PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM HIRUDOTERAPIE U AORTÁLNÍ TROMBOEMBOLIE KOČEK

PRACTICAL EXPERIENCE WITH THE USE OF HIRUDOTHERAPY IN FELINE AORTAL THROMBOEMBOLISM

PAVEL MUŽÍK[1], FRANTIŠEK ZAHRÁDKA[2]

[1]Veterinární klinika Vedilab s. r. o. Plzeň
[2]Certifikovaný hirudoterapeut, Veterinární ordinace Plzeň

SOUHRN

Článek popisuje naše praktické zkušenosti s použitím hirudoterapie u aortální tromboembolie koček a srovnání s ostatními možnostmi jejího řešení. Pojednává o kočičí kardiomyopatii a aortální tromboembolii jako jejím relativně častém důsledku. Obecně je představena veterinární hirudoterapie a její možnosti použití. Popisujeme naše úspěšné použití léčby pijavicemi v této indikaci a její výsledky. Rozšířili jsme publikované indikace hirudoterapie k trombolýze a tromboprofylaxi u aortální tromboembolie koček.
Klíčová slova: aortální tromboembolie koček, ATE, kardiomyopatie koček, trombolýza, tromboprofylaxe, antiagregační terapie, léčba pijavicemi, hirudoterapie

SUMMARY

The article describes our practical experience with the use of hirudotherapy in aortic thromboembolism of cats and comparison with other possibilities of its solution. It deals with cat cardiomyopathy and aortic thromboembolism as a relatively frequent consequence. Generally, veterinary hirudotherapy and its possibilities of use are introduced. We describe our successful use of leech treatment in this indication and its results. We have extended the publicated indications of hirudotherapy to thrombolysis and thromboprophylaxis in aortic thromboembolism in cats.
Key words: feline aortal thromboembolism, ATE, feline cardiomyopathy, thrombolysis, thromboprophylaxis, antiaggregation therapy, leech therapy, hirudotherapy

Aortální tromboembolie (tromboembolismus, ATE) koček je akutní vážnou komplikací srdečních i jiných onemocnění, která se vyskytuje u 20–50 % koček s kardiomyopatií (Moore, 2000).

ATE vzniká ve 13 % klinických případů jako následek hypertrofické kardiomyopatie (HCM) koček. Dalšími důvody pak mohou být komplikace dilatační, restriktivní a neklasifikované kardiomyopatie nebo jiného srdečního onemocnění, hypertyreózy (tyreotoxická kardiomyopatie) a neoplazie (především plicní karcinom). U kocourů je výskyt HCM i následných projevů ATE relativně častější a vyšší predispozice je u plemen ragdoll a birma (Smith, 2003). Ve studii doktorky Smith (2004) byla naopak většina pacientů s ATE zastoupena kříženci.

Patofyziologie trombózy je ve formování trombu v srdci nebo v cévách. Obecně se předpokládá, že před projevy akutní ATE se trombus formuje v levé straně srdce a přemisťuje se cévním systémem do míst, kam již nemůže kvůli své velikosti dále proniknout. Následné uvolnění vazoaktivních mediátorů (serotoninu a tromboxanu) z trombu je důležité v patogenezi ischemie spojené s projevy ATE. Přesný mechanismus formování intrakardiálního trombu u koček není známý, ale předpokládá se, že může vznikat v důsledku alterace endokardu, krevního průtoku a skladby krve, kdy dochází k expozici kolagenu, von Willebrandova faktoru a tkáňového faktoru (koncepce známá jako Virchowova triáda), a predisponuje tak pacienta k trombóze. U koček s kardiomyopatií navíc zřejmě dochází k hyperagregabilitě krevních destiček, což dále přispívá k projevům ATE. Předpokládá se i vliv genetiky na trombogenitu a plemenná dispozice k ATE (Smith, 2004). Rutinně prováděný koagulační profil nedává u koček s ATE žádnou informaci (Ettinger, 2005). Důležitým patofyziologickým faktorem vzniku ATE je především dilatace a fibrózy levé síně bez mitrální regurgitace. To vede zejména v levém srdečním oušku ke stáze krve, čímž se zvyšuje možnost agregace erytrocytů a formování trombu. Na rozdíl od rychle proudící krve systémovou tepnou, v níž

se může například v důsledku její traumatizace formovat „bílý" trombus tvořený převážně z trombocytů, vytváří se v dutinách s pomalým prouděním krve „červený" trombus tvořený převážně erytrocyty zachycenými ve fibrinové síti. To bylo potvrzeno u lidí, ale u koček dosud nebylo složení trombu přesně doloženo. Předpokládá se, že zpomalí-li se proudění na určitou rychlost, začnou se shlukovat erytrocyty a další srážecí faktory krve (*in vitro* při proudění pod 10 cm/s, u humánních pacientů s atriální fibrilací při proudění krve z ouška do síně o rychlosti menší než 35 cm/s) a zvyšuje se koncentrace plazmatického fibrinogenu, což vede ke zvýšení agregace erytrocytů, kterou můžeme v levé síni sledovat echokardiograficky jako tzv. spontánní echokontrast. Přestože trombocyty asi nejsou při formování aurikulárního trombu významné, předpokládá se, že kočka má zvýšenou agregabilitu erytrocytů i trombocytů a relativně k ostatním zvířatům má i zvýšenou odpověď na aktivaci agregace serotoninem. Navíc kočičí trombocyty jsou v poměru k tělesné hmotnosti objemově větší než u jiných živočišných druhů. Je potvrzeno, že se tato agregabilita trombocytů zvyšuje u pacientů s kardiomyopatií, kde se ještě dále předpokládají genetické dispozice v abnormální cestě metabolismu homocysteinu zhoršovaném deficitem kofaktorů vitaminů B_6 a B_{12} a folátu (Ettinger, 2005).

