

Karolina Lecomte

**Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia fibrynolitycznego u pacjentów z
niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego**

Katedra Radiologii Ogólnej i Zabiegowej

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Robert Juszkat

Poznań 2020

Panu Prof. dr. hab. med. Robertowi Juszkatowi, promotorowi mojej pracy składam serdeczne podziękowania za nieocenioną pomoc w realizacji pracy doktorskiej oraz cenne rady.

*Niniejszą pracę dedykuję mojej kochanej mamie Teresie
i nieżyjącemu ojcu Kajetanowi*

Spis treści

Skróty	5
1. Rys historyczny	8
1.1. Obrazowanie i diagnostyka naczyń	8
1.2. Pomostowanie udowo-podkolanowe	10
1.3. Terapia fibrynolityczna	12
2. Wstęp	13
2.1. Niedrożność udowo-podkolanowa	13
2.2. Pomost udowo-podkolanowy	16
2.3. Zakrzepica pomostu omijającego	19
2.4. Leczenie fibrynolityczne w ostrym niedokrwieniu kończyn	21
3. Cele pracy	24
4. Materiał i metoda	25
4.1. Miejsce badań - Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UMP	25
4.2. Charakterystyka grupy badanej	25
4.3. Metodologia zabiegów diagnostycznych - wewnątrznaczyniowa fibrynliza miejscowa	30
4.4. Metody statystyczne	37
5. Wyniki	38
5.1. Grupa badana	38
5.2. Powikłania leczenia fibrynolitycznego	56
5.3. Procedury uzupełniające po leczeniu fibrynolitycznym	61
5.4. Analiza czynników związanych z drożnością pomostu udowo-podkolanowego	75
5.5. Czynniki związane ze skutecznością leczenia fibrynolitycznego	79
5.6. Drożność pomostu udowo-podkolanowego (w okresie 1 miesiąca i 12 miesięcy obserwacji)	82
5.7. Czynniki związane z amputacją podczas okresu obserwacji	85

6. Omówienie	93
6.1. Leczenie fibrynolityczne	93
6.2. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego	95
6.3. Drożność pomostu udowo-podkolanowego	97
6.4. Procedury uzupełniające po leczeniu fibrynolitycznym	99
6.5. Powikłania krwotoczne leczenia fibrynolitycznego	101
6.6. Amputacja	102
6.7. Śmiertelność	104
7. Wnioski	105
8. Streszczenia	106
9. Piśmiennictwo	115
10. Załącznik - Oświadczenie Komisji Bioetycznej	133

Skróty

DSA - digital subtraction angiography - cyfrowa angiografia subtrakcyjna

PTFE - poly(tetrafluoroethylene) - poli(tetrafluoroetylen)

PET - poly(ethylene terephthalate) - poli(tereftalan etylenu)

ePTFE - expanded poly(tetrafluoroethylene) - ekspandowany poli(tetrafluoroetylen)

PAD - peripheral arterial disease - choroba tętnic obwodowych

LEAD - lower extremities arterial disease - choroba tętnic kończyn dolnych

ABI - ankle-brachial index - wskaźnik kostka - ramię

SVS - Society for Vascular Surgery - Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej

ISCVS - International Society for Cardiovascular Surgery - Międzynarodowe Towarzystwo Chirurgii Sercowo-Naczyniowej

TASC - Trans-Atlantic Inter-Society Consensus - Transatlantycki Konsensus Pomiędzy Towarzystwami Naukowymi

GSV- great saphenous vein - żyła odpiszczelowa

BASIL - Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg - Pomostowanie, a angioplastyka w ciężkim niedokrwieniu kończyn dolnych

PTA - percutaneous transluminal angioplasty - przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka

rt-PA - recombinant tissue plasminogen activator - rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

t-PA - tissue plasminogen activator - tkankowy aktywator plazminogenu

u-PA - urokinase-type plasminogen activator - aktywator plazminogenu typu urokinazowego

UMP - Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

SBP - systolic blood pressure - skurczowe ciśnienie tętnicze

DBP - diastolic blood pressure - rozkurczowe ciśnienie tętnicze

ESC - European Society of Cardiology - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

ESH - European Society of Hypertension - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia

Tętniczego

TC - total cholesterol - cholesterol całkowity

LDL-C - low-density-lipoprotein cholesterol - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

TG - triglycerides - trójglicerydy

EAS - European Atherosclerosis Society - Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą

CLI - critical limb ischemia - krytyczne niedokrwienie kończyny

ESVS - European Society for Vascular Surgery - Europejskie Towarzystwo Chirurgii

Naczyniowej

CIRSE - Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe - Europejskie

Towarzystwo Radiologii Sercowo-Naczyniowej i Zabiegowej

USA - United States of America - Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

APTT - activated partial thromboplastin time - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji,
czas kaolinowo-kefalinowy

PAT - percutaneous aspiration thrombectomy - przezskórna trombektomia aspiracyjna

CA - California - Kalifornia

OR - odds ratio - iloraz szans

HR - hazard ratio - współczynnik hazardu

PU - przedział ufności

ALI - acute limb ischemia - ostre niedokrwienie kończyn

STILE - Surgery versus Thrombolysis for Ischaemia of the Lower Extremity - Zabiegi
chirurgiczne, a leczenie trombolityczne w niedokrwieniu kończy dolnej

NATALI - National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia - Krajowy audyt leczenia
trombolitycznego w ostrym niedokrwieniu kończyn dolnych

TOPAS - Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery - Leczenie trombolityczne lub chirurgiczne tętnic obwodowych

CDT - catheter-directed thrombolysis - wewnątrznaczyniowa przezcewnikowa tromboliza celowana

CI - confidence interval - przedział ufności

1. Rys historyczny

1.1. Obrazowanie i diagnostyka naczyń

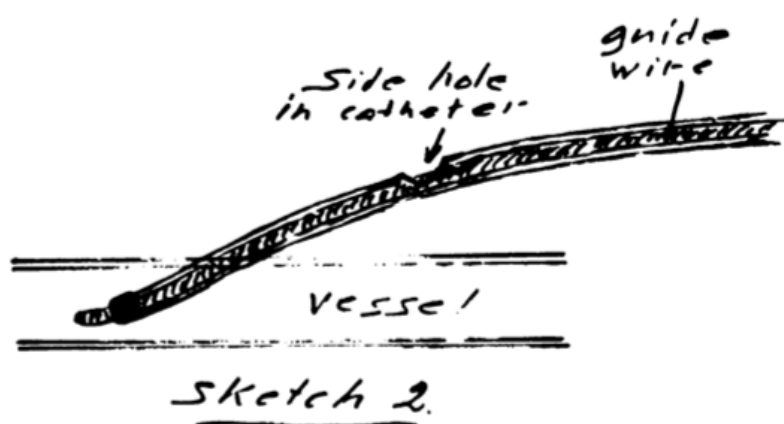
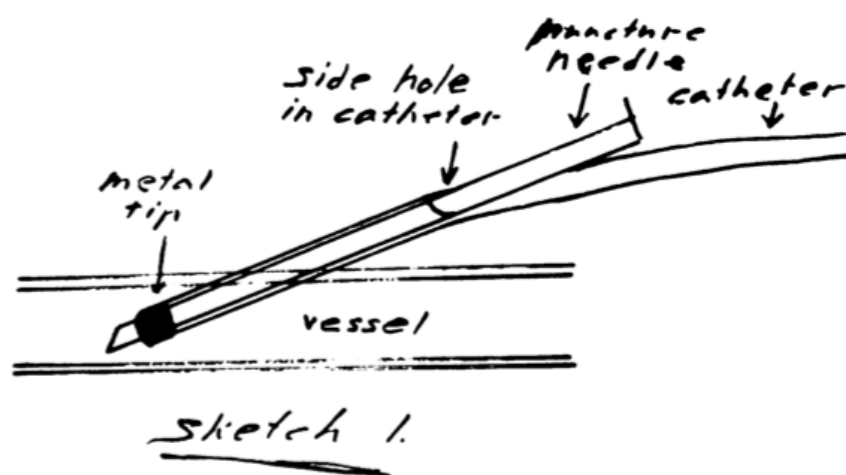
Początek rozwoju angiografii datuje się na rok 1896, wtedy to Edward Haschek i Otto Lindenthal dokonali wprowadzenia środka cieniującego do naczyń tętniczych amputowanej ręki (1). Do pionierów angiografii zalicza się Antonio Moniza de Egasa (angiografia mózgowa), Reynaldo dos Santos (aortografia brzuszna przez nakłucie lędźwiowe) a także Souse Pereira Caldas (portografia) (2).

Prekursor angioencefalografii portugalski neurolog i polityk Antonio Moniz de Egas (1874 - 1955) wykorzystywał dwutlenek toru w celu uwidocznienia naczyń układu krążenia.

Pierwsza udana arteriografia mózgowa została wykonana przez Moniza 28 czerwca 1927 roku. We współpracy z radiologiem Pereirą Caldasem opracował on „karuzelę”- nowatorski sposób filmowania przepływu krwi pozwalający na uzyskanie 6 radiogramów w ciągu sekundy, stanowiący przeciwwagę dla statycznych obrazów angiograficznych (3)(4).

W roku 1929 Moses Swick dokonał wprowadzenia jodku do łańcucha pirydynowego, co okazało się dużym przełomem w ewolucji budowy środków cieniujących. Wynalezienie automatycznej strzykawki wiązało się z wieloma udogodnieniami: pozwalało na wstrzyknięcie środka cieniującego pod większym ciśnieniem i zminimalizowanie ekspozycji na promieniowanie X. Gidlund zastosował w 1956 roku strzykawkę automatyczną, która dzięki pionowej orientacji pozwoliła na zminimalizowanie ryzyka wstrzyknięcia powietrza. Pedro Fariñas zaproponował po raz pierwszy w 1941 roku cewnikowanie tętnicy udowej, była to metoda bazująca na wykorzystaniu technik chirurgii naczyniowej. Ogromnego postępu dokonał w roku 1953 Sven-Ivar- Seldinger (1921 - 1998) - twórca przezskórnej techniki cewnikowania naczyń (2). Seldinger opracował rewolucyjną metodę uzyskania dostępu do

naczynia krwionośnego jeszcze jako lekarz rezydent Szpitala Uniwersyteckiego Karolinska w Sztokholmie. Zastosował on opracowaną przez siebie technikę również do cewnikowania układu żółciowego - było to przedmiotem jego pracy doktorskiej, którą obronił w roku 1966 (5). Seldinger przyczynił się również do rozwoju angiografii selektywnej (6)(7)(8)(9). Technika Seldingera związana była z użyciem przewodników i cewników (Ryc. 1.).



Rycina 1. Szkic Seldingera przedstawiający opracowaną przez niego metodę wprowadzenia cewnika do naczynia (w dwóch etapach) (10).

Początkowo do wizualizacji układu krążenia stosowane były cewniki gumowe, istotny postęp związany był z użyciem polietylenu do produkcji cewników naczyniowych (nie ulegały one odkształceniu związanemu z temperaturą ciała) (2).

W Polsce do rozwoju angiografii przyczynił się Adam Elektorowicz (1881 - 1961) - angiografie diagnostyczne wykonywał już w latach 20. XX wieku. Początkowo przeprowadzał eksperymenty na psach. U swoich pacjentów w celu uzyskania dostępu naczyniowego wykorzystywał bezpośrednie nakłucie aorty bądź wypreparowanych tętnic udowych. Duży wkład w rozwój wewnątrznaczyniowych metod diagnostycznych poczynił również Janusz Bowkiewicz (1928 - 1992), jego działalność związana była z propagowaniem nowoczesnych metod diagnostyki naczyniowej i kształceniem nowych pokoleń radiologów interwencyjnych (11). W Polsce rozwój angiografii selektywnej wiąże się z działalnością: Andrzeja Ziemiańskiego, Jerzego Wójtowicza oraz Małgorzaty Szczerbo-Trojanowskiej (2). Rozwój cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (DSA, *digital subtraction angiography*) przypada na lata 70. ubiegłego wieku. Szczególnie przyczyniły się do tego zespoły badawcze z USA: C.A. Mistrett (Uniwersytet Wisconsin) oraz T.W. Ovitt (Uniwersytet w Arizonie). Nowa technika pozwalała na zastosowanie środka cieniującego wstrzykiwanego dożylnie również u chorych ambulatoryjnych (2).

1.2. Pomostowanie udowo-podkolanowe

W roku 1944 Dos Santos po raz pierwszy wykorzystał żyłę własną chorego w leczeniu niedrożności tętnicy udowej powierzchownej po uprzednio wykonanej endarterektomii (12). Kolejne wykorzystanie pomostu udowo-podkolanowego datuje się na rok 1948 (Francja), wtedy to Jean Kunlin (1904 - 1991) opisał zastosowanie odwróconego pomostu z żyły odpiszczelowej u pacjenta z niedrożnością tętnicy udowej powierzchownej. Nie podejmował

on jednak kroków w celu dalszego propagowania odkrytej przez siebie techniki (13)(14)(15).

W roku 1962 w Bostonie Linton i Darling powtórnie wykorzystali opisaną przez Kunlin'a metodę wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego z żyły własnej chorego - wtedy to zaczęła stawać się ona coraz bardziej popularna (16)(17).

Przeszczepy syntetyczne zostały wprowadzone do nowoczesnej praktyki chirurgii naczyniowej niedługo po zastosowaniu pierwszego autologicznego pomostu udowo-podkolanowego. Dokonali tego Voorhees i Blakemore w roku 1952. Początkowo wyniki leczenia były obiecujące, jednak w dłuższej perspektywie protezy sztuczne cechowały się brakiem trwałości. W ciągu pięciu lat obserwacji po implantacji protez z materiału sztucznego obserwowano nawet do 80% spadku ich wytrzymałości na rozciąganie. Dużym przełomem okazał się okres drugiej wojny światowej. W roku 1938 zsyntetyzowano poli(tetrafluoroetylen) (PTFE np. teflon), a trzy lata później poli(tereftalan etylenu) (PET np. dakron). Proteza dakronowa została po raz pierwszy wykorzystana przez DeBakeya w roku 1957, co przyczyniło się do jej popularyzacji. Materiały te używane są do dzisiaj np. w produkcji przeszczepów omijających wykorzystywanych w chirurgii naczyniowej (18)(12)(19).

W Polsce po II wojnie światowej duży wkład w rozwój chirurgicznego leczenia chorób naczyń obwodowych miał Stanisław Nowicki. W latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych w wielu ośrodkach wykonywano operacje naczyniowe z wykorzystaniem przeszczepów auto-, homo-, i allogenicznych. Wykonywano również zabiegi przezskórnego udrożniania naczyń. W latach dziewięćdziesiątych XX wieku odnotowano powrót do zastosowania pomostów omijających, były one wykorzystywane częściej w porównaniu np. do udrażniania tętnic kończyn (20).

1.3. Terapia fibrynolityczna

Już w czasach Hipokratesa w IV wieku p.n.e. obserwowano płynność krwi po śmierci, a w roku 1761 Morgagni zaobserwował, że krew często tworzy skrzepy (nie zachowując stanu ciekłego po śmierci). Termin „fibrynoliza” został wprowadzony w roku 1893 przez Dastre’a w celu określenia zanikania fibryny w nieskrzepniętej krwi psów doświadczalnych, u których wcześniej wywołano krwawienia (21).

Pierwsze dotętnicze podanie leku do skrzepliny w celu uzyskania trombolizy zostało opisane przez Charls’a Dotter’a (22). Przełom w zastosowaniu terapii fibrynolitycznej datuje się na rok 1933 (Tillet i Garner). Wtedy to wykazano, że paciorkowce beta-hemolizujące (grupy A wg podziału Lancefield) wyizolowane od pacjentów produkują substancję fibrynolityczną (fibrynolizyna paciorkowcowa). Próby klinicznego zastosowania tego odkrycia i pierwsza terapia fibrynolityczna za pomocą streptokinazy częściowo oczyszczonej są datowane na rok 1946 (21)(23)(24).

W Polsce pod koniec XX wieku leczenie fibrynolityczne (głównie za pomocą podawanej dożylnie streptokinazy) znajdowało zastosowanie rzadko. Dla przykładu w roku 1992 w grupie 726 pacjentów hospitalizowanych z powodu zatoru tętniczego leczenie trombolityczne było wdrożone zaledwie u 35 chorych (20).

Rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) został zarejestrowany do leczenia ostrego zawału mięśnia sercowego w roku 1987, ostrej zatorowości płucnej w roku 1990, udaru niedokrwienego mózgu w 1996 roku w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. W Europie po raz pierwszy został dopuszczony do leczenia udaru niedokrwienego mózgu w 2002 roku, w Polsce od 2003 roku (25).

2. Wstęp

2.1. Niedrożność udowo-podkolanowa

Miażdżyca (łac. *atherosclerosis, atheromatosis*) jest głównym czynnikiem rozwoju choroby niedokrwiennej tętnic. Miażdżyca jest przewlekłą chorobą o podłożu zapalnym, o zróżnicowanej etiologii. Na skutek kumulacji wewnątrz i zewnątrzkomórkowych złogów cholesterolowych w błonie wewnętrznej, proliferacji komórek mięśni gładkich, odkładania się proteoglikanów, kolagenów i soli wapniowych w przestrzeni zewnątrzkomórkowej dochodzi do zwężenia światła tętnic. Prowadzi to do rozsianego niedokrwienia tkanek i rozległej manifestacji klinicznej objawiającej się wystąpieniem powikłań wielonarządowych.

Istotą rozwoju zmian miażdżycowych jest uszkodzenie komórek śródbłónka. Wiąże się to ze wzrostem przepuszczalności śródbłónka, zwiększoną adhezją i agregacją płytek krwi, nasileniem adhezji monocytów, co prowadzi do utraty właściwości przeciwzakrzepowych śródbłónka oraz nieprawidłowej syntezy substancji kurczących oraz rozszerzających naczynie (m. in. angiotensyna II - wzrost, tlenek azotu, endotelina-1, prostacyklina - zmniejszenie).

Wyżej wymienione procesy prowadzą do rozwoju reakcji zapalnej - wytwarzania cytokin (czynnik martwicy nowotworu - alfa, interleukina 1, interferon - gamma oraz czynników wzrostu) w wyniku aktywacji makrofagów oraz limfocytów T i uszkodzonych komórek śródbłónka. Aktywacja, proliferacja komórek mięśni gładkich wraz z ich migracją w obręb błony wewnętrznej prowadzi od powstania rdzenia lipidowego płytki miażdżycowej. W jej obrębie dochodzi do odkładania się wapnia i może dojść do powstawania zakrzepów i owrzodzeń naczynia. Rozwój miażdżycy klinicznie manifestuje się m. in. udarem mózgu, niewydolnością wieńcową oraz chromaniem przestankowym (26)(27)(28)(20)(29)(30).

Manifestacją miażdżycy w obrębie tętnic kończyn dolnych jest choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial disease*), obecnie określana również mianem LEAD (*lower extremities arterial disease*). Występuje ona z częstością 3-10% w populacji ogólnej i 15-20% u osób powyżej 70 roku życia. Najczęściej stosowanym testem do oceny objawowej PAD w obrębie tętnic kończyn dolnych jest wskaźnik kostka-ramię (ABI, *ankle-brachial index*), czyli stosunek wartości ciśnienia skurczowego mierzonego w okolicy kostki i wartości pomiaru ciśnienia skurczowego na ramieniu ($\leq 0,9$ to hemodynamiczne kryterium rozpoznania PAD). Ryzyko wystąpienia PAD zwiększa się z wiekiem oraz występowaniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego do których zaliczmy: cukrzycę, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze oraz palenie tytoniu (28)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37).

Choroba tętnic obwodowych może manifestować się jako przewlekłe niedokrwienie i ostre niedokrwienie kończyn dolnych.

Głównym objawem PAD jest chromanie przestankowe typowe dla przewlekłego niedokrwienia kończyn. U niektórych pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwinną kończyn dolnych pierwszym objawem może być krytyczne niedokrwienie kończyny. Do oceny stopnia zaawansowania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych stosuje się klasyfikację Fontaine'a (wyróżniającą cztery stopnie klinicznego zaawansowania) oraz klasyfikację Rutherforda (Tab. 1.) (38)(39).

Klasyfikacja Fontaine'a		Klasyfikacja Rutherforda		
Stopień	Klinicznie	Stopień	Kategoria	Klinicznie
I	Bez objawów	0	0	Bez objawów
IIa	Lekkie chromanie	I	1	Lekkie chromanie
IIb	Umiarkowane lub ciężkie chromanie	I	2	Umiarkowane chromanie
		I	3	Ciężkie chromanie
III	Niedokrwienno ból spoczynkowy	II	4	Niedokrwienno ból spoczynkowy
IV	Owrzodzenie lub zgorzel	III	5	Mniejsze uszkodzenie tkanek
		III	6	Większe uszkodzenie tkanek

Tabela 1.

Krytyczne niedokrwienie kończyny (CLI, *critical limb ischemia*) definiowane jest występowaniem bólu spoczynkowego trwającego co najmniej 2 tygodnie, obecnością zaawansowanych niedokrwiennych zmian troficznych (martwica, owrzodzenie), wartościami ciśnienia kostkowego < 70 mmHg, ciśnienia na paluchu < 50 mmHg (stopnie III i IV wg klasyfikacji Fontain'a i kategorie 4,5,6 wg Rutherforda) (39)(40).

Ostre niedokrwienie kończyn (ALI, *acute limb ischemia*) definiowane jest jako nagłe pogorszenie ukrwienia kończyny stanowiące potencjalne zagrożenie dla jej przeżycia, do jego oceny używane są kategorie kliniczne ostrego niedokrwienia kończyn dolnych (zmodyfikowana klasyfikacja SVS/ISCVS, *Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery* - oparta na klasyfikacji Rutherforda) (Tab. 2.) (41)(39)(42)(43)(44)(45).

Kategoria	Opis/rokowanie	Objawy kliniczne		Sygnał dopplerowski	
		zaburzenia czucia	osłabienie mięśni	Tętniczy	żylny
I. przeżycie kończyny niezagrożone	nie ma bezpośredniego zagrożenia	nie ma	nie ma	Słyszalny	słyszalny
II. przeżycie kończyny zagrożone					
a) granicznie	do uratowania, jeśli szybko zastosuje się leczenie	minimalne (palce) lub nie ma	nie ma	(często) niesłyszalny	słyszalny
b) bezpośrednio	do uratowania, jeśli natychmiast przystąpi się do rewaskularyzacji	nie tylko palce, towarzyszy ból spoczynkowy	niewielkie lub umiarkowane	(zazwyczaj) niesłyszalny	słyszalny
III. niedokrwienie nieodwracalne	nieuchronna wysoka amputacja lub trwałe uszkodzenie nerwów	duże, całkowity brak czucia	duże, porażenie (stężenie)	niesłyszalny	niesłyszalny

Tabela 2.

Układ tętnic kończyny dolnej można podzielić na odcinki: aortalno-biodrowy, powyżej więzadła pachwinowego („napływ”) oraz odcinki położone poniżej więzadła pachwinowego: udowo-podkolanowy i podkolanowy („odpływ”) (46)(47).

Wyodrębniamy kilka typów niedrożności w układzie tętniczym kończyn dolnych zależnie od ich umiejscowienia oraz obrazu klinicznego:

- typ aortalno-biodrowy (zespół Leriche’a)
- typ udowo-podkolanowy (najczęstszy, występujący w ok. 60-70%), charakteryzujący się szybszym postępem choroby w porównaniu do zespołu Leriche’a
- typ obwodowy, dotyczy przeważnie ludzi młodych oraz u osób starszych w większości przypadków chorujących na cukrzycę
- typ wielopoziomowy - zwężenia i niedrożności obejmują wiele tętnic.

(47)(48)(49)(50).

2.2. Pomost udowo-podkolanowy

Pomost udowo-podkolanowy (by-pass) jest przykładem pomostu omijającego doprowadzającego krew do tętnicy umiejscowionej obwodowo od miejsca niedrożności. Jest on zwykle umiejscowiony wzdłuż niedrożnej tętnicy (przeszczep anatomiczny), w przeciwieństwie do pomostów pozaanatomicznych (51) (48).

Większość niedrożności stopnia I i IIa (wg skali Fontaine’a) kwalifikuje się do leczenia zachowawczego, natomiast stopnie IIb, III i IV (wg tej samej skali) do leczenia operacyjnego.

W krótkich zwężeniach/niedrożnościach (na długości mniejszej niż 25 cm) przepływ naczyniowy przywracany jest jednym ze sposobów angioplastyki przezskórnej tętnicy. W przypadku zmian dłuższych niż 25 cm rekanalizacja wewnątrznaczyniowa również jest możliwa, jednak wiąże się z niższymi wskaźnikami drożności w obserwacji długoterminowej

w porównaniu z pomostowaniem chirurgicznym z użyciem żyły odpiszczelowej (GSV, *great saphenous vein*). Operacja pomostowania jest wskazana w przypadku niepowodzenia zabiegu wewnątrznaczyniowego, trudności technicznych oraz długich (tj. ≥ 25 cm) zmian w tętnicy udowej powierzchownej, jeżeli dostępna jest żyła do przeszczepu autologicznego oraz oczekiwana długość dalszego życia wynosi powyżej 2 lata i leczenie chirurgiczne nie wiąże się z dużym ryzykiem (31)(52).

Zgodnie z klasyfikacją zmian udowo-podkolanowych wg TASC II (*Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II*) w przypadku zmian o typie „A” (pojedyncze zwężenie ≤ 10 cm długości, pojedyncza niedrożność ≤ 5 cm długości) leczeniem z wyboru jest terapia wewnątrznaczyniowa. Leczenie chirurgiczne jest terapią z wyboru w zmianach „D” - czyli przewlekłej, całkowitej niedrożności CFA lub SFA (> 20 cm, zajmującej tętnicę podkolanową), przewlekłej całkowitej niedrożności tętnicy podkolanowej i jej proksymalnych rozgałęzień (53)(39)(54)(55)(56).

Wskazaniem do pomostowania tętnic poniżej pachwiny jest oprócz niedrożności także tętniakowatość oraz urazowe uszkodzenie tętnicy (57)(21)(58).

Rozróżniamy dwa główne rodzaje materiałów używanych do przeszczepu:

- z żyły własnej chorego - materiał autogeny, optymalnym materiałem do tego zabiegu jest żyła odpiszczelowa w konfiguracji odwróconej pobrana metodą krótkich nacięć. Nie udowodniono przewagi użycia żyły odpiszczelowej w konfiguracji in situ (nieodwróconej) do pomostowania udowo-podkolanowego.

- z materiału sztucznego - w przypadku braku żyły odpiszczelowej bądź ramiennej, ich wąskiej średnicy (średnica rozszerzonego naczynia $< 3,5$ mm) oraz żył zmienionych chorobowo, wykonuje się pomost udowo-podkolanowy z protezy poli(tetrafluoroetylenowej) (PTFE) o średnicy 6 mm. Najczęściej stosowanymi materiałami są ePTFE (ekspandowany poli(tetrafluoroetylen), wynaleziony przez W.L. Gore & Associates, Inc. i poli(tereftalan

etylenu) - (Dacron, DuPont, Wilmington, Delaware) (21). Alternatywną procedurą jest wykonanie pomostu żylnoprotezozy („hybrydowego”). W tym przypadku proksymalna część pomostu wykonana jest z materiału sztucznego np. PTFE, natomiast jego dystalna część (na poziomie stawu kolanowego) z żyły odpiszczelowej najczęściej w konfiguracji odwróconej. Redukuje to ryzyko zagięcia pomostu przy zgięciu kończyny w stawie kolanowym, a co za tym idzie jego niedrożności (21)(59)(60)(41)(61)(62)(63)(64)(65).

Warunkiem utrzymania drożności przeszczepu po zabiegu jest dobry napływ krwi do protezy oraz odbiór krwi poniżej przeszczepu przez drożność tętnicy podkolanowej i przynajmniej jednej z tętnic podudzia (66)(67).

Do zalet przeszczepu autogennego zaliczamy: lepszą długotrwałą drożność, oporność na zakażenie, niski koszt (47)(68).

Zaletą przeszczepu autogennego jest również wewnętrzna warstwa endotelium, która wykazuje aktywność przeciwzakrzepową i profibrynolityczną. Przeszczep taki jest mniej podatny na zakrzepicę, co powoduje jego dłuższą długotrwałą drożność, a także oporność na zakażenie. Jego wady to: naczynie zmienione chorobowo i dostępne w małych rozmiarach (47)(69).

Przeszczep sztuczny jest dostępny w różnych rozmiarach i łatwy do użycia. Minusem protezy sztucznej jest wysoka cena, krótsza w porównaniu do przeszczepu z żyły własnej (długotrwała) drożność i nieoporność na zakażenie (47).

Odrębną grupę stanowią przeszczepy biologiczne. Wśród nich wyróżnić możemy allografty (przeszczepy między osobnikami należącymi do tego samego gatunku, genetycznie różnymi) oraz ksenografty (przeszczepy między osobnikami różnych gatunków). Allografty obejmują m. in. żyły udowe, GSV oraz aorty zachowane metodą krioprezerwacji. Do ich zalet zaliczmy: powszechną dostępność (w wielu rozmiarach), niskie ryzyko wystąpienia zakażenia, możliwość użycia w wielu obszarach. Dużym ograniczeniem ich użycia są niskie

wskaźniki drożności wynikające z procesów odpowiedzi immunologicznej w reakcji odrzucania przeszczepu oraz ryzyko powstawania tętniaków (47)(21)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76).

Randomizowane badanie BASIL (*Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg*), w którym dokonano analizy w dwóch grupach - angioplastyki i pomostowania w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych wykazało, że pomostowania żyłne (w 90% wykonane z GSV) cechowały się lepszym wskaźnikiem przeżycia bez amputacji w porównaniu z pomostami wykonanymi z materiału sztucznego (21)(77)(78).

Według innych randomizowanych badań pięcioletnia drożność po pomostowaniu udowo-podkolanowym powyżej kolana wynosiła od 39% do 52% w przypadku pomostów z materiału sztucznego oraz >70% w przypadku pomostów z GSV (78)(39)(79)(80)(68)(69)(81).

2.3. Zakrzepica pomostu omijającego

Po implantacji pomostów omijających obserwowane są wczesne powikłania pooperacyjne (do 30 dni) związane najczęściej z powikłaniami ogólnochirurgicznymi i anestezjologicznymi.

Wczesne zamknięcie przeszczepu może być również wiązane z aspektami technicznymi - zalicza się do nich na przykład upośledzony odbiór krwi poniżej protezy (zamknięcie naczyń piszczelowych, skurcz naczyniowy)(12).

W późniejszym okresie do głównych powikłań należą: niedrożność i zakażenie pomostu.

Ważną rolę odgrywa „nadzór przeszczepu” m. in. przy pomocy badania ultrasonograficznego w regularnych odstępach czasu, co pozwala na wczesne wykrycie powikłań prowadzących do zakrzepicy (12)(47)(82)(83)(84)(85).

Pomosty z żyły własnej mogą ulegać zwężeniu, przede wszystkim w miejscach zastawek, w arterializowanych żyłach może dojść do hiperplazji błony wewnętrznej, co prowadzi do jej zwężenia oraz niewydolności. Triada Virchow'a odgrywa ważną rolę nie tylko w rozwoju zakrzepicy żyłnej, ale także zakrzepicy pomostu z materiału autologicznego (żylnego).

W przypadku wczesnej (do 30 dni) niewydolności pomostu żylnego (w którym zidentyfikowano zmianę złożoną), preferowanym postępowaniem jest ponowna rekonstrukcja przy dostępności tkanki autologicznej. Gdy przeszczep żylny staje się niewydolny po upływie roku od wszczepienia postępowaniem z wyboru jest terapia fibrynolityczna i późniejsza korekta zmiany powodującej niedrożność za pomocą PTA (*percutaneous transluminal angioplasty*), stentu lub operacyjnie, co daje lepsze efekty długoterminowe (21)(39)(12)(86)(87)(88)(89)(90)(91).

Materiał sztuczny używany do produkcji pomostów wiąże się ze zwiększoną trombogennością, jako ciało obce zwiększa również ryzyko wystąpienia infekcji. Wiele mechanizmów zapewniających działanie antykoagulacyjne jest zlokalizowanych w endotelium, materiał sztuczny używany do produkcji protez naczyniowych nie wykazuje podobnych właściwości co tkanka ludzka, co odgrywa dużą rolę w rozwoju ewentualnej niedrożności przeszczepu.

Problem ten występuje nie tylko w przypadku protez używanych do rekonstrukcji w obrębie kończyn dolnych, ale także protez naczyniowych do przetok tętniczo-żylnych u pacjentów dializowanych. Wczesna zakrzepica pomostu z materiału sztucznego (pierwszy miesiąc) wynika najczęściej z problemów technicznych zabiegu chirurgicznego, jej podłożem może być też trombofilia. Zamknięcie pomostu udowo-podkolanowego w okresie od 6 miesięcy do 3 lat od jego implantacji jest spowodowane przede wszystkim hiperplazją w miejscu zespolenia (12)(92)(93)(94)(95).

