzávěru trombolitikum (Power Pulse) a provádí se tak akcelerovaná lokální trombolýza. Po natrávení trombu se s odstupem 30 minut přepne katétr na odsávání a natrávený trombus je aktivně aspirován do rezervoáru (25). Kromě zefektivnění zákroku a zkrácení doby léčby je předpoklad nižší incidence dlouhodobých komplikací a potenciální snížení celkových nákladů léčby VTE. V současnosti je PMT indikována u pacientů s akutní vysokou ilio-femorální DVT, u které je vyšší riziko vzniku PS.

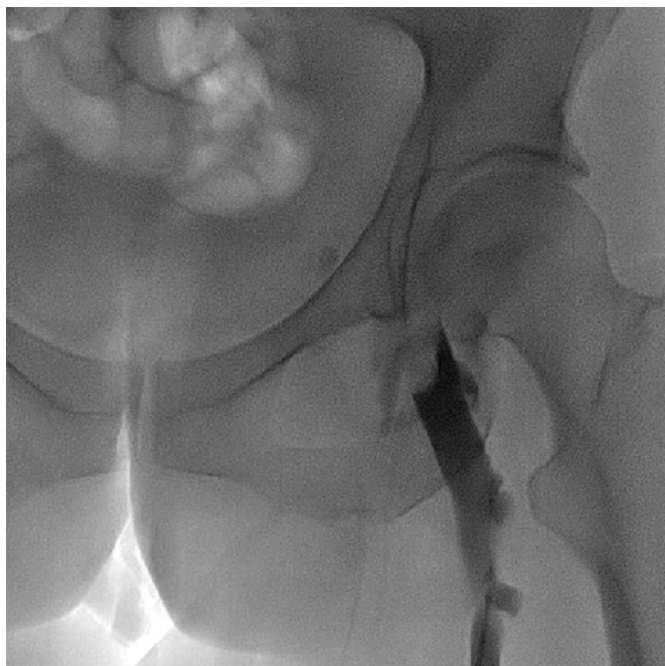
Randomizovaná studie ATTRACT (2009–2014) porovnávala léčbu PMT a následně antikoagulační léčby oproti antikoagulační léčbě samotné a prokázala nižší výskyt závažného PTS v podskupině pacientů s ilio-femorální DVT (18 % v intervenované skupině oproti 24 % ve skupině s konzervativní léčbou). Nevýhodou v této studii byl malý počet nemocných s DVT v pánevní oblasti a mírně vyšší výskyt závažných krvácivých komplikací v intervenované skupině (1,7 % oproti 0,3 %). Studie byla také zatížena rozdílností v technice trombektomie při použití různých typů katétrů. Dostupné metaanalýzy porovnávající PMT léčbu pomocí systému AngioJet (Boston Scientific, USA) u DVT oproti standardní CDT terapii pak přinesly průkaz snížení celkové dávky trombolytika, snížení rizika krvácení, zkrácení délky celkové léčby a hospitalizace a vyšší primární průchodnost za 6 měsíců po zákroku u pacientů léčených PMT. Data o incidenci PTS zůstávají nejednoznačná (26, 27). Nevýhodou agresivnější PMT je pak riziko renální insuficience, proto by měla být indikována přísně individuálně u pacientů s dobrými renálními funkcemi. V oblasti MT probíhá rychlý rozvoj, je například

zkoumán přínos ultrazvuku na akceleraci lokální trombolýzy a probíhá také vývoj speciálních katétrů k aktivní léčbě masivní PE.

## Léčba DVT pomocí PMT v Hradci Králové

K akcelerované léčbě DVT v našem centru používáme systém PMT AngioJet (Boston Scientific, USA), který se skládá z katétru zaváděného do pacienta a konzole, která obsahuje mechanickou pumpu. Léčba je indikována individuálně u pacientů s vysokou proximální ilio-femorální žilní trombózou. K léčbě jsou indikováni i pacienti s přesahem trombózy do IVC. Po stanovení diagnózy DVT zahajujeme antikoagulační terapii LWMH dle standardů našeho centra. Endovaskulární léčba je prováděna na angiografickém sále v lokální anestezii a nitrožilní sedaci za polohy pacienta na břiše. Pod ultrazvukovou navigací z vpichu popliteální žíly se zavede vodič přes trombotický uzávěr až do IVC (Obr. 1). Následně se pomocí speciálního 8 F katétru ZelanteDVT (Boston Scientific, USA) pulzně aplikuje rt-PA (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Francie) do trombu. Instilace trombolytika probíhá od periferní části uzávěru centrálně, proximální přechodovou zónu (v délce 10 mm) mezi uzávěrem a průchodnou IVC zachováváme intaktní ke snížení rizika PE. Maximální množství podaného trombolytika je v iniciační fázi 20 mg rt-PA. Po 30 minutách působení se přepne přístroj do modu pro trombektomii a provádíme stejným katétre aspiraci natrávených trombotických hmot (Obr. 2). Aspirovaný materiál je odsáván do plastického rezervoáru. V případě zjištění žilní stenózy provádíme její dilataci pomocí PTA balonku (Obr. 3). Při potvrzení pánevního kompresivního syndromu zavádíme následně žilní stent (Obr. 4). Pokud po primární PMT přetrvávají významné nástěnné tromby s pomalým tokem, pokračujeme v CDT a provádíme kontrolu po 12 hodinách. Současně s trombolýzou probíhá antikoagulační terapie. Po ukončení případné trombolýzy pokračujeme v léčbě pomocí LWMH po dobu 2 dnů s následným přechodem na DOAK. Jako technicky úspěšnou léčbu hodnotíme, pokud dojde k rekanalizaci uzavřeného žilního systému a k obnovení žilního toku.