Nástup **klinických příznaků** ATE je akutní a průběh je vážný. Obvyklými projevy tromboembolie distální aorty způsobené ischemií jsou *paraparéza* pánevních končetin, *ztráta pulzu* na femorálních arteriích, *chladné, cyanotické* nebo jinak *barevně změněné terminální partie končetin,* jejich *ztuhlost a bolestivost*. Kromě trifurkace aorty však mohou být ovlivněny i jiné arterie. Větší tromby (asi u 71 % pacientů) se pravděpodobně ukládají blíže, takže brání perfuzi obou končetin a následně ovlivňují funkce více nervů a svalů, vedou k ischemické neuromyopatii. Naopak menší tromby postupují distálněji do femorální tepny s postižením jedné končetiny a s větší pravděpodobností umožní vytvoření kolaterální cirkulace. Rektální *hypotermie* byla zjištěna u 66 % koček s ATE a předpokládá se, že je důsledkem špatné systémové perfuze způsobené šokovým stavem. Většina koček je *tachypnoická* nebo dýchá s otevřenou tlamou bez ohledu na přítomnost kongestivního srdečního selhání (CHF), což je zřejmě hlavním projevem *bolesti* nebo plicní venózní distenze vzniklé sekundárně stimulací alveolárních J-receptorů. To podporuje fakt, že po zavedení analgezie příznaky tachypnoe u většiny pacientů rychle vymizí. Kočky s CHF v době ATE s projevy *dušnosti, slyšitelného šelestu, arytmie,* celkovými příznaky *anorexie, letargie a slabosti,* případně přítomné *pleurální efuze* mají horší prognózu a kratší dobu přežívání. Nedostatečně kontrolovatelné CHF je pak nejčastějším důvodem jejich úhynu nebo eutanazie (Smith, 2003 a 2004; Borgeat, 2014). Ve studii Smithe (2003) nemělo žádný abnormální auskultační nález (šelest nebo galop) 22 % koček, přesto bylo srdeční onemocnění přítomno až u 70 % pacientů s ATE. Z toho vyplývá, že u všech koček s projevy ATE je vždy nutno provést kardiologické vyšetření!

Diagnóza se podle Dethiouxe (2008) stanoví klinickým vyšetřením s podporou echokardiografie, rtg a EKG. Smith (2004) uvádí pravidlo „pěti P", tzn. přítomnost příznaků pulselessness (deficit pulzu), pain (bolest), pallor, paresis a poikilotermie. U nepalpovatelného pulzu pak může být užitečné dopplerovské měření arteriálního průtoku. Při biochemickém vyšetření může vlivem ischemických lézí a nekrózy kosterních svalů v krvi docházet k elevaci hodnot ALT, AST, CK a laktátu, což lze využít jako senzitivní ukazatele v diferenciální diagnostice: pokud jsou specifické svalové enzymy normální, je ATE nepravděpodobná. Obvyklými abnormalitami jsou dále hypokalcemie, hyperfosfatemie, hypokalemie nebo hyperkalemie, hyponatremie, azotemie a acidóza. Za rizikové diagnostické faktory recidiv jsou považovány dilatace levého atria, spontánní echokontrast („kouř") v dutině levé síně nebo přítomnost viditelného atriálního trombu. Smith (2004) popisuje, že dilatace levé síně v důsledku kardiomyopatie vede ke stáze a turbulenci krve a aktivaci koagulace. **Diferenciální diagnóza** paraparézy pánevních končetin zahrnuje podle Dethiouxe (2008) akutní výhřez meziobratlové ploténky, tumory páteře, trauma, periferní diabetickou neuropatii a myastenii. Tyto poruchy však nejsou na rozdíl od ATE akutně bolestivé a nevedou ke změnám kvality nebo ztrátě pulzu a ischemii postižené končetiny.

Léčba obecně zahrnuje především podpůrnou péči, antikoagulační terapii a trombolýzu. Podle Smithe (2004), Millera (2007) a dalších autorů není dosud přesně stanoveno doporučení ideálních postupů akutní léčby ATE. V terapeutickém přístupu akutní epizody ATE je prioritou zabezpečení klidu, analgezie, zlepšení systémové perfuze a řešení CHF, pokud je přítomno. Ovlivnění periferní ischemie končetiny a trombolýza mají až druhořadou důležitost. Doporučuje se úvodně rentgenologicky *vyloučit CHF*, aby se paušálně nenasazovala diuretická medikace, která by prohloubila dehydrataci těchto pacientů a zhoršila perfuzi tkání. Řešení CHF je stejné jako u pacientů bez ATE (klid, O_2 terapie, diuretika, inotropika, pleurocentéza apod.). Vzhledem k senzibilitě koček k furosemidu je žádoucí průběžně monitorovat ledvinné funkce a kalemii. Primárně se zavádí podpůrná terapie *infuzemi a analgetiky,* následně pak *antikoagulační a trombolytická léčba.* Jako možnou trombolytickou terapii lze použít TPA (tissue plasminogen activator), streptokinázu nebo urokinázu, které je však nutno aplikovat do 6 hodin od nástupu příznaků.

Alternativně lze použít heparin, aspirin, klopidogrel nebo warfarin (Smith, 2004; Miller, 2007). Efekt *heparinu* spočívá v katalyzování vazby heparinového kofaktoru II na různé koagulační faktory a preventivní působení na koagulační kaskádu. Během akutní fáze ATE se doporučuje intravenózní a následně subkutánní opakovaná aplikace s předpokládaným rychlým nástupem antikoagulačního efektu, ale tito autoři připouštějí, že efekt léčby ATE koček heparinem nebyl přímo potvrzen; navíc pro kočky ani nebyly definovány doporučené dávky (Smith, 2004). *Warfarin* (antagonista vitaminu K) ovlivňuje koagulační proteiny II, VII, IX a X, blokuje enzym vitamin K-epoxid reduktázu, která konvertuje syntetizující se prozymogeny na aktivní regulační proteiny C a S. Jeho použití však může způsobit masivní změny v koagulaci, proto je při terapii nutné monitorovat protrombinový čas (na počátku terapie četně, pak průběžně) a nepřekročit maximálně jeho

zdvojnásobení. *Aspirin*, jehož účinkem je možnost zabránit recidivě ATE acetylací cyklooxygenázy trombocytů a snížením produkce tromboxanu (silného agonisty destiček a vazokonstriktoru), teoreticky snižuje jejich agregaci.

Chirurgická trombektomie se v managementu ATE vzhledem k vysokému zastoupení kardiomyopatie, a tudíž rizikům anestezie a vysoké mortality těchto pacientů dnes nedoporučuje (Miller, 2007).

Z analgetik se doporučuje především fentanyl, respektive buprenorfin, naopak butorfanol je považován za obvykle neúčinný (Miller, 2007). Jednoznačně preferované a doporučené analgetikum pro tyto pacienty však není (Smith, 2004). Dále se terapeuticky doporučoval acepromazin pro svůj *vazodilatační efekt* k prokrvení ischemizované oblasti a *sedativní efekt,* ale jeho pozitivní efekt nebyl potvrzen; naopak by mohl svým hypotenzním efektem prohlubovat šok. Stejně tak *zahřívání* vede k periferní vazodilataci a odvádí krev ze životně důležitých orgánů, čímž zhoršuje jejich perfuzi, je proto vhodné pouze u hypotermických pacientů. Podpůrnou terapií je pak *rehabilitace a nutriční podpora* u pacientů s perzistující anorexií. Dlouhodobě je indikovaná antitrombotická terapie zaměřená na *prevenci znovuformování trombu.*

Chirurgická *trombektomie* se dnes obecně nedoporučuje (Miller, 2007). Reimer (2006) popsal úspěšné provedení reolytické trombektomie endovaskulárně aplikovaným tlakem fyziologického roztoku do trombu, následované okamžitým podtlakovým odsátím katétrem.