PTA w przypadku zmian bliznowatych daje gorsze wyniki odległe w porównaniu z typowymi ekscentrycznymi zmianami miażdżycowymi - w takich przypadkach zaleca się odsłonięcie zespolenia, wykonanie trombektomii pomostu i poszerzenie zwężenia z wszyciem łatki albo przedłużenie pomostu (86)(96).

Późną zakrzepicę pomostu wiąże się głównie z postępem choroby podstawowej - miażdżycy. W tym przypadku celem leczenia jest usunięcie zakrzepu i skorygowanie zmiany, która doprowadziła do jego powstania. Zmiany miażdżycowe powodujące zaburzenia odpływu lub napływu mogą zostać skorygowane przy użyciu PTA lub poprzez wszczepienie pomostu omijającego (12)(86)(97)(98)(99)(100).

W związku z tymi powikłaniami opracowano szereg technik polegających na wykonaniu zespolenia protezy z łąką żylną (np. kołnierz Millera, łąka Taylora, łąka Lintona). Kolejnym etapem stało się wprowadzenie protez z cząsteczkami heparyny. Pierwsze tego typu protezy były wykonane z PET - dakronu. Dalszy postęp dotyczył kowalencyjnego związania cząstki heparyny na rusztowaniu ePTFE, z utrzymaniem jej aktywności wiązania się z antytrombiną. W ten sposób powstała proteza GORE-TEX Propanten (produkowana przez firmę Gore) (12)(101)(102)(103)(104)(105).

2.4. Leczenie fibrynolityczne w ostrym niedokrwieniu kończyn

Do ostrego niedokrwienia kończyny dochodzi na skutek nagłego zmniejszenia jej tętniczej perfuzji, co jest najczęściej spowodowane zatorom lub zakrzepicą tętnic. Może to nastąpić w wyniku: zatorowości sercowopochodnej, rozwarstwienia aorty, progresji choroby tętnic, zakrzepicy pomostu, zakrzepicy tętniaka tętnicy podkolanowej, zespołu usidlenia tętnicy podkolanowej, urazu, ucisku przez torbiel podkolanową (Bakera) oraz w wyniku jatrogennych powikłań związanych z procedurami naczyniowymi. W takiej sytuacji mamy do

czynienia z zagrożonym przeżyciem kończyny, co wymaga podjęcia natychmiastowych działań w celu jej uratowania (31)(106).

Zastosowanie znajdują różne metody rewaskularyzacji: przezskórna przezcewnikowa tromboliza, przezcewnikowa mechaniczna ekstrakcja lub aspiracja skrzepliny (z leczeniem trombolitycznym lub bez niego), chirurgiczna trombektomia, pomostowanie i/lub zabiegi naprawcze tętnic (31)(107)(108).

Randomizowane badania potwierdziły zastosowanie terapii trombolitycznej w leczeniu ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) (39)(109)(110)(111).

Wewnątrztętnicza fibrynoliza miejscowa jest jedną z metod leczenia ostrego niedokrwienia kończyn, często metodą pierwszego wyboru u chorych z niedokrwieniem w kategorii I i IIa (przeżycie kończyny niezagrożone, zagrożenie graniczne) (39)(43)(112)(113)(114).

Do jej zalet należy mniejsza chorobowość i śmiertelność zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi. Wewnątrztętnicza fibrynoliza ma na celu szybkie przywrócenie dopływu krwi do kończyny oraz ułatwienie rozpoznania przyczyny niedrożności tętnicy. Daje to możliwość zaplanowania dalszego leczenia metodą operacyjną lub z zastosowaniem technik wewnątrznacyniowych. Połączenie wewnątrztętnicznej trombolizy oraz przezcewnikowego usuwania skrzeplin wiąże się z częstością amputacji < 10% w ciągu 6 miesięcy (115)(116)(31)(117).

Streptokinaza, urokinaza należą do leków trombolitycznych pierwszej generacji. Do leków trombolitycznych drugiej generacji zaliczamy t-PA (*tissue plasminogen activator*), alteplazę, jednołańcuchowy u-PA (*urokinase-type plasminogen activator*) lub pro-urokinazę. Leki te są selektywne wobec fibryny. Przykładem leków trombolitycznych trzeciej generacji są: reteplaza, tenekteplaza. (117)(21)(118)(119)(120).

Substancją czynną produktu leczniczego Actilyse jest alteplaza (rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu, rt-PA) - glikoproteina, otrzymywana techniką rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomików chińskich, która bezpośrednio aktywuje plazminogen do plazminy. Po podaniu dożylnym alteplaza pozostaje stosunkowo nieaktywna w układzie krążenia. Ulega ona aktywacji po połączeniu się z fibryną, zapoczątkowując przemianę plazminogenu w plazminę, powodującą rozpuszczenie skrzepliny. Stężenie alteplazy w osoczu po upływie 40 minut od podania jest w zasadzie nieoznaczalne, dlatego aby utrzymać poziom terapeutyczny leku stosuje się ją w ciągłym wlewie dożylnym. Alteplaza jest metabolizowana w wątrobie, a wytworzone w wyniku tego procesu niskocząsteczkowe frakcje rozpuszczalne w wodzie są wydalone przez nerki z moczem (121).

Obecnie do leków trombolitycznych używanych w leczeniu ostrego niedokrwienia kończyn należą: streptokinaza, urokinaza oraz alteplaza. Według najnowszych wytycznych rekomendowanymi lekami fibrynolitycznymi są: rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rt-PA) oraz urokinaza (118)(122)(123)(114). W Polsce nie ma jednoznacznego przepisu pozwalającego na stosowanie rt-PA w ostrym niedokrwieniu kończyn dolnych.

3. Cele pracy

Prezentowana praca przedstawia analizę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia fibrynolitycznego u chorych z niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego.

W przedstawionej pracy wyznaczono cztery następujące cele:

1. Ocena skuteczności leczenia fibrynolitycznego u pacjentów z niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego.
2. Ocena zależności między rodzajem użytego pomostu a skutecznością leczenia fibrynolitycznego w powikłaniach zakrzepowych.
3. Analiza wpływu chorób współistniejących/czynników środowiskowych na wyniki leczenia.
4. Ocena powikłań po leczeniu fibrynolitycznym.

4. Materiał i metoda

4.1. Miejsce badań - Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UMP

Badania przeprowadzono w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego UMP (szpital III poziomu referencyjnego), w którym rocznie hospitalizowanych jest ponad 35 tysięcy pacjentów, w ramach 14 Oddziałów. Od ponad 30 lat jest on wiodącym ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu chorób naczyń pełniącym stały dyżur naczyniowy dla Wielkopolski (3,46 miliona mieszkańców).

4.2. Charakterystyka grupy badanej

Materiał badania obejmuje grupę 84 pacjentów (85 przypadków) z zakrzepicą pomostów udowo-podkolanowych leczonych w latach 2014-2017 metodą fibrynolizy miejscowej w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń we współpracy z Zakładem Radiologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego UMP. U jednego pacjenta wszczepiono pomosty udowo-podkolanowe po dwóch stronach, które uległy zakrzepicy i wymagały leczenia fibrynolitycznego (w różnym czasie).

Dokonano retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń. Ponadto w badanej grupie analizowano także badania obrazowe związane z wprowadzeniem oraz kontrolą leczenia fibrynolitycznego. Badana populacja obejmowała 67 mężczyzn (78,8%) i 18 kobiet (21,2%) w wieku 43-88 lat, średnia wieku pacjentów wynosiła 65,3 lata (Std. Dev. = 8,4 lata). Średnia wieku pacjentów w obrębie płci nie wykazywała istotnej statystycznie różnicy ($p=0,6405$). U wszystkich pacjentów stwierdzono hiperlipidemię, w 52,9 % przypadków stwierdzono cukrzycę, w 90,6% występowało nadciśnienie tętnicze/choroba niedokrwienna serca. W obrębie badanej grupy palacze stanowili 78,8% (brano pod uwagę palenie tytoniu aktualnie, a także w przeszłości).

Nadciśnienie tętnicze definiowano jako wartość zmierzonego w gabinecie lekarskim SBP (*systolic blood pressure*) ≥ 140 mm Hg i/lub DBP (*diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg wg wytycznych ESC/ESH (*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*) (124). Występowanie choroby niedokrwiennej serca definiowano jako obecność objawów choroby wieńcowej (dławica piersiowa, zastoinowa niedokrwienność serca), historii rewaskularyzacji wieńcowej, przebytego zawału serca oraz pobieranych przewlekłe leków. Hiperlipidemię definiowano jako stężenie TC (*total cholesterol*) > 190 mg/dl (4,9 mmol/l), i/lub podwyższone stężenie cholesterolu LDL-C (*low-density-lipoprotein cholesterol*) > 115 mg/dl (3,0 mmol/l), TG (*triglycerides*) > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) wg wytycznych ESC/EAS (*European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society*) (125).

Cukrzycę definiowano jako wartości glikemii przygodnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) przy obecności objawów klinicznych lub przy pomiarze na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) w dwóch niezależnych pomiarach (na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) (126).

Pacjentów zaliczano do wyżej wymienionych grup również na podstawie uprzednio postawionego rozpoznania oraz pobieranych leków.

W obrębie badanej populacji w 47 przypadkach występowały pomosty udowo-podkolanowe z materiału sztucznego (poli(tetrafluoroetylen) - PTFE, dakron, proteza zespolona ze wstawką/mankietem żylnym), w 34 przypadkach były to pomosty z żyły własnej, w 4 przypadkach pomosty żyлно-protezoowe (hybrydowe).

Do głównych wskazań do wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego w analizowanej grupie badanej należały: przewlekłe miażdżycowe niedokrwienie kończyn, w fazie krytycznego niedokrwienia kończyn (CLI, *critical limb ischemia*) - 67 przypadków, ostra

zakrzepica tętnic w przebiegu miażdżycy - 5 przypadków oraz wykrzepnięty tętniak tętnicy podkolanowej - 13 przypadków.

Pacjenci z zakrzepicą pomostu udowo-podkolanowego przy przyjęciu, w oparciu o obraz kliniczny klasyfikowani byli na podstawie: klasyfikacji przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych (kategorie Rutherforda) oraz klasyfikacji ostrego niedokrwienia kończyn (kategorie kliniczne ostrego niedokrwienia kończyn dolnych - zmodyfikowana klasyfikacja SVS/ISCVS, *Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery* - Tab. 3).

Kategoria	Liczba (odsetek)
I. przeżycie kończyny niezagrożone	10 (11,8%)
II a). przeżycie kończyny zagrożone granicznie	51 (60,0%)
II b). przeżycie kończyny zagrożone bezpośrednio	13 (15,3%)
III. niedokrwienie nieodwracalne	1 (1,2%)

Tabela 3. Charakterystyka populacji badanej w oparciu o zmodyfikowaną klasyfikację SVS/ISCVS ostrego niedokrwienia kończyny (88,3 % badanej populacji).

Objawy kliniczne u 88,3 % pacjentów były następstwem ostrego niedokrwienia kończyny. Spośród nich większość - 60,0 % (51 przypadków) to kategoria IIa (przeżycie kończyny zagrożone granicznie, kończyna do uratowania jeśli szybko zastosuje się leczenie) oraz IIb (przeżycie kończyny zagrożone bezpośrednio - 15,3%). W 11,8% przypadków przeżycie kończyny było niezagrożone (kategoria I - nie ma bezpośredniego zagrożenia kończyny). Objawy kliniczne u 11,7 % chorych były następstwem krytycznego niedokrwienia kończyny

(w przebiegu przewlekłego niedokrwienia kończyny). W 5 przypadkach (5,9%) zgodnie z zebraniem wywiadem historia zamknięcia pomostu trwała dłużej niż 14 dni.

U 17 pacjentów (20,0 %) uprzednio były wykonane zabiegi rewaskularyzacyjne powyżej wszczepionego pomostu, należały do nich:

- stentgraft (n=1)
- proteza aortalno-dwuudowa (n=9)
- proteza aortalno-biodrowa (n=1)
- proteza aortalno-udowa (n=1)
- proteza biodrowo-udowa (n=3)
- pomost udowo-udowy (n=1)
- zabiegi poszerzające światło naczynia (np. łąta dakronowa) (n=1).

U 20 pacjentów wszczepiono pomost udowo-podkolanowy po dwóch stronach. U jednego pacjenta w analizowanym okresie obserwacji stosowano leczenie fibrynolityczne obu zamkniętych pomostów udowo-podkolanowych (w różnym czasie). Charakterystykę populacji przedstawiono w tabeli (Tab. 4).

Tabela 4. Dane demograficzne leczonych pacjentów.

Oceniany parametr		liczba (odsetek)
Pacjenci: liczba całkowita / mężczyźni / kobiety		85/67/18
Wiek (ogółem): zakres / średnia $\pm$ odchylenie standardowe (lat)		43-88/65,3 $\pm$ 8,4
Wiek kobiet: zakres / średnia $\pm$ odchylenie standardowe (lat)		53-79/64,5 $\pm$ 7,4
Wiek mężczyzn: zakres / średnia $\pm$ odchylenie standardowe (lat)		43-86/65,5 $\pm$ 8,7
Choroby towarzyszące i czynniki ryzyka liczba pacjentów / odsetek	Palenie papierosów	67 (78,8%)
	Nadciśnienie tętnicze/choroba niedokrwienna serca	77 (90,6%)
	Cukrzyca	45 (52,9%)
	Hyperlipidemia	85 (100,0%)
	Przebycie udarów niedokrwiennych mózgu	12 (14,1%)
Rodzaj pomostu udowo-podkolanowego liczba pacjentów/odsetek	z żyły własnej	34 (40,0%)
	z materiału sztucznego	47 (55,3%)
	„hybrydowy”	4 (4,7%)

4.3. Metodologia zabiegów diagnostycznych - wewnątrznacyniowa fibrynoliza miejscowa

Za kryteria zastosowania leczenia fibrynolitycznego uważa się ostre objawy zamknięcia pomostu trwające krócej niż 30 dni. Istotną rolę przed zastosowaniem leczenia fibrynolitycznego odgrywa ocena stanu klinicznego pacjenta oraz miejscowego kończyny. Bładość kończyny i ból (stadium I i IIa wg zmodyfikowanej klasyfikacji SVS/ISCVS) przemawiają za możliwością zakwalifikowania pacjenta do leczenia fibrynolitycznego, pacjenci z niedowładami i dużym/całkowitym brakiem czucia powinni być kwalifikowani do leczenia chirurgicznego (127).

Pacjentów analizowano pod kątem występowania przeciwwskazań do wdrożenia leczenia fibrynolitycznego. Zgodnie z wytycznymi TASC II (*Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II*)(39) do przeciwwskazań bezwzględnych wdrożenia leczenia fibrynolitycznego należą: rozpoznany incydent naczyniowo - mózgowy (w tym przemijający napad niedokrwienności w ciągu ostatnich dwóch miesięcy), czynna skaza krwotoczna, krwawienie z przewodu pokarmowego (w ciągu ostatnich 10 dni), operacja neurochirurgiczna (wewnątrzczaszkowa, rdzeniowa) w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz uraz wewnątrzczaszkowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ruchoma skrzeplina w lewym sercu oraz nieodwracalne niedokrwienie kończyn. Do przeciwwskazań względnych należą: resuscytacja krążeniowo-oddechowa w ciągu ostatnich 10 dni, rozległa operacja nienaczyniowa lub uraz w ciągu ostatnich 10 dni, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe >180 mm Hg lub rozkurczowe >110 mm Hg), guz wewnątrzczaszkowy, operacja oka w ostatnim czasie. Przeciwwskazania o mniejszym znaczeniu to: ciąża, krwotoczna retinopatia cukrzycowa, niewydolność wątroby (zwłaszcza z zaburzeniami krzepnięcia), bakteryjne zapalenie wsierdza, ciężka niewydolność nerek, trombocyty <100000/mm³, poziom protrombiny <50%.

Przed rozpoczęciem leczenia fibrynolitycznego analizowano uprzednio wykonane badania obrazowe m. in. badanie Color Doppler, badanie tomografii komputerowej, następnie wykonywano angiografię potwierdzającą rozpoznanie. Ocenie podlegały także wyniki badań laboratoryjnych związane z parametrami krzepnięcia.

Endowaskularne badania angiograficzne wykonano na aparacie stacjonarnym - angiograf z płaskim detektorem ALLURA XPER FD 20 (Philips, 2013) w pracowni naczyniowej Działu Radiologii Klinicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UMP.

W większości przypadków (78 - 91,8%) po zastosowaniu znieczulenia nasiękowego (Lignocain 2%, w dawce 5 - 10 ml) zabiegi wykonano metodą cross-over z nakłucia przeciwległej tętnicy udowej wspólnej, w dwóch przypadkach (2,4%) zastosowano dostęp z nakłucia jednoimiennej t. udowej wspólnej. Badanie techniką cross over umożliwia oprócz uzyskania dostępu naczyniowego również dokładną ocenę układu tętnic biodrowych i napływu krwi do kończyny dolnej. Możliwa jest również dokładna ocena morfologiczna i anatomiczna t. udowej wspólnej, miejsca podszycia bypassu żylnego bądź protezy oraz swobodny dostęp do leczenia wewnątrznaczyniowego zamkniętego pomostu. Ponadto w przypadku powikłań krwotocznych miejsce nakłucia przeciwległej t. udowej wspólnej w żaden sposób nie wpływa negatywnie na warunki anatomiczne miejsca zespolenia oraz samego bypassu.

Wobec braku możliwości wykonania zabiegu z dostępu udowego w 5 przypadkach (5,9%) wykonano nakłucie tętnicy ramiennej (w dystalnym odcinku rowka przyśrodkowego mięśnia dwugłowego ramienia).

Po uzyskaniu dostępu naczyniowego wykonywano cyfrową angiografię subtrakcyjną: przez introduktor 5-F (Balton, Polska) wprowadzano prowadnik do aorty (Roadrunner PC Wire Guide, Cook Medical, USA/Guide Wire M, Terumo, Belgia) oraz cewnik diagnostyczny (Balton, Polska). Za pomocą cewnika podawano środek cieniujący (Vispague 320, GE

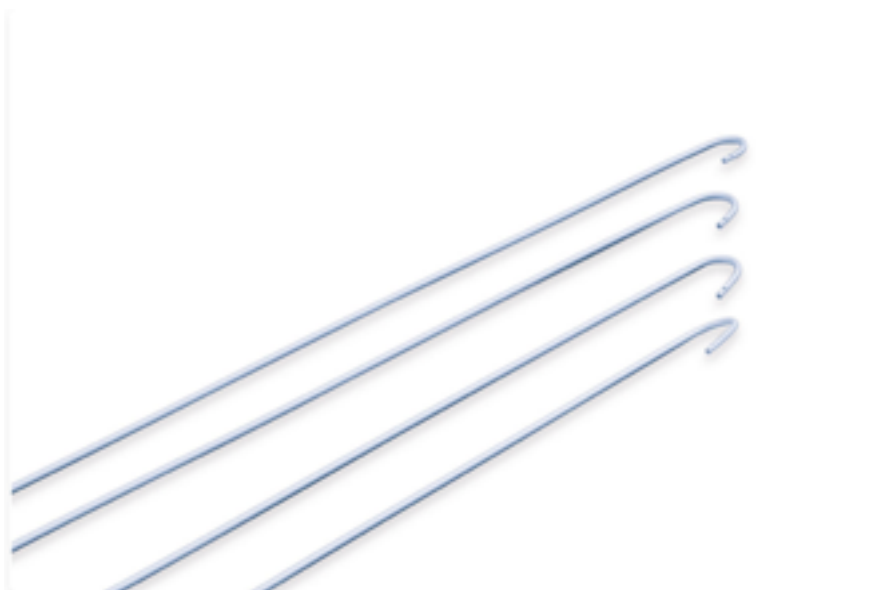
Healthcare, Norwegia/ Iomeron 400, Bracco Imaging S.p.A., Włochy/ Ultravist 370, Bayer Schering Pharma, Niemcy/ Omnipaque 350, GE Healthcare, Norwegia) w dawce 50-200 ml, zależnie od konkretnego badania. Standardowo w większości przypadków ocenie podlegał odcinek końcowy aorty brzusznej, tętnice biodrowe, udowe, pomost naczyniowy (określenie poziomu niedrożności), tętnica podkolanowa oraz tętnice podudzia. Angiografię wykonywano w prezentacji tylnoprzodnej. Po przewodniku wprowadzano cewnik do leczenia fibrynolitycznego, koniec cewnika skierowany był ku obwodowi i zlokalizowany tak by opierał się o czoło skrzepliny (koniec tuż nad skrzepliną lub w jej obrębie). Do kluczowych elementów leczenia fibrynolitycznego należało pozostawienie części infuzyjnej cewnika w obrębie skrzepliny, przejście przewodnikiem przez obszar zajęty zakrzepicą - „test przejścia przewodnika” był czynnikiem związanym z powodzeniem leczenia (21).

Postępy leczenia fibrynolitycznego monitorowane były za pomocą angiografii.

Do leczenia fibrynolitycznego wykorzystywano najczęściej cewnik prosty 5F z pojedynczym otworem czołowym oraz 8 otworami bocznymi w końcowej części cewnika (Balton, Polska) (Ryc.2) długość systemu dostarczającego 50-110 cm, przewód 0,038”, koszulka 5F. W pojedynczych przypadkach używano również cewnika Tonnelier 5F z pojedynczym otworem czołowym oraz dwoma otworami bocznymi w końcowej części cewnika (Balton, Polska) (Ryc.3), długość systemu dostarczającego 50-110 cm, przewód 0,038”, koszulka 5F. Każdy pacjent podpisywał zgodę na założenie cewnika do leczenia fibrynolitycznego, terapia fibrynolityczna była realizowana w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń.



Rycina 2. Cewnik prosty 5F.



Rycina 3. Cewnik Tonnellier 5F.

Stosowanym lekiem fibrynolitycznym była alteplaza (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Niemcy) - 1 amp. (20 mg) rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) rozcieńczano do 20 ml 0,9 % NaCl. Dozowanie rt-PA nie było dostosowane do wagi, stosowano ciągły wlew infuzyjny rt-PA 1 mg/godz.

Ponadto u wszystkich chorych stosowano leczenie przeciwkrzepliwe, początkowo heparyną niefrakcjonowaną we wlewie dożylnym w dawce 500 j. m./godz. lub w dawce ustalonej pod kontrolą APTT do czasu zakończenia leczenia fibrynolitycznego. Zgodnie z lokalnym protokołem kolejne pomiary czasu APTT wykonywano co 6 godzin, przy wartościach APTT 46-61s nie dokonywano żadnych zmian we wlewie ciągłym heparyny, przy wartościach APTT > 85 s wlew zatrzymywano na 2h, lub zmniejszano o 200 j.m/godz., przy wartościach APTT <46 s wlew ciągły heparyny zwiększano o 100 j. m./godz. Następnie stosowano heparynę drobnocząsteczkową podskórną (Clexane, 100 mg/ml). Czas trwania leczenia rt-PA wynosił od 13 godzin do 111 godzin, średni czas trwania leczenia wynosił 45 godzin (Std. Dev. = 22,3 godziny). Parametry związane z wlewem ciągłym rt-PA (Actilyse) jak: przepływ [ml/h], czas trwania leczenia, łączna podana dawka Actilyse (w mg) były skrupulatnie odnotowywane. Kontrolę podlegał również opatrunek na kończynie - w początkowym czasie trwania fibrynolizy 4-krotnie co 30 minut, następnie co 6 godzin (Ryc. 4. Schemat Karty leczenia fibrynolitycznego używanej w naszym ośrodku).

Zastosowanie Actilyse do leczenia fibrynolitycznego miało miejsce poza wskazaniami rejestracyjnymi (off label). Actilyse nie jest preparatem dedykowanym do leczenia zakrzepicy tętnic kończyn dolnych, ma zastosowanie w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, zatorowości płucnej oraz świeżego zawału mięśnia sercowego (121). Jednakże zgodnie w wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS, *European Society for Vascular Surgery*) fibrynoliza dotętnicza (z zastosowaniem rt-PA oraz urokinazy) jest skutecznym sposobem leczenia zamknięcia bypassów powodującego ostre niedokrwienie kończyny. Podobne stanowisko reprezentuje również Europejskie Towarzystwo Radiologii Sercowo-Naczyniowej i Zabiegowej (CIRSE, *Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe*)(128)(129).

Patient:

Data:

Przyjęty na Oddział

Zakrzepica

Tętno przy przyjęciu

Stożek niedokrwienny

Reżim tózkowy z wypa

Wziew ciągły Heparyny do koszułki wkłucia obwodowego

Kolejne pomiary wykonywać co 6 godzin

APTT < 46 zwiększyć o 100J/n

APTT 61-85 zatrzymać na 1h lub zmniejszyć o 100pH
Wpisad godzinę zatrzymanie i ponownego włączenia

APTT 40-61 nie zmieniać
APTT >85 zatrzymać na 2h lub zmniejszyć o 200/1h
Kolejne oznaczenie po 6 godzinach od ponownego
wzięcia

Wageningen

[illegible]

Kontrola angiograficzna

Data i godina	Efekt w DSA	Tętno
		P
		P
		L
		P
		L
		P
		L

0-bez efektu, 1-częściowy, 2-zupełny

Opracowanie: M. Maj-Pietkiewicz

Karta leczenia fibrynolitycznego

Podpis i pieczęć wypełniającego:

Kontrola opatrunku na

Kończynki

4x co 30 min, następnie co 6 godzin. Wpisać suchy-1, przekwiony-2, zmiłna-3

4x co 30 min, następnie co 6 godzin. Wpisać suchy-1, przekwiony-2, zmiłna-3

[illegible]

View clearly rTPA (Actylise®)

Przygotowanie roztworu rTPA: zakrzepica żylna; Temp. rTPA do 50 ml NaCl;

zakrzepica tętnicza: 10 mg, rTPA do 20 ml NaCl

[illegible]

Rycina 4. Schemat Karty leczenia fibrynolitycznego używanej w naszym ośrodku.

Po zakończeniu leczenia na oddziale pacjentom zalecano pobieranie kwasu acetylosalicylowego w dawce profilaktycznej (75 mg dziennie). Postępy trombolizy monitorowano za pomocą angiografii wykonywanej po 12 godzinach od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego, w wypadku utrzymania leczenia fibrynolitycznego kolejną kontrolę wykonywano po 24 godzinach. W niektórych przypadkach wymagana była repozycja lub wymiana cewnika do leczenia fibrynolitycznego, celem umiejscowienia cewnika w pozostałej skrzeplinie. Wyjściowe badanie angiograficzne (poprzedzające leczenie fibrynolityczne) oraz badania kontrolne oceniane były przez zespół lekarzy radiologów oraz chirurgów naczyniowych. Na modyfikację dawki rt-PA wpływała obecność powikłań m. in. krwotocznych oraz analiza poziomu fibrynogenu, przy wartościach <100-150 mg/dl oraz obecności powikłań leczenie zatrzymywano albo redukowano dawkę rt-PA do 0,5 mg/godz. Kolejne pomiary wartości laboratoryjnych (m. in. fibrynogen, APTT, morfologia, elektrolity, kreatynina) wykonywano co 6-12 godzin. Po uzyskaniu potwierdzonej angiograficznie pełnej drożności tętnicy zatrzymywano wlew Actilyse, usunięcie koszulki naczyniowej następowało 6 godzin po zakończeniu leczenia alteplazą. Po usunięciu dostępu naczyniowego stosowano ucisk ręczny lub system zamykający, a chory pozostawał unieruchomiony w łóżku przez 6-24 godziny. W 4 przypadkach wykonano przezskórną trombektomię aspiracyjną (PAT, *percutaneous aspiration thrombectomy*) w kombinacji z trombolizą farmakologiczną. Zastosowanie tych dwóch metod równocześnie pozwala na redukcję dawki środka fibrynolitycznego, szybsze rozpuszczenie skrzepliny, co umożliwia skrócenie czasu trwania leczenia fibrynolitycznego. Ideą przezskórnej trombektomii aspiracyjnej jest usunięcie zakrzepu z niedrożnego naczynia lub pomostu przez użycie cienkościennych cewników o szerokim świetle i ssania z użyciem np. 50 ml strzykawki (39). PAT wykonano przy użyciu systemu Penumbra /Indigo (Penumbra; Penumbra Inc., Alameda, CA, USA).

4.4. Metody statystyczne

Analizowane dane ze skali interwałowej przedstawiono za pomocą średniej i odchylenia standardowego. Porównanie analizowanych dwóch grup wykonano za pomocą testu t-studenta w przypadku, gdy dane spełniały założenia (zgodność danych z rozkładem normalnym - test Shapiro-Wilka oraz jednorodność wariancji - test Levene'a). W przypadku gdy dane nie spełniały wymaganych założeń zastosowano testy nieparametryczne. W takim przypadku do porównania dwóch grup zastosowano test Manna-Whitney'a, a w przypadku porównywania więcej niż dwóch grup jednocześnie zastosowano test Kruskala-Wallisa. W przypadku porównania dwóch cech w skali nominalnej zastosowano test niezależności chi-kwadrat lub dokładny test Fishera. W celu oceny badanych czynników jako predyktorów skuteczności terapii zastosowano model regresji logistycznej a uzyskane wyniki przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR) wraz z 95% przedziałami ufności. Z kolei do analizy czasu przeżycia bez amputacji zastosowano krzywe Kaplana-Meiera. W celu porównania przeżycia bez amputacji pomiędzy badanymi grupami zastosowano test log-rank. Analizując czynniki, które mogły istotnie wpływać na czas przeżycia bez amputacji zastosowano model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Uzyskane rezultaty przedstawiono w postaci współczynnika hazardu (HR) wraz z 95% przedziałami ufności. Analizę statystyczną wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica 13.1 PL (StatSoft). Wszystkie testy analizowano na poziomie istotności $\alpha=0.05$.

5. Wyniki

5.1. Grupa badana

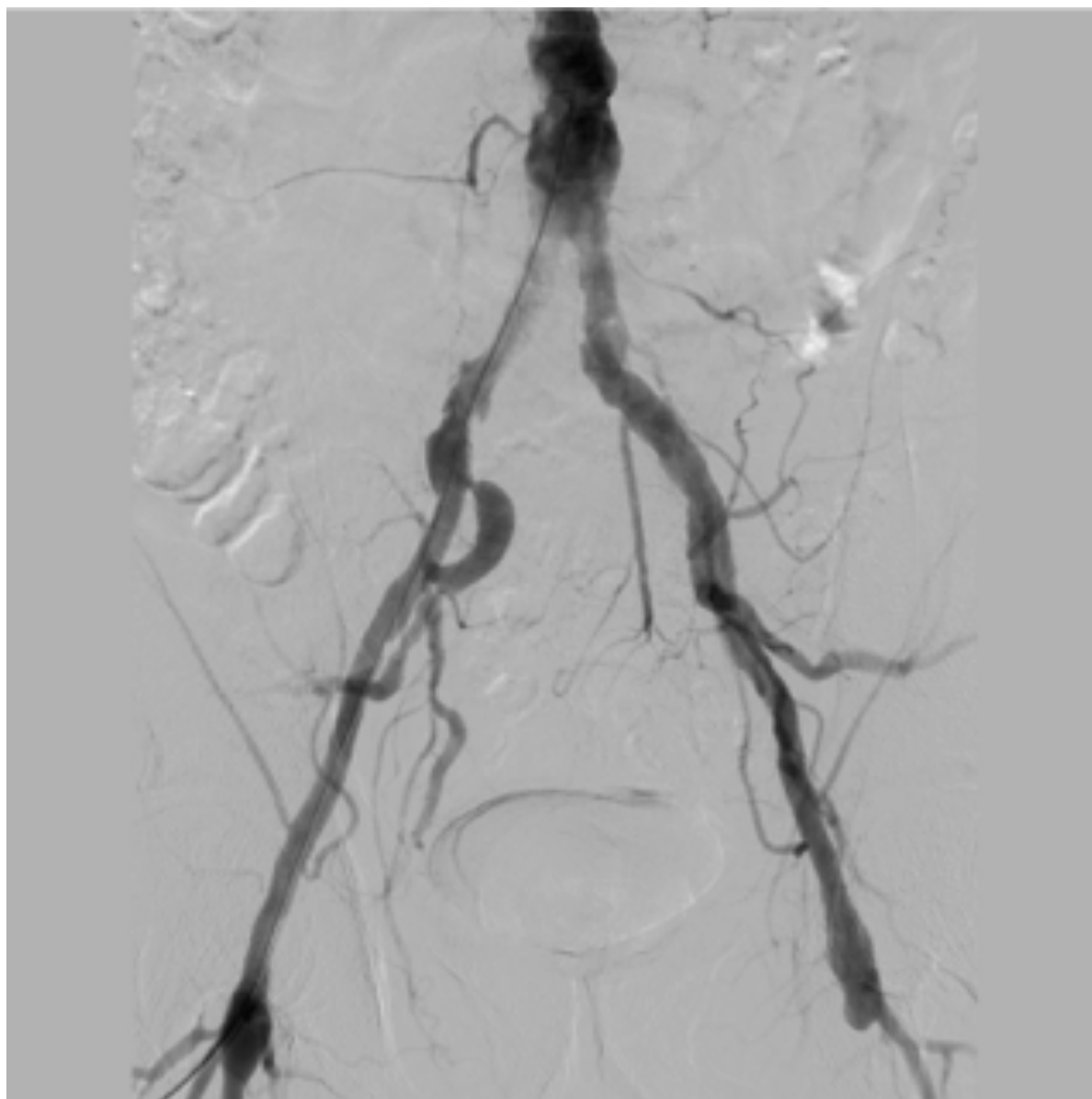
W obrębie badanej populacji w 47 przypadkach występowały pomosty udowo-podkolanowe z materiału sztucznego - poli(tetrafluoroetylen)-PTFE, dakron, proteza zespolona ze wstawką/mankietem żylnym, w 34 przypadkach były to pomosty z żyły własnej, w 4 przypadkach pomosty żylno-proteżowe (hybrydowe). Średni czas od wszczepienia pomostu do jego zamknięcia i zastosowania leczenia fibrynolitycznego wynosił 592 dni (przedział od 22 do 4343 dni, Std. Dev. = 804,1 dni). Z grupy badanej wyłączono pacjentów w przeszłości zakwalifikowanych do leczenia fibrynolitycznego.