**Obr. 1A.** Trombotický uzávěr levostranných pánevních žil



**Obr. 1B.** Průnik trombotickým uzávěrem do IVC, která je volně průchodná

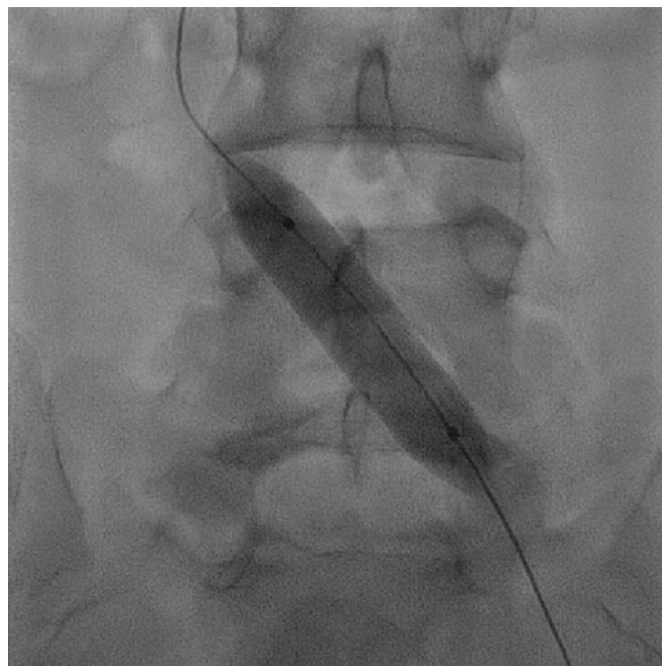




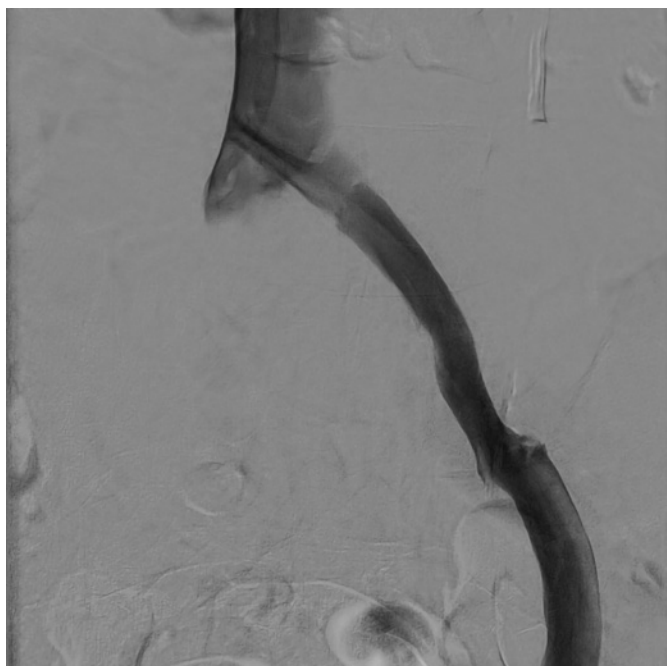
**Obr. 2.** Aspirace natrávených trombotických hmot speciálním katétrem po lokálním působení aplikovaného trombolytika (farmako-mechanická trombektomie)



**Obr. 3.** Dilatace postiženého úseku pomocí PTA balonku



**Obr. 4A.** Po aspiraci trombotických hmot a balonkové dilataci je žilní systém průchodný, ale přetrvává významná stenóza proximálního úseku společné ilické žíly



**Obr. 4B.** Po zavedení žilního stentu je oblast pánevních žil volně průchodná



Samozřejmou součástí následné terapie je kompresivní léčba pomocí punčoch a časná mobilizace pacienta. Průchodnost rekanalizovaného žilního úseku je u našich pacientů kontrolována pomocí ultrazvuku před dimisí a následně 1 měsíc od výkonu.

