



Nekonvenční podání systémové trombolýzy při infekční endokarditidě

Martina Hrošová, Libor Škňouřil

Oddělení kardiologie, Kardiocentrum Nemocnice Podlesí, a. s., Třinec, Česká republika

Hrošová M, Škňouřil L. **Nekonvenční podání systémové trombolýzy při infekční endokarditidě.** *Cor Vasa* 2010;52:609–612.

Popisujeme případ mladé pacientky s velkou pravosíňovou vegetací na žilním port-katetru, u které přidání systémové trombolýzy k antibiotické terapii umožnilo bezpečnou extrakci katetru.

Klíčová slova: Port-katetr – Echokardiografie – Infekční endokarditida – Trombolýza

Hrošová M, Škňouřil L. **Unconventional application of systemic thrombolysis to a patient with infective endocarditis.** *Cor Vasa* 2010;52:609–612.

We report the case of a younger adult female patient with a large right atrial lesion adherent to the tip of a port catheter. As an adjunct to antibiotic therapy, systemic thrombolysis enabled the safe removal of the catheter.

Key words: Port catheter – Echocardiography – Infective endocarditis – Thrombolysis

Adresa: MUDr. Martina Hrošová, Oddělení kardiologie, Kardiocentrum Nemocnice Podlesí, a. s., Kanská 453, Třinec 739 61, Česká republika, e-mail: martinahrs@gmail.com

Kasuistika

Popisujeme případ 37leté pacientky s letitou anamnézou těžkého kortikodependentního asthma bronchiale (průměrný počet atak jedna až dvě každých čtrnáct dní).

Z přidružených onemocnění se u ní vyskytovaly Gravesova-Basedowova nemoc, kombinovaný (hereditární a získaný) trombofilní stav: stav po recidivujících flebotrombózách dolních končetin a uzávěrech cévních přístupů, trvale jí byla podávána antikoagulační terapie nízkomolekulárním heparinem (léčba warfarinem byla před lety ukončena pro kolísavé INR s trombotickými komplikacemi).

Pro potřeby časté infuzní intervence během exacerbací astmatu a opakované selhání periferního přístupu byl nemocné v roce 2005 implantován intravenózní port-katetr cestou pravé podklíčkové žíly.

Od jara 2008 byla pacientka vyšetřována pro opakované febrilní špičky 39–40 °C, doprovázené zimnicí a třesavkou. Febrilie se objevovaly zvláště v souvislosti s aplikací infuzních léčiv, spontánně do několika hodin odeznívaly. Opakovaně byly provedeny stěry z krku, kultivace moči, ultrasonografické vyšetření orgánů dutiny břišní, RTG plic, transthorakální echokardiografie, jež však neobjasnily klinické potíže. V srpnu 2008 byl izolován z hemokultur *Staphylococcus epidermidis*, což bylo hodnoceno jako prostá kolonizace katetru.

Stav nemocné se během měsíců postupně horšil, přidala se celková únavnost a neprospívání. Došlo k nárůstu počtu astmatických záchvatů a recidivám zánětů horních cest dýchacích. Intermitentně byla přítomna cyanóza a otok obličeje. Přes opakované přeléčení antibiotiky se febrilní špičky nadále opakovaly.

V březnu 2010 byla pacientka odeslána k jícnové echokardiografii na naše pracoviště. Echokardiografické vyšetření odhalilo velký patologický útvar v pravé síni. Nemocná byla hospitalizována s podezřením na infekční endokarditidu.

Při vstupním vyšetření byla bez subjektivních potíží, afebrilní, kardiopulmonálně kompenzována, bez známek městnání, auskultačně na srdci bez šelestu, byla přítomna mírná sinusová tachykardie s tepovou frekvencí 100/min, TK 120/70 mm Hg, normální náplň krčních žil, nemocná byla bez klinických projevů tromboembolie. Objektivně u ní byly patrné cushingoidní rysy při letité kortikoterapii: měsíčkovitý obličej, akné, centrální typ obezity, strie, svalová atrofie. Místo implantované komůrky port-katetru nevykazovalo známky zánětu. EKG křivka byla fyziologická.