ATE má všeobecně špatnou **prognózu**, míra přežití pacientů je nízká. Dlouhodobá prognóza u koček, které přežijí počáteční epizodu ATE, je nejistá, neboť kočky často umírají na další projevy svého základního onemocnění nebo na recidivu tromboembolie. Není dosud dostatečně znám dopad konkurenčních nebo sekundárních problémů, jako například CHF nebo reperfuzního poškození, na prognózu ATE. Kočky s HCM a ATE měly ve studii doktorky Smith (2003) střední dobu přežití 61 dnů, přičemž žádné kočky nepřežily déle než 180 dnů po počáteční epizodě ATE. Kočka, u které proběhla epizoda ATE, je obecně považována za rizikového pacienta pro recidivy, které jsou variabilní v rozmezí 24–75 % případů, proto je u těchto pacientů nutná dlouhodobá preventivní péče. Nejlepší doporučený lék na účinnou tromboprofylaxi u koček zatím nebyl stanoven.

Hirudoterapie

Hirudoterapie se ve veterinární medicíně úspěšně používá zejména tehdy, pokud tradiční léčba není účinná, účinky léčby jsou příliš pomalé nebo jsou-li tkáně po chirurgickém zákroku ohroženy žilní kongescí. Léčebná kúra trvá v průměru 30 až 120 minut, přičemž čas terapie závisí na velikosti zvířete. Pijavice používané pro hirudoterapii musí pocházet z certifikovaných biofarem. Možné přínosy hirudoterapie obecně výrazně převažují nad riziky, která jsou spojena především s potenciální infekcí ran. Efekty nastupují rychle, léčba je relativně levná a bezpečná a může se použít jako účinná alternativa v případě selhávání konvenční léčby (Sobczak, 2014).

Sliny pijavic *Hirudo medicalis* a *H. verbana* obsahují více než 100 bioaktivních látek s různými terapeutickými účinky včetně antikoagulačních, vazodilatačních, trombolytických, protizánětlivých a anestetických. Protein *hirudin*, který v roce 1950 izoloval z *H. medicalis* Fritz Marquardt, je známý svými výraznými antitrombotickými a antikoagulačními vlastnostmi a je díky své vysoké přirozené afinitě k trombinu stále považován za jeho nejúčinnější přírodní inhibitor. Jeho aktivní účinek je založen na synergiích s dalšími složkami slin pijavic, jako jsou *antistasin* a *ghilanten*, které jsou účinnými specifickými inhibitory faktoru Xa v kaskádě srážení krve. Podobně působí i *bufrudin* (izolován z *H. manillensis*), který se však liší svými strukturálními a imunologickými vlastnostmi. *Bdelin* je látka, která inhibicí proteázy, trypsinu a plazminu působí protizánětlivě, a brání tak šíření zánětu. *Hyaluronidáza* (faktor šíření) je enzym s antibiotickými vlastnostmi, který snižuje viskozitu, čímž podporuje vstřebávání nadbytečných tekutin a extravazátů krve ve tkáních a usnadňuje penetraci a difuzi farmakologicky aktivních látek. *Kalin* inhibuje koagulaci blokováním vazby von Willebrandova faktoru na kolagen, svůj efekt udržuje až 12 hodin a rovněž inhibuje kolagenem indukovanou agregaci destiček. *Destabiláza* rozpouští fibrin a má trombolytické účinky. Dalšími protizánětlivými faktory jsou *acrocin*, *eglin a gelin* inhibující aktivitu alfachymotrypsinu, chymázy, subtilisinu, elastázy a katepsinu G a dále *kolagenáza* nebo *inhibitory komplementu*. *Inhibitor faktoru Xa* blokuje aktivitu tohoto koagulačního faktoru, který hraje důležitou roli v léčbě osteoartrózy. Ostatní účinné látky produkované pijavicemi snižují viskozitu krve a mají dokonce popsané protirakovinné vlastnosti, kterých se dá využít jako aditiv k chemoterapeutikům. *Inhibitory karboxypeptidázy A* a *acetylcholin* působí jako vazodilatátory a zvyšují přítok krve v místě kousnutí. *Hirustasin* inhibuje kalikrein, trypsin, chymotrypsin a katepsin G. *Apyráza* se svými dvěma izoenzymy působí jako nespecifický inhibitor agregace trombocytů díky působení na adenosin 5‘ difosfát, kyselinu arachidonovou, faktor aktivující trombocyty (PAF) a adrenalin. *Decorsin* je silný inhibitor agregace destiček působící antagonismem na glykoproteinu II b-III. Kromě

Tab. 1: *Nejdůležitější indikace pro hirudoterapii u malých zvířat (podle Sobczak, 2014).*

Psi	**Kočky**
pooperační rána	pooperační rána
spinální osteoartritida	diskopatie
diskopatie	ekzém
syndrom cauda equina	abscesy
dysplazie kyčle a lokte	natažený vaz
neuritida	dysplazie kloubů
ekzém ucha	artritida
špatné hojení ran	neuritida
pooperační jizvy	mastitida
tendinitida, tenosynovitida	
mastitida	
katarakta, glaukom, trauma, zánět oka	

Tab. 2: *Kontraindikace hirudoterapie obecně (podle Kuplevska, 2011).*

1.	alergie na histamin
2.	septický stav
3.	malnutrice
4.	porucha koagulace
5.	výrazná hypotenze
6.	diagnostikovaná hemofilie
7.	terapie/progrese onkologického onemocnění
8.	nekompenzovaný diabetes
9.	gravidní samice

těchto vyjmenovaných účinných látek produkují pijavice ještě řadu dalších působků, například důležité neurotransmitery, jako je *dopamin, serotonin, acetylcholin* a *enkefalin*, které snižují vnímání bolesti a mají relaxační účinek na celý organismus, tzv. diklofenakový efekt (Sobczak, 2014; Okka, 2013; Bhrigu, 2014).

Hirudoterapie má ve veterinární medicíně stejné indikace jako v humánní medicíně. Primárním důvodem použití je přítomnost venózní kongesce a koagul, zejména po chirurgickém zákroku, traumatu nebo u špatně se hojících ran. Přehled nejčastějších **indikací** u malých zvířat uvádí tabulka 1, přehled **kontraindikací** hirudoterapie je uveden v tabulce 2.