U 17 pacjentów (20,0%) uprzednio były wykonane zabiegi rewaskularyzacyjne powyżej wszczepionego pomostu. U 8 pacjentów oprócz niedrożności pomostu udowo-podkolanowego (4 pomosty wykonane z materiału sztucznego, 4 pomosty z żyły własnej pacjenta) równocześnie wystąpiła także niedrożność uprzednio wszczepionej protezy (powyżej poziomu pomostu udowo-podkolanowego). W większości była to proteza aortalno-dwuudowa - n=5 oraz proteza aortalno-biodrowa - n=1, proteza aortalno-udowa - n=1, pomost udowo-udowy - n=1.

W 75,3% przypadków u pacjentów została wykonana jedna fibrynoliza. W 24,7 % przypadków wykonano 2 fibrynolizy lub więcej. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między rodzajem pomostu a ponownym jego zamknięciem i zastosowaniem leczenia fibrynolitycznego ($p=0,0894$).

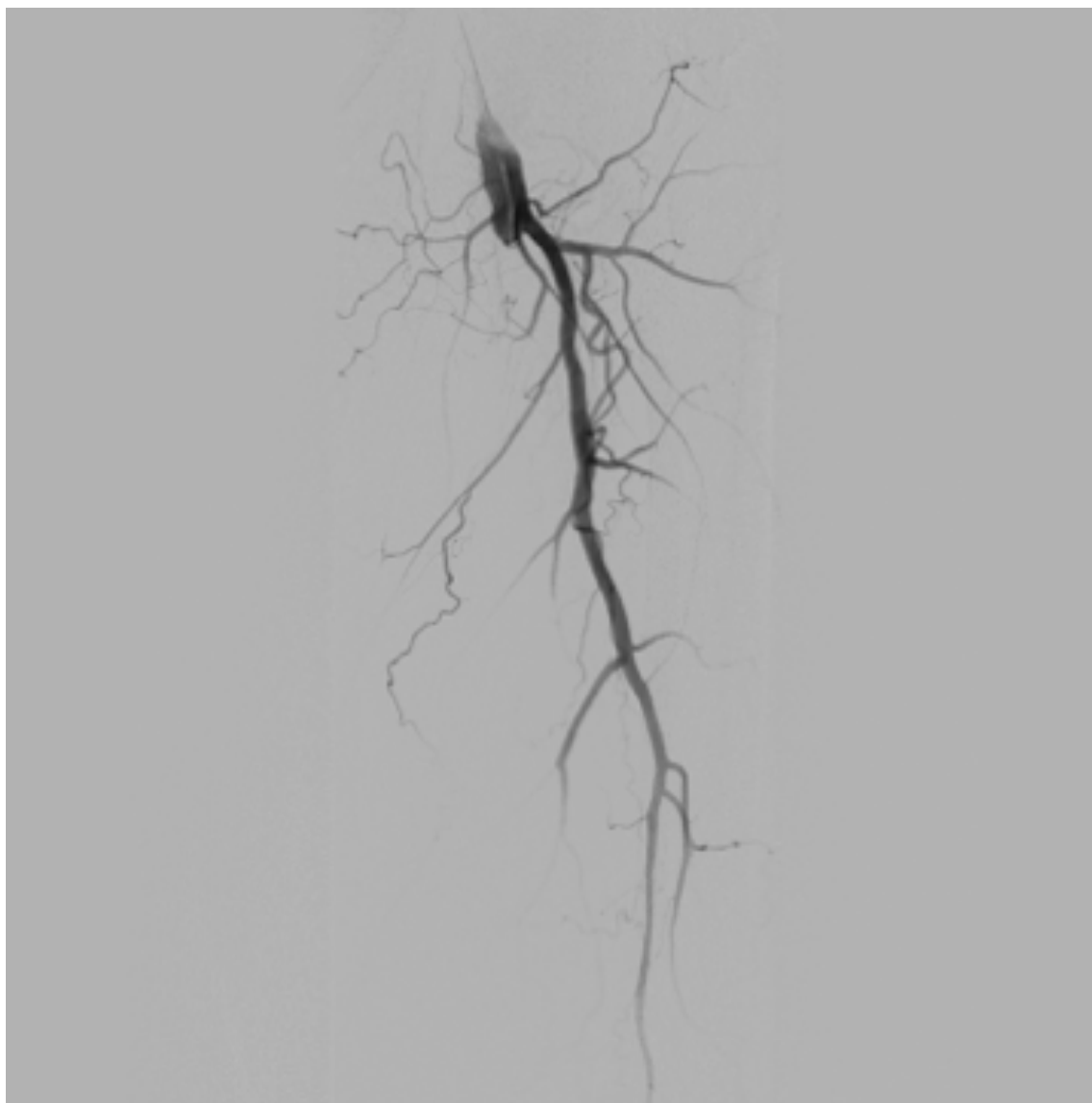
Postępy leczenia fibrynolitycznego monitorowano za pomocą angiografii wykonywanej po 12 godzinach od rozpoczęcia leczenia, w wypadku utrzymania leczenia fibrynolitycznego kolejną kontrolę wykonywano po 24 godzinach (czas ten ulegał modyfikacjom w zależności sytuacji klinicznej - obecności powikłań, np. krwotocznych, stanu klinicznego pacjenta i kończyny, wyników poprzedniej kontroli angiograficznej, wyników badań laboratoryjnych).

Kontrolne badania angiograficzne oceniane były przez zespół radiologiczny oraz zespół chirurgów naczyniowych. Każda wykonana kontrola angiograficzna była skrupulatnie odnotowywana: data i godzina kontroli, efekt w DSA (*digital subtraction angiography*), tętno na kończynach dolnych prawej i lewej. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego oceniana była na podstawie badania DSA w 3 stopniach: 0-bez efektu, 1-efekt częściowy, 2-efekt zupełny (całkowite udrożnienie pomostu udowo-podkolanowego - Ryc. 5.1.-5.10.). Za skuteczną fibrynolizę uznawano kategorię 1 i 2, za fibrynolizę nieskuteczną uznawano kategorię 0.



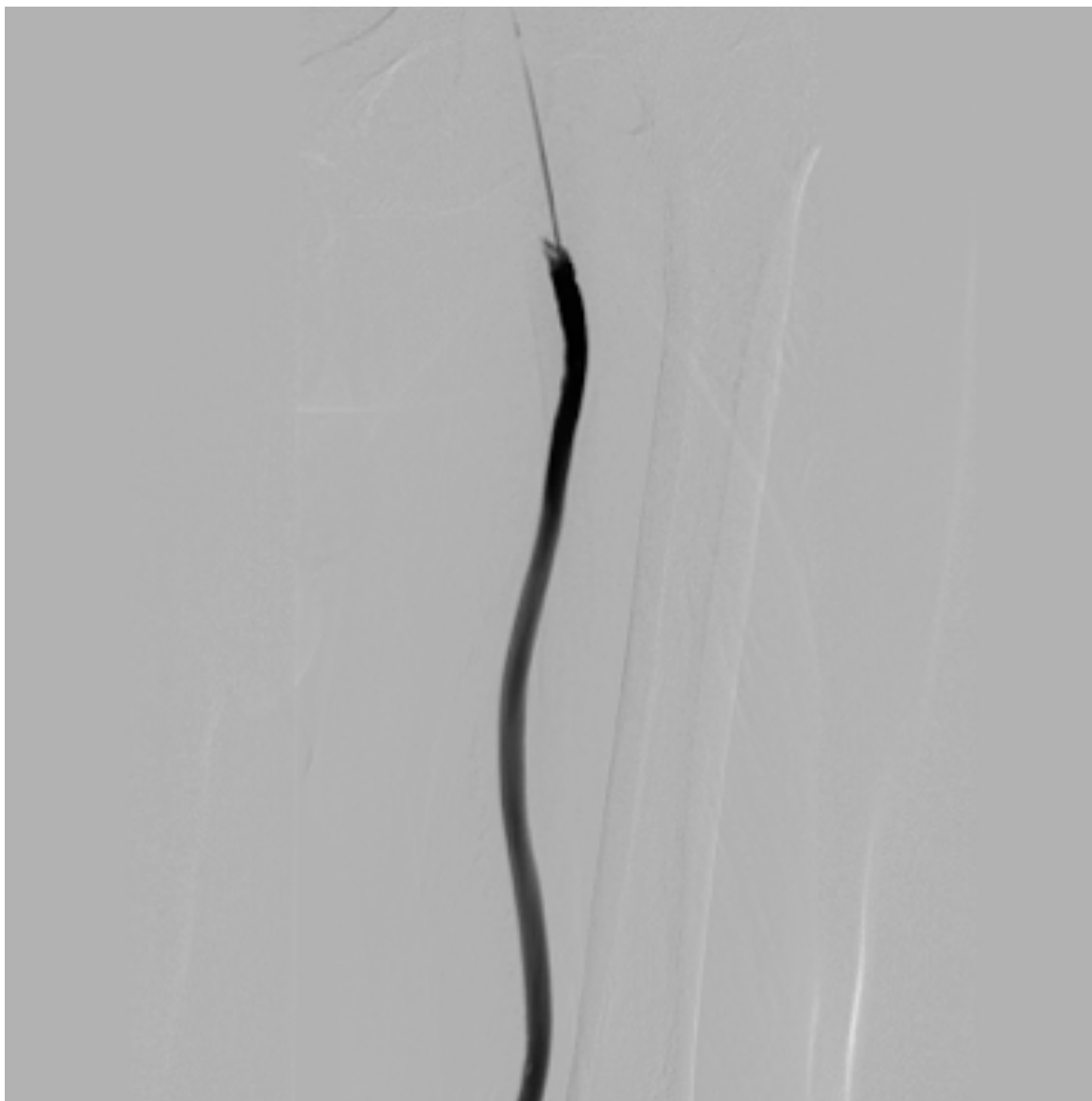
Rycina 5.1.

Badanie DSA 66 - letniego pacjenta, z uprzednio implantowanym pomostem z protezy PTFE 8 mm (po stronie lewej). Badanie wykazało: końcowy odcinek aorty brzusznej drożny wraz z podziałem. Układ naczyń biodrowych obustronnie drożny, bez istotnych zwężeń, z wielopoziomowymi, przysściennymi zmianami miażdżycowymi. Widoczna proksymalna część niedrożnego pomostu udowo-podkolanowego.



Rycina 5.2.

Stan po wszyciu pomostu udowo-podkolanowego - przeszczep niewidoczny w badaniu DSA, niedrożny. Założono cewnik do leczenia fibrynolitycznego - koniec cewnika w dystalnym odcinku tętnicy udowej wspólnej lewej (tętnica udowa wspólna drożna, bez istotnych zwężeń). Tętnica głęboka uda drożna, bez istotnych zwężeń. Tętnica udowa powierzchowna niedrożna.



Rycina 5.3.

Kontrola leczenia fibrynolitycznego w obrębie pomostu udowo-podkolanowego po stronie lewej (badanie DSA wykonane po dwóch dniach od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego).

W wyniku leczenia fibrynolitycznego pomost udowo-podkolanowy uległ całkowitej rekanalizacji.



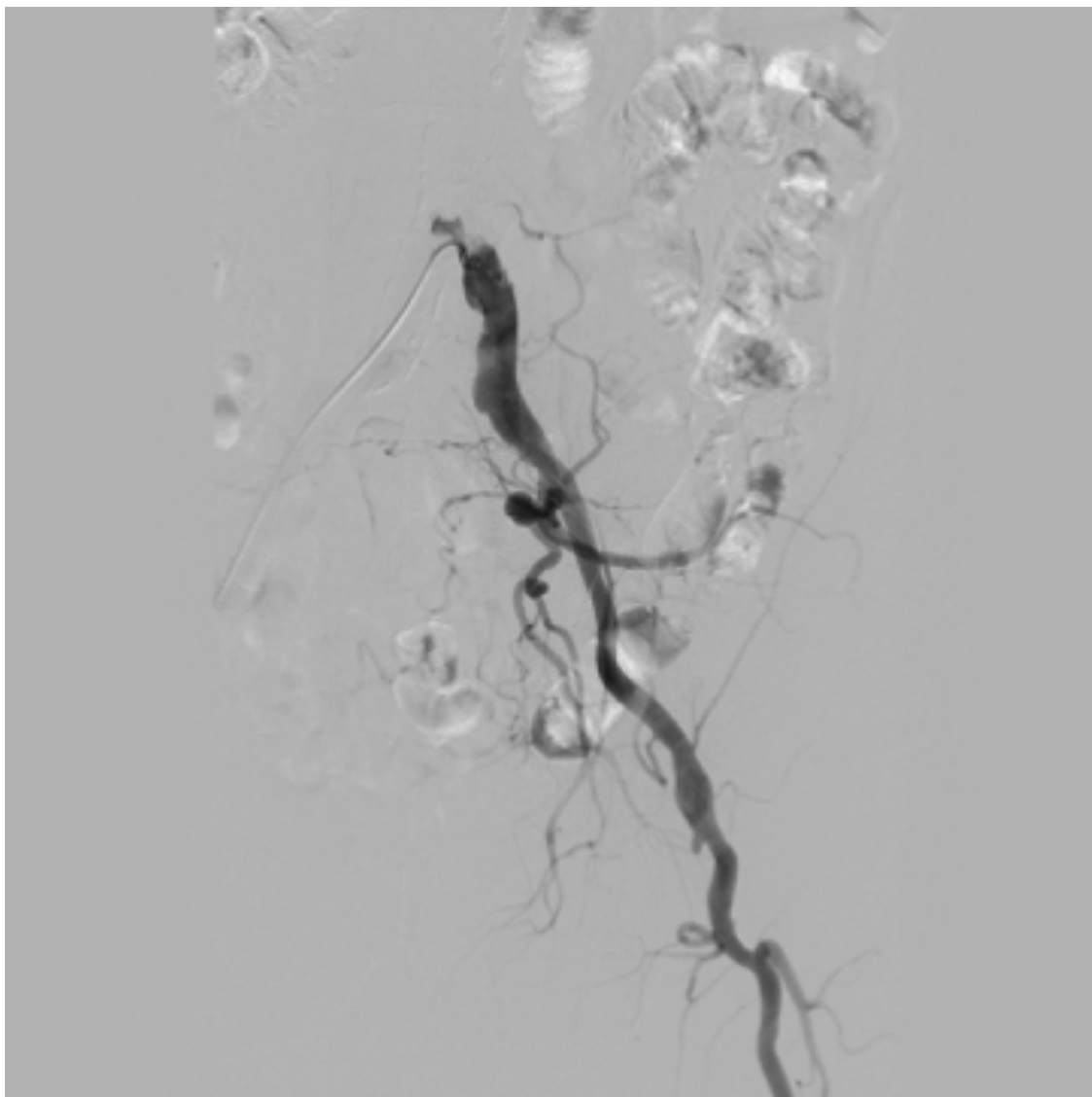
Rycina 5.4.

W wyniku leczenia fibrynolitycznego pomost udowo-podkolanowy uległ całkowitej rekanalizacji - jest drożny, bez widocznych cech przyściennych skrzeplin, miejsca podszycia są prawidłowe, nie wykazują istotnych przewężeń. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego oceniona na podstawie badania DSA to 2-efekt zupełny (całkowite udrożnienie pomostu udowo-podkolanowego).



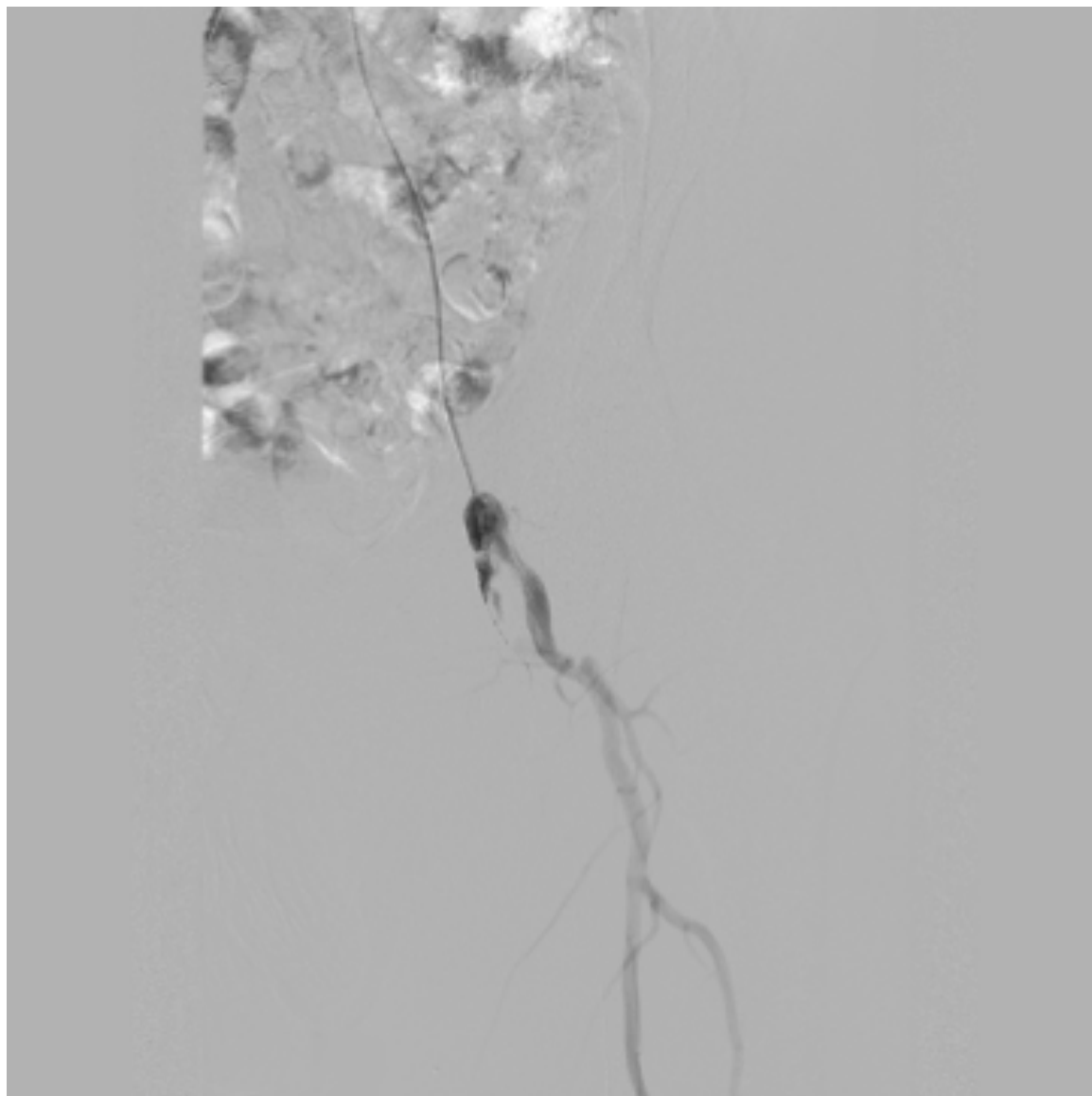
Rycina 5.5.

Dystalnie w obrębie podudzia widoczny jest napływ do wszystkich trzech pni tętniczych podudzia. Na podstawie obrazu DSA podjęto decyzję o zakończeniu leczenia fibrynolitycznego, usunięto cewnik i koszulkę naczyniową.



Rycina 5.6.

Badanie DSA 60 - letniego pacjenta, z uprzednio implantowanym pomostem żyłno-proteзовym, z użyciem odwróconej żyły odpiszczelowej przedłużonej protezą zbrojoną 6 mm z PTFE. Badanie wykazało tętnice: biodrowa wspólna, biodrowa zewnętrzna, udowa wspólna, głęboka uda po stronie lewej drożne, bez istotnych zwężeń. Stan po wszczepieniu pomostu udowo-podkolanowego. Pomost niedrożny. Tętnica udowa powierzchowna niedrożna.



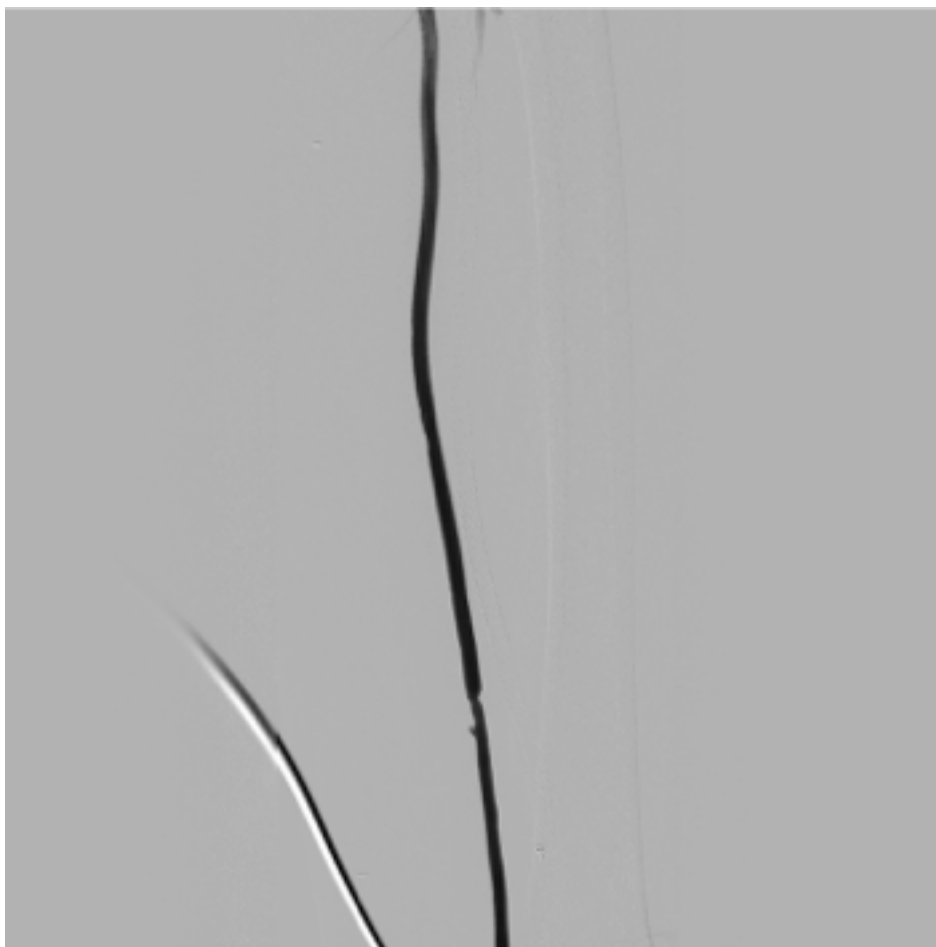
Rycina 5.7.

Założono cewnik do leczenia fibrynolitycznego w proksymalnym odcinku niedrożnego pomostu udowo-podkolanowego.



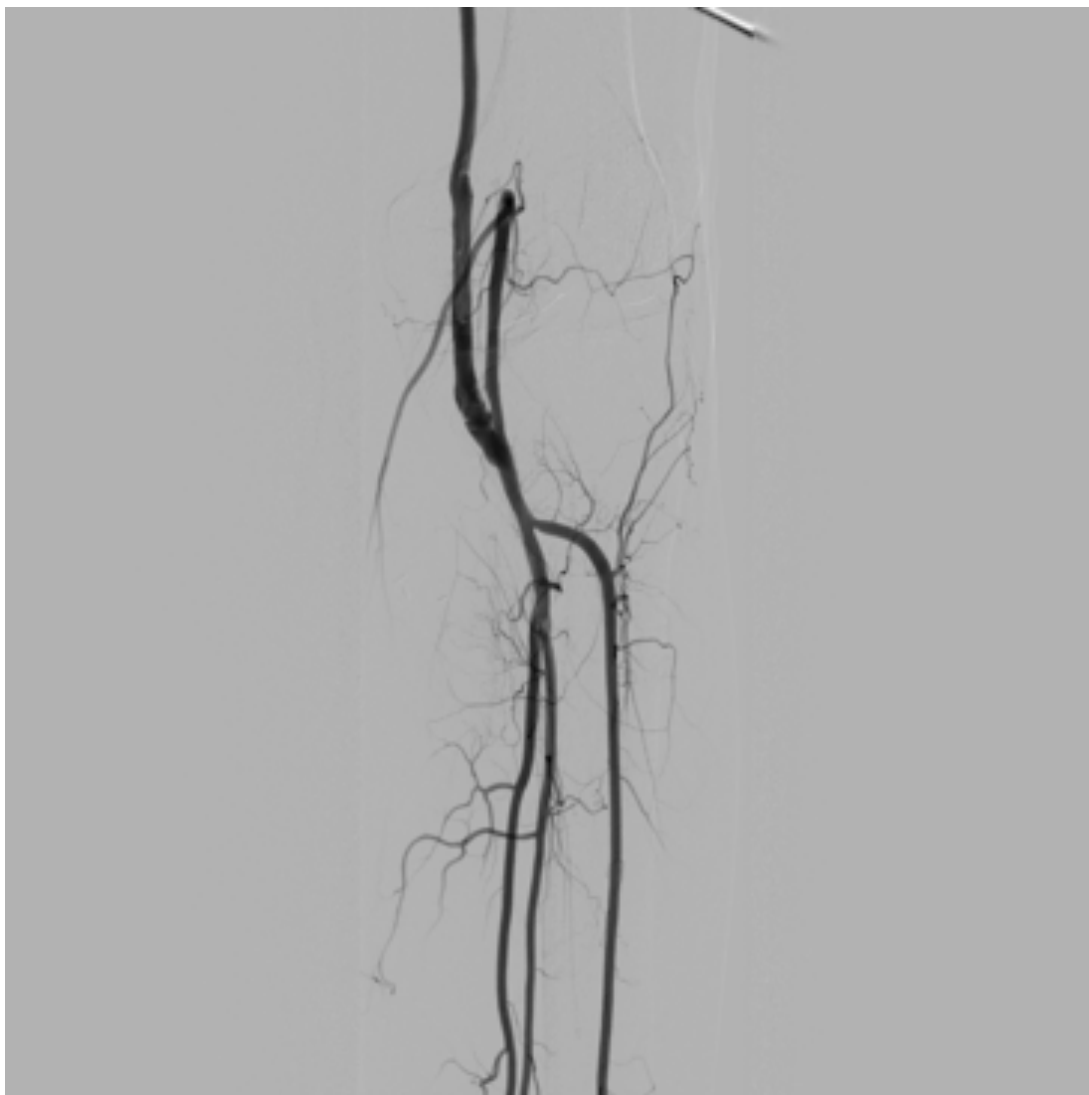
Rycina 5.8.

Kontrola leczenia fibrynolitycznego - po stronie lewej przeszczep udowo-podkolanowy drożny, prawidłowej szerokości (badanie DSA wykonane po dwóch dniach od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego).



Rycina 5.9.

Niewielkie zwężenie w odcinku dystalnym, hemodynamicznie nieistotne. Miejsce podszycia do tętnicy podkolanowej drożne.



Rycina 5.10.

Tętnica podkolanowa drożna wraz z podziałem. Na goleni drożne wszystkie trzy naczynia.

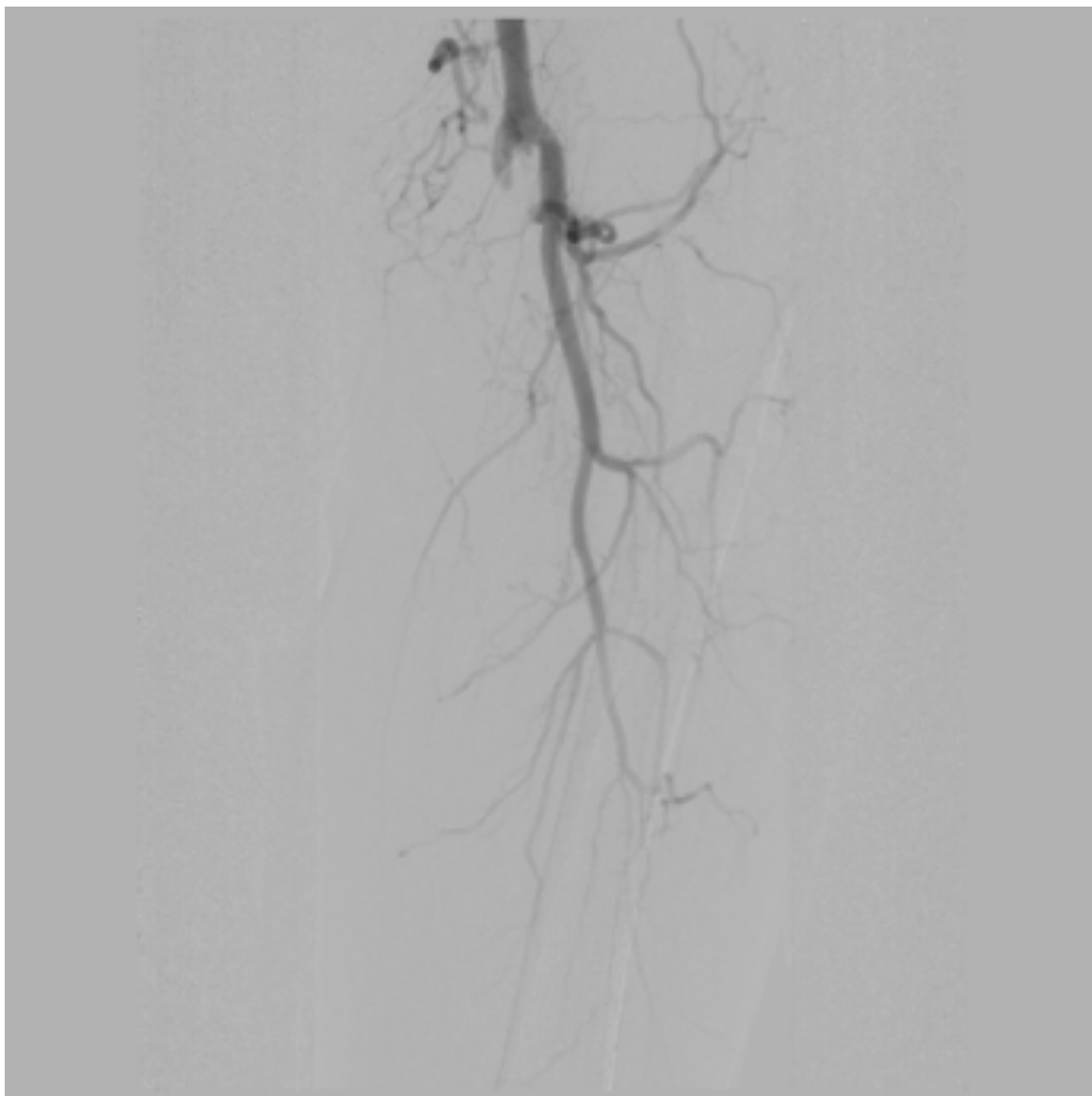
Skuteczność leczenia fibrynolitycznego oceniona na podstawie badania DSA to 2-efekt
zupełny (całkowite udrożnienie pomostu udowo-podkolanowego).

Okres obserwacji wynosił od 3 do 3261 dni, średnio 711,6 dni. W 12 przypadkach długość obserwacji nie przekraczała jednego miesiąca. Z grupy badanej wyłączono pacjentów w przeszłości zakwalifikowanych do leczenia fibrynolitycznego.

Leczenie fibrynolityczne okazało się skuteczne w 57,3% przypadków, poprawę kliniczną zanotowano natomiast w 62,9% przypadków.