Ve vstupních laboratorních odběrech jsme zjistili leukocytózu $13 \times 10^9/l$, CRP 12 mg/l, normální hodnoty jaterních i renálních funkcí, NT-proBNP, iontogramu, lipidového spektra, červené krevní řady i koagulačních

parametrů, negativní hodnoty kardiospecifických enzymů troponinu I i CK-MB.

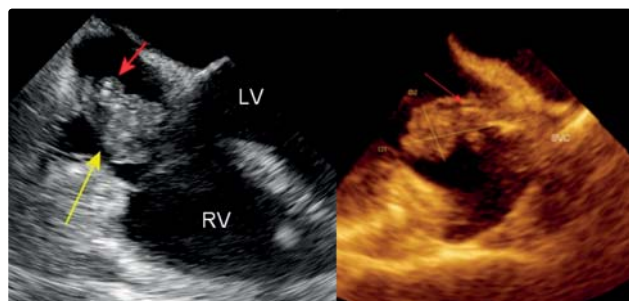
RTG vyšetření srdce a plic bylo bez patologického nálezu. Spirometricky dosahovala FVC 97 %, FEV₁ 102 %.

Jícnová echokardiografie detekuje mnoholaločnatý útvar o délce minimálně 40 mm a průměru 18–25 mm, který vychází z horní duté žíly, obaluje distální konec port-katetru a prolabuje do pravé síně až do blízkosti trikuspidálního ústí (obrázek 1). Dutá žíla je útvarem částečně obturována. Jako vedlejší nález bylo detekováno průchodné foramen ovale s intermitentním pravolevým zkratem. Ostatní echokardiografické nálezy včetně chlopni byly bez pozoruhodností, nebyly přítomny známky plicní hypertenze.

Po opakovaném náběru hemokultur (celkem pětkrát) jsme zahájili antibiotickou terapii vancomycinem (Edicin) 400 mg i.v. každých 12 hodin (v anamnéze byla známa alergie na penicilinová antibiotika). Druhý den po podání vancomycinu se objevil alergický exantém, proto byla léčba vancomycinem po 48 hodinách ukončena. Po konzultaci ATB centra začal být pacientce podáván teicoplanin (Targocid) 400 mg i.v. každých 24 hodin. Současně jsme pokračovali v již chronicky zavedené plné antikoagulační terapii nízkomolekulárním heparinem.

Devátý den antibiotické terapie proběhlo kontrolní jícnové echokardiografické vyšetření. Došlo pouze ke sporné regresi patologického útvaru. K dispozici jsme již měli výsledek hemokultur, který byl negativní. Nemocná byla bez teplot, CRP kleslo na 9,5 mg/l a leukocyty na $8,5 \times 10^9/l$.

Jelikož dosavadní terapie neprokázala dostatečný účinek a bylo nutno extrahovat katetr se značně velkou vegetací, s rizikem klinicky významné embolizace, rozhodli jsme se podat systémovou trombolýzu s cílem redukovat velikost útvaru. Aplikovali jsme celkem 100 mg alteplázy (Actilyse) i.v. (bolus 10 mg následovaný dvouhodinovou infuzí s 90 mg). Podání proběhlo bez krvácivých a tromboembolických komplikací. Echokardiografická kontrola s odstupem 24 hodin prokázala výraznou regresi útvaru na 16×9 mm, zmenšení přibližně o dvě třetiny oproti původní velikosti. Současně došlo k plnému uvolnění ústí horní duté žíly a očištění konce katetru od vegetace (obrázek 2).



Obrázek 1 Pohled pomocí jícnové echokardiografie – patologický útvar v pravé sině před podáním trombolýtika. Žlutá šipka ukazuje vegetaci, červená míří na distální konec port-katetru.