Postup při hirudoterapii (podle Sobczak, 2014):

Pijavice se umístí na kůži pomocí injekční stříkačky, která se pak odstraní. Připevňovací perioda v trvání asi 20 minut je následována periodou sání, během které pijavice saje za 45 až 120 minut asi 5–15 ml krve. Odtok krve umožňují antikoagulanty a vazodilatátory obsažené ve slinách pijavice. Pacient by měl být během kúry pravidelně sledován pro možnost rozvoje infekce nebo alergické reakce. Po spontánním oddělení jsou pijavice odstraněny, usmrceny v 70% ethylalkoholu a likvidovány jako biologický odpad.

*D*nes se k hirudoterapii používají pouze tři poddruhy pijavic (*Hirudo medicinalis medicinalis*, *H. medicinalis officinalis* a *H. medicinalis orientalis*) z certifikovaného laboratorního chovu ve stáří 1–1,5 roku. Autor popisuje obecné zásady hirudoterapie pro místo přikládání a počet pijavic:

1. aplikovat co nejblíže k řešenému místu,
2. pokud se akceptují energetické dráhy, pak aplikovat na místa jednotlivých orgánových bodů,
3. aplikace pijavice mimo řešené místo – využívá se jako biologický nosič a katalyzátor ordinované medikace díky způsobu transportu účinných látek krevním a lymfatickým řečištěm.

Výpočet počtu pijavic se odvíjí od hmotnosti jedince a přepokládaného počtu sezení v cyklu.

Pokud je to možné, doporučuje se 24–48 hodin před aplikací pijavic vysadit medikaci antikoagulantů a následně je opět nasadit ve stejném časovém intervalu z důvodu možného nekontrolovaného krvácení, které může trvat i déle než 12 hodin (Legát, 2019).

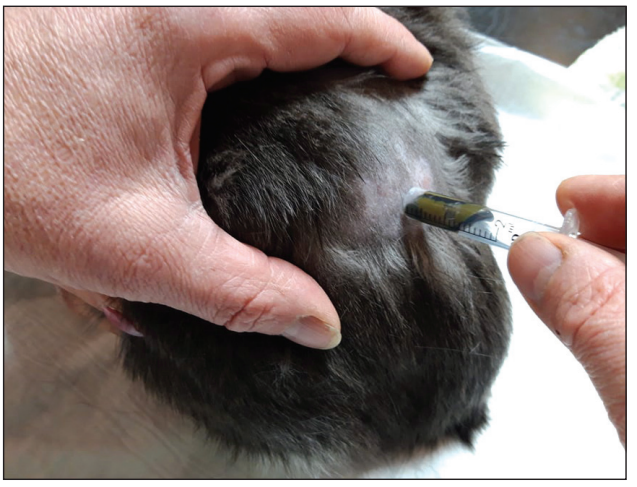
Materiál a metodika

Na pracovišti veterinární kliniky Vedilab Plzeň každoročně řešíme asi 10–15 případů ATE koček. Spektrum pacientů představují obvykle kříženci evropské kočky, z čistokrevných zvířat je většina britských a mainských mývalích koček, což je zřejmě dáno regionálním zastoupením uvedených plemen.

Náš postup u případů akutní ATE spočívá ve stabilizaci pacienta individuálně podle jeho příznaků. Po vyloučení CHF nebo jeho terapeutickém zvládnutí a potvrzení nebo vyloučení kardiogenní podstaty onemocnění zavádíme u koček kontinuální infuzní terapii. Podle závažnosti příznaků kombinujeme potřebnou analgezii. Pro rozvinutý šokový stav preferujeme u těchto pacientů kombinaci kortikoidů a opakované dávky dexamethasonu v dávce 1 mg/toto (Colvasone inj.) a butorfanolu v dávce 1 mg/toto (Butomidor 10 mg/ml), případně tramadolu v dávce 2 mg/kg (Tramal 100 mg/2 ml), což obvykle vede k rychlému analgetickému účinku. Pacienta dále individuálně medikujeme na základě aktuálního kardiologického nálezu s cílem kardiovaskulární stabilizace. Dříve jsme podle všeobecných doporučení používali v akutní fázi ATE heparinizaci pacienta, následovanou dlouhodobým podáváním aspirinu, později klopidogrelu (18,75 mg/toto). Dnes jednoznačně preferujeme po stabilizaci pacienta v akutní fázi opakovanou kúru hirudoterapie, na kterou navazujeme profylaktickou antitrombotickou medikací klopidogrelem (Trombex 1/4 tbl. 1× denně). Již v průběhu hospitalizace akutních pacientů provádíme rehabilitační manipulace ischemických končetin.

Majitelé jsou po stanovení diagnózy podrobně seznámeni s celkovým stavem zvířete, možnostmi řešení a pravděpodobnou prognózou vzhledem k individuálnímu nálezu, průběhu akutní fáze a našim zkušenostem. Pokud se rozhodnou pro další řešení, referujeme postiženou kočku co nejdříve na hirudoterapii.

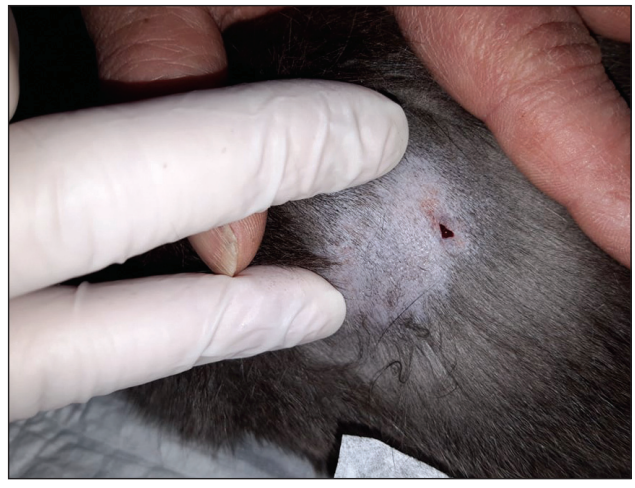
Náš postup při hirudoterapii dnes využívá modifikaci klasického způsobu: Jedná se o techniku s částečným odsátím krve. Celkový čas kúry u pacienta s ATE je 20–30 minut sání jedné pijavice.