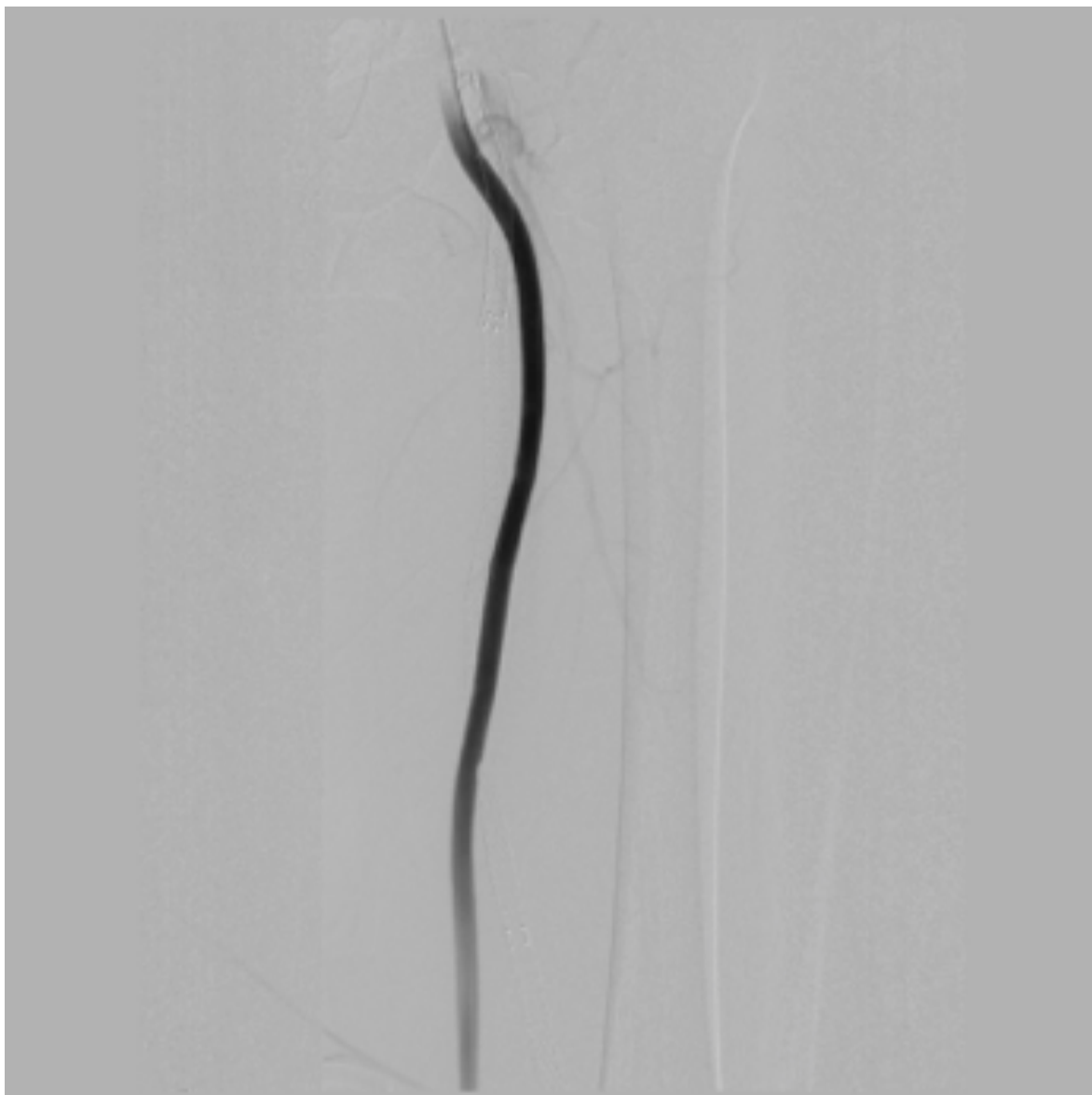
Skuteczność leczenia fibrynolitycznego po upływie jednego miesiąca wynosiła 91,1 %, po upływie 12 miesięcy 39,5%.

Na podstawie wykonanych angiografii w 11 przypadkach (12,9%) uwidoczniło się zmiany w zespoleniu proksymalnym mające wpływ na niedrożność pomostu udowo-podkolanowego, w 31 przypadkach (36,5%) problem leżał w podszyciu dystalnym pomostu. W 5 przypadkach zanotowano zwężenie w obrębie zespolenia proksymalnego i dystalnego. W pojedynczym przypadku protezę skrócono, z powodu zagięcia pomostu obserwowanego w badaniu angiograficznym (Ryciny 6.1.-6.5.). W 43 przypadkach (50,6%) nie udało się ustalić przyczyny zamknięcia pomostu na podstawie badania DSA. W oparciu o badanie DSA poprzedzające leczenie fibrynolityczne oceniano także „napływ” i „odpływ” z pomostu, analizując liczbę naczyń na goleni (od 0 do 3). W 8,2% (n=7) przypadków nie wykazano obecności żadnego naczynia na goleni w badaniu DSA, w 23,5 % (n=20) przypadków odnotowano obecność 3 naczyń na goleni. W 17,6 % (n=15) przypadków wykazano obecność zwężenia na drodze „napływu” do pomostu.



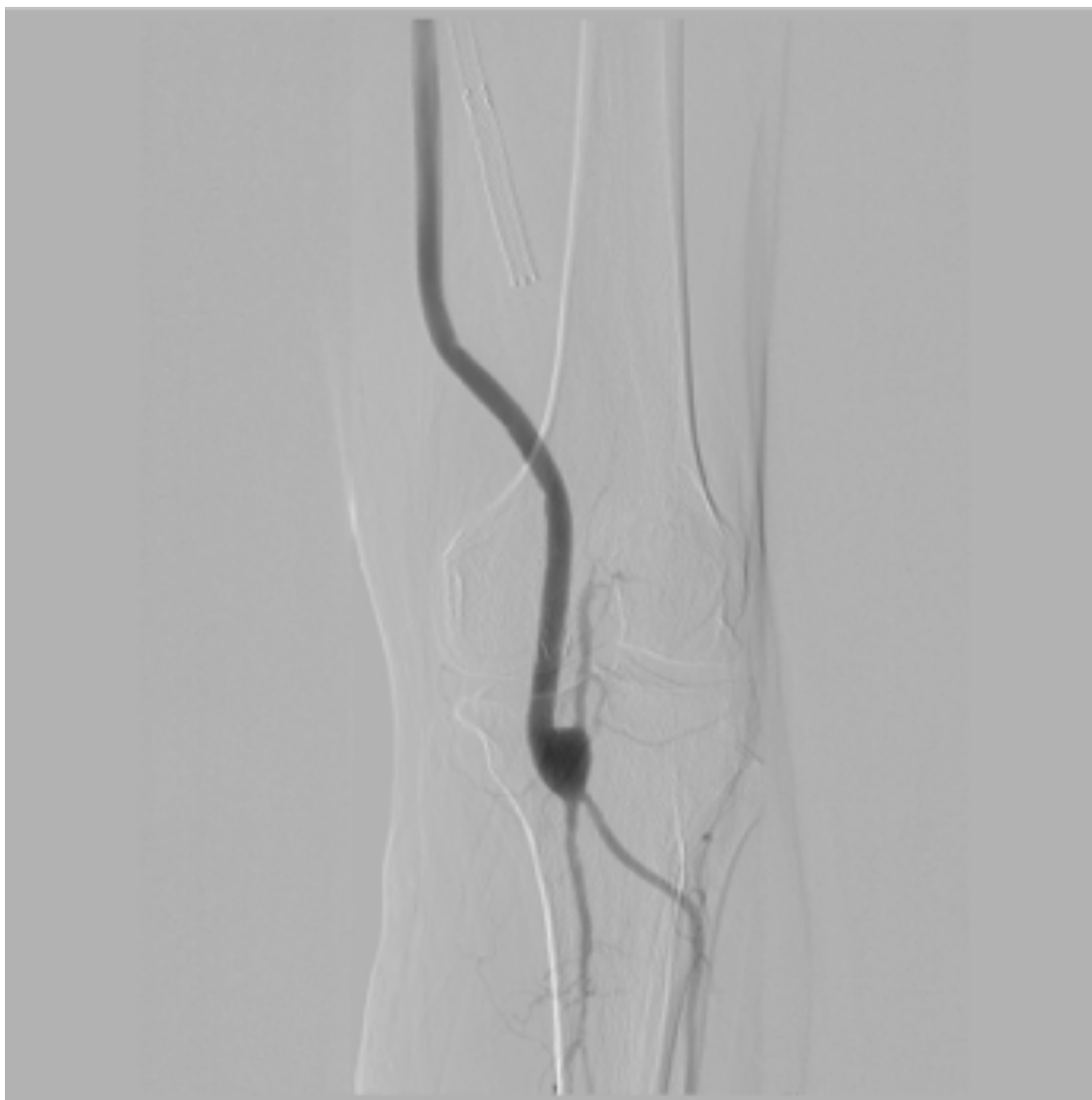
Rycina 6.1.

Badanie DSA 61-letniego pacjenta, z uprzednio implantowanym pomostem z protezy naczyniowej z mankietem żylnym (po stronie lewej). Badanie wykazało niedrożność pomostu udowo-podkolanowego. Tętnica udowa powierzchowna niedrożna.



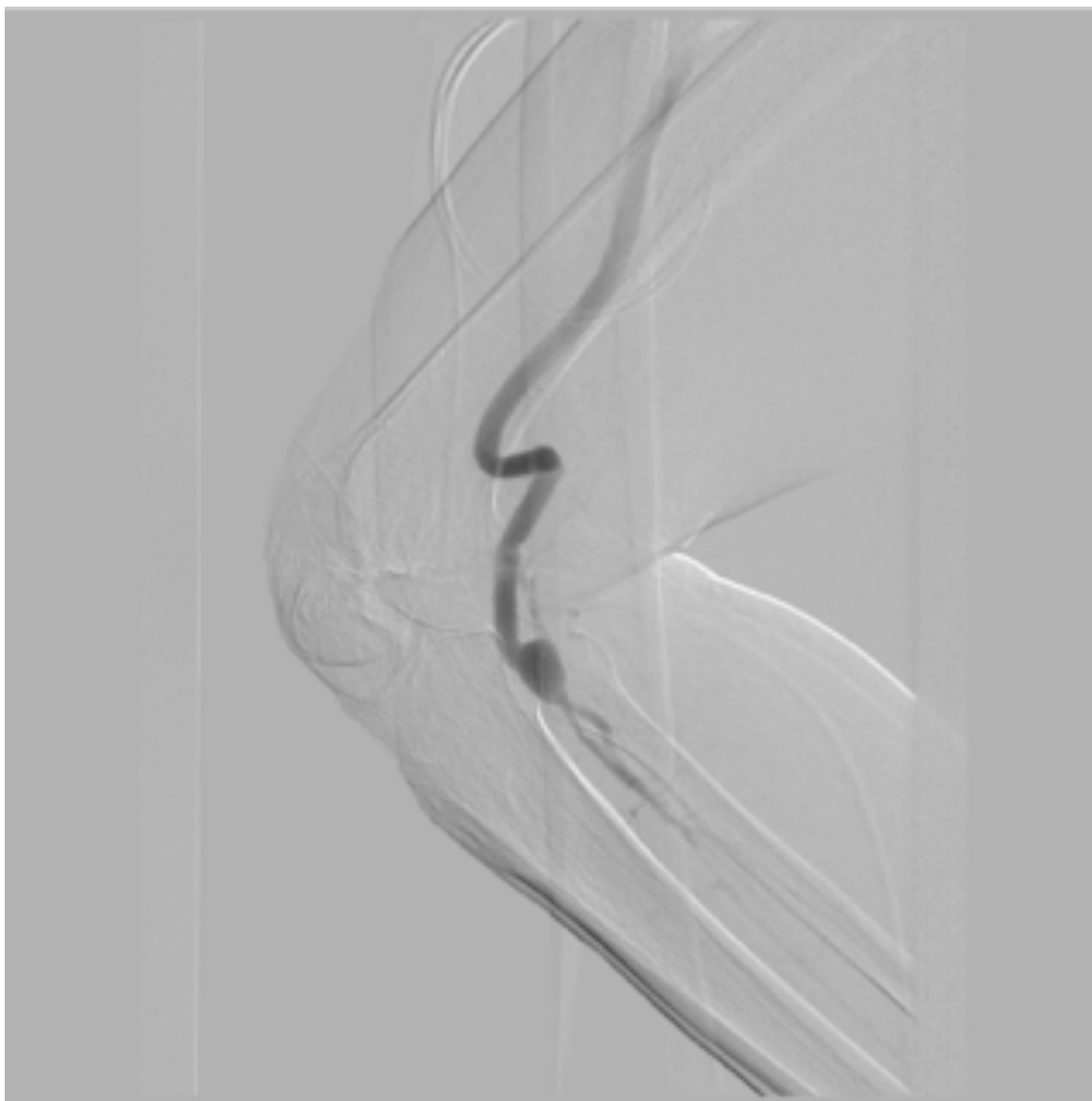
Rycina 6.2.

Kontrola leczenia fibrynolitycznego (badanie DSA wykonane po jednym dniu od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego). Pomost udowo-podkolanowy uległ rekanalizacji - bez zwężeń, resztkowych skrzeplin. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego oceniona na podstawie badania DSA to 2-efekt zupełny (całkowite udrożnienie pomostu udowo-podkolanowego).



Rycina 6.3.

Pomost udowo-podkolanowy uległ rekanalizacji - bez zwężeń, resztkowych skrzeplin, bez zwężeń w podszyciu dystalnym (jest szerokie).



Rycina 6.4.

DSA w zgięciu w stawie kolanowym przedstawia dwukrotne zagięcie pomostu pod kątem prostym - w angiografii przepływ swobodny. Z powodu stwierdzonego w badaniu naczyniowym zagięcia w obrębie pomostu, pojawiającego się przy zgięciu kończyny w stawie kolanowym u pacjenta zastosowano leczenie operacyjne - skrócenie pomostu.



Rycina 6.5.

Do obwodu drożne są tętnice piszczelowe przednia, tylna i strzałkowa. Na podstawie obrazu DSA zakończono leczenie fibrynolityczne, usunięto cewnik.

5.2. Powikłania leczenia fibrynolitycznego

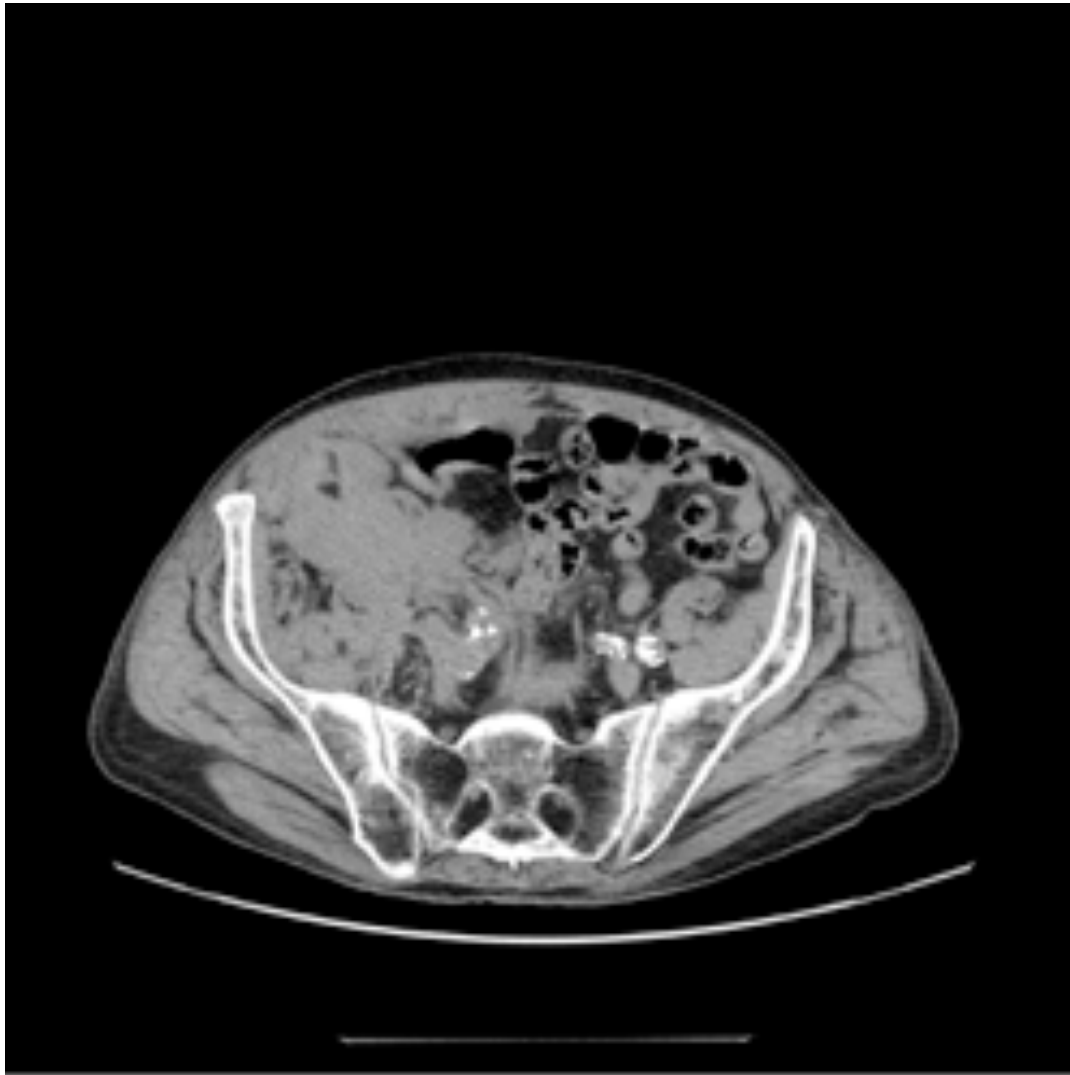
Do możliwych powikłań leczenia fibrynolitycznego zaliczamy m. in. powikłania krwotoczne ogólne, powikłania krwotoczne miejscowe (np. krwiak w miejscu wkłucia, krwawienie z miejsca wkłucia), zakażenie, zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, niewydolność nerek, ponowne zamknięcie pomostu udowo-podkolanowego, amputację kończyny.

Powikłanie krwotoczne ogólne definiowane jest jako krwotok wymagający leczenia operacyjnego, leczenia wewnątrznaczyniowego (np. embolizacja), przetoczenia krwi i zaprzestania leczenia fibrynolitycznego. Decyzja o przetoczeniu krwi podejmowana była na podstawie wartości poziomu hemoglobiny $<80\text{g/L}$ ($<4,965\text{ mmol/l}$) oraz stanu klinicznego pacjenta. Jako amputację definiowano każdą interwencję powyżej stawu stępowo-śródstopnego.

Częstość głównych powikłań leczenia fibrynolitycznego wynosiła odpowiednio:

- powikłania krwotoczne ogólne: 7,1% (6/85 przypadków)
- zakażenie: 3,5% (3/85 przypadków)
- amputacja: 21,2% (18/85 przypadków).

Wśród powikłań krwotocznych ogólnych dominowało krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej ($n=3$), ponadto wystąpiły: krwawienie do jamy opłucnej ($n=1$), krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego ($n=1$) oraz udar krwotoczny mózgu ($n=1$) (Ryciny 7.1., 7.2.). Udar krwotoczny mózgu wystąpił u jednego pacjenta w pierwszej dobie po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego, z uwagi na ciężki przebieg został on przekazany w drugiej dobie leczenia do Kliniki Neurologii z Pododdziałem Udarowym, gdzie nastąpił zgon pacjenta. W związku z powyższym okołożabiegowa śmiertelność w grupie badanej wynosiła 1,2% (1/85).



Rycina 7.1.

Skan poprzeczny badania KT jamy brzusznej i miednicy bez podania środka cieniującego, wykonanego po jednym dniu od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego. W okolicy pachwinowej prawej (w otoczeniu naczyń udowych) oraz w przestrzeni zaotrzewnowej (w otoczeniu naczyń biodrowych zewnętrznych i wzdłuż mięśnia biodrowo-lędźwiowego) widoczna jest relatywnie rozległa, nieregularna, niemierzalna, heterodensyjna masa - odpowiadająca krwioskowi. Pacjenta operowano.



Rycina 7.2.

Skan poprzeczny badania TK klatki piersiowej bez podania środka cieniującego, wykonanego trzy dni po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego. Widoczny jest masywny krwiak jamy opłucnej prawej, wykazuje on mieszaną gęstość w zakresie 30-60 jednostek Hounsfielda, krwiakowi towarzyszy niedodma z ucisku. U pacjenta zastosowano drenaż opłucnej.

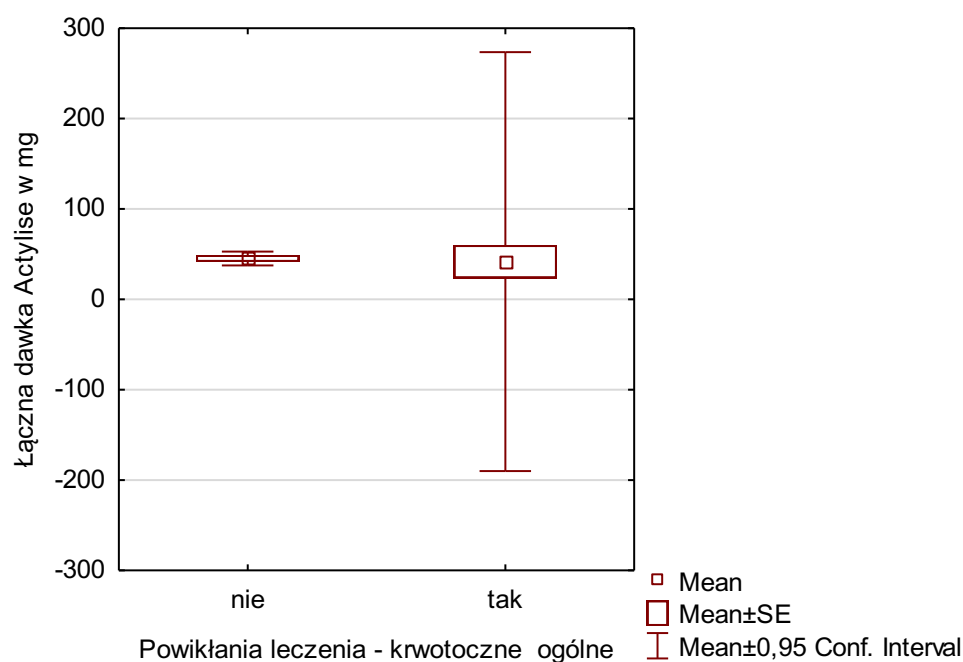
Częstość wystąpienia powikłań krwotocznych miejscowych - niewymagających leczenia operacyjnego, wewnątrznaczyniowego, przetoczenia krwi (np. krwiak w miejscu wkłucia) wynosiła 24,7 % (21/85).

Dodatkowe powikłania miejscowe:

- tętniak rzekomy (2 przypadki)
- przetoka tętniczo-żylna (2 przypadki).

W trzech przypadkach po leczeniu fibrynolitycznym wystąpiła zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych.

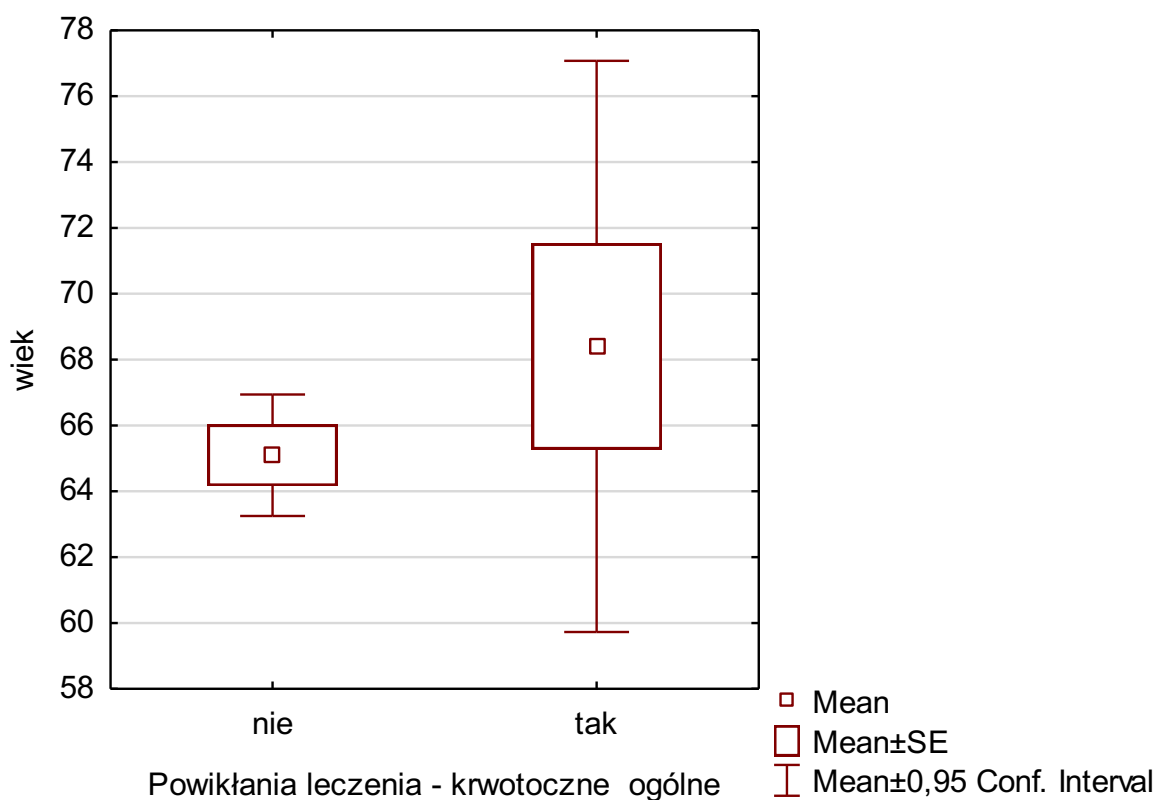
U pacjentów, u których stwierdzono obecność ogólnych powikłań krwotocznych podana dawka Actilyse nie różniła się w porównaniu do przypadków, u których takie powikłania nie wystąpiły ($p=1,0000$). (Ryc. 8.)



Rycina 8. Podana dawka Actilyse, a obecność powikłań krwotocznych ogólnych.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między wiekiem pacjentów ($p=0,3178$), płcią (0, 3126), materiałem użytym do wykonania pomostu ($p=0,2065$) a częstością wystąpienia ogólnych powikłań krwotocznych (Ryc. 9).

Nie wykazano również istotnej statystycznie zależności między wystąpieniem ogólnych powikłań krwotocznych a wiekiem pacjentów w przedziale wiekowym: < 65 rokiem życia i ≥ 65 roku życia ($p=0,7793$) oraz w zależności od długości trwania leczenia fibrynolitycznego ≤ 40 h, > 40 h ($p=0,8454$).



Rycina 9. Wiek, a wystąpienie powikłań krwotocznych ogólnych.

5.3. Procedury uzupełniające po leczeniu fibrynolitycznym

U chorych, u których leczenie fibrynolityczne okazało się nieskuteczne wykonano dodatkowe zabiegi chirurgiczne (43,5% przypadków, 37/85):

- amputacja (18 przypadków)
- trombektomia pomostu udowo-podkolanowego (10 przypadków)
- sympatektomia lędźwiowa (5 przypadków)
- wszycie kolejnego pomostu udowo-podkolanowego (6 przypadków)
- wszycie wstawki z protezy srebrnej/łaty dakronowej (2 przypadki)
- chirurgiczna korekta pomostu udowo-podkolanowego (1 przypadek)
- wypreparowanie pomostu udowo-podkolanowego z blizny (1 przypadek).

Do uzupełniających zabiegów endowaskularnych kierowani byli głównie pacjenci z potwierdzonym w badaniu DSA zwężeniem pomostu udowo-podkolanowego (w podszyciu proksymalnym/dystalnym), za zwężenie istotne - wymagające interwencji uważano zwężenie >70%.

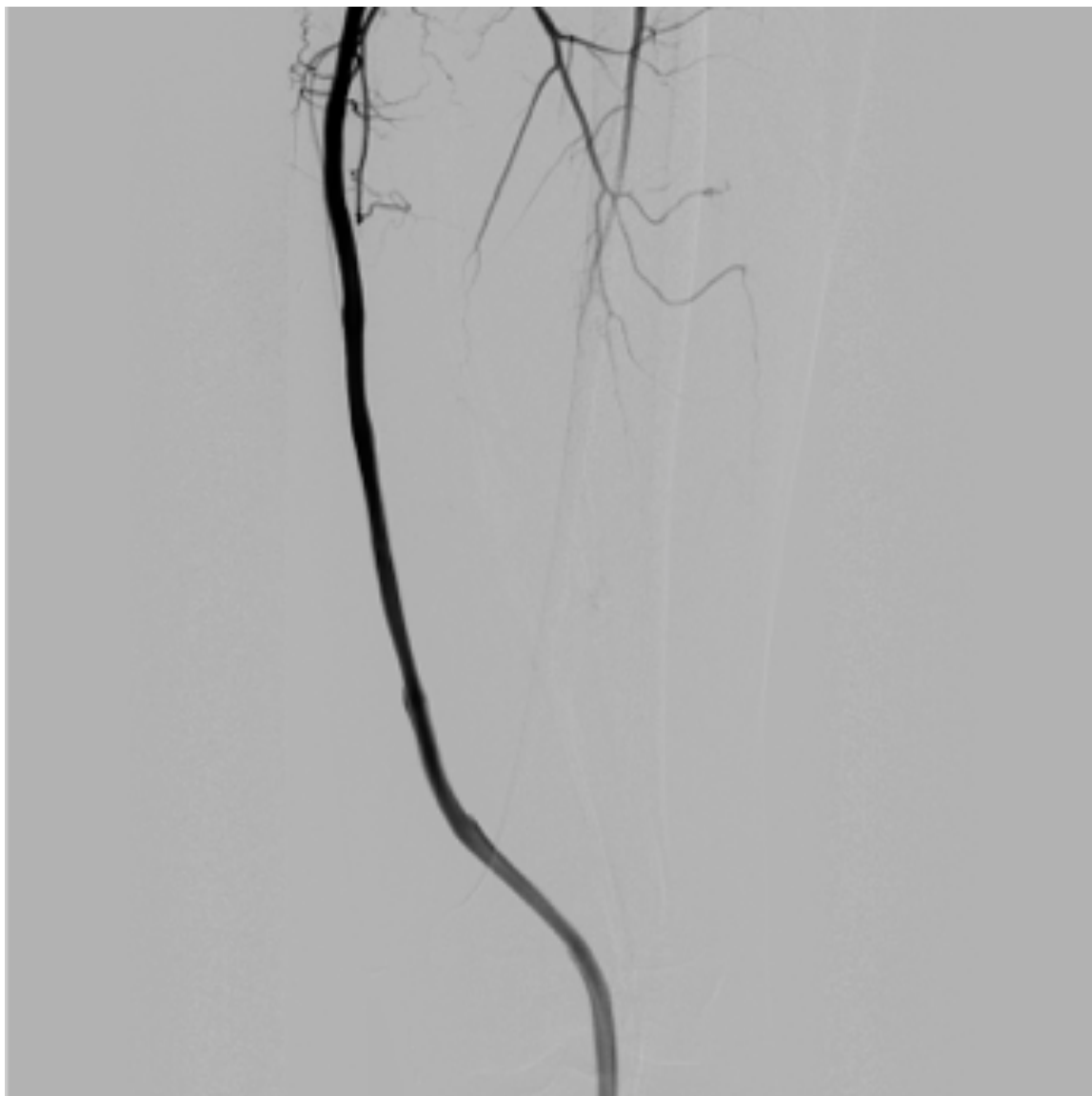
Dodatkowe zabiegi endowaskularne miały miejsce u 27,1 % chorych (23/85), zabiegi z implantacją stentu wykonane były u 9 chorych (w tym u dwóch chorych z implantacją stentu Supera). U 14 chorych wykonano jedynie angioplastykę przy użyciu cewnika balonowego, bez implantacji stentu (Ryc. 10.1.-10.12.).

W 5,9% (5/85 przypadków) zdecydowano się na zastosowanie metod chirurgicznych i leczenia endowaskularnego (procedura hybrydowa).



Rycina 10.1.

Efekt leczenia fibrynolitycznego u 50-letniego pacjenta z uprzednio implantowaną protezą Gore-Tex 6 mm (po stronie lewej). W badaniu kontrolnym wykonanym dwa dni po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego wykazano nieregularne ubytki zakontrastowania w proksymalnym odcinku (okolica podszycia) pomostu udowo-podkolanowego. Korelacja z obrazem USG Doppler wykazała zwapnienia w podszyciu proksymalnym i zwężenie 60-70%.