D1 a D2 – délka a šířka vegetace, LV – levá komora, RV – pravá komora, SVC – ústí horní duté žíly do pravé síně

Následně byla provedena v lokální anestezii extrakce katetru perkutánní cestou. Pacientka zákrok tolerovala dobře. Extrakce i další průběh se obešly bez komplikací, bez známek embolizace. Pokračovali jsme v ATB terapii a chronické antikoagulaci.

Sedmnáctý den byla nemocná přeložena k doléčení do spádové nemocnice. Kontrolní ultrazvuk srdce před překladem byl bez reziduálních patologických útvarů, lumen horní duté žíly bylo volné. Zavedená ATB terapie byla plně ukončena po 24 dnech. Klinický stav nemocné byl stabilizován a byla propuštěna do ambulantní péče.

Z konce extrahovaného katetru byl vykultivován koagulóza-negativní *Staphylococcus cohnii* (více než 15 kolonií). Nakonec jsme hodnotili patologický útvar jako infikovaný pravostranný srdeční trombus indukovaný dlouhodobým žilním vstupem s klinickým obrazem chronické sepse a prchavými symptomy útlaku horní duté žíly.

Po zahojení operační rány, s odstupem šesti týdnů od explantace původního katetru nemocná podstoupila reimplantaci nového port-katetru cestou vena cephalica l. sin.

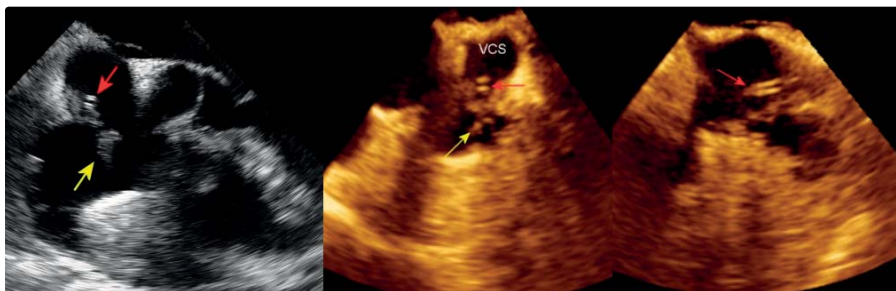
Stav pacientky se výrazně zlepšil, je afebrilní, došlo u ní k normalizaci tolerance zátěže a redukci četnosti astmatických záchvatů. Laboratorní známky zánětu odezněly.

Diskuse

Moderní léčba některých chronických onemocnění vyžaduje dlouhodobý přístup do centrálního žilního systému. Jednou z možností komfortního řešení je implantace venózního port-katetru. Port-katetr je systém skládající se nejčastěji z plastového těla (komůrky) a polyuretanového nebo silikonového katetru. Tělo katetru je obvykle umístěno podkožně na přední straně prsního svalu a je spojeno s centrálním žilním řečištěm pomocí podkožně tunelizovaného katetru (obrázek 3). Úskalí těchto systémů spočívá v jejich komplikacích. Mezi nejčastější patří infekce (udávaná v rozmezí 2,6–9,0 %) a trombóza (0–9,7 %), nebo jejich kombinace.^{1–4} Jako infekční agens se ve většině případů uplatňují stafylokoky kvůli své vysoké afinitě k umělým povrchům.^{1,5}

V námi popsané kasuistice vedl port-katetr ke vzniku vegetace a subkutní katetrové endokarditidě. Celkový průběh byl modifikován jednak imunitním stavem nemocné, jednak vyvolávajícím agens – *Staphylococcus cohnii*, který se řadí mezi koagulóza-negativní stafylokoky. Pro tento patogen je typický latentní průběh infekce, chudý klinický obraz a preferenční postižení imunokompromitovaných jedinců.