Obr. 1: *Vymezení místa přiložení a přiložení pijavice pomocí injekční stříkačky.*



Obr. 2: *Pacient s přiloženou pijavicí.*



Obr. 3: *Ranka po odstranění pijavice.*

Fáze A: trvá 0–15 minut – prokousávání a aplikace obsahu sekrečních žláz (dnes popsáno asi 150 farmakologicko-biologických aktivních látek).

Fáze B: trvá 15–30 minut – sání krve pacienta obohacené sekretem z pijavice.

Ve druhé fázi sání bývá již klinicky patrná změna s úpravou tlaku krve a v organismu nastávají změny související s působením počitků pijavice. Časový interval je pro žádaný efekt u ATE dostačující, neboť další snižování objemu krve ztrátou sání pijavice by mohlo být kontraproduktivní. Autoregulační ztráta je dále zajištěna samovolným krvácením po odstranění pijavice po dobu až 6 hodin (obr. 1–5).

Četnost opakování kúry hirudoterapie závisí na průběhu odpovědi u daného pacienta a jeho kardiologickém nálezu. U našich pacientů byla podle časových možností opakována asi v týdenním intervalu.

Výsledky

Statistika našich pacientů v hirudoterapii dosud představuje celkový počet deset koček, z nichž pouze dvě uhynuly krátce od akutního nástupu příznaků. U několika dalších pacientů s diagnostikovanou ATE se majitelé rozhodli pro vysoký věk zvířete nebo špatnou prognózu pro eutanazii ještě před započetím hirudoterapie.

Prezentujeme zde pět kazuistik ze spolupráce autorů článku, kteří úvodem pacienty plně kardiologicky vyšetřili a dále průběžně monitorovali.

Všichni pacienti byli kříženci kočky evropské. V době nástupu ATE a příjmu k hospitalizaci měli zjištěnou paraparézu s chladnými periferiemi PK, stresovou tachykardii a tachypnoi, nehmatný pulz na femorálních arteriích a vykazovali bolestivé projevy s vokalizací. Po příjmu byli plně kardiologicky vyšetřeni: echokardiografie se provedla na přístroji SonoScape S22 s mikrokonvexní sondou C613 v pravostranném projekčním zobrazení. U všech prezentovaných pacientů byla v době epizody ATE zjištěna hypertrofická kardiomyopatie. Přehled těchto pacientů uvádí tabulka 3, vývoj echokardiografických hodnot v průběhu kontrol u jednotlivých koček prezentují tabulky 4 a 5.



Obr. 4: *Velikost pijavice před přiložením.*



Obr. 5: *Velikost pijavice po odstranění po 20 minutách.*

Tab. 3: *Přehled našich vybraných pacientů v hirudoterapii.*

Kazuistika	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**
Jméno	Filip	Malej	Picasso	Čertík	Beruška
Pohlaví	M-k	M-k	M-k	M-k	F-k
Věk (roky)	4	6	6	1,5	4,5
Hmotnost (kg)	5	5,5	4,2	4,3	3
CHF/dyspnoe (při ATE)	–	+	+	–	+
Hypotermie (při ATE)	+++	++++	–	+	–
Šelest/arytmie	–/–	–/+	+/–	–/–	–/–
Přehled dalších příznaků (při ATE)	1, 2, 3, 6	1, 2, 4, 5	2, 3	1, 7	1, 2, 3, 8
Terapie akutní	D, B, T, E, I, Ft	D, O, F, E, C, Dg, Ft	D, O, F, E, C, Ft	D, E, I, Ft	(Bp*, M*, H*), E, C, I, Ft
Hirudoterapie	3×	2×	1×	3×	3× + profylaktická udržovací
Terapie udržovací	E, C, úvodně a Ts	E, Dg, Ts, C	–	E, C	E, C, HT
Recidiva	–	+	–	–	–
Trvalé následky	–	úhyn	úhyn	+	–
Datum ATE	27. 2. 2018	20. 1. 2020	3. 2. 2020	9. 1. 2020	14. 6. 2019
Doba přežívání	780 dní (26 měs.)	16 dní	4 dny	110 dní (3,5 měs.)	315 dní (10,5 měs.)

Legenda: M-k: samec kastrát, F-k: samice kastrát
Příznaky: 1. tachypnoe, 2. tachykardie, 3. vokalizace, 4. apatie, 5. cyanóza, 6. lymfedém, 7. ztuhlé, bolestivé stehenní svaly, 8. atrofie stehenních svalů. Terapie (abecedně): B–butomidor, Bp–buprenorfin, C–klopidogrel, D–dexamethason, Dg–digoxin, E–enalapril, F–furosemid, Ft–fyzioterapie, H–heparin, HT–hirudoterapie, I–infuze, M–meloxicam, O–kyslík, T–tramadol, Ts–torasemid, (*) medikace z pohotovostního pracoviště

Komentář k jednotlivým kazuistikám

V kazuistice I byla u kocoura zjištěna hypertrofie myokardu levé komory (LV) a dilatace levé síně (LA) bez spontánního echokontrastu a dynamická obstrukce výtokového traktu levé komory (LVOT). Do druhého dne se po medikaci stabilizovala teplota do normotermie, bolesti ustoupily. Motoricky se kocour začal zlepšovat po 2. kúře hirudoterapie, kdy při rezoluci trombů došlo k přechodnému vzniku pasivních lymfedémů na obou pánevních končetinách a vzniku bolestivých rezistencí v kaudálních partiích stehenních svalů. Po přidání enzymoterapie (Alavis curenzym 1× 1 cps.) se stav v průběhu 10 dnů postupně normalizoval. Po dobu asi měsíce přetrvával motorický deficit převážně levé pánevní končetiny, následně došlo k plné rekonvalescenci bez následků. Při tlakové medikaci Enap 5 1/2 tbl. SID se postupně zlepšil objem LA do normální hodnoty, LVOT se od akutní epizody již zobrazoval bez dynamické obstrukce, přetrvala mírná hypertrofie myokardu LV i papilárních svalů (tab. 4).