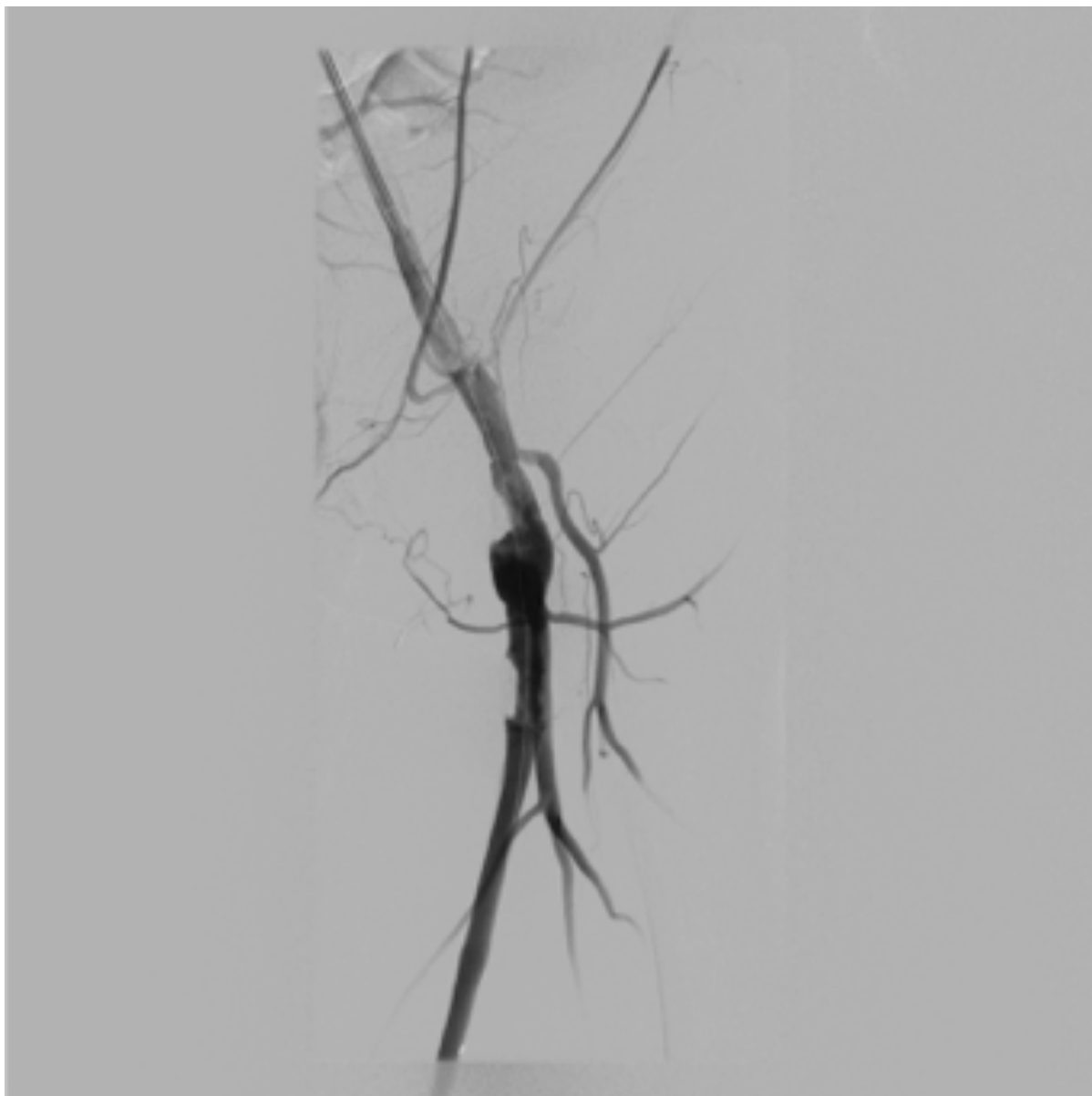
Rycina 10.2.

Pomost udowo-podkolanowy drożny. Podszycie dystalne pomostu udowo-podkolanowego prawidłowe.



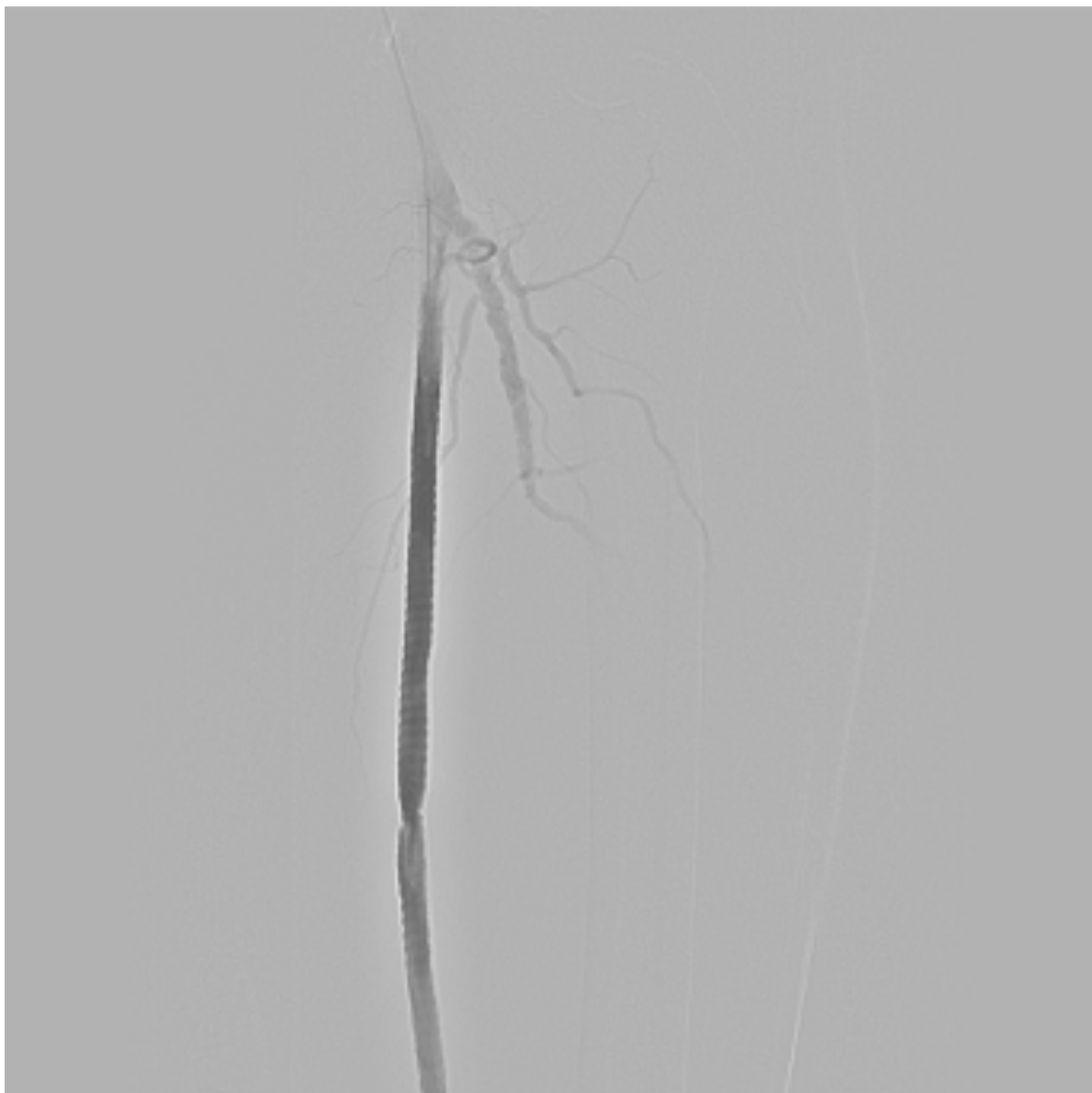
Rycina 10.3.

Podszycie dystalne pomostu udowo-podkolanowego prawidłowe. W obrębie podudzia widoczny przepływ przez tętnice piszczelowe przednią i tylną oraz strzałkową.



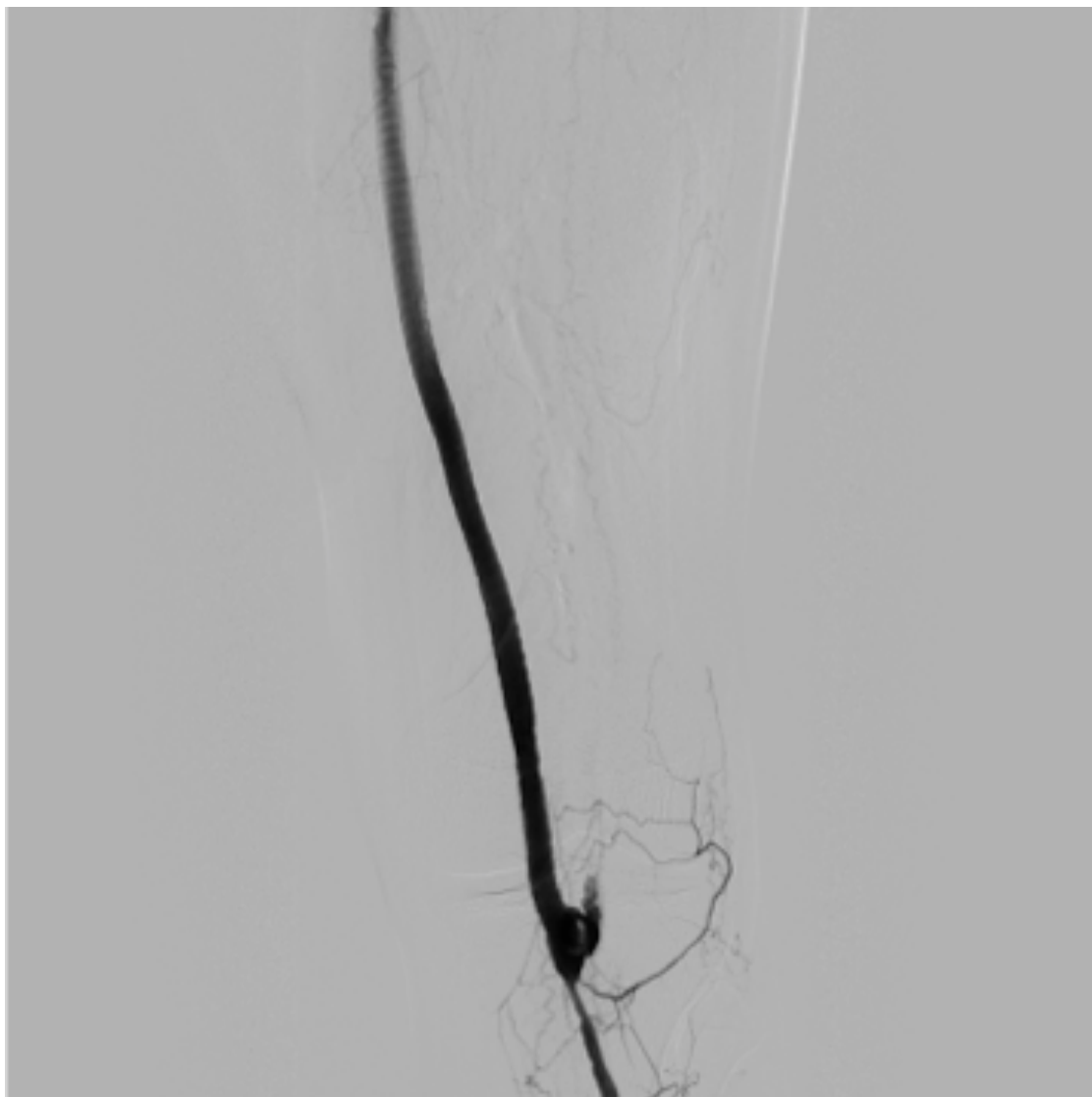
Rycina 10.4.

Wykonano PTA cewnikiem balonowym w obrębie zmian w okolicy podszycia proksymalnego pomostu udowo-podkolanowego uzyskując zadawalający efekt hemodynamiczny.



Rycina 10.5.

Efekt leczenia fibrynolitycznego u 80-letniego pacjenta z uprzednio implantowaną protezą naczyniową (po stronie lewej). W badaniu kontrolnym wykonanym dwa dni po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego wykazano krótkoodcinkowe istotne zwężenie w odcinku środkowym protezy.



Rycina 10.6.

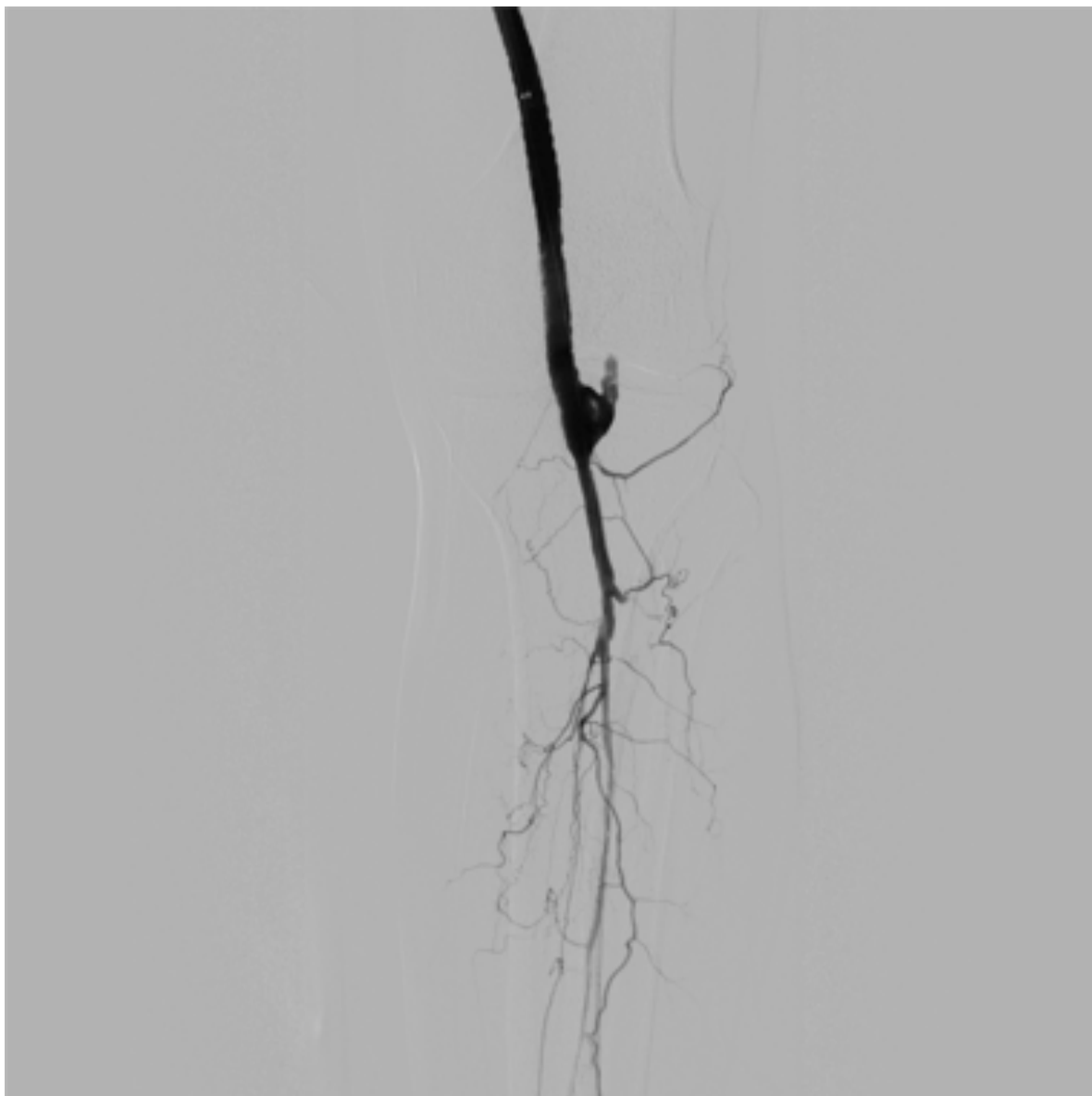
Przeszczep udowo-podkolanowy drożny.

Dystalny odcinek tętnicy podkolanowej w okolicy zespolenia istotnie zwężony.



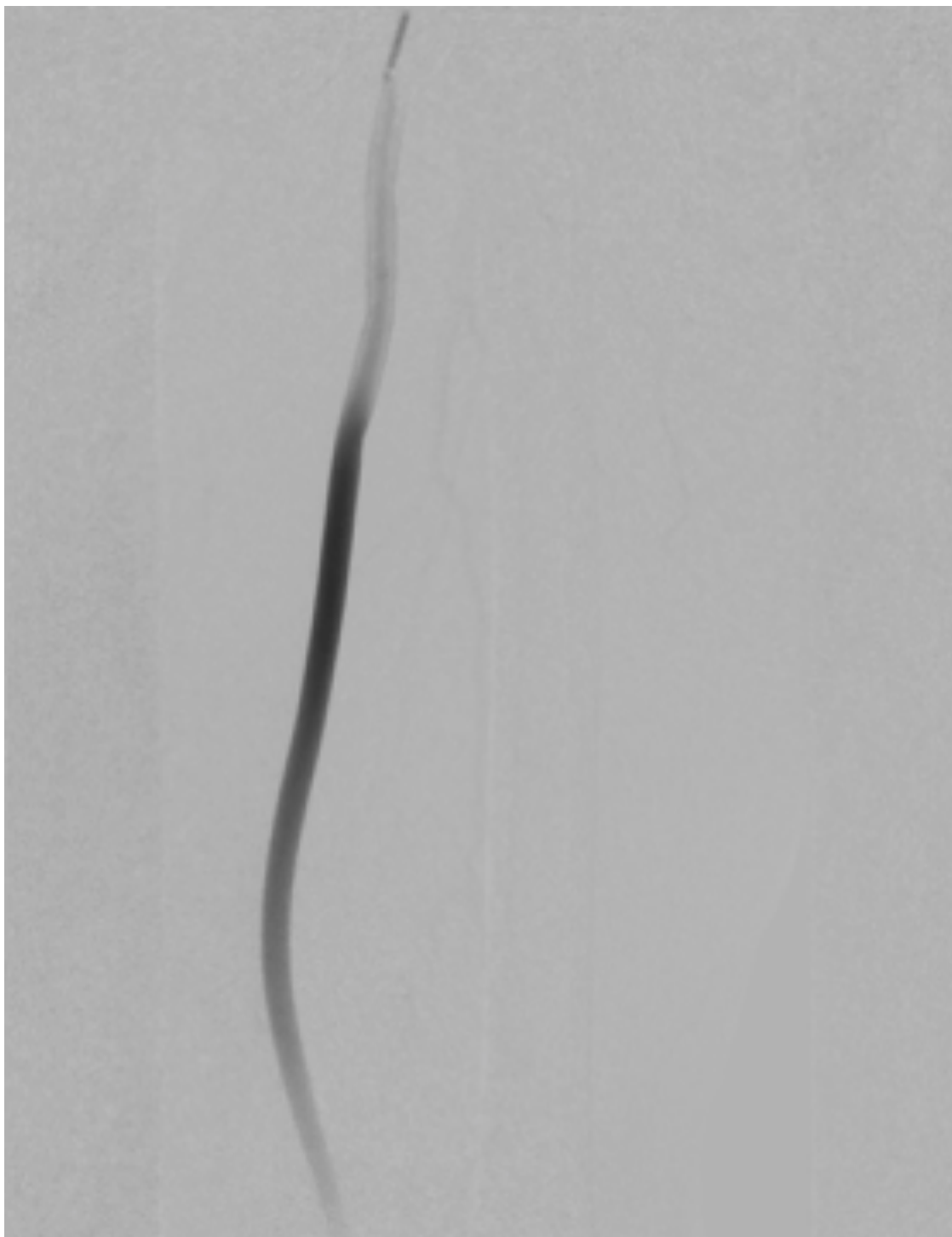
Rycina 10.7.

Wykonano angioplastykę balonową środkowego odcinka protezy.



Rycina 10.8.

Wykonano angioplastykę balonową zespolenia dystalnego i tętnicy podkolanowej z wszczepieniem stentu (Xpert 8 x 40 mm).



Rycina 10.9.

Efekt leczenia fibrynolitycznego u 59-letniego pacjenta z uprzednio implantowanym pomostem udowo-podkolanowym z żyły własnej. Badanie kontrolne wykonane jeden dzień po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego. Pomost udowo-podkolanowy drożny.



Rycina 10.10.

Pomost udowo-podkolanowy drożny. Tętnica podkolanowa drożna wraz z podziałem.



Rycina 10.11.

Potwierdzono w angiografii zagięcie przeszczepu przy zgięciu kończyny dolnej w stawie kolanowym.



Rycina 10.12.

Implantowano stent Supera 7x100 mm, uzyskano redukcję czynnościowego zagięcia przeszczepu bez zatorowości obwodowej.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy potrzebą wykonania dodatkowych interwencji w obrębie pomostu po leczeniu fibrynolitycznym (zabiegi chirurgiczne oraz procedury endowaskularne) a:

- płcią pacjentów ($p=0,2100$)
- wiekiem pacjentów < 65 lat i ≥ 65 lat ($p=0,0603$)
- materiałem, z którego wykonany był pomost (proteza, żyła własna pacjenta, pomost „hybrydowy”) ($p=0,2715$)
- czasem trwania leczenia fibrynolitycznego ≤ 40 h i > 40 h ($p=0,1611$).

Wykazano istotne statystycznie zależności:

- między zwężeniem w podszyciu proksymalnym, dystalnym pomostu udowo-podkolanowego a potrzebą wykonania dodatkowych zabiegów endowaskularnych ($p=0,0467$)
- między zwężeniem w podszyciu proksymalnym pomostu udowo-podkolanowego, a potrzebą wykonania dodatkowych zabiegów endowaskularnych ($p=0,0006$) oraz procedur chirurgicznych ($p=0,0495$)
- między zwężeniem w podszyciu dystalnym pomostu udowo-podkolanowego, a potrzebą wykonania dodatkowych zabiegów endowaskularnych ($p=0,0067$).

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie zależności między zwężeniem w podszyciu dystalnym pomostu udowo-podkolanowego, a potrzebą wykonania zabiegu chirurgicznego ($p=0,7855$).

Nie wykazano różnicy między potrzebą dodatkowych interwencji a czasem trwania leczenia fibrynolitycznego ($p=0,2378$).

5.4. Analiza czynników związanych z drożnością pomostu udowo-podkolanowego

Średni czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnej zakrzepicy pomostu (drożność) wynosił 250,9 dni (od 0 do 1617 dni, Std. Dev. = 394,1 dni).

Średni czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnego wykrzepnięcia pomostu (drożność) wynosił:

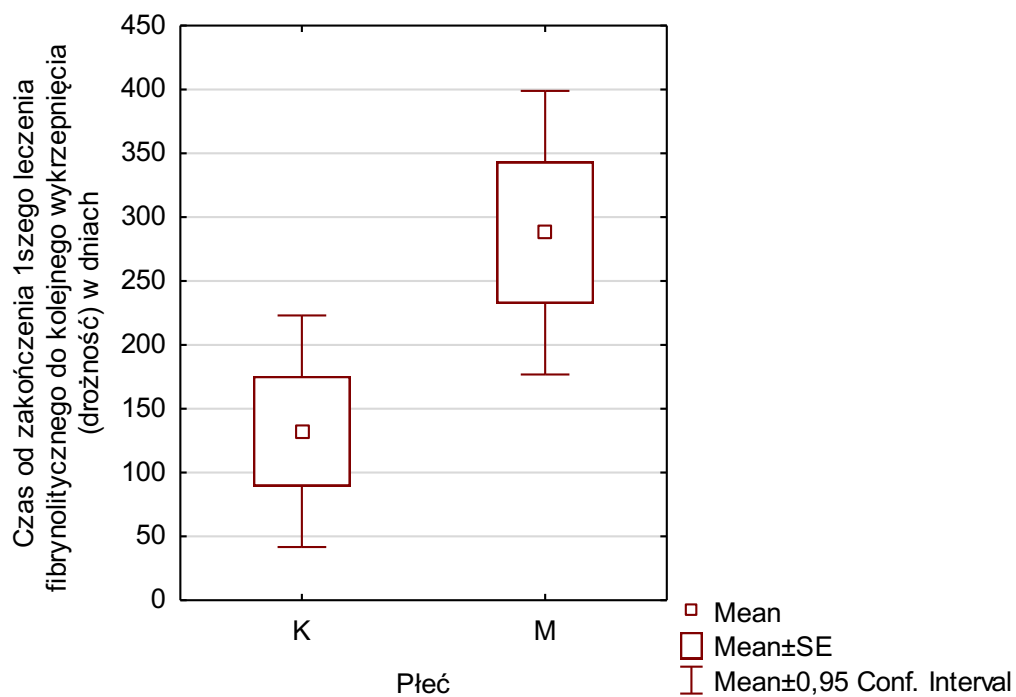
- 254,9 dni (od 0 do 1617 dni, Std. Dev. = 389,8 dni) w przypadku pomostów wykonanych z protezy,
- 264,1 dni (od 0 do 1292 dni, Std. Dev. = 427,4 dni) dla pomostów z żyły własnej chorego,
- 109 dni (od 0 do 355 dni, Std. Dev. = 166,3 dni) dla pomostów „hybrydowych”.

Reasumując nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między czasem od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnej zakrzepicy pomostu (drożność), a materiałem, z którego wykonany był pomost ($p=0,6354$).

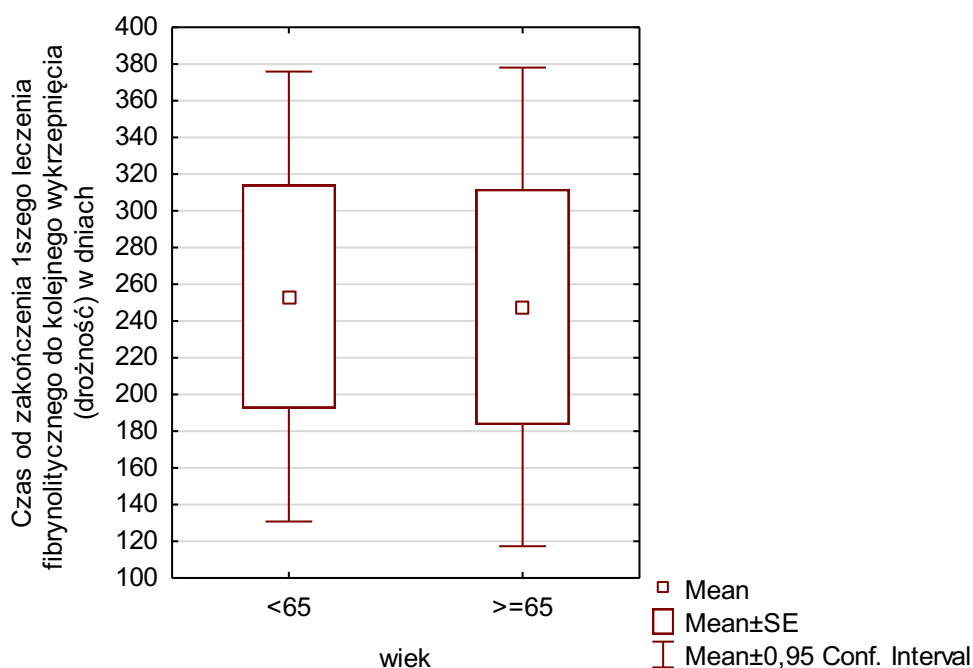
Średni czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnego wykrzepnięcia pomostu (drożność) w grupie pacjentów < 65 roku życia wynosił 253,3 dni (od 0 do 1617 dni, Std. Dev. = 412,6 dni), a w grupie pacjentów ≥ 65 roku życia wynosił 247,7 dni (od 0 do 1292 dni, Std. Dev. = 373,7 dni).

W grupie kobiet średni czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnego wykrzepnięcia pomostu (drożność) wynosił 132,4 dni (od 0 do 593 dni, Std. Dev. = 188,1 dni). Natomiast u mężczyzn czas ten wynosił 287,9 dni (od 0 do 1617 dni, Std. Dev. = 433,7 dni). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między czasem od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnej zakrzepicy pomostu (drożnością), a płcią ($p=0,3563$) oraz wiekiem pacjentów < 65 roku życia, ≥ 65 roku życia ($p=0,4891$) (Ryc.11, Ryc. 12).

Nie wykazano również korelacji między wiekiem pacjentów, a czasem od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnego wykrzepnięcia pomostu (drożnością) - $p=0,0581$.



Rycina 11. Czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnej zakrzepicy pomostu udowo-podkolanowego (drożność), a płeć pacjentów.

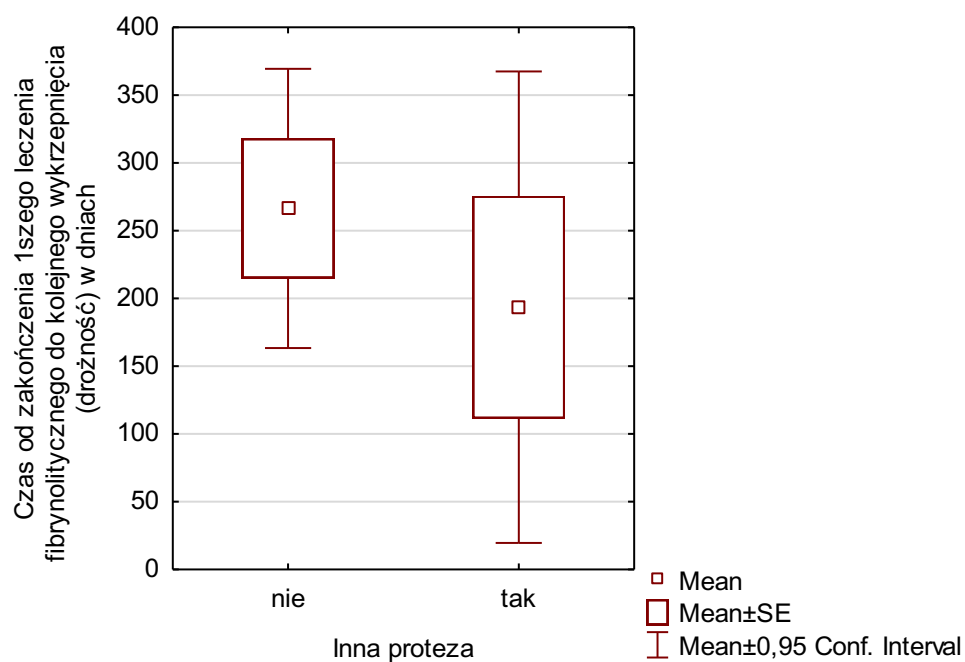


Rycina 12. Czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnej zakrzepicy pomostu udowo-podkolanowego (drożność), a wiek pacjentów w grupach < 65 lat i $\geq$ 65 lat.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między czasem trwania leczenia fibrynolitycznego: ≤ 40 h i > 40 h, a czasem od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnego wykrzepnięcia pomostu (drożnością) - $p=0,4370$.

U pacjentów z uprzednio wykonywanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi powyżej wszczepionego pomostu średni czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnego wykrzepnięcia pomostu (drożność) wynosił 193,5 dni (od 0 do 1255 dni, Std. Dev. = 338,3 dni). W przypadku pacjentów, u których nie wykonywano zabiegów rewaskularyzacyjnych powyżej wszczepionego pomostu czas ten wynosił 266,4 dni (od 0 do 1617 dni, Std. Dev. = 408,9 dni). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między uprzednio wykonywanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi powyżej wszczepionego

pomostu, a czasem od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnego wykrzepnięcia pomostu (drożność)($p=0,6545$) (Ryc.13).



Rycina 13. Czas od zakończenia pierwszego leczenia fibrynolitycznego do kolejnej zakrzepicy pomostu udowo-podkolanowego (drożność), a uprzednio wykonywane zabiegi rewaskularyzacyjne powyżej wszczepionego pomostu.

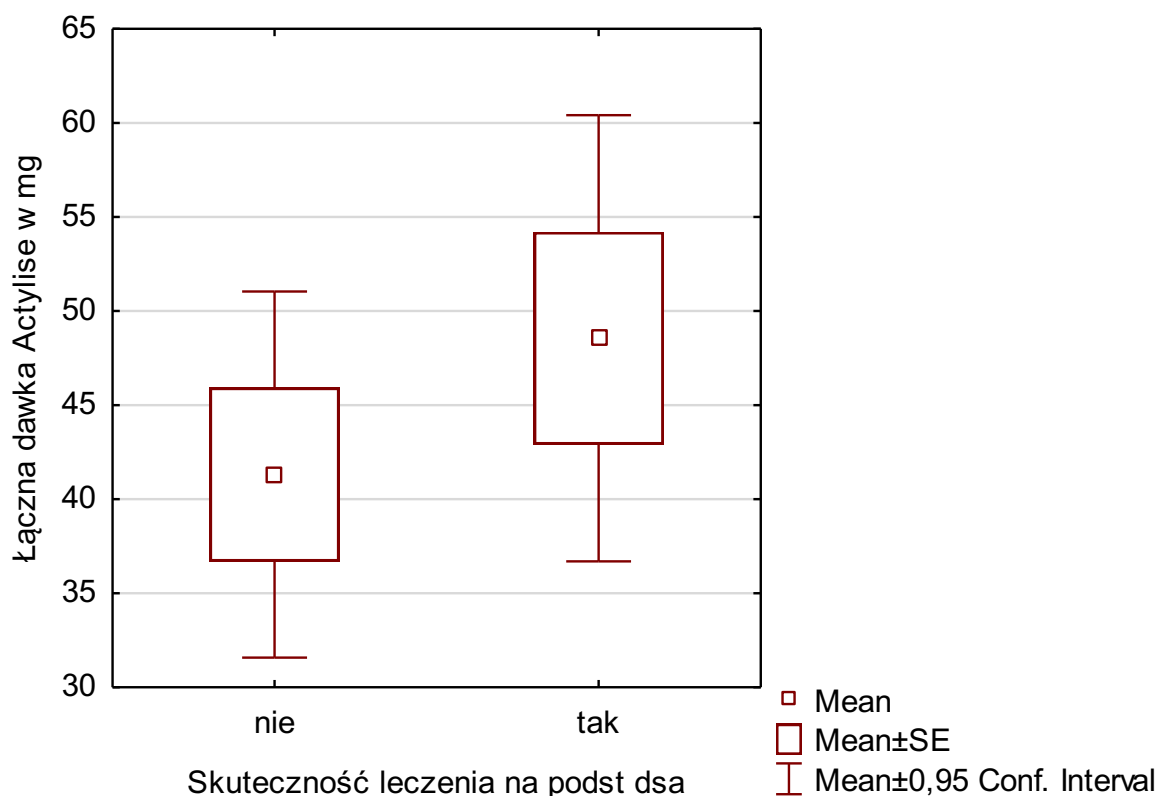
5.5. Czynniki związane ze skutecznością leczenia fibrynolitycznego

Leczenie fibrynolityczne okazało się skuteczne w 57,3% przypadków, poprawę kliniczną zanotowano natomiast w 62,9% przypadków, nieskuteczność leczenia odnotowano w 42,7 % przypadków (za skuteczną fibrynolizę uznawano kategorię 1 i 2 ocenianą na podstawie analizy badania cyfrowej angiografii subtrakcyjnej).