Na tuto komplikaci bychom měli myslet vždy v případě opakovaných febrilií u pacienta s permanentním žilním katetrem a co nejdříve indikovat echokardiografické vyšetření. Při negativním nálezu a vysokém klinickém podezření je nutno doplnit transezofageální zobrazení, jež je suverénní diagnostickou metodou k odhalení patologických nitrosrdečních útvarů, zvláště v oblasti srdečních síní, se senzitivitou větší než 90 %.⁵ Druhým pilířem diagnostiky je odběr hemokultur. Ten provádíme před zahájením ATB terapie. Není nutné čekat na vzestup teploty, u infekční



Obrázek 2 Jícnová echokardiografie – stav v pravé síni po trombolýze. Žlutá šipka ukazuje regredovanou vegetaci, červená mříž na hladký, uvolněný distální konec port-katetru.

VCS – volně průchodné ústí horní duté žíly s nástěnnými zbytky vegetace na dolním obvodu cévy

endokarditidy je bakteriémie trvalá. Negativní hemokultury se vyskytují u 2–5 % případů.⁶ Etiologické agens lze stanovit i z extrahovaného materiálu.

Terapie infekční endokarditidy v souvislosti s centrálními žilními katetry spočívá v ATB terapii a extrakci katetru. Antibiotická léčba by měla být cílená, primárně zaměřená proti nejčastějším původcům, tzn. stafylokokům. Obecně se řídí doporučenými postupy léčby infekční endokarditidy. Extrakci katetru lze nejčastěji provést perkutánně. Otázka samotné extrakce katetrů spojených s velkými pravosíňovými vegetacemi zůstává nedořešena.

Nabízí se chirurgická extrakce, zvláště u vegetací se zvýšením rizikem embolizace. Za takové se považují stopkaté mobilní vegetace o velikosti > 20 mm, které neregredují při antimikrobiální terapii.⁷

Na druhé straně některé práce zabývající se extrakcí elektrod kardiostimulátoru naznačují možnost provedení bezpečné perkutánní extrakce bez ohledu na velikost vegetace.^{8,9}

V našem případě jsme s perkutánní extrakcí katetru s velkou vegetací primárně váhali pro riziko významné plicní embolizace. Rovněž existovalo možné riziko systémové embolizace při perzistujícím foramen ovale s průkazem pravolevého zkratu. Chirurgická extrakce měla svá obecná úskalí, která byla navíc umocněna závažnými limitujícími

komorbiditami (těžké astma, obezita, imunosuprese, trombofilie). V situaci, kdy konvenční terapie antibiotiky a nízkomolekulárním heparinem nevedla k žádoucímu terapeutickému účinku, jsme se rozhodli použít systémovou trombolýzu ve snaze o zmenšení patologické léze se snížením rizika embolizace při extrakci katetru.

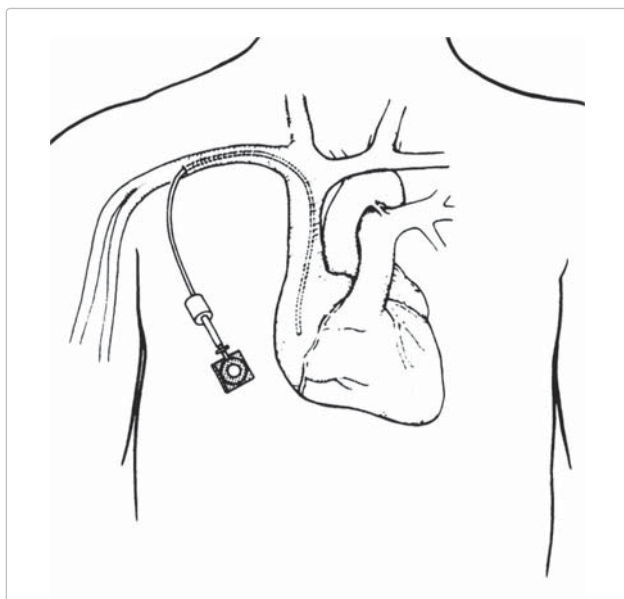
Dosud chybějí jednoznačné důkazy o užítu systémové trombolýzy v terapii velkých pravosíňových vegetací. Doporučené postupy infekční endokarditidy se o této problematice nezmiňují. Rovněž chybějí klinická data o tom, jak postupovat v případech pravostranných srdečních útvarů v přítomnosti foramen ovale apertum. V literatuře jsou popsány jednotlivé kasuistiky (řádově desítky), kdy systémová trombolýza vedla k úplné disoluci vegetace a zhojení endokarditidy i v případech rezistence na antimikrobiální terapii.¹⁰⁻¹⁴

Nejvíce zkušeností s podáním trombolýzy v této indikaci je u dětských a onkologických pacientů. U těchto nemocných je užití operačního řešení omezené pro jejich celkový stav a komplikující základní diagnózy.