V kazuistice II je referován pacient s anamnézou zvracení po okousání toxického lopatkovce, náhle vzniklé apatie, neochoty k pohybu vyvíjející se do paraparézy pánevních

Tab. 4: *Vývoj echokardiografických parametrů – kazuistika I.*

Parametr	**Referenční hodnoty**	**Datum**	**Datum**	**Datum**	**Datum**	**Datum**
	Sisson, 1991	24/2 2018	14/5 2018	9/11 2018	24/5 2019	10/12 2019
Ao (cm)	0,6-1,2	1,11	1,13	1,13	1,1	1,13
LA (cm)	0,7-1,7	1,84	1,31	1,3	1,35	1,5
LA/AO	0,88-1,79	1,65	1,13	1,15	1,23	1,32
IVSd (cm)	0,3–0,6	0,66	0,36	0,51	0,49	0,64
LVDd (cm)	1,08–2,14	1,48	1,68	1,72,	1,62	1,61
LVWd (cm)	0,25–0,6	0,52	0,44	0,54	0,54	0,64
IVSs (cm)	0,4–0,9	0,68	0,63	0,85	0,85	0,87
LVDs (cm)	0,4–1,12	0,56	0,69	0,73	0,56	0,8
LVWs (cm)	0,4–0,9	0,66	0,44	0,63	0,68	0,67
FS (%)	40,0–66,7	61,9	59,0	57,9	65,2	50,0
EF (%)	neuvedeno	92,76	90,1	90,15	94,3	84,4

Pozn.: Referenční rozmezí podle Sisson, 1991 (podle Hořejš a Najman, 2005)

Tab. 5: *Echokardiografické nálezy – kazuistika II–V.*

Parametr kazuistika	Ao (cm)	LA (cm)	LA/ Ao	IVSd (cm)	LVDd (cm)	LVWd (cm)	IVSs (cm)	LVDs (cm)	LVWs (cm)	FS (%)	EF (%)
II (21. 1. 2020)	0,84	2,76	3,29	0,38	2,04	0,54	0,51	1,4	0,62	31,6	62,5
III (4. 2. 2019)	0,97	2,07	2,14	0,5	1,33	0,97	0,65	0,73	0,81	45,5	80,6
IV (10. 1. 2020)	0,93	1,67	1,8	0,35	1,88	0,75	0,52	1,19	0,57	36,6	69,7
IV – kontrola (21. 1. 2020)	0,91	1,93	1,13	0,48	1,85	0,79	0,89	1,0	0,85	46	80,3
IV – kontrola (28. 2. 2020)	0,84	1,83	2,19	0,47	2,16	0,54	0,7	1,29	0,63	40,2	73,6
V (14. 6. 2019)	0,88	1,53	1,73	0,49	1,19	0,55	0,69	0,62	0,5	47,9	83,2
V – kontrola (5. 2. 2020)	0,87	1,29	1,49	0,49	1,1	0,63	0,66	0,52	0,68	53,2	87,7
Referenční rozmezí	0,6–1,2	0,7–1,7	0,88–1,79	0,3–0,6	1,08–2,14	0,25–0,6	0,4–0,9	0,4–1,12	0,4–0,9	40,0–66,7	neuve deno

Pozn.: Referenční rozmezí podle Sisson, 1991 (podle Hořejš a Najman, 2005).

končetin s částečně zachovanou citlivostí, neschopností chůze a těžké dyspnoe s cyanotickými sliznicemi. Klinicky byla dále zjištěna výrazná tachyarytmie, echokardiograficky extrémní dilatace LA a ouška, myokard volné stěny levé komory byl mírně hypertrofován s normální kinetikou i stažlivostí, papilární svaly byly výrazně hypertrofované, LVOT nezúžen, perikard, pleurální prostor i dutina břišní bez volné tekutiny. Na EKG byla patrná fibrilace síní s rychlou odpovědí komor a občasnými salvami extrasystolie, komorová frekvence 260 t/min. Po stabilizaci kongestivního selhání srdce (CHF) a akutní dušnosti byl ještě v průběhu hospitalizace zjištěn výrazný spontánní echokontrast v LA a vyslovena špatná prognóza, pacient ihned referován k hirudoterapii. Průběžně u kocoura přetrvávala inapetence, zhubl a nepřijímal ani tekutiny, progredovala apatie. Při kontrole byl proto vyšetřen biochemický profil s nálezem převážně zvýšené prerenální a mírné renální azotemie, hyponatremie a hypochloremie a mírné hyperfostatemie (tab. 6). Spontánní echokontrast se po dvou kúrách hirudoterapie zcela vyčeřil. Pro zjištěnou iontovou dysbalanci a zvýšenou azotemii bylo nutno pacienta znovu hospitalizovat s kontinuální infuzí HRS 20 ml/h s následným zlepšením. Celkově se kocour stabilizoval, začal pít i přijímat potravu, končetiny byly již prokrvené. Po asi 18 dnech došlo k recidivě náhlé paraparézy pánevních končetin a následoval úhyn při nástupu akutní dyspnoe po příchodu do ambulance.

Pacient v kazuistice III byl úvodně bez výraznějších klinických příznaků, vykazoval jen mírný stupeň paraparézy s částečně zachovanou citlivostí, končetiny nebyly zcela ischemické. Echokardiograficky byla při příjmu zjištěna výrazná dilatace LA a ouška bez spontánního echokontrastu, výrazná hypertrofie myokardu po celém obvodu komory včetně papilárních svalů, dynamické zužování LVOT a pozitivní SAM (systolic anterior motion). Při hospitalizaci se do druhého dne po zklidnění tachykardie zvýšila intenzita šelestu a prohloubila paraparéza pánevních končetin se ztrátou citlivosti a ztuhnutím stehenní svaloviny. Kocourovi byla vyšetřena krev s nálezem prerenální azotemie a výrazně zvýšených hodnot ALT (tab. 7). Po celkové stabilizaci byl referován na hirudoterapii. Za dva dny po této kúře nás majitel informoval o úhynu pacienta.

Čtvrtá kazuistika popisuje pacienta s náhlým nástupem neschopnosti pohybu na pánevních končetin, ztrátou citlivosti a chladnějšími, ale dostatečně prokrvenými tlapkami. Byl hospitalizován s podezřením na ATE. Při následném kardiologickém vyšetření již progredoval stav do ztráty citlivosti PK, tlapky byly chladné, pacient bez příznaků CHF. Echokardiograficky se zjistila výrazná dilatace LA s hypertrofií myokardu převážně volné stěny a výrazná hypertrofie papilárních svalů. Po stabilizaci a podstoupení opakované kúry hirudoterapie přetrvával

Tab. 6: *Biochemický profil – kazuistika II.*

Metoda	Výsledek	Jednotka	Dolní mez	Horní mez
ALP	1.31	µkat/l	0,17	3,3
ALT	1.17	µkat/l	0,17	2
Urea	39.75	mmol/l	5,7	12,3
Kreatinin	217	umol/l	71	212
P	2.53	mmol/l	1	2,42
Na	138.3	mmol/l	150	165
K	3.76	mmol/l	3,5	5,9
Cl	104.1	mmol/l	112	1

Tab. 7: *Laboratorní výsledky – kazuistika III.*

Metoda	Výsledek	Jednotka	Dolní mez	Horní mez
Erytrocyty	7,66	10^12/l	5	10
Leukocyty	14,1	10^9/l	5,5	19,5
Trombocyty	120	10^9/l	200	800
Hematokrit	0,348	1	0,29	0,48
Hemoglobin	120	g/l	80	150
ALP	0,37	µkat/l	0,17	3,3
ALT	8,98	µkat/l	0,17	2
Urea	18,49	mmol/l	5,7	12,3
Kreatinin	86	µmol/l	71	212

úvodně motorický deficit ve formě hypermetrie obou PK, při další kontrole byla již zjištěna jen bilaterálně zpomalená korektura, ale při chůzi bez zjevného deficitu. Pacient je dosud žijící bez zjevných dalších problémů a recidiv.