Skuteczność leczenia fibrynolitycznego wynosiła odpowiednio:

- u kobiet 45,0 %, u mężczyzn 60,9 %
- u pacjentów < 65 roku życia 58,3%, u pacjentów $\geq$ 65 lat 56,1 %
- u pacjentów z pomostem z protezy 53, 8%, z pomostem z żyły własnej 60,6%, z pomostem żylnoprotezowym - „hybrydowym” 75,0%
- u pacjentów, gdzie długość leczenia fibrynolitycznego trwała $\leq$ 40 h: 56,2%, $>$ 40 h: 47,6%
- u pacjentów z obecnością innych protez (implantowanych powyżej poziomu pachwiny) 55,6%, u pacjentów bez innych protez 57,7 %.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między skutecznością leczenia fibrynolitycznego, a łączną podaną dawką Actilyse ($p=0,5231$) (Ryc.14).

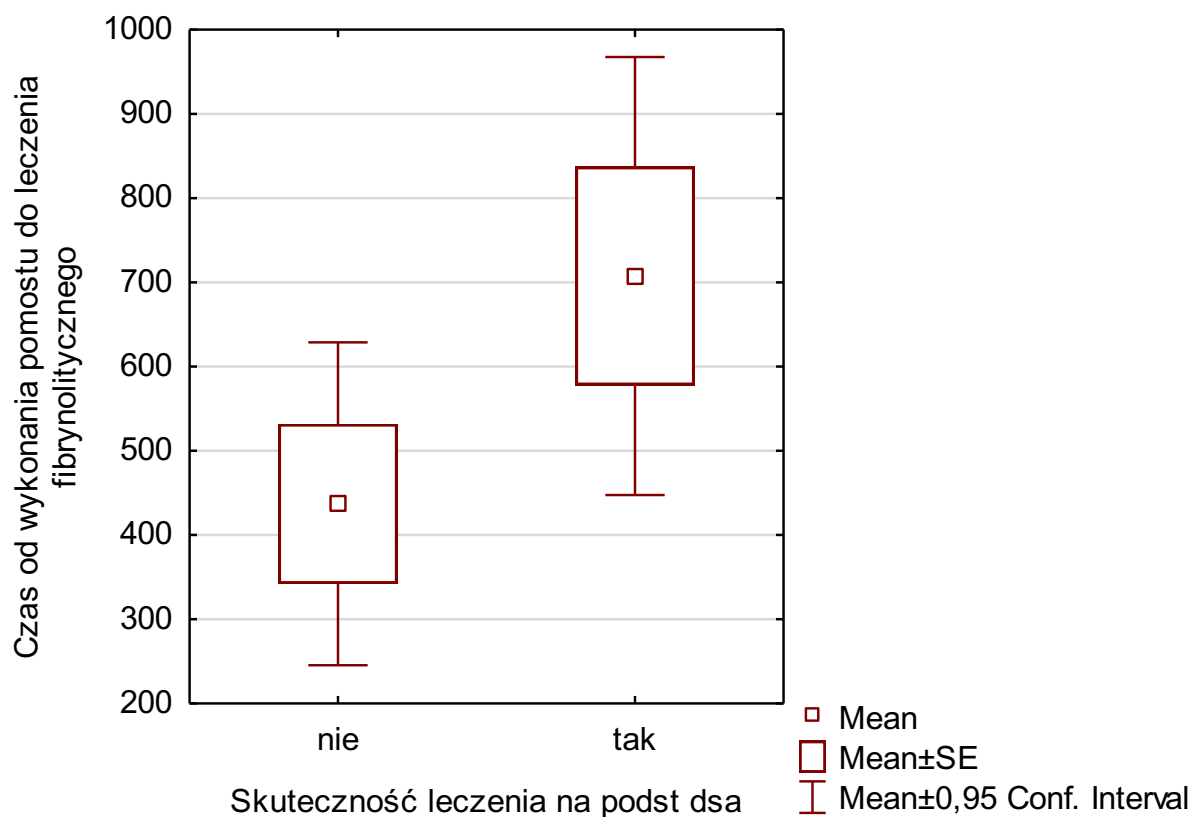


Rycina 14. Łączna podana dawka Actilyse, a skuteczność leczenia fibrynolitycznego (oceniona na podstawie badania DSA).

U pacjentów, u których leczenie fibrynolityczne okazało się nieskuteczne, czas od wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego wynosił średnio 437,0 dni (od 23 do 3083 dni, Std. Dev. = 582,9 dni).

Natomiast w przypadku skuteczności leczenia fibrynolitycznego u pacjentów czas od wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego wynosił średnio 707,5 dni (od 22 do 4343 dni, Std. Dev. = 924,5 dni).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między skutecznością leczenia fibrynolitycznego a czasem od wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego ($p=0,2645$) (Ryc. 15).



Rycina 15. Czas od wykonania pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego, a skuteczność leczenia fibrynolitycznego (oceniana na podstawie badania DSA).

Średni czas od wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego wynosił 592,0 dni (od 22 do 4343 dni, Std. Dev. = 804,1 dni).

Skuteczność leczenia fibrynolitycznego nie jest związana z rodzajem materiału używanego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego (dla pomostu wykonanego z protezy: OR=0,76, 95% PU [0,31-1,84], dla pomostu wykonanego z żyły własnej pacjenta OR=1,95, 95% PU [0,18-20,83]. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego nie zależy również od uprzednio wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych powyżej wszczepionego pomostu (OR=0,92, 95% PU [0,32-2,59]).

Analiza regresji logistycznej wykazała, że nie ma istotnej statystycznie zależności między skutecznością leczenia fibrynolitycznego a wiekiem pacjentów w dwóch grupach (u pacjentów < 65 lat, u pacjentów $\geq$ 65 lat) - OR=0,91, 95% PU [0,39-2,12].

Nie stwierdzono również zależności między skutecznością leczenia fibrynolitycznego:

-a czasem trwania leczenia fibrynolitycznego w dwóch grupach pacjentów, gdzie długość leczenia fibrynolitycznego trwała $\leq$ 40 h i $>$ 40 h - $p=0,6028$

- oraz płcią ($p=0,2064$).

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między skutecznością leczenia fibrynolitycznego (ocenianego na podstawie badania DSA), a kategoriami oceny klinicznej ostrego niedokrwienia kończyn dolnych ($p=0,2449$) oraz oceną stopnia zaawansowania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych (wg klasyfikacji Fontaine'a/Rutherforda - $p=0,056$), ocenianych przed rozpoczęciem leczenia fibrynolitycznego.

5.6. Drożność pomostu udowo-podkolanowego (w okresie 1 miesiąca i 12 miesięcy obserwacji)

W przypadku skuteczności leczenia fibrynolitycznego (stwierdzonego na podstawie badania DSA) drożność pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 1 miesiąca wynosiła 91,11%, po roku obserwacji odsetek drożnych pomostów wynosił 39,53%.

Występuje istotna statystycznie zależność między drożnością pomostu udowo-podkolanowego po 1 miesiącu od zakończenia leczenia fibrynolitycznego, a uprzednio wykonanymi procedurami endowaskularnymi ($p=0,0009$) oraz uprzednio wykonanymi procedurami chirurgicznymi ($p<0,0001$). W grupie pacjentów, u których po leczeniu fibrynolitycznym wykonano zabieg endowaskularny (np. angioplastykę, implantację stentu)

drożność pomostu w okresie obserwacji do 1 miesiąca wynosiła 87,5%, w grupie pacjentów, u których nie wykonano zabiegów endowaskularnych odsetek drożności wynosił 48,28%.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między drożnością pomostu udowo-podkolanowego po 12 miesiącach od zakończenia leczenia fibrynolitycznego, a uprzednio wykonanymi procedurami endowaskularnymi ($p=0,4561$) oraz uprzednio wykonanymi procedurami chirurgicznymi ($p=0,0567$).

Istnieje istotna statystycznie zależność między skutecznością leczenia fibrynolitycznego (ocenianego na podstawie badania DSA), a drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 1 miesiąca ($p<0,0001$), i do 12 miesięcy ($p=0,0035$).

Nie wykazano zależności między drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie 1 miesiąca obserwacji, a płcią ($p=0,4700$), wiekiem (w grupach < 65 lat, u pacjentów ≥ 65 lat - $p=0,4996$), rodzajem materiału użytego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego ($p=0,8074$), czasem trwania leczenia fibrynolitycznego (≤ 40 h i > 40 h) - $p=0,7771$.

Występuje zależność między drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie 1 miesiąca obserwacji, a dodatkowymi procedurami (chirurgicznymi oraz endowaskularnymi) wykonywanymi w pomoście udowo-podkolanowym ($p=0,0211$).

W przypadku braku drożności pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 1 miesiąca amputacja wczesna (do 1 miesiąca) wystąpiła w 42,42% przypadków. W przypadkach, gdy pomost udowo-podkolanowy był drożny w okresie obserwacji do 1 miesiąca nie odnotowano żadnej amputacji wczesnej (do 1 miesiąca - 0%). Wykazano istotną statystycznie zależność między niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie 1 miesiąca obserwacji, a powikłaniem w postaci wczesnej amputacji (w okresie do 1 miesiąca - $p<0,0001$).

W przypadku braku drożności pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 1 miesiąca, częstość wykonania amputacji w okresie obserwacji 12 miesięcy wynosiła 48,48%.

W przypadku drożności pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 1 miesiąca, częstość wykonania amputacji w okresie obserwacji 12 miesięcy wynosiła 4,08%.

Wykazano istotną statystycznie zależność między niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie 1 miesiąca obserwacji, a powikłaniem w postaci amputacji (w okresie obserwacji 12 miesięcy - $p < 0,0001$).

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 1 miesiąca, a uprzednio wykonywanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi powyżej wszczepionego pomostu ($p = 0,5198$).

Nie wykazano zależności między drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie 12 miesięcy obserwacji, a płcią ($p = 0,3504$) wiekiem w grupach < 65 lat i ≥ 65 lat ($p = 0,9682$), rodzajem materiału użytego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego ($p = 0,9955$), oraz czasem trwania leczenia fibrynolitycznego ≤ 40 h i > 40 h ($p = 0,9040$).

W przypadku braku drożności pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji 12 miesięcy, amputację kończyny wykonano w 29,51% przypadków.

Dla porównania w przypadku drożności pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji 12 miesięcy, nie wykonano żadnej amputacji kończyny. Wykazano istotną statystycznie zależność między niedrożnością pomostu w okresie 12 miesięcy obserwacji a powikłaniem w postaci amputacji kończyny ($p = 0,0045$).

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 12 miesięcy, a uprzednio wykonywanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi powyżej wszczepionego pomostu ($p = 0,5052$).

5.7. Czynniki związane z amputacją podczas okresu obserwacji

Łącznie w czasie trwania obserwacji u 21,2% pacjentów doszło do amputacji (18/85).

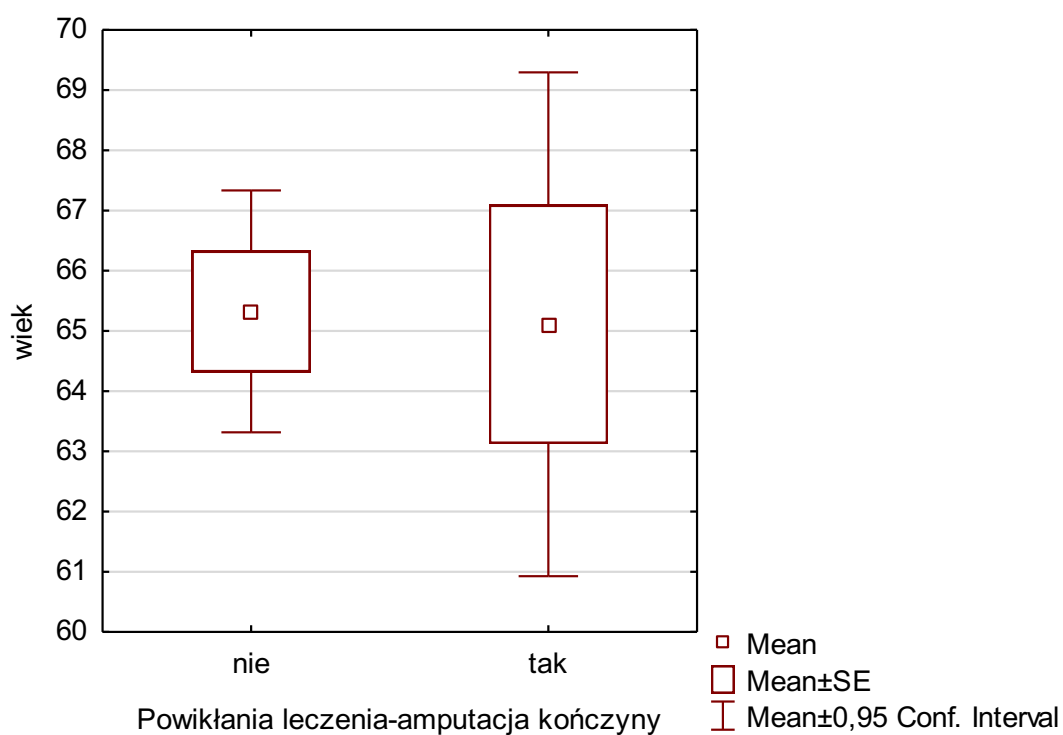
Częstość amputacji wynosiła 16,5% (14/85) w okresie 1 miesiąca obserwacji i 21,2% (18/85) w okresie 12 miesięcy obserwacji.

W przypadku skuteczności leczenia fibrynolitycznego amputacja wczesna (do 1 miesiąca) nie wystąpiła w żadnym przypadku, w przypadku gdy leczenie fibrynolityczne okazało się nieskuteczne amputacja (w okresie do 1 miesiąca od zakończenia leczenia fibrynolitycznego) była wykonana 36,84% przypadków.

Występuje istotna statystycznie zależność między amputacją do 1 miesiąca od zakończenia leczenia fibrynolitycznego a nieskutecznością leczenia fibrynolitycznego ($p < 0,0001$).

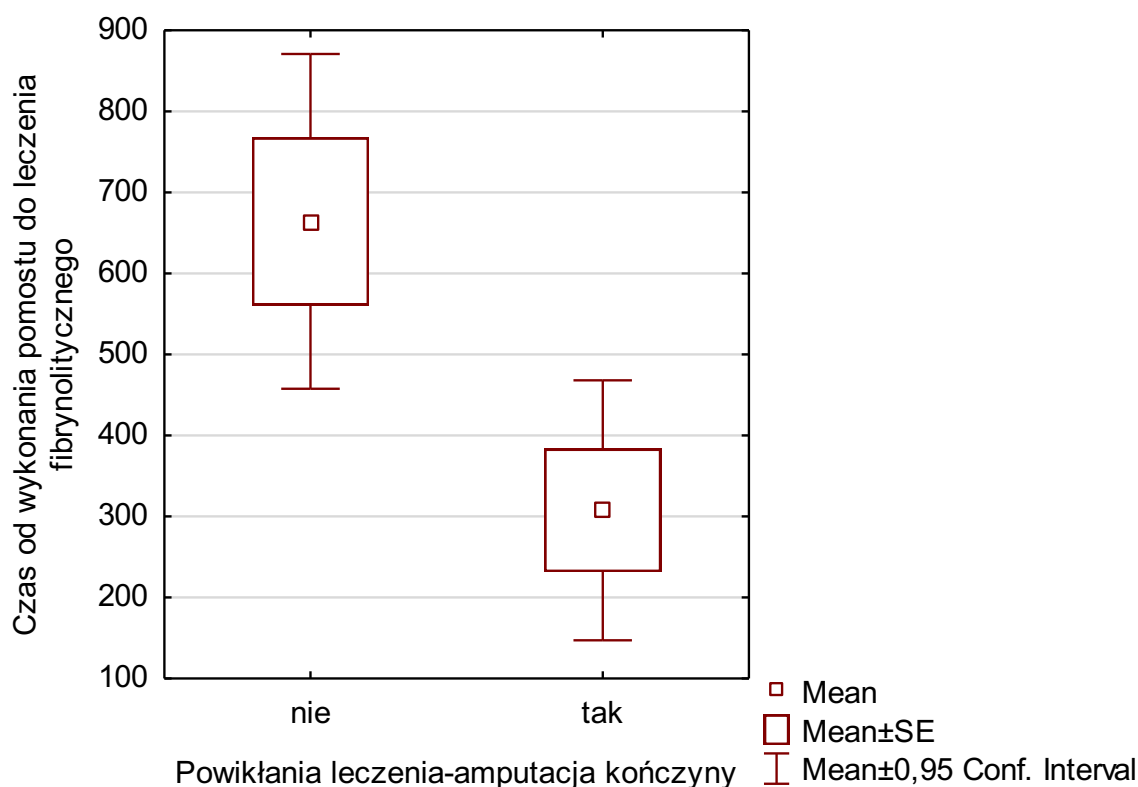
W przypadku skuteczności leczenia fibrynolitycznego amputacja w okresie 12 miesięcy obserwacji wystąpiła w 1,96% przypadków, w przypadku gdy leczenie fibrynolityczne okazało się nieskuteczne amputacja w okresie 12 miesięcy obserwacji była wykonana w 44,74% przypadkach. Występuje zależność między amputacją w okresie 12 miesięcy obserwacji a nieskutecznością leczenia fibrynolitycznego ($p < 0,0001$).

Amputacja w okresie do 1 miesiąca od zakończenia leczenia fibrynolitycznego oraz w okresie 12 miesięcy obserwacji nie zależy od wieku pacjenta (odpowiednio $p = 0,3549$ i $p = 0,8821$). (Ryc.16).



Rycina 16. Wiek, a wystąpienie amputacji w okresie 12 miesięcy obserwacji.

Nie wykazano zależności między amputacją w okresie do 1 miesiąca od zakończenia leczenia fibrynolitycznego oraz w okresie 12 miesięcy obserwacji, a czasem od wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego (odpowiednio: $p=0,0512$ i $p=0,1110$). (Ryc. 17).



Rycina 17. Czas od wykonania pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego, a wystąpienie amputacji w okresie 12 miesięcy obserwacji.

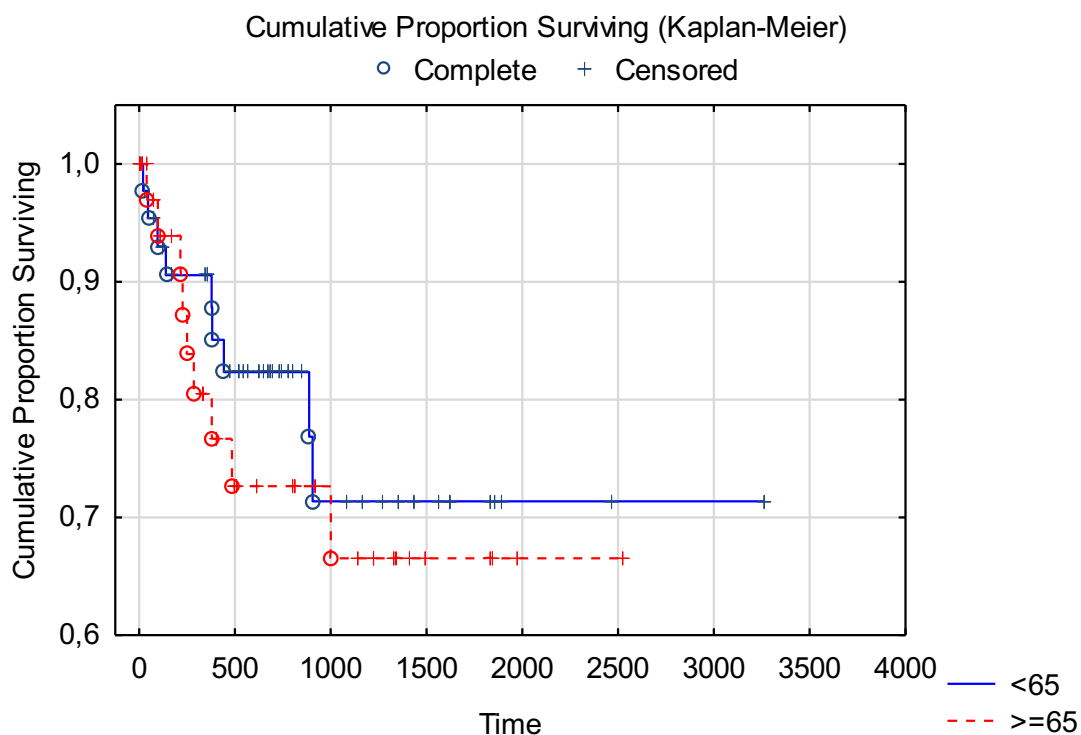
Nie wykazano również istotnej statystycznie zależności między amputacją w okresie do 1 miesiąca od zakończenia leczenia fibrynolitycznego oraz w okresie 12 miesięcy obserwacji, a płcią pacjentów (odpowiednio: $p=0,1959$ i $p=0,2164$).

Nie wykazano zależności między amputacją w okresie do 1 miesiąca od zakończenia leczenia fibrynolitycznego oraz w okresie 12 miesięcy obserwacji a rodzajem użytego pomostu (odpowiednio: $p=0,6373$ i $p=0,5062$).

Przewidywalne trzyletnie przeżycie bez amputacji wynosi 71% w grupie pacjentów w wieku <65 roku życia i 67% w grupie pacjentów ≥ 65 roku życia.

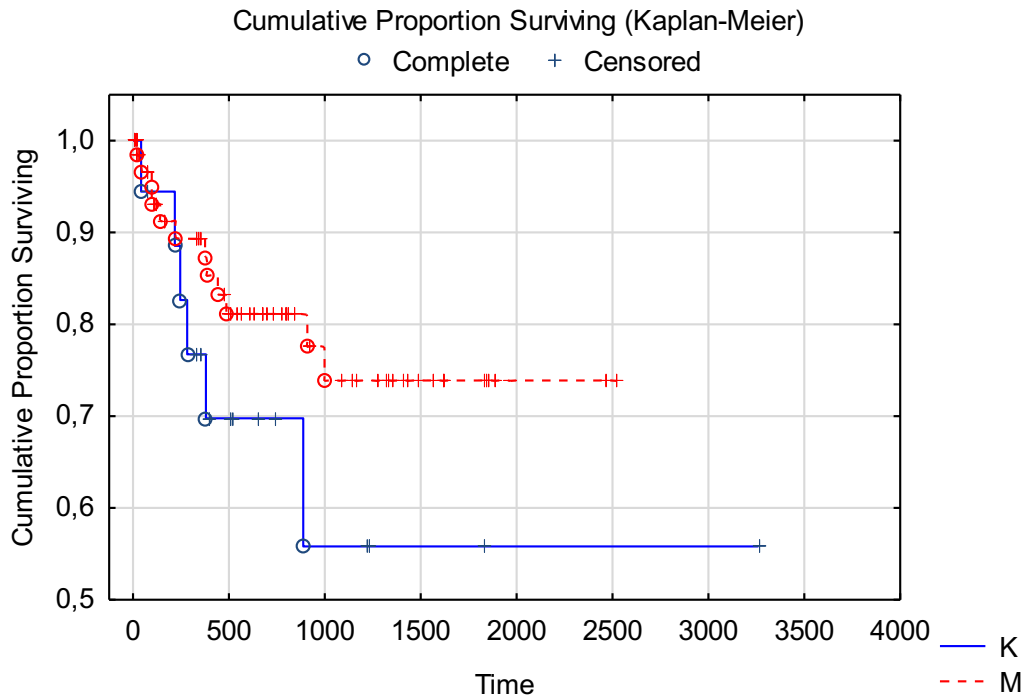
Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między przewidywanym trzyletnim przeżyciem bez amputacji w grupach pacjentów <65 roku życia i ≥ 65 roku życia.

Wiek ≥ 65 roku życia nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia amputacji (HR=1,33, 95% PU [0,53-3,38]). (Ryc. 18).



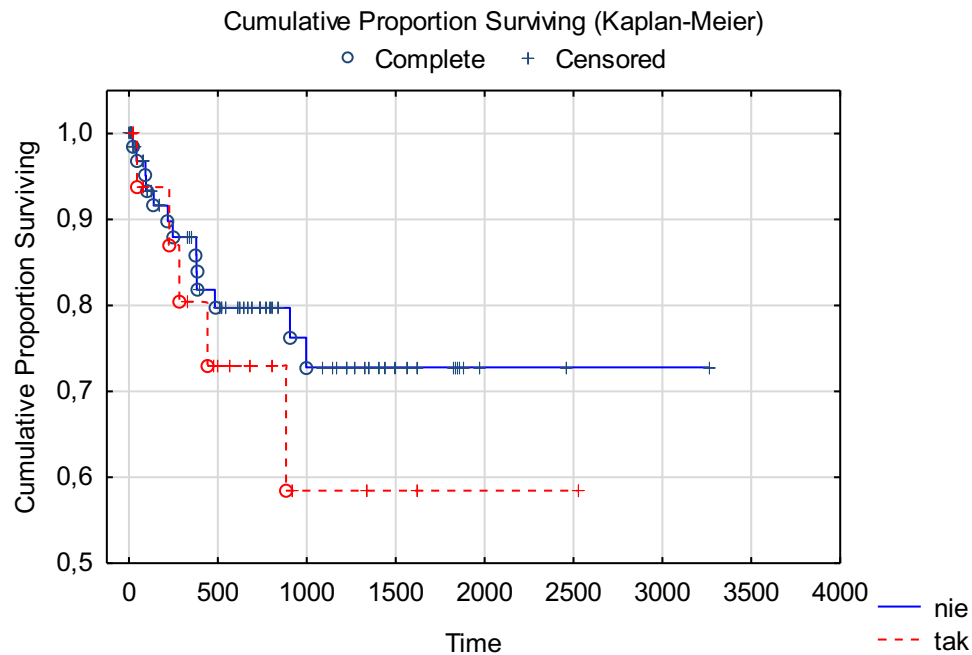
Rycina 18. Krzywa Kaplana - Meier'a przeżycia bez amputacji dla pacjentów w grupach: <65 lat i ≥ 65 lat.

Przewidywane trzyletnie przeżycie bez amputacji wynosi 73% w grupie mężczyzn oraz 55% w grupie kobiet. Płeć nie ma wpływu na wystąpienie amputacji. Ryzyko amputacji u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosiło: HR=0,53, 95% PU [0,20-1,43]. (Ryc.19).



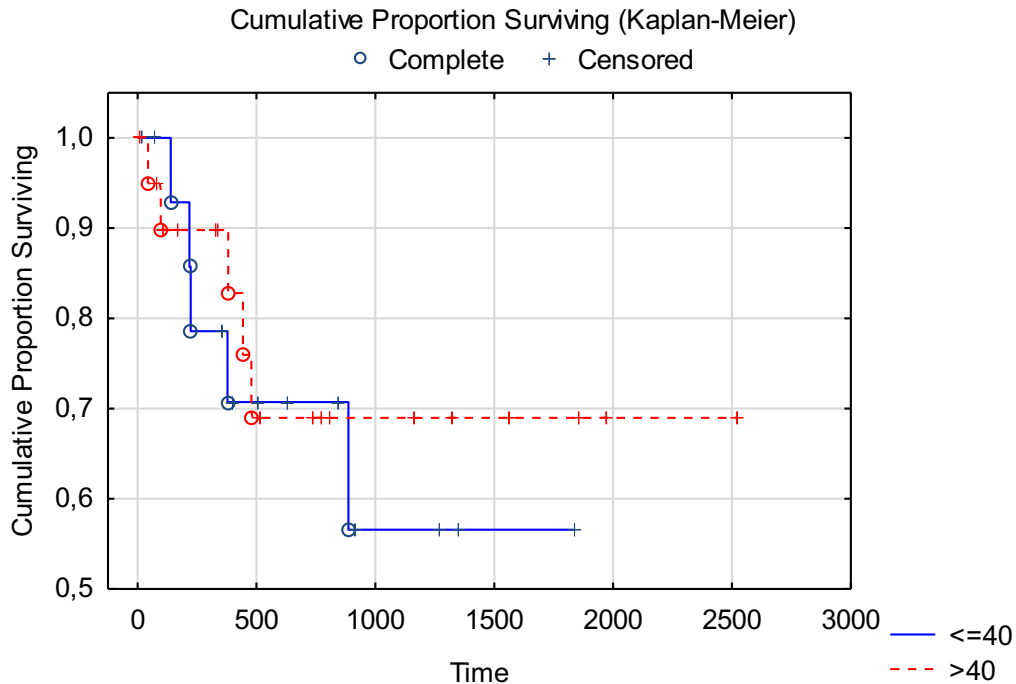
Rycina 19. Krzywa Kaplana - Meier'a przeżycia bez amputacji dla mężczyzn i kobiet.

Przewidywalne trzyletnie przeżycie bez amputacji w grupie pacjentów bez uprzednio wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych powyżej wszczepionego pomostu wynosi 73%, w grupie pacjentów z uprzednio wykonywanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi powyżej wszczepionego pomostu 58%. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między przewidywanym trzyletnim przeżyciem bez amputacji w grupach pacjentów bez lub z uprzednio wykonywanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi powyżej wszczepionego pomostu. Obecność wcześniej implantowanych protez powyżej wszczepionego pomostu nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia amputacji ($HR=1,55$, 95% PU $[0,55-4,36]$). (Ryc. 20).



Rycina 20. Krzywa Kaplana - Meier'a przeżycia bez amputacji dla pacjentów w grupach: bez oraz z uprzednio wykonywanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi powyżej wszczepionego pomostu.

Przewidywalne trzyletnie przeżycie bez amputacji w grupie pacjentów, gdzie leczenie fibrynolityczne trwało ≤ 40 h wynosi 56%, w grupie pacjentów, gdzie leczenie fibrynolityczne trwało > 40 h wynosi ono 63%. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między przewidywanym trzyletnim przeżyciem bez amputacji a czasem trwania leczenia fibrynolitycznego (≤ 40 i > 40 h). Czas trwania leczenia fibrynolitycznego > 40 h nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia amputacji ($HR=0,77$, 95% PU [0,22-2,67]). (Ryc. 21).

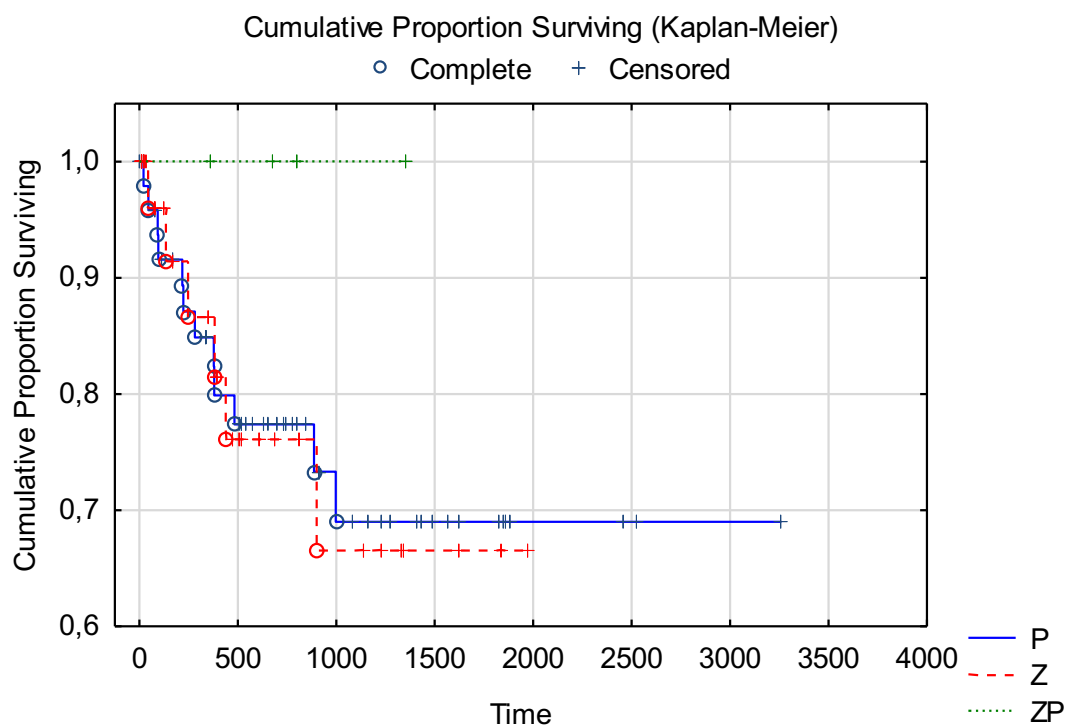


Rycina 21. Krzywa Kaplana - Meier'a przeżycia bez amputacji w zależności od czasu trwania leczenia fibrynolitycznego ≤ 40 h i > 40 h.