Systémová trombolýza byla vyzkoušena u předčasně narozených dětí s velmi nízkou porodní hmotností, kdy infekční endokarditida (často lokalizovaná na životně důležitém centrálním žilním katetru) byla komplikována těžkou sepsí s trombocytopenií. Důvodem přidání trombololytika do léčby byl perzistující septický stav s deteriorací pacienta i přes maximální konzervativní léčbu s extrakcí katetru, kdy pro vysoké riziko nebylo možné použít chirurgické řešení. V tomto případě trombolýza pomohla doléčit zbytkové nástěnné vegetace a vedla k promptnímu zlepšení celkového stavu se zvládnutím infekce. U části případů léčba umožnila ponechání původního centrálního katetru, jenž byl klíčový pro udržení nutrice a oběhu novorozence.¹¹ Obecně ale platí nutnost extrakce infikovaného cizího materiálu.^{1,14}

Jiná prospektivní studie zahrnující sedm dětí ve věku od dvou týdnů do pěti let ukázala bezpečné podání trombolýzy u kriticky nemocných dětí s refrakterní infekční endokarditidou, které nebyly schopné kardiochirurgické operace. U všech dětí došlo k plnému vyléčení infekce, bez její recidivy, nebyly dokumentovány život ohrožující krvácivé ani tromboembolické komplikace. V těchto případech přidání trombololytika do léčby nahradilo nutnost operačního odstranění vegetací.¹⁰

V jednotlivých kasuistikách byly použity odlišné dávky trombololytik, v různých časových intervalech. Byl popsán



Obrázek 3 Schéma port-katetru

terapeutický účinek i několikadenního eskalovaného režimu.¹⁵ Na některých pracovištích použili za účelem optimalizace koagulačních parametrů mraženou plazmu či trombonáplavy ke snížení rizika krvácení. Suverénní postavení mezi trombolitiky má rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu (r-TPA), jehož použití ve studovaných kasuistikách jednoznačně dominovalo. To je dáno nízkou incidencí alergických reakcí a menším rizikem krvácivých komplikací, kdy r-TPA působí cíleně na plasminogen vázaný na fibrin s nízkou afinitou k sérovému plasminogenu.¹¹

Při rozhodování o použití této terapie, zvláště v nekonvenčních indikacích, je ale vždy nutné zohlednit kontraindikace a riziko závažného krvácení (*tabulka 1*).¹⁶⁻¹⁸

Závěr

Moderní terapie chronicky nemocných pacientů vyžaduje v některých specifických situacích zajištění dlouhodobého vstupu do centrálního žilního systému. Tuto možnost představují implantabilní port-katetry. Úměrně délce jejich ponechání *in situ* narůstá riziko katetrových komplikací, zvláště infekce a trombózy. Jejich diagnostika je standardní – echokardiografie, včetně jícnové, a opakovaný odběr hemokultur. Méně standardní je ale definice optimální terapie velkých pravostranných vegetací. Přidání trombolitika k antimikrobiální terapii může zlepšit průnik antibiotika do nitra vegetace, potencovat jeho účinek a vést k podstatnému zmenšení vegetace nebo kompletnímu vyléčení pacienta. Zkušenosti s touto terapií se ale zatím

omezují spíše na kasuistiky a dosud chybějí studie, které by jednoznačně prokázaly bezpečnost a užitek systémové trombolýzy v této indikaci u dospělých. Tím více záleží rozhodnutí použít systémovou trombolýzu na komplexním zhodnocení celkového stavu a přínosu pro pacienta, se zohledněním jiných léčebných možností při současném vyhodnocení rizik krvácivých komplikací a respektování kontraindikací trombolýzy.