Kazuistika V prezentuje případ dyspnoické kočky referované s podezřením na ATE z noční pohotovosti. V době příjmu byla kočka paretická více na LPK, na PPK se byla schopna částečně postavit, byla již bez příznaků dušnosti a tachykardie. Na echokardiografii byla zjištěna hypertrofická kardiomyopatie (HCM) s mírnou dilatací LA, hypertrofií myokardu LV a papilárních svalů, mírně dynamicky se zužujícím LVOT, v močovém měchýři se zobrazovala echogenní koagula/sediment. Během prvního týdne po 1. kúře hirudoterapie recidivovala přechodná epizoda dušnosti se zjištěnou progresivně atrofující svalovinou stehna LPK a reakcí popliteálních mízních uzlin. Končetiny byly již ale dobře prokrvené, teplé, motorika se postupně rychle zlepšovala. Po 3. kúře hirudoterapie byl patrný již pouze minimální neurologický deficit pánevních končetin. Při průběžné kontrole, kterou majitelé s kočkou absolvovali následně za 8 měsíců od epizody ATE, byla již kočka dlouhodobě na udržovací medikaci zcela bez potíží. Majitelé dosud absolvovali s pacientem průběžné udržovací kúry hirudoterapie.

Diskuse

U našich pacientů s ATE ošetřených hirudoterapií jsme bez výjimky pozorovali velmi rychlou pozitivní odpověď a rychlou rekonvalescenci důsledků ischemie oproti pacientům dříve ošetřovaným jen antikoagulačně bez použití trombolýzy, a tudíž odkázané na spontánní rekanalizaci trombotizovaných úseků. Kočky po opakované kúře hirudoterapie vždy chodily již po několika dnech s minimálními deficity. Končetiny se velmi rychle znovu prokrvovaly v porovnání s kočkami dříve ošetřenými heparinizací, kdy jsme dlouhodobě empiricky nepozorovali jakýkoliv pozitivní vliv na rezoluci trombu a urychlení rekonvalescence postižených koček. Motorický a neurologický deficit pánevních kočetin u našich dříve heparinizovaných pacientů obvykle dlouhodobě a mnohdy trvale přetrvával.

Streptokináza je bakteriální protein z beta-hemolytických streptokoků, což je specificky humánní patogen. Pokud se aplikuje systémově, způsobuje trombolýzu akcelerací aktivace plasminogenu (vázaného na fibrin) na plasmin, což je u koček podstatně méně efektivní než u lidí, navíc je streptokináza potenciálně antigenní. Popsané komplikace spočívají v krvácení (24 %), hyperkalemii (35 %) a metabolické acidóze u všech koček, u nichž byla terapie použita. Navíc jde o terapii s vysokými náklady a u koček s ATE bez jednoznačně prokázaného trombolytického efektu (Smith, 2004). Následně publikovaná data ve studii Reimera (2006) popisují úspěšnost terapie streptokinázou mezi 0–33 %. Pro vysoké náklady a potenciální vedlejší nežádoucí účinky jsme streptokinázu, urokinázu a TPA u našich pacientů nikdy nepoužili. TPA jako cizorodý „nonfeline protein" je rovněž potenciálně antigenní, a navíc extrémně nákladný (Smith, 2004). Chirurgická trombektomie se z popsaných důvodů nedoporučuje (Miller, 2007).

Negativní vliv bolesti na morbiditu a mortalitu pacientů je obecně dobře dokumentován, takže analgezie bolestivého stavu spojeného s ATE a akutní ischemií je zásadní. Na rozdíl od Millera (2007) se nám jeví terapie opakovanou dávkou butorfanolu jako velmi účinná a efekt je rychle nastupující, zejména v kombinaci s kortikoidy, které rutinně podáváme k řešení úvodního šokového stavu u koček s ATE.

V indikacích hirudoterapie u malých zvířat se v literatuře dosud neuvádí ATE ani jiné trombotické stavy. Hirudoterapie se nám pro pacienty s ATE v posledních dvou letech používání velmi osvědčila jak pro bezpečný a rychlý nástup efektu, tak pro dostupné náklady pro majitele. S úspěchem využíváme u koček s ATE jejích trombolytických, vazodilatačních, analgetických, protizánětlivých a dalších popsaných účinků.

Naše dlouhodobá empirie s hirudoterapií ukazuje, že riziko potenciální infekce místa aplikace je u certifikované, zdravé, správně chované a ošetřované pijavice, která je lege artis přiložená na správně zvolené místo, minimální. Organismus ihned reaguje kaskádovou lokální imunitní reakcí se stimulací makrofágů a perakutními inflamatorními reparačními procesy. Jako zdroj komplikací při hirudoterapii je uváděn mikroorganismus *Aeromonas hydrophila*, což je nutný symbiont trávicího traktu pijavice. Právě tento mikroorganismus je aktivátorem tvorby farmakologicko-biologických látek využívaných při hirudoterapii. Přítomnost hyaluronidázy a chloromycetinu funguje lokálně jako antibiotická protekce. Pokud vznikají dramatické lokální reakce na *A. hydrophila* (nekróza, pustulózní dermatitida, ulcerace), vyskytují se obecně u max. 1,5 % pacientů. Aktivní lokální nadlimitní obranná reakce se objevuje do 24 hodin u 25 % pacientů (otok místa, zarudnutí, celková unavitelnost, mírná febrilie), což se považuje za akceptovatelný stav. Anafylaktická reakce s fatálním průběhem je popisována v incidenci do 0,05 %, my jsme se s ní při naší hirudoterapii nikdy nesetkali. Nežádoucí reakce se většinou objevují u jedinců s dysbalantním imunitním systémem nebo u jedinců, kteří souběžně s ATE prodělávají jiná orgánová onemocnění.