Przewidywalne trzyletnie przeżycie bez amputacji w grupie pacjentów z wszczepionym pomostem z protezy wynosi 69%, w grupie pacjentów z wszczepionym pomostem z żyły własnej chorego wynosi ono 67%. Przewidywane trzyletnie przeżycie bez amputacji nie zależy od rodzaju pomostu.

Pomost wykonany z materiału sztucznego nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia amputacji (HR=1,04, 95% PU [0,39-2,77]). (Ryc. 22).

W przypadku pomostu „hybrydowego” (żylnoprotezowego) nie było możliwe oszacowanie czasu przeżycia bez amputacji ze względu na brak obserwacji całkowitych.



Rycina. 22. Krzywa Kaplana - Meier'a przeżycia bez amputacji w zależności od rodzaju zaimplantowanego pomostu udowo-podkolanowego.

6. Omówienie

6.1. Leczenie fibrynolityczne

Randomizowane badania potwierdziły zastosowanie miejscowej dotętniczej terapii trombolitycznej w leczeniu ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) (39)(109)(110)(111)(130).

Wewnątrztętnicza fibrynoliza miejscowa jest często metodą leczenia pierwszego wyboru u chorych z ostrym niedokrwieniem kończyn w stadium I i IIa (przeżycie kończyny niezagrożone, zagrożenie graniczne), zwłaszcza w przypadku symptomów ostrego niedokrwienia kończyn trwających <14 dni (39)(112)(114)(131)(132)(133).

Do jej zalet należy mniejsza chorobowość i śmiertelność zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi. W porównaniu z zastosowaniem metod chirurgicznych cechuje się ona mniejszą inwazyjnością (pozwala na rozpuszczenie skrzepliny w małych naczyniach i minimalizuje ryzyko uszkodzenia śródbłónka), stanowi alternatywę dla klasycznej embolektomii (39)(118).

Możemy wyróżnić wiele strategii leczenia fibrynolitycznego, opracowano blisko 40 schematów dawkowania dla wlewów trombolitycznych (wlew ciągły i stopniowy, tromboliza śródoperacyjna, podanie bolusa do skrzepliny). W naszej Klinice przyjęto schemat podawania ciągłego wlewu infuzyjnego rt-PA 1 mg/godz. (21)(114)(134)(122)(135).

Kluczowym elementem leczenia fibrynolitycznego jest pozostawienie części infuzyjnej cewnika w obrębie skrzepliny, przejście przewodnikiem przez obszar zajęty zakrzepicą („test przejścia przewodnika”) jest czynnikiem związanym z powodzeniem leczenia. W przypadku wystąpienia niedrożności na poziomie uda lub powyżej stosowane jest wklucie przeciwstronne (technika „cross over”), gdy niedrożność zlokalizowana jest poniżej poziomu

tętnicy udowej powierzchownej stosowane jest również wkłucie po tej samej stronie (dostęp antegradowy) (21)(136)(129).

W analizowanej grupie pacjentów we wszystkich 85 przypadkach uzyskano prawidłową pozycję części infuzyjnej cewnika w obrębie skrzepliny. W badaniu STILE (*Surgery versus Thrombolysis for Ischaemia of the Lower Extremity*) analizującym pacjentów z niedrożnością pomostów/tętnic natywnych poddanych leczeniu fibrynolitycznemu/interwencji chirurgicznej z objawami niedokrwienia trwającymi krócej niż 6 miesięcy, w grupie randomizowanej do terapii dotętniczej 28% pacjentów nie otrzymało leczenia z powodu niemożności prawidłowego umiejscowienia cewnika w zakrzepie. Wyeliminowanie tych pacjentów z analizy statystycznej (jako przypadków niepowodzenia) nie wpłynęło na wyniki i wnioski badania (21)(109)(137)(138)(139).

W omawianej grupie badanej w większości przypadków (78 - 91,8%) zabiegi wykonano metodą cross-over z nakłucia przeciwległej tętnicy udowej wspólnej, w dwóch przypadkach (2,4%) zastosowano dostęp z nakłucia jednoimiennej t. udowej wspólnej, w 5 przypadkach (5,9%) wykonano nakłucie tętnicy ramiennej. Korzystny efekt odległy leczenia zależy głównie od zidentyfikowania i leczenia zmian prowadzących do wystąpienia epizodu zakrzepowego. Czas trwania leczenia fibrynolitycznego zależy od sytuacji klinicznej i wyników badań obrazowych, jednak rzadko powinien przekraczać 72 godzin. W omawianej grupie średni czas trwania leczenia fibrynolitycznego za pomocą Actilyse wynosił 45 godzin. (140)(21)

W naszym ośrodku stosowanym lekiem trombolitycznym jest rt-PA (rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu), w jednym z przeprowadzonych badań skuteczność leczenia fibrynolitycznego z użyciem streptokinazy wynosiła 57%, znacznie lepsze wskaźniki skuteczności rzędu 90% uzyskano w innych badaniach wykorzystując do leczenia fibrynolitycznego t-PA. W badaniu STILE nie wykazano różnicy między zastosowaniem

urokinazy i rt-PA w grupie pacjentów randomizowanej do optymalnej terapii dotętniczej (109)(141)(142)(143)(144). Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej w roku 2020 opracowało wytyczne, które sankcjonują zastosowanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA) w leczeniu ostrego niedokrwienia kończyn i zakrzepicy żył głębokich.

6.2. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego

W omawianej grupie badanej odsetek drożnych pomostów udowo-podkolanowych po zastosowanym leczeniu fibrynolitycznym wynosił 57,3%. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego po upływie jednego miesiąca wynosiła 91,1 %, po upływie 12 miesięcy 39,5%.

Badanie NATALI (*National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia*) w którym partycypowało 11 ośrodków z Wielkiej Brytanii zanotowało skuteczność leczenia fibrynolitycznego na poziomie 70%, po upływie 12 miesięcy wynosiła ona 33%. Stosowanym lekiem fibrynolitycznym był rt-PA, w mniejszości przypadków streptokinaza (145). Na podstawie wieloośrodkowego, randomizowanego badania TOPAS (*Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery*) wykazano, że najskuteczniejsza dawka rekombinowanej urokinazy to 4000 IU/min. Zastosowanie tej dawki pozwoliło na uzyskanie całkowitej trombolizy u 71% pacjentów (u 35 z 49 pacjentów) - u tych pacjentów losowo zastosowana została dawka rekombinowanej urokinazy 4000 IU/min. Pacjenci leczeni za pomocą dawki 2000 IU/min. mieli 67% skuteczności, u pacjentów, gdzie zastosowana została dawka 6000 IU/min odsetek skuteczności wynosił 60% (21)(111).

Jednoośrodkowe wyniki innych grup badawczych mają najczęściej charakter retrospektywny i prezentują się następująco:

Koraen i wsp. zanotowali nieskuteczność leczenia fibrynolitycznego na poziomie 15%. W badaniu tym wykazano zależność między skutecznym leczeniem fibrynolitycznym a występowaniem choroby niedokrwiennej serca ($P=0,013$) i pomostem wykonanym z materiału sztucznego ($P=0,092$), stosowanym lekiem fibrynolitycznym była alteplaza (rt-PA). (146) W badaniu przeprowadzonym przez Nehler'a i wsp. w latach 1988 - 2001 odnotowano skuteczność leczenia fibrynolitycznego na poziomie 77%, po upływie 12 miesięcy wynosiła ona 42% (stosowano t-PA i urokinazę) (147).

Sullivan i wsp. na podstawie analizy pacjentów leczonych drogą dotętniczej fibrynolizy miejscowej przeprowadzonej w roku 1991 odnotowali skuteczność leczenia fibrynolitycznego 88% (38/43) przypadków, po upływie 12 miesięcy wynosiła ona 55,6% (stosowanymi lekami fibrynolitycznymi była urokinaza i streptokinaza) (148).

W omawianej grupie badanej leczenie fibrynolityczne okazało się skuteczne w 57,3% przypadków, poprawę kliniczną zanotowano natomiast w 62,9% przypadków. Leczenie fibrynolityczne pomimo braku udrożnienia pomostu może doprowadzić do udrożnienia naczyń krążenia obocznego i co za tym idzie zapewnić poprawę kliniczną. Zgodnie z wynikami badania z 1997 roku w okresie roku obserwacji zanotowano 30% drożność pomostów udowo-podkolanowych, odsetek zachowania/uratowania kończyn wynosił jednak 60% (stosowano urokinazę) (149)(143). W naszym badaniu skuteczność leczenia fibrynolitycznego po upływie 12 miesięcy wynosiła 39,5%, odsetek uratowania kończyn wynosił jednak 78,8%.

W badaniu STILE po 6 miesiącach obserwacji wynosił on 88,2%, natomiast w badaniu Rochester 82% (po 12 miesiącach obserwacji). Nehler i wsp. zanotowali odsetek uratowania kończyny (bez wystąpienia amputacji) na poziomie 73% w okresie roku obserwacji (109)(147)(110).

W omawianej grupie badanej nie wykazano zależności między skutecznością leczenia fibrynolitycznego, a rodzajem materiału użytego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego (proteza, żyła własna chorego, pomost „hybrydowy”) - $p=0,6334$. Do podobnych wniosków doszli Graor i wsp., w przypadku niedrożności pomostów trwającej krócej niż 14 dni skuteczność leczenia fibrynolitycznego wynosiła 75% w przypadku pomostów żylnych i odpowiednio 70% w przypadku pomostów wykonanych z PTFE (150). Jednakże Perler i wsp. wykazali, że przeszczepy żyłne wykazują lepsze efekty leczenia fibrynolitycznego niż przeszczepy wykonane z PTFE (151)(21).

Według naszych obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między skutecznością leczenia fibrynolitycznego a czasem od wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego ($p=0,2645$). Innym grupom badawczym udało się wykazać taką zależność (Nackman i wsp. - $p < 0.01$) (149).

6.3. Drożność pomostu udowo-podkolanowego

W omawianej grupie badanej nie wykazano zależności między drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie 1 miesiąca i 12 miesięcy obserwacji, a płcią ($p=0,4700$, $p=0,3504$), wiekiem (w grupach < 65 lat, u pacjentów ≥ 65 lat - $p=0,4700$, $p=0,9682$), rodzajem materiału użytego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego ($p=0,8074$, $p=0,9955$), czasem trwania leczenia fibrynolitycznego ≤ 40 h i > 40 h - $p=0,7771$, $p=0,9040$. Na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera wykazano, że trzyletnie przeżycie bez amputacji nie zależy od rodzaju pomostu. Pomost wykonany z materiału sztucznego nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia amputacji ($HR=1,04$, 95% PU [0,39-2,77]).

Johnson i wsp. zanotowali drożność pomostów udowo-podkolanowych (w ciągu dwóch lat obserwacji) na poziomie 81% w przypadku żyły własnej pacjenta i 69% w przypadku

pomostu wykonanego z PTFE (nie wykazano istotnie statystycznej zależności między drożnością pomostu w okresie 2 lat obserwacji a rodzajem pomostu). W przypadku długoterminowej obserwacji 5-letniej drożność pomostów z żyły własnej wynosiła 73%, a pomostów z PTFE 39% (wykazano istotną statystycznie zależność między rodzajem pomostu, a jego drożnością w obserwacji 5-letniej - $P \leq 0.01$) (152).

Sullivan i wsp. również wykazali istotną statystycznie różnicę w drożności długoterminowej między pomostami żylnymi i pomostami wykonanymi z protezy (odpowiednio 69,3% vs. 28,6% po 30 miesiącach obserwacji - $p = 0.01$) (148).

Do odmiennych wniosków doszli Vakhitov i wsp., zgodnie z badaniem opublikowanym w 2019 roku wykazali oni drożność pomostów wykonanych z materiału sztucznego na poziomie 60,5%, 34,0% (po roku i pięciu latach obserwacji) i wykonanych z żyły własnej pacjenta na poziomie 30,8% i 20,5% (odpowiednio po roku i pięciu latach obserwacji) (153).

Wykazaliśmy istotną zależność między skutecznością leczenia fibrynolitycznego (ocenianego na podstawie badania DSA), a drożnością pomostu udowo-podkolanowego w okresie obserwacji do 1 miesiąca ($p < 0,0001$) i do 12 miesięcy ($p = 0,0035$).

Do podobnych wniosków doszedł Galland - zanotował 12 miesięczną drożność po leczeniu fibrynolitycznym na poziomie 39%, gdy udało się uzyskać drożność pomostu i była zachowana drożność przynajmniej jednego naczynia na goleni, w przypadku niepełnej fibrynolizy drożność wynosiła odpowiednio 17% (154)(143).

6.4. Procedury uzupełniające po leczeniu fibrynolitycznym

W omawianej grupie badanej występuje istotna statystycznie zależność między drożnością pomostu udowo-podkolanowego po 1 miesiącu od zakończenia leczenia fibrynolitycznego, a uprzednio wykonanymi procedurami endowaskularnymi ($p=0,0009$) oraz uprzednio wykonanymi procedurami chirurgicznymi ($p<0,0001$).

W naszym badaniu w grupie pacjentów, u których po leczeniu fibrynolitycznym wykonano zabieg endowaskularny (np. angioplastykę, implantację stentu) drożność pomostu w okresie obserwacji do 1 miesiąca wynosiła 87,5%, w grupie pacjentów, u których nie wykonano zabiegów endowaskularnych odsetek drożności wynosił 48,28%.

McNamara podkreślał rolę dalszego leczenia (metodami operacyjnymi lub z zastosowaniem technik wewnątrznaczyniowych) rozpoznanych przyczyn niedrożności pomostu udowo-podkolanowego po zakończonej terapii fibrynolitycznej (155)(143).

Gardiner wykazał, że po upływie 12 miesięcy obserwacji drożność wynosiła 86% w przypadku pomostów udowo-podkolanowych, w których wykonano korekcję uprzednio wykazanej przyczyny niedrożności pomostu udowo-podkolanowego (odpowiednio u pacjentów, gdzie taki zabieg nie miał miejsca drożność wynosiła 37%) (156)(143).

W badaniu TOPAS zmiany anatomiczne odpowiedzialne za niedrożność, których obecność wykazano po zakończonym leczeniu fibrynolitycznym podlegały leczeniu za pomocą angioplastyki balonowej, procedury chirurgicznej, fibrynoliza pozwoliła jednak na istotne zmniejszenie zakresu planowanej operacji ($p < 0.001$). Zgodnie z badaniem STILE leczenie fibrynolityczne pozwoliło na zmniejszenie zakresu zabiegu chirurgicznego w 55% przypadków ($p < 0.001$) (111)(109)(21).

Van Breda i wsp. przeprowadzili doświadczenie, które potwierdziło pomocniczą rolę terapii litycznej, pozwoliło ono na wykonanie operacji w trybie planowym u 12 pacjentów i

wpłynęło korzystnie na ryzyko operacyjne u 2 pacjentów. Również Graor i wsp. zaobserwowali, że pomimo skutecznej fibrynolizy protez wykonanych z PTFE, u większości (70%) pacjentów konieczna była dodatkowa procedura chirurgiczna (142)(21).

Graor i wsp. wykazali skuteczność leczenia fibrynolitycznego w leczeniu 7 z 10 protez wykonanych z PTFE, u większości pacjentów wykonano jednak dodatkowe zabiegi chirurgiczne (150)(21).

Koraen i wsp. odnotowali dodatkowe procedury po zakończeniu leczenia fibrynolitycznego: w 21% były to procedury chirurgiczne, w 39% były to uzupełniające zabiegi endowaskularne (146).

W przypadku omawianej grupy badanej dodatkowe zabiegi endowaskularne miały miejsce u 27,1 % chorych, dodatkowe zabiegi chirurgiczne wykonano natomiast u 43,5% pacjentów (zabiegów wykonano relatywnie więcej w porównaniu do wyżej wymienionego badania).

W omawianej grupie badanej na podstawie wykonanych angiografii w 11 przypadkach (12,9%) uwidoczniono zmiany w zespoleńiu proksymalnym mające wpływ na niedrożność pomostu udowo-podkolanowego, w 31 przypadkach (36,5 %) problem leżał w podszyciu dystalnym pomostu.

Wykazano istotną statystycznie zależność między zwężeniem w podszyciu proksymalnym, dystalnym pomostu udowo-podkolanowego a potrzebą wykonania dodatkowych zabiegów endowaskularnych ($p=0,0467$)

Istnieje istotna statystycznie zależność między zwężeniem w podszyciu proksymalnym pomostu udowo-podkolanowego, a potrzebą wykonania dodatkowych zabiegów endowaskularnych ($p=0,0006$) oraz procedur chirurgicznych ($p=,00495$).

Istnieje również istotna statystycznie zależność między zwężeniem w podszyciu dystalnym pomostu udowo-podkolanowego, a potrzebą wykonania dodatkowych zabiegów endowaskularnych ($p=,00067$).

Koraen i wsp. wykazali obecność zmian wpływających na niedrożność pomostu w podszyciu proksymalnym w 10 przypadkach (8,1%) i w podszyciu dystalnym w 29 przypadkach (23,6%). Warto jednak wspomnieć, w wyżej wymienionym badaniu analizowany materiał obejmował również protezy zaimplantowane powyżej poziomu więzadła pachwinowego np. protezę aortalno-dwuudową (146).

6.5. Powikłania krwotoczne leczenia fibrynolitycznego

Krwawienie (związane z ogólnoustrojowym działaniem leku) jest jednym z powikłań leczenia fibrynolitycznego z użyciem niskich dawek. Powikłanie krwotoczne ogólne definiowane jest jako krwotok wymagający leczenia operacyjnego, leczenia wewnątrznaczyniowego (np. embolizacja), przetoczenia krwi i zaprzestania leczenia fibrynolitycznego. Ryzyko wystąpienia takich powikłań na podstawie literatury wynosi 5-15% (21)(150)(155)(157). Według badania TOPAS z 1998 odsetek powikłań krwotocznych wynosił odpowiednio 2%, 13% i 16% w zależności od stosowanej dawki rekombinowanej urokinazy (odpowiednio: 4000 IU/min., 2000 IU/min., 6000 IU/min.) (111).

W analizowanej grupie badanej częstość powikłań ogólnych krwotocznych leczenia fibrynolitycznego wynosiła 7,1%. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między płcią ($p=0,3126$), wiekiem pacjentów ($p=0,3178$), materiałem użytym do wykonania pomostu ($p=0,2065$), podaną dawką Actilyse ($p=1,0000$), a częstością wystąpienia ogólnych powikłań krwotocznych. Wyniki te są porównywalne z wynikami uzyskanymi przez Koraen i wsp. (146).

W doświadczeniu Rickard'a powikłania leczenia fibrynolitycznego dotyczyły częściej pomostów wykonanych z protezy (53%) w porównaniu do pomostów wykonanych z żyły własnej pacjenta (41%), nie wykazano jednak statystycznie istotnych zależności (158)(143).

6.6. Amputacja

W obrębie obserwowanej grupy badanej częstość amputacji wynosiła 16,5% (14/85) w okresie 1 miesiąca obserwacji i 21,2% (18/85) w okresie 12 miesięcy obserwacji. Wartości te są porównywalne do wartości uzyskanych przez Koraen i wsp. tj.: częstość amputacji 11,4% w okresie 1 miesiąca obserwacji i 25,4% w okresie 12 miesięcy obserwacji (146).

Na podstawie przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wieloośrodkowego badania NATALI (*National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia*) analiza 1133 przypadków, w których zastosowano leczenie fibrynolityczne wykazała częstość amputacji na poziomie 12,4% (w okresie 30 dni obserwacji). Najbardziej narażeni na wystąpienie amputacji byli według tego badania młodzi mężczyźni ($P < .001$). W naszym badaniu nie wykazano takiej zależności (145).

Dla porównania w wypadku interwencji chirurgicznej w niedrożności pomostu udowo-podkolanowego Robinson i wsp. zanotowali częstość amputacji 26% w okresie 1 miesiąca obserwacji i odpowiednio 41% po roku obserwacji (159)(143).

W badaniu STILE, analizie podlegało 393 pacjentów z niedrożnością pomostów udowo-podkolanowych lub tętnic natywnych. U pacjentów stosowano dotętnicze leczenie trombolityczne, za pomocą rt-PA/urokinazy lub optymalne leczenie chirurgiczne. W grupie pacjentów z ostrym niedokrwieniem kończyn po terapii trombolitycznej w okresie 6 miesięcy obserwacji zanotowano polepszenie przeżycia bez amputacji ($p = 0.01$). Dla porównania u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn, u których zastosowano leczenie chirurgiczne wskaźniki poważnych amputacji były niższe ($p = 0.01$) (21)(109).

Kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym, prospektywnym badaniem porównującym leczenie chirurgiczne i trombolizę jest badanie TOPAS. Badana grupa liczyła 230 pacjentów, objawy ostrego niedokrwienia kończyn dolnych trwały krócej niż 14 dni. Pacjentów

prospektywnie randomizowano do dwóch grup: w pierwszej grupie stosowano leczenie fibrynolityczne za pomocą rekombinowanej urokinazy, w drugiej grupie wykonywano rewaskularyzację chirurgiczną. Analiza potwierdziła, że najskuteczniejsza dawka rekombinowanej urokinazy wynosiła 4000 IU/min. Przeżycie bez amputacji po roku obserwacji nie było statystycznie różne i wynosiło 75% w grupie pacjentów, gdzie stosowano leczenie rekombinowaną urokinazą (w dawce 4000 IU/min.) i 65% w grupie, gdzie wykonano rewaskularyzację chirurgiczną.

Leczenie fibrynolityczne jest skuteczną formą terapii u pacjentów z ostrym niedokrwieniem kończyn. Wyniki badań pokazują, że skuteczność takiego leczenia jest porównywalna z wynikami rewaskularyzacji chirurgicznej. Bardzo ważnym aspektem jest kwalifikacja pacjentów do leczenia fibrynolitycznego, z uwzględnieniem obecności przeciwwskazań do takiej formy leczenia. Długoterminowy wynik leczenia fibrynolitycznego jest najlepszy, gdy po leczeniu ewentualne zmiany anatomiczne mogą być skorygowane za pomocą interwencji chirurgicznej lub angioplastyki balonowej (111)(21).

6.7. Śmiertelność

Okołożabiegowa śmiertelność w grupie badanej wynosiła 1,2% - był to jeden zgon. W przypadku tego pacjenta stwierdzono udar krwotoczny mózgu w pierwszej dobie po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego. Na wynik ten może wpływać fakt, że u 12 pacjentów długość obserwacji była krótsza niż 30 dni.

U pacjentów po zastosowanym leczeniu fibrynolitycznym akceptowalne wartości śmiertelności okołożabiegowej wahają się od 3 do 5% (143).

W brytyjskim badaniu NATALI śmiertelność w okresie 30 dni obserwacji wynosiła 12,4% (145).

Koraen i wsp. odnotowali śmiertelność na poziomie 6,5% w okresie 1 miesiąca obserwacji i 13% w okresie 12 miesięcy obserwacji (146).

Na podstawie badania TOPAS wykazano, że śmiertelność po 1 roku wynosiła 14% w przypadku zastosowania leczenia fibrynolitycznego (w dawce 4000 IU/min.) oraz 16% u pacjentów u których zastosowano rewaskularyzację chirurgiczną (111).

W badaniu Rochester wykazano śmiertelność na poziomie 16% po 12 miesiącach obserwacji, dla porównania w przypadku rewaskularyzacji chirurgicznej wynosiła ona 42% (110)(39).

W przeprowadzonych badaniach Comerota i wsp. nie wykazali śmiertelności okołożabiegowej u pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu niedrożności pomostu udowo-podkolanowego (160).

7. Wnioski

1. Miejscowa fibrynoliza dotętnicza jest skuteczną metodą leczenia pacjentów z niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego.
2. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między skutecznością leczenia fibrynolitycznego, a rodzajem materiału użytego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego.
3. Hiperlipidemia została stwierdzona u wszystkich pacjentów, w 90,6% przypadków występowało nadciśnienie tętnicze/choroba niedokrwienna serca, w 52,9% przypadków stwierdzono cukrzycę, w obrębie badanej grupy palacze stanowili 78,8%. W związku z tym analiza wpływu chorób współistniejących/czynników środowiskowych na wyniki leczenia była niemożliwa, występowały one w większości analizowanych przypadków.
4. Najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi po leczeniu fibrynolitycznym były: powikłania krwotoczne ogólne - 7,1%, zakażenie - 3,5%, amputacja - 21,2%.
5. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między płcią, wiekiem pacjentów, materiałem użytym do wykonania pomostu, podaną dawką Actilyse, a częstością wystąpienia ogólnych powikłań krwotocznych oraz wystąpieniem amputacji w okresie 12 miesięcy obserwacji.
6. Miejscowa fibrynoliza dotętnicza stanowi niekiedy jedyną metodę ratowania zagrożonej kończyny.

8. Streszczenia:

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia fibrynolitycznego u pacjentów z niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego

Wstęp

Miażdżycy (łac. *atherosclerosis, atheromatosis*) jest przewlekłą chorobą o podłożu zapalnym i zróżnicowanej etiologii, stanowi główny czynnik rozwoju choroby niedokrwiennej tętnic.

Manifestacją miażdżycy w obrębie tętnic kończyn dolnych jest choroba tętnic obwodowych (PAD). Głównym objawem PAD jest chromanie przestankowe, typowe dla przewlekłego niedokrwienia kończyn.

Najczęstszym typem niedrożności występującym w układzie

tętnicznym kończyn dolnych jest typ udowo-podkolanowy. Pomost udowo-podkolanowy (bypass) jest przykładem pomostu omijającego doprowadzającego krew do tętnicy

umiejscowionej obwodowo od miejsca niedrożności. Operacja pomostowania (z użyciem materiału sztucznego, bądź żyły własnej chorego) jest wskazana m. in. w przypadku długich

($t_j \geq 25$ cm) zmian w tętnicy udowej powierzchownej oraz jeżeli dostępna jest żyła do

przeszczepu autologicznego, a oczekiwana długość dalszego życia wynosi powyżej 2 lat i

leczenie chirurgiczne nie wiąże się z dużym ryzykiem.

Zakrzepica uprzednio wszczepionego pomostu udowo-podkolanowego może doprowadzić do ostrego niedokrwienia kończyny na skutek nagłego zmniejszenia jej tętniczej perfuzji.

Wewnątrztętnicza fibrynoliza miejscowa jest jedną z metod leczenia ostrego niedokrwienia kończyn, często metodą pierwszego wyboru u chorych z niedokrwieniem w stadium I i IIa.

Ma ona na celu szybkie przywrócenie dopływu krwi do kończyny oraz rozpoznanie

przyczyny niedrożności tętnicy w celu zaplanowania dalszego leczenia metodami

operacyjnymi lub z zastosowaniem technik wewnątrznaczyniowych. Do jej zalet należy

mniejsza chorobowość i śmiertelność zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi.

Cele pracy

Istotą niniejszej pracy badawczej była:

1. Ocena skuteczności leczenia fibrynolitycznego u pacjentów z niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego.
2. Ocena zależności między rodzajem użytego pomostu a skutecznością leczenia fibrynolitycznego.
3. Analiza wpływu chorób współistniejących/czynników środowiskowych na wyniki leczenia.
4. Ocena powikłań po leczeniu fibrynolitycznym.

Materiał i metodyka badań

W latach 2014-2017 w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń we współpracy z Zakładem Radiologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego UMP leczono metodą fibrynolizy miejscowej 84 pacjentów (85 przypadków) z zakrzepicą pomostów udowo-podkolanowych. Badana populacja obejmowała 67 mężczyzn (78,8%) i 18 kobiet (21,2%) w wieku 43-88 lat (średnia wieku pacjentów wynosiła 65,3 lata, Std. Dev. = 8,4 lata). Hiperlipidemia została stwierdzona u wszystkich pacjentów, w 52,9% przypadków występowała cukrzyca, w 90,6% stwierdzono nadciśnienie tętnicze/chorobę niedokrwienną serca, w obrębie badanej grupy palacze stanowili 78,8%. W badanej populacji w 47 przypadkach występowały pomosty udowo-podkolanowe z materiału sztucznego, w 34 przypadkach były to pomosty z żyły własnej, w 4 przypadkach pomosty żylnoprotezoowe (hybrydowe). Dominującym wskazaniem klinicznym do wdrożenia natychmiastowego leczenia fibrynolitycznego było ostre niedokrwienie kończyny (88,3 % przypadków), głównie

kategoria IIa -wg kategorii klinicznych ostrego niedokrwienia kończyn dolnych (zmodyfikowana klasyfikacja SVS/ISCVS). Chorych kwalifikowano do leczenia fibrynolitycznego na podstawie ostrych symptomów zamknięcia pomostu trwających krócej niż 30 dni oraz braku przeciwwskazań do wdrożenia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia fibrynolitycznego analizowano uprzednio wykonane badania obrazowe, następnie wykonywano angiografię potwierdzającą rozpoznanie. W większości przypadków (91,8%) zabiegi wykonano metodą „cross-over” z nakłucia przeciwległej tętnicy udowej wspólnej. W przebiegu pozabiegowym pacjentów poddano dokładnej ocenie radiologicznej i klinicznej, zwracając uwagę na obecność powikłań oraz efekt hemodynamiczny leczenia. W przypadku wykazanych w badaniu angiograficznym zmian odpowiedzialnych za niedrożność pomostu następowała interwencja wewnątrznaczyniowa bądź chirurgiczna. Stosowanym lekiem fibrynolitycznym była alteplaza (Actilyse), na modyfikację dawki rt-PA wpływała obecność powikłań m. in. krwotocznych oraz analiza wartości laboratoryjnych i stanu klinicznego pacjenta.

Wyniki

Okres obserwacji wynosił od 3 do 3261 dni, średnio 711,6 dni.

W analizowanej grupie pacjentów we wszystkich 85 przypadkach uzyskano prawidłową pozycję części infuzyjnej cewnika w obrębie skrzepliny. Leczenie fibrynolityczne okazało się skuteczne w 57,3% przypadków, poprawę kliniczną zanotowano natomiast w 62,9% przypadków. Skuteczność leczenia fibrynolitycznego po upływie jednego miesiąca wynosiła 91,1 %, po upływie 12 miesięcy 39,5%. W naszym badaniu odsetek zachowania kończyny po upływie roku obserwacji wynosił 78,8%.

Analiza regresji logistycznej wykazała, że skuteczność leczenia fibrynolitycznego nie jest związana z rodzajem materiału używanego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego

(dla pomostu wykonanego z protezy: OR=0,76, 95% PU [0,31-1,84], dla pomostu wykonanego z żyły własnej pacjenta OR=1,95, 95% PU [0,18-20,83]).

Skuteczność leczenia fibrynolitycznego nie zależy również od uprzednio wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych powyżej wszczepionego pomostu (OR=0,92, 95% PU [0,32-2,59]), wieku (< 65 roku życia, ≥ 65 roku życia) - OR=0,91, 95% PU [0,39-2,12], płci pacjentów (p=0,2064), czasu trwania leczenia fibrynolitycznego (p=0,5231) oraz czasu od wszczepienia pomostu udowo-podkolanowego do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego (p=0,2645).

Częstość głównych powikłań leczenia fibrynolitycznego wynosiła odpowiednio: powikłania krwotoczne ogólne: 7,1% (6/85 przypadków), zakażenie: 3,5% (3/85 przypadków), amputacja: 21,2% (18/85 przypadków). Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między podaną dawką Actilyse (p=1,0000), wiekiem pacjentów (p=0,3178), płcią (0,3126), materiałem użytym do wykonania pomostu (p=0,2065), a częstością wystąpienia ogólnych powikłań krwotocznych.

Wykazano istotną statystycznie zależność między amputacją do 1 miesiąca oraz w okresie 12 miesięcy od zakończenia leczenia fibrynolitycznego, a nieskutecznością leczenia fibrynolitycznego (p<0,0001). Amputacja w okresie do 1 miesiąca od zakończenia leczenia fibrynolitycznego oraz w okresie 12 miesięcy obserwacji nie zależy od wieku pacjenta (odpowiednio p=0,3549 i p=0,8821) oraz rodzaju użytego pomostu (odpowiednio: p=0,6373 i p=0,5062).

Około zabiegowa śmiertelność w grupie badanej wynosiła 1,2% (1/85).