Literatura

- Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol* 2002;3:684–693.
- Chang L, Tsai JS, Huang SJ, Shih CC. Evaluation of infectious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. *Am J Infect Control* 2003;31:34–39.
- Biffi R, de Braud F, Orsi F, et al. Totally implantable central venous access port for long term chemotherapy. *Ann Oncol* 1988;9:767–773.
- Silver DF, Hempling RE, Recio FO, et al. Complications related to indwelling caval catheters on a gynecologic oncology services. *Gynecol Oncol* 1998;70:329–333.
- Beneš J, Gregor P, Mokráček A. Infekční endokarditida. Doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe. *Cor Vasa* 2007;49:157–171.
- Fiedler J. Role echokardiografie v diagnostice infekční endokarditidy. *Postgrad Med* 2010;12:16–21.
- Šetina M. Chirurgická léčba infekční endokarditidy. *Postgrad Med* 2010;12:47–50.
- Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:886–894.
- Mirrales A, Moncada V, Chevez H, et al. Pacemaker endocarditis: approach for lead extraction with large vegetations. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2130–2132.
- Levitas A, Zucker N, Zalstein E, et al. Successful treatment of infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen activator. *J Pediatr* 2003;143:649–652.
- Marks KA, Zucker N, Kapelushnik J, et al. Infective endocarditis successfully treated in extremely low birth weight infants with recombinant tissue plasminogen activator. *Pediatrics* 2002;109:153–158.
- Volkow P, Cornejo-Juárez, Arizpe-Bravo AB, et al. Catheter-related septic thrombophlebitis of the great central veins successfully treated with low-dose streptokinase thrombolysis and antimicrobials. *Thromb J* 2005;3:11.
- Gunes AM, Bostan OM, Baytan B, Semizel E. Treatment of infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen activator. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:132–134.
- Block A, Thursky KA, Worth LJ, Slavin MA. Thrombolytic therapy for management of complicated catheter-related *Candida albicans* thrombophlebitis. *Intern Med J* 2009;39:61–63.
- Mathur M, Desai N, Sharma J, et al. Management of a large organized intraatrial catheter-tip thrombus in a child with acquired immunodeficiency syndrome using escalating tissue plasminogen activator infusions. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:79–82.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276–2315.
- Widimský J, Malý J, Roztočil K. Kapesní verze doporučených postupů pro diagnostiku, léčbu a prevenci plicní embolie. *Cor Vasa* 2010;52(Suppl 1):19.
- Dytrch V, Bělohlávek J, Kovárník T, et al. Trombolýtická léčba u akutní plicní embolie. *Cor Vasa* 2008;50:246–253.

Tabulka 1 Kontraindikace trombolytické léčby podle doporučení Evropské kardiologické společnosti¹⁷

Absolutní kontraindikace	<ul style="list-style-type: none"> ■ aktivní vnitřní krvácení ■ nedávné spontánní intrakraniální krvácení
Relativní kontraindikace	<ul style="list-style-type: none"> ■ větší chirurgické zákroky, porod, orgánová biopsie nebo punkce nekomprimovatelných cév v posledních 10 dnech ■ ischemická mozková cévní příhoda v posledních 2 měsících ■ gastrointestinální krvácení v posledních 10 dnech ■ závažné trauma v posledních 15 dnech ■ neurochirurgický zákrok nebo oční operace v posledním měsíci ■ nekontrolovaná hypertenze (systolický tlak > 180 mm Hg; diastolický tlak > 120 mm Hg) ■ nedávná kardiopulmonální resuscitace ■ počet destiček < 100 000/mm³, tromboplastinový (protrombinový) čas prodloužený o 50 % (INR > 1,8) ■ těhotenství ■ infekční endokarditida ■ diabetická hemoragická retinopatie

Došlo do redakce 20. 8. 2010

Přijato 20. 9. 2010