V období prosince 2018 až prosince 2021 bylo v našem centru léčeno pomocí PMT systému AngioJet celkem 20 pacientů. Jednalo se o 9 mužů a 11 žen, průměrného věku 40 roků (16–67 let). K léčbě byli indikováni pacienti s akutní ilio-femorální DVT se vznikem obtíží ≤ 14 dnů. Pacienti

s vysokým rizikem krvácení, nemocní s významnou renální insuficiencí a polymorbidní pacienti s krátkou životní expektancí byli kontraindikováni. Ze závažných komplikací jsme zaznamenali krvácení do hrudní stěny po neúspěšné kanylaci v. subclavia. U jednoho pacienta došlo k menší infekci hematomu v podkolenní jamce v místě vpichu, která si vyžádala týdenní antibiotickou léčbu. V dalším případě se krátce po ukončení výkonu objevila třesavka, tachykardie a hypertenze, které spontánně ustoupily. Zákrok byl technicky úspěšný u všech pacientů, krátkodobá 30denní primární průchodnost rekanalizovaného úseku byla zachována v 18/20 případech. Jeden pacient byl z důvodu časného uzávěru úspěšně opakovaně intervenován 4. den po léčbě.

Dlouhodobý přínos léčby pomocí PMT, vliv na incidenci pozdních komplikací, zejména PTS, a srovnání s ostatními metodami bude nutné ověřit v dalších studiích.

## Závěr

Vývoj léčby DVT zaznamenal v posledních 50 letech velké změny a vedl k uplatnění farmakologické antikoagulační terapie a kompresivní léčby. Vedle LWMH velký přínos a zvýšení bezpečnosti terapie přinesly DOAK přípravky, které obvykle nevyžadují nutnost pravidelné labora-

torní monitorace a vedly ke snížení závažných krvácivých komplikací až o 30 % (8).

K urychlení rozpuštění rozsáhlé žilní trombózy k obnovení průchodnosti žil a záchraně chlopenního aparátu se v současné době využívá lokální trombolýza pomocí CDT nebo PMT. Právě akcelerovaná trombektomie pomocí PMT systému AngioJet je v našem centru preferovanou léčbou u pacientů s rozsáhlou ilio-femorální DVT. Krátkodobé výsledky prokazují vysokou bezpečnost a efektivitu PMT léčby, dlouhodobý přínos bude nutné ověřit v dalších studiích.

*Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti DIAG.*

## LITERATURA

- Krajina A, Peregrin J. Intervenční radiologie-miniinvazivní terapie. Hradec Králové: Olga Čermáková. 2005;211-23.
- Tibbitt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. *Drugs*. 1976;11(3):161-92.
- Galanud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):402-11.
- Charles AF, Scott DA. Studies on heparin: Observations on the chemistry of heparin. *Biochem J*. 1936;30(10):1927-33.
- Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. 1994;89(1):432-49.
- Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1769-73.
- Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med*. 2003;163(7):759-68.
- Baglin T. Prevention of post-thrombotic syndrome: a case for new oral anticoagulant drugs or for heparins? *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1702-3.
- Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(18):2160-7.
- Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):209-12.
- Moretz WH, Rhode CM, Shepherd MH. Prevention of pulmonary emboli by partial occlusion of the inferior vena cava. *Am Surg*. 1959;25:617-26.
- Greenfield LJ. Historical reminiscence: origin of the Greenfield filter. *Am Surg*. 2010;76(12):1319-20.
- Barral FG. Vena cava filters: why, when, what and how? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49(1):35-49.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338(7):409-15.
- Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(2):187-8.
- Kaufman JA, Barnes GD, Chaer RA, Cuschieri J, Eberhardt RT, Johnson MS, et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(10):1529-44.
- Hoyt HS, Smith C. The use of the cystoscopic clot aspirator in thrombectomy and embolectomy. *Am J Surg*. 1953;86(2):206-7.
- Fogarty TJ, Krippaehne WW. Catheter Technique for Venous Thrombectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1965;121:362-4.
- Christensen LR. PROTAMINE PURIFICATION OF STREPTOKINASE AND EFFECT OF pH AND TEMPERATURE ON REVERSIBLE INACTIVATION. *J Gen Physiol*. 1947;30(6):465-73.
- Sherry S. The origin of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):1085-92.
- Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31-8.
- Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology*. 1994;191(2):487-94.
- Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology*. 1999;211(1):39-49.
- Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e64-71.
- Bucker A, Schmitz-Rode T, Vorwerk D, Gunther RW. Comparative in vitro study of two percutaneous hydrodynamic thrombectomy systems. *J Vasc Interv Radiol*. 1996;7(3):445-9.
- Li GQ, Wang L, Zhang XC. AngioJet Thrombectomy Versus Catheter-Directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211005548.
- Lichtenberg MKW, Stahlhoff S, Mlynarczyk K, Golicki D, Gagne P, Razavi MK, et al. Endovascular mechanical thrombectomy versus thrombolysis in patients with iliofemoral deep vein thrombosis – a systematic review and meta-analysis. *Vasa*. 2021;50(1):59-67.