Statistika našich pacientů v terapii pomocí pijavic je zatím relativně úspěšná. U všech našich pacientů v akutní fázi ATE velmi rychle pomohla, a navíc se zdá, že u většiny koček omezila rizika recidivy. Doba přežívání našich sledovaných pacientů s ATE celkově mnohokrát překročila 6 měsíců uváděných ve studii doktorky Smith (2003, 2004) jako limitních. Kočky ošetřené hirudoterapií přežívají ve 3 případech z 10 již déle než 260 dní, v jednom případě bez recidivy déle než 2 roky od úvodní epizody ATE. Monitorovaní pacienti jsou v režimu kardiální a profylaktické antitrombotické medikace dosud bez problémů a bez recidivy ATE. Kočka, u které proběhla epizoda ATE, je obecně vždy považována za rizikového pacienta pro recidivy (Smith, 2003) a nejlepší lék na účinnou tromboprofylaxi u koček dosud nebyl stanoven (Smith, 2004). Podle našich zkušeností se hirudoterapie jeví v akutní fázi ATE jako velmi účinná. Sobczak (2014) navíc uvádí, že hirudin se svými účinky podobá kombinaci heparinu a streptokinázy.

Dlouhodobý management tromboprofylaxe u koček po zvládnuté akutní epizodě ATE spočívá kromě kardiologického managementu případné kardiomyopatie v antitrombotické terapii, a tím profylaxi recidiv. Dříve se doporučoval dlouhodobě *aspirin,* případně *warfarin*, u něhož však nebyly provedeny žádné studie, které by prokázaly jeho efekt u zvířat a pro kočky ani neexistují přesná doporučení pro monitoring této terapie (Smith, 2004; Miller, 2007). Moderněji je v tromboprofylaxi doporučován velmi bezpečný *klopidogrel* patřící do skupiny antitrombotik, který ve srovnání s aspirinem prokazatelně prodlužuje u koček s předchozí anamnézou ATE dobu do recidivy ATE nebo do srdeční smrti (Borgeat, 2014). Na našem pracovišti v současné době rutinně používáme klopidogrel (např. Trombex 75 tbl.) v dlouhodobém managementu tromboprofylaxe u koček po epizodě ATE i profylakticky u koček léčených s kardiomyopatií. Dříve užívaný aspirin byl podle našich zkušeností kočkami často špatně tolerován. Bhrigu (2014) uvádí, že aplikace hirudinu nebo jeho derivátů může být u lidí indikována k profylaxi i léčbě trombózy. Vzhledem k literárním údajům i našim zkušenostem je *hirudoterapie* pro svůj bohatý rejstřík účinných látek včetně hirudinu určitě použitelná kromě akutní trombolýzy i v preventivních kúrách jako udržovací terapie k profylaxi recidiv ATE.

Jako doplněk hirudoterapie lze využít přípravek „Živa – komplex pijavice lékařská" v kapsli, což v současné době hirudoterapeutické pracoviště používá k zesílení terapeutického účinku, případně v mezidobí jednotlivých cyklů, respektive při známých kontraindikacích hirudoterapie samotné.

Závěr

Tromboembolie aorty je relativně často zjišťovanou, velmi vážnou a často fatální komplikací kardiomyopatie koček. Nejsou stanovena přesná doporučení její léčby a managementu. Popisujeme prakticky vyzkoušenou, účinnou, bezpečnou a ekonomicky dostupnou formu alternativní přirozené metody trombolýzy a tromboprofylaxe ATE hirudoterapií. V této indikaci zatím nebyla hirudoterapie popsána a nejsou dostupné literární údaje. Lze očekávat, že by hirudoterapie pro svou komplexnost a synergii efektu účinných látek, bezpečnost a účinnost jejich působení mohla mít i ve veterinární medicíně vzrůstající trend použití.

MVDr. Pavel Mužík
Veterinární klinika Vedilab s. r. o. Plzeň
Pod Vrchem 51
312 80 Plzeň
e-mail: muzik@vedilab.cz

LITERATURA

1. Baty CJ, Malarkey DE, Atkins CE. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of domestic shorthair cats: In J Vet Intern Med 595–591, 2001.

2. Bhrigu K. An overview on hirudotherapy/Leech therapy. Das Dept. of Pharmacology, KLEU's College of Pharmacy, Hubli, Karnataka, India, 2014.

3. Borgeat K, Wright J, Garrod O. Arterial thromboembolism in 250 cats in general practise: 2004–2012: In J Vet Intern Med 102–108, 2014.

4. Dethioux F, et al. Selected topics in canine and feline emergency medicine: Volume 2. Royal canine, Paris, 2008:24–25.

5. Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and cat. Sixth edition. Volume II. Elsevier Saunders 2005:1098–1004.

6. Hogan DF, Fox PR, Jacob K. Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: The double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT): In J Vet Cardiol 17 Suppl. 1:S306–17, 2015.

7. Hořejš R, Najman K. Echokardiografický atlas psa a kočky. Volyně, 2005:365.

8. Kuplevska L. Použití pijavice lékařské. 1. vydání. Lvov, 2011.

9. Legát R. Pijavica lekárska – skripta. Martin, 2014.

10. Legát R. Pijavice lékařská. 1. vydání. In: Hirudoterapia product. Martin, 2019.

11. Miller MW. Aktuální témata v kardiologii malých zvířat. Přednášky MH VET, Janssen, Brno, 2007.

12. Moore KE, Morris N, Dhupa N. Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 245–257, 2000.

13. Okka B. Hirudotherapy from past to present. European Journal of Basic Medical Sciences 3:61–65, 2013.

14. Payne JR, Borgeat K, Brodbelt DC. Risk factors associated with sudden death vs. Congestive heart failure or arterial trhomboembolism in cats with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of Veterinary Cardiology. 17 Suppl. 1:S318–28, 2015.

15. Singh AP. Medicinal Leech therapy (hirudotherapy): a brief overview. Complementary Therapies in Clinical Practice 16:213–215, 2010.

16. Smith SA, Tobias AH. Feline arterial thromboembolism: an update: In Vet Clin Small Anim 34:1245–1271, 2004.

17. Smith SA, Tobias AH, Jacob KA. Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992–2001) and long-term management with low dose aspirin in 24 cases. In J Vet Intern Med 73–83, 2003.

18. Sobczak N, Kantyka M. Hirudotherapy – a new trend in veterinary medicine. Annals of parasitology 117, 2013.

19. Sobczak N, Kantyka M. Hirudotherapy in veterinary medicine. Annals of parasitology 60:89–92, 2014.

20. Reimar SB, Kittleson MD. Use of rheolytic thromebectomy in the treatment of feline distal aortic thromboembolism. J Vet Intern Med 290–296, 2006.