Wnioski

1. Miejscowa fibrynliza dotętnicza jest skuteczną metodą leczenia pacjentów z niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego, przemawia za tym zadawalający wskaźnik powodzenia leczenia (57,3%).
2. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między skutecznością leczenia fibrynolitycznego, a rodzajem materiału użytego do wykonania pomostu udowo-podkolanowego.
3. Analiza wpływu chorób współistniejących (hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze/choroba niedokrwienna serca, cukrzyca) oraz czynników środowiskowych na wyniki leczenia była niemożliwa, występowały one w większości analizowanych przypadków.
4. Miejscowa fibrynliza dotętnicza jest bezpieczną metodą leczenia pacjentów z niedrożnością pomostu udowo-podkolanowego, wiąże się ona z relatywnie niskim odsetkiem wystąpienia powikłań m.in. krwotocznych i wysokim odsetkiem uratowania kończyny po upływie roku obserwacji (78,8%).
5. Stanowi niekiedy jedyną metodę ratowania zagrożonej kończyny.

Evaluation of efficacy and safety of a thrombolytic treatment of patients with acute femoropopliteal bypass graft occlusion

Introduction

Atherosclerosis is a chronic, inflammatory and multifactorial disease, is it a major cause of vascular disease. Clinical manifestations of atherosclerosis affecting the circulation in the lower limbs is described as peripheral arterial disease (PAD). Intermittent claudication is the main symptom of peripheral artery disease (PAD), typical for chronic lower-extremity ischemia. The femoropopliteal artery is the most common site of disease in individuals suffering from PAD. The main aim of femoropopliteal bypass surgery is to bypass the diseased segment of arteries below the inguinal ligament, the blood is redirected and flows through the graft located above and below the occlusion. Bypass surgery (with the use of a autologous saphenous vein conduit /prosthetic conduit) is indicated for long (i.e. ≥ 25 cm) superficial femoral artery lesions, when an autologous vein is available and in patients who are not at high risk for surgery and their life expectancy is > 2 years. Femoropopliteal bypass graft occlusion may lead to acute limb ischaemia caused by an abrupt decrease in arterial perfusion of the limb. Local catheter-directed thrombolysis (CDT) is one of the treatment methods for acute limb ischemia, often the treatment of choice for individuals with relatively mild ALI - i.e. severity levels I and IIa (based on the SVS/ISCVS classification). The aim of this method is to restore the blood flow to the affected limb and to unmask the causative lesion responsible for graft occlusion in order to treat it by endovascular therapy or open surgery. The benefits of catheter-directed local thrombolysis (CDT) include also reduced mortality and morbidity rates (compared with open surgery), particularly in patients with severe comorbidities.

Aims of the study

The aim of this research study was:

1. To estimate the effectiveness of catheter-directed thrombolysis (CDT) for the treatment of acute femoropopliteal bypass graft occlusion.
2. To assess the relationship between the technical success of thrombolysis and graft material.
3. To analyse the influence of comorbidities and lifestyle factors on the outcome of fibrinolytic therapy.
4. To evaluate catheter-directed thrombolysis-related complications.

Material and methods

The study comprises 84 patients (85 cases) undergoing local catheter-directed thrombolysis (CDT) for acute bypass graft occlusion in the Department of General and Vascular Surgery in cooperation with the Department of Clinical Radiology at the Poznań University of Medical Sciences from 2014 to 2017. The study population consisted of 67 (78,8%) males and 18 (21,2%) females, ranging in age from 43 to 88 years, the mean age (of the study population) was 65,3 years (Std. Dev.= 8,4 years). All patients were diagnosed with hyperlipidaemia, 52,9% of patients had diabetes mellitus, the prevalence of hypertension/ischemic heart disease was 90,6%, the frequency of smoking based on medical records review was 78,8 %. 47 of 85 grafts were synthetic, 34 bypasses were done with autogenous vein grafts, there were 4 composite (prosthetic-autogenous) grafts. The dominating symptom preceding urgent thrombolytic treatment was acute critical leg ischemia (88,3%), mostly category IIa (based on the SVS/ISCVS classification). Following inclusion criteria were applied to select patients for catheter-directed thrombolysis (CDT): symptoms of limb ischemia present for less than 30 days and no absolute contraindications to fibrinolytic therapy. Prior to commencement of thrombolysis any previously obtained imaging studies were examined, afterwards catheter

angiography was performed (as the initial vascular imaging modality of choice to confirm the diagnosis). In the majority of cases (91,8%) arterial access was obtained through puncture of contralateral common femoral artery („crossover approach”). After the initiation of catheter-directed thrombolysis (CDT) patients underwent clinical and radiological assessment to evaluate efficacy and complications of fibrinolytic therapy.

Significant stenoses detected in angiography were corrected surgically or treated with endovascular angioplasty. Thrombolytic agent used in our study population for lower extremity thrombolysis procedures was alteplase (Actilyse), dosage adjustment was based on the presence of haemorrhagic complications, assessment of patient's condition (clinical symptoms and signs) and analysis of laboratory results.

Results

Mean follow-up was 711,6 days (range, 3-3261 days).

Successful catheter placement into the occlusion was achieved in the entire analysed group (85 of cases) (intra-thrombotic position of the catheter). Successful lysis was achieved in 57,3% of attempts, clinical improvement was noted in 62,9% of patients. Patency of lysed grafts at one month was 91,1%, a one-year patency following initial successful graft thrombolysis was 39,5%. In our research study 78,8 % of limbs were salvaged at one year following fibrinolytic therapy.

Logistic regression revealed that success of thrombolysis is not associated with graft material (synthetic graft: OR=0,76, 95% CI [0,31-1,84], autologous vein graft: OR=1,95, 95% CI [0,18-20,83]). Technical success of thrombolysis is also not associated with prior revascularization procedures above the inguinal ligament (OR=0,92, 95% CI [0,32-2,59]), age (< 65 years old, ≥ 65 years old) - OR=0,91, 95% CI [0,39-2,12], gender (p=0,2064), duration of thrombolysis (p=0,5231) and median time interval between initial bypass graft placement

and graft occlusion ($p=0,2645$). The reported complication rate of catheter-directed thrombolysis (CDT) is as follows: major hemorrhage: 7,1% (6/85) of cases, infection: 3,5% (3/85) of cases, major amputation: 21,2% (18/85) of cases. The total given dose of Actilyse ($p=1,0000$), age ($p=0,3178$), gender ($p=0,3126$) and graft material ($p=0,2065$) were not associated with major hemorrhage.

There was a statistically significant relation between the major amputation rate (at 1 and 12 months) and technical failure of thrombolysis ($p<0,0001$).

The major amputation rates (at 1 and 12 months) were not associated with age (respectively $p=0,3549$, $p=0,8821$), and graft material (respectively: $p=0,6373$ i $p=0,5062$).

The mortality rate was 1,2% (1/85) at 1 month.

Conclusions

1. Catheter-directed thrombolysis (CDT) is an effective method for the treatment of acute femoropopliteal bypass graft occlusion, it can be stated on the basis of the satisfactory efficacy of fibrinolytic therapy (57,3%).
2. There was no statistically significant relationship between the technical success of thrombolysis and graft material.
3. Analysis of the influence of comorbidities (hyperlipidaemia, hypertension/ischemic heart disease, diabetes mellitus and lifestyle factors) on the outcome of thrombolytic therapy was not possible, they were present in the majority of our patients.
4. Local intra-arterial thrombolysis is a safe method for treatment of femoropopliteal bypass graft occlusion, it is associated with a relatively low complication rate (e.g. major hemorrhage) and one-year limb salvage rate of 78,8%.
5. Catheter-directed thrombolysis (CDT) is sometimes the only method allowing limb salvage.

9. Piśmiennictwo

1. Van Tiggelen R. The Rise of Contrast-enhanced Roentgenology: An Illustrated and Chronological Overview. *J Belgian Soc Radiol.* 2016;100(1):102.
2. Historia radiologii polskiej na tle radiologii światowej pod redakcją Stanisława Leszczyńskiego. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2000. 234–238 p.
3. Lass P, Sławek J, Sitek E. Egas moniz: Geniusz, pechowiec czy pomyłka komitetu noblowskiego? *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46(1):96–103.
4. Teitelbaum GP. A brief history of angiography and endovascular therapy. *Semin Anesth.* 2000;19(4):237–40.
5. Higgs ZCJ, Macafee DAL, Braithwaite BD, Maxwell-Armstrong CA. The Seldinger technique: 50 Years on. *Lancet.* 2005;366(9494):1407–9.
6. Seldinger SI. Arteriography of the extremities. *Postgr Med.* 1961;29:47–54.
7. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. *Acta radiol.* 2008;434(5):47–52.
8. Seldinger SI. A simple method of catheterization of the spleen and liver. *Acta radiol.* 1957;48(2):93–6.
9. Sven-Ivar Seldinger: biography and bibliography. *Am J Roentgenol.* 1984;142(1):4.
10. Doby T. A tribute to Sven-Ivar Seldinger. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142(1):1–4.
11. Urbanik M. Historia polskiej radiologii zabiegowej(interwencyjnej). *Przegl Lek.* 2012;69(7):275–84.
12. Cronenwett J, Johnston KW. Rutherford's Vascular Surgery, 7th edn. Vol. 2. London: Saunders Elsevier; 2010. 1335–1349 p.
13. Menzoian JO, Koshar AL, Rodrigues N. Alexis Carrel, Rene Leriche, Jean Kunlin, and the history of bypass surgery. *J Vasc Surg.* 2011;54(2):571–574.
14. von Campenhausen J, Larena-Avellaneda A. Geschichtliche Entwicklung der

- arteriellen Gefäßchirurgie. In: Debus S, Gross-Fengels W, editors. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. 2nd ed. Berlin: Springer Medizin; 2020. p. 13–21.
15. Present status of femoral-popliteal arterial reconstruction. *Ann Surg.* 1968;168(6):1094–1095.
 16. Connolly JE. The history of the in situ saphenous vein bypass. *J Vasc Surg.* 2011;53(1):241–244.
 17. Darling RC, Linton RR. Durability of femoropopliteal reconstructions. Endarterectomy versus vein bypass grafts. *Am J Surg.* 1972;123(4):472–9.
 18. VOORHEES AB, JARETZKI A, BLAKEMORE AH. The use of tubes constructed from vinyon “N” cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg.* 1952;135(3):332–336.
 19. Moore WS. Moore’s Vascular and Endovascular Surgery, 9th Edition A Comprehensive Review. 9th Editio. Elsevier; 2019. 286–287 p.
 20. Noszczyk W, Kielar M, Szostek M. O chirurgii polskiej końca XX wieku pod redakcją Wojciecha Noszczyka. Warszawa: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny; 2001. 205–219 p.
 21. Moore WS, Lawrence PF, Oderich GS. Chirurgia naczyniowa i wewnątrznaczyniowa Przegląd wiedzy. I. Oszkinis G, Witkiewicz W, editors. Vol. 1. Poznań: Oficyna Wydawnicza Atena; 2019. 271-275, 451-452, 533, 538, 550–553, 555–557 p.
 22. Coller BS. Blood at 70: Its roots in the history of hematology and its birth. *Blood.* 2015;126(24):2548–2560.
 23. Tillett WS. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med.* 1933;58(4):485–502.
 24. Ouriel K. A History of Thrombolytic Therapy. *J Endovasc Ther.* 2004;11(6_suppl):II-128-II-133.
 25. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis

- with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275–82.
26. Maśliński S, Ryżewski J, Kostkowski W, Witanowska A. Patofizjologia: podręcznik dla studentów medycyny. IV. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012. Vol.1 401-404, Vol.2 577-581.
27. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410–22.
28. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Hear J*. 2017;25(4):231–242.
29. Shah PK. Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):468–72.
30. Ziegler T, Abdel Rahman F, Jurisch V, Kupatt C. Atherosclerosis and the Capillary Network; Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. *Cells*. 2019;9(1):50.
31. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. *Kardiologia Pol*. 2017;75(11):1065–1160.
32. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329–40.
33. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clement D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal,

- upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treat. Eur Heart J. 2011;32(22):2851–2906.
34. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. Am J Med. 2019;132(10):1133–41.
 35. Kersting J, Kamper L, Das M, Haage P. Guideline-Oriented Therapy of Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) - Current Data and Perspectives. RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren. 2019;191(4):311–22.
 36. Chioncel V, Brezeanu R, Sinescu C. New directions in the management of peripheral artery disease. Am J Ther. 2019;26(2):e284–93.
 37. Firnhaber JM, Powell CS. Lower extremity peripheral artery disease: Diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2019;99(6):362–9.
 38. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray W, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: Consensus definitions from peripheral academic research consortium (PARC). J Am Coll Cardiol. 2015;65(9):931–41.
 39. Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). Acta Angiol. 2007;13:1234–950.
 40. Martini R. Current opinions about the definition of critical limb ischemia: A debate still open after three decades. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(2):341–6.
 41. FONTAINE R, KIM M, KIENY R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. Helv Chir Acta. 1954;21(5–6):499–533.
 42. Leśniak W, Gajewski P, Goncerz G. Rozpoznawanie i leczenie chorób tętnic obwodowych. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology. Med Prakt. 2011;17–36.

43. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al.
Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):517–38.
44. Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: A review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:187–208.
45. Olinic D-M, Stanek A, Tătaru D-A, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *J Clin Med.* 2019;8(8):1215.
46. Abdulhannan P, Russell DA, Homer-Vanniasinkam S. Peripheral arterial disease: A literature review. *Br Med Bull.* 2012;104(1):21–39.
47. Garden OJ, Bradbury AW, Forsythe JLR, Parks RW. Chirurgia podręcznik dla studentów. Wydanie 1. Popiela T, editor. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2009. 474–476 p.
48. Noszczyk W. Chirurgia Repetytorium. I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012. 542–547 p.
49. Diamantopoulos A, Katsanos K. Treating femoropopliteal disease: Established and emerging technologies. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(4):345–352.
50. Bae M, Chung SW, Lee CW, Huh U, Kim MS, Song SH. Risk factors associated with postoperative prosthetic graft patency in Leriche syndrome. *Asian J Surg.* 2019;42(1):235–9.
51. Kasapis C, Gurm HS. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Femoral-Popliteal Arterial Disease. A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(4):296–311.
52. Altreuther M, Mattsson E. Long-Term Limb Salvage and Amputation-Free Survival After Femoropopliteal Bypass and Femoropopliteal PTA for Critical Ischemia in a Clinical Cohort. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(2):112–7.

53. Vartanian SM, Conte MS. Surgical Intervention for Peripheral Arterial Disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1614–28.
54. R. M, K.P. VL, M.J.W. K, S. B, D.A. L, J.A. R. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: A systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(4):687–697.
55. Conrad MF, Crawford RS, Hackney LA, Paruchuri V, Abularrage CJ, Patel VI, et al. Endovascular management of patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011;53(4):1020–5.
56. Yanagisawa W, Gomes ML, Menting TP, de Loose KR, Varcoe RL. The current state of surgical bypass versus drug eluting stents for long femoropopliteal occlusive lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2019;60(4):450–5.
57. Stanley JC, Veith F, Wakefield TW. *Current Therapy in Vascular and Endovascular Surgery*. Fifth Edit. Saunders; 2014. 555–557 p.
58. Martelli E, Ippoliti A, Ventoruzzo G, De Vivo G, Ascoli Marchetti A, Pistolese GR. Popliteal artery aneurysms. Factors associated with thromboembolism and graft failure. *Int Angiol*. 2004;23(1):54–65.
59. Karacagil S, Holmberg A, Narbani A, Eriksson I, Bergqvist D. Composite polytetrafluoroethylene/vein bypass grafts: Conventional distal vein segment or vein cuff? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;12(3):337–41.
60. Linton RR, Wirthlin LS. Femoropopliteal Composite Dacron and Autogenous Vein Bypass Grafts: A Preliminary Report. *Arch Surg*. 1973;107(5):748–53.
61. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2017;135(12):1465–508.

62. Levin SR, Arinze N, Siracuse JJ. Lower extremity critical limb ischemia: A review of clinical features and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;30(3):1050–738.
63. Ambler GK, Twine CP. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):1–109.
64. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):54–60.
65. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(6):3S-125S.e40.
66. Abbott WM, Green RM, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: Results of a multicenter randomized prospective trial. *J Vasc Surg.* 1997;25(1):19–28.
67. Loftus I, Hinchliffe R, editors. *Vascular and Endovascular Surgery 6th Edition A Companion to Specialist Surgical Practice.* Elsevier; 2018. 84 p.
68. AbuRahma AF, Robinson PA, Holt SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery.* 1999;126(4):594–601.
69. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: A prospective randomized department of veterans affairs cooperative study. *J Vasc Surg.* 2000;32(2):268–277.
70. Hartranft CA, Noland S, Kulwicki A, Holden CR, Hartranft T. Cryopreserved saphenous vein graft in infrainguinal bypass. *J Vasc Surg.* 2014;60(5):1291–1296.
71. Kwon H, Kwon H, Hong JP, Han Y, Park H, Song G-W, et al. Use of cryopreserved

- cadaveric arterial allograft as a vascular conduit for peripheral arterial graft infection. *Ann Surg Treat Res.* 2015;89(1):51–54.
72. Chang CK, Scali ST, Feezor RJ, Beck AW, Waterman AL, Huber TS, et al. Defining utility and predicting outcome of cadaveric lower extremity bypass grafts in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;60(6):1554–64.
 73. Brown KE, Heyer K, Rodriguez H, Eskandari MK, Pearce WH, Morasch MD. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: A single-center experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg.* 2009;49(3):660–6.
 74. Carpenter JP, Tomaszewski JE. Human saphenous vein allograft bypass grafts: Immune response. *J Vasc Surg.* 1998;27(3):492–9.
 75. Guevara-Noriega KA, Lucar-Lopez GA, Pomar JL. Cryopreserved Allografts for Treatment of Chronic Limb-Threatening Ischemia in Patients Without Autologous Saphenous Veins. *Ann Vasc Surg.* 2019;60:379–87.
 76. Furlough CL, Jain AK, Ho KJ, Rodriguez HE, Tomita TM, Eskandari MK. Peripheral artery reconstructions using cryopreserved arterial allografts in infected fields. *J Vasc Surg.* 2019;70(2):562–8.
 77. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. *The Bypass versus Angioplasty in. Health Technol Assess (Rockv).* 2010;14(14):1–210.
 78. A.W. B, D.J. A, J. B, J.F. F, F.G.R. F, I. G, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg.* 2010;51(5 Suppl):18S–31S.
 79. Klinkert P, Van Dijk PJE, Breslau PJ. Polytetrafluoroethylene Femorotibial Bypass

- Grafting: 5-Year Patency and Limb Salvage. *Ann Vasc Surg.* 2003;17(5):486–491.
80. Green RM, Abbott WM, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: Five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):417–25.
 81. Sharrock M, Antoniou SA, Antoniou GA. Vein Versus Prosthetic Graft for Femoropopliteal Bypass Above the Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Angiology.* 2019;70(7):649–61.
 82. Mills JL, Wixon CL, James DC, Devine J, Westerband A, Hughes JD. The natural history of intermediate and critical vein graft stenosis: Recommendations for continued surveillance or repair. *J Vasc Surg.* 2001;33(2):273–8.
 83. Giannoukas AD, Androulakis AE, Labropoulos N, Wolfe JHN. The role of surveillance after infrainguinal bypass grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11(3):279–89.
 84. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Farah W, Haydour Q, Zierler RE, Wang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasound surveillance for infrainguinal vein bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2017;66(6):1885–1891.
 85. Wang GJ, Judelson DR, Goodney PP, Bertges DJ. Loss to follow-up 1 year after lower extremity peripheral vascular intervention is associated with worse survival. *Vasc Med (United Kingdom).* 2019;24(4):332–8.
 86. Krzanowski M, Plichta A. Atlas ultrasonografii naczyń. *Med Prakt.* 2000;Rozdział 5. Tętnice obwodowe.
 87. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Belkin M, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: Observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg.* 2007;46(6):1180–1190.
 88. Owens CD, Gasper WJ, Rahman AS, Conte MS. Vein graft failure. *J Vasc Surg.*

2015;203–216.

89. Davies MG, Hagen PO. Pathophysiology of vein graft failure: A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;7–18.
90. Monahan TS, Owens CD. Risk Factors for Lower-Extremity Vein Graft Failure. *Semin Vasc Surg.* 2009;22(4):216–26.
91. Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM. The characteristics and anatomic distribution of lesions that cause reversed vein graft failure: A five-year prospective study. *J Vasc Surg.* 1993;17(1):195–204.
92. Handa R, Sharma S. Vascular Graft Failure Of Leg Arterial Bypasses - A Review. *J Hypertens Cardiol.* 2014;1(3):17–21.
93. LoGerfo FW, Quist WC, Nowak MD, Crawshaw HM, Haudenschild CC. Downstream anastomotic hyperplasia. A mechanism of failure in Dacron arterial grafts. *Ann Surg.* 1983;197(4):479–83.
94. Taylor RS, McFarland RJ, Cox MI. An investigation into the causes of failure of PTFE grafts. *Eur J Vasc Surg.* 1987;1(5):335–43.
95. Clowes AW, Gown AM, Hanson SR, Reidy MA. Mechanisms of arterial graft failure. 1. Role of cellular proliferation in early healing of PTFE prostheses. *Am J Pathol.* 1985;118(1):877–84.
96. Naoum JJ, Arbid EJ. Bypass Surgery In Limb Salvage: Polytetrafluoroethylene Prosthetic Bypass. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2012;8(4):43–46.
97. Brewster DC, Lasalle AJ, Robison JG, Strayhorn EC, Darling RC. Femoropopliteal Graft Failures: Clinical Consequences and Success of Secondary Reconstructions. *Arch Surg.* 1983;118(9):1043–7.
98. San Norberto EM, Taylor JH, Carrera S, Vaquero C. Percutaneous Transluminal Angioplasty With Drug-Eluting Balloons for Salvage of Infrainguinal Bypass Grafts. *J*

- Endovasc Ther. 2014;21(1):12–21.
99. Tong Y, Matthews PG, Royle JP. Outcome of endovascular intervention for infrainguinal vein graft stenosis. *Cardiovasc Surg.* 2002;10(6):545–50.
 100. Berceli SA, Hevelone ND, Lipsitz SR, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, et al. Surgical and endovascular revision of infrainguinal vein bypass grafts: Analysis of midterm outcomes from the PREVENT III trial. *J Vasc Surg.* 2007;46(6):1173–9.
 101. Pupka A, Protezy I, Janczak D, Szyber P. Protezy politetrafluoroetylenowe pokryte heparyną w zabiegach rewaskularyzacji kończyn dolnych The heparin-bonded ePTFE grafts in revascularisation of the lower limbs. *Polim Med.* 2010;40(1):9–14.
 102. Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg.* 2004;91(5):560–2.
 103. Pulli R, Dorigo W, Castelli P, Dorrucchi V, Ferilli F, De Blasis G, et al. Midterm results from a multicenter registry on the treatment of infrainguinal critical limb ischemia using a heparin-bonded ePTFE graft. *J Vasc Surg.* 2010;51(5):1167–77.
 104. Devine C, McCollum C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluorethylene for femoropopliteal bypass: Five-year results of a prospective randomized multicenter clinical trial. *J Vasc Surg.* 2004;40(5):924–31.
 105. Kissin M, Kansal N, Pappas PJ, DeFouw DO, Durán WN, Hobson RW. Vein interposition cuffs decrease the intimal hyperplastic response of polytetrafluoroethylene bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2000;31(1 Pt 1):69–83.
 106. McLatchie G, Borley N, Chikwe J, editors. *Oxford handbook of clinical surgery.* Third Edit. New York: Oxford University Press; 2011. 570–571 p.
 107. Goodney PP, Travis LL, Nallamothu BK, Holman K, Suckow B, Henke PK, et al. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia.

- Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(1):94–102.
108. Costantini V, Lenti M. Treatment of acute occlusion of peripheral arteries. *Thromb Res.* 2002;106:V285—V294.
 109. The STILE Trial Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg.* 1994;220(3):251–266.
 110. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MVU, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg.* 1994;19(6):1021–1030.
 111. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara a a. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(16):1105–1111.
 112. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): Executive summary. *Circulation.* 2006;113(11):463–654.
 113. Morrison HL. Catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia. *Semin Intervent Radiol.* 2006;23(3):258–269.
 114. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb I. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion--a consensus document. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. *AmJCardiol.* 1998;207–18.
 115. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).

- J Vasc Surg. 2007;45 Suppl S:S5–S67.
116. Richards T, Pittathankal AA, Magee TR, Galland RB. The current role of intra-arterial thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(2):166–169.
 117. Breukink SO, Vrouwenraets BC, Davies GA, Voorwinde A, Van Dorp TA, Butzelaar RMJM. Thrombolysis as initial treatment of peripheral native artery and bypass graft occlusions in a general community hospital. *Ann Vasc Surg.* 2004;18(3):314–320.
 118. Giannakakis S, Galyfos G, Sachmpazidis I, Kapasas K, Kerasidis S, Stamatatos I, et al. Thrombolysis in peripheral artery disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(4):125–132.
 119. Lonsdale RJ, Berridge DC, Earnshaw JJ, Harrison JD, Gregson RHS, Wenham PW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator is superior to streptokinase for local intra-arterial thrombolysis. *Br J Surg.* 1992;79(3):272–275.
 120. Razavi MK, Lee DS, Hofmann L V. Catheter-directed Thrombolytic Therapy for Limb Ischemia: Current Status and Controversies. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(12):1491–501.
 121. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO - Actilyse 20 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 30]. Available from: https://www.boehringer-ingenelheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/chpl_actilyse_20_mg_20180227.pdf
 122. Kühn JP, Hoene A, Miertsch M, Traeger T, Langner S, Hosten N, et al. Intraarterial recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute and semiacute lower limb arterial occlusion: Quality assurance, complication management, and 12-month follow-up reinterventions. *Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1189–1193.
 123. Gabrielli R, Rosati MS, Carra A, Vitale S, Siani A. Outcome after preoperative or intraoperative use of intra-arterial urokinase thrombolysis for acute popliteal artery thrombosis and leg ischemia. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(2):164–7.

124. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;39(33):3021- – 3104.
125. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(2):2999–3058.
126. Gumprecht J, Młynarski W, Strojek K, editors. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2016;5(supl. A):A1–76.
127. Brant WE, Helms CA. Podstawy diagnostyki radiologicznej. Drop A, Gołębiowski M, Stefańczyk L, Szczerbo-Trojanowska M, editors. 2008;3:766.
128. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenne F, Debus ES, et al. Editor’s Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(2):173–218.
129. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Tsetis D, Siablis D. Quality improvement guidelines for percutaneous catheter-directed intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy for acute lower-limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(6):1123–36.
130. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, Issue 8. Art. No.: CD002784. DOI: 10.1002/14651858.CD002784.pub3
131. Güneş Y, Sincer I EE. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(2):54–9.

132. Vakhitov D, Oksala N, Saarinen E, Vakhitov K, Salenius JP, Suominen V. Survival of Patients and Treatment-Related Outcome After Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2019;55:251–9.
133. Kassegne T, Della Schiava N, Henni S, Feugier P, Picquet J, Ammi M. What Is the Secondary Patency of Thrombosed Bypasses of the Lower Limbs Cleared by Fibrinolysis In Situ? *Ann Vasc Surg.* 2019;61:48–54.
134. Kessel DO, Berridge DC, Robertson I. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1): CD000985. DOI: 10.1002/14651858.CD000985.pub2.
135. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(5):667–75.
136. Acosta S, Kuoppala M. Update on intra-arterial thrombolysis in patients with lower limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2015;56(2):317–24.
137. Ouriel K, Shortell CK, Azodo M V, Guiterrez OH, Marder VJ. Acute peripheral arterial occlusion: predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy. *Radiology.* 1994;193(2):561–6.
138. Sandbæk G, Staxrud LE, Rosen L, Bay D, Stiris M, Gjølborg T. Factors Predicting the Outcome of Intraarterial Thrombolysis in Peripheral Arterial and Graft Occlusions. *Acta radiol.* 1996;37(3 Pt 1):299–304.
139. Sandbæk G, Staxrud LE, Rosén L, Slagsvold C-E, Stavits P, Bay D, et al. Outcome after Catheter-Directed Thrombolysis of Occluded Prosthetic Femoropopliteal Bypasses: A prospective study. *Acta radiol.* 2004;41(3):249–54.
140. Kashyap VS, Gilani R, Bena JF, Bannazadeh M, Sarac TP. Endovascular therapy for acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;53(2):340–346.

141. Seabrook GR, Mewissen MW, Schmitt DD, Reifsnnyder T, Bandyk DF, Lipchik EO, et al. Percutaneous intraarterial thrombolysis in the treatment of thrombosis of lower extremity arterial reconstructions. *J Vasc Surg.* 1991;13(5):646–51.
142. van Breda A, Robison JC, Feldman L, Waltman AC, Brewster DC, Abbott WM, et al. Local thrombolysis in the treatment of arterial graft occlusions. *J Vasc Surg.* 1984;1(1):103–12.
143. Hinchliffe RJ, Braithwaite BD, Hopkinson BR. The thrombolytic management of bypass graft occlusion. *Acta Chir Belg.* 2003;103(6):541–7.
144. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12): CD001099. DOI: 10.1002/14651858.CD001099.pub3.
145. Earnshaw JJ, Whitman B, Foy C. National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): Clinical factors associated with early outcome. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):1018–25.
146. Koraen L, Kuoppala M, Acosta S, Wahlgren CM. Thrombolysis for lower extremity bypass graft occlusion. *J Vasc Surg.* 2011;54(5):1339–44.
147. Nehler MR, Mueller RJ, McLafferty RB, Johnson SP, Nussbaum JD, Mattos MA, et al. Outcome of catheter-directed thrombolysis for lower extremity arterial bypass occlusion. *J Vasc Surg.* 2003;37(1):72–8.
148. SULLIVAN KL, GARDINER GA, KANDARPA K, BONN J, SHAPIRO MJ, CARABASI RA, et al. Efficacy of Thrombolysis in Infrainguinal Bypass Grafts. *Circulation.* 1991;83(2 Suppl):I99-105.
149. Nackman GB, Walsh DB, Fillinger MF, Zwolak RM, Bech FR, Bettmann MA, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal vein grafts: Predictors of outcome. *J Vasc Surg.* 1997;25(6):1023–31.

150. Graor RA, Risius B, Denny KM, Young JR, Beven EG, Hertzner NR, et al. Local thrombolysis in the treatment of thrombosed arteries, bypass grafts, and arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg.* 1985;2(3):406–14.
151. Perler BA, White RI, Ernst CB, Melville Williams G. Low-dose thrombolytic therapy for infrainguinal graft occlusions: An idea whose time has passed? *J Vasc Surg.* 1985;2(6):799–805.
152. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: A prospective randomized department of veterans affairs cooperative study. *J Vasc Surg.* 2000;32(2):268–77.
153. Vakhitov D, Hakovirta H, Saarinen E ON. Prognostic risk factors for recurrent acute lower limb ischemia in patients treated with intra-arterial thrombolysis. *J Vasc Surg.* 2019;71(4):1268–75.
154. Galland RB, Magee TR, Whitman B, Earnshaw JJ, Judge C, Hamilton G, et al. Patency following successful thrombolysis of occluded vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22(2):157–60.
155. McNamara TO, Fischer JR. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: Improved results using high-dose urokinase. *Am J Roentgenol.* 1985;144(4):769–775.
156. Gardiner GA, Harrington DP, Koltun W, Whittmore A, Mannick JA, Levin DC. Salvage of occluded arterial bypass grafts by means of thrombolysis. *J Vasc Surg.* 1989;9(3):426–31.
157. Berridge DC, Makin GS, Hopkinson BR. Local low dose intra-arterial thrombolytic therapy: The risk of stroke or major haemorrhage. *Br J Surg.* 1989;76(12):1230–3.
158. Rickard MJFX, Fisher CM, Soong C V., Hardman DTA, Lane RJ, Appleberg M. Limitations of intra-arterial thrombolysis. *Vascular.* 1997;5(6):634–40.

159. Robinson KD, Sato DT, Gregory RT, Gayle RG, DeMasi RJ, Parent FN, et al. Long-term outcome after early infrainguinal graft failure. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):425–37.
160. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking D J, Froehlich J, Hal F, Sussman B, et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg.* 1996;172(2):105–12.

10. Oświadczenie Komisji Bioetycznej



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA RADIOLOGII OGÓLNEJ I ZABIEGOWEJ

Ul. DŁUGA 1/2
61-848 Poznań

Kierownik: Prof. dr hab. med. Robert Juszkat

tel. 061 8549-280

fax 061 8549-083

e-mail: sekretariat@radiologia.edu.pl

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

BADANIE NIE NOSI CECH
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO

Poznań, 17.01.2018

2018-05-30

Prof. Paweł Chęciński
Przewodniczący Komisji Bioetycznej
Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Szanowny Panie Profesorze,

Zwracam się z uprzejmą prośbą o wystawienie potwierdzenia, iż treści zawarte w mojej pracy doktorskiej, nie wymagają akceptacji Komisji Bioetycznej. Informacje zawarte w publikacji zostały oparte o analizę retrospektywną.

Z poważaniem,
Lek. Karolina Szepelak

Karolina Szepelak

Paprawa

KIEROWNIK
KATEDRY RADIOLOGII OGÓLNEJ I ZABIEGOWEJ

Prof. dr hab. Robert Juszkat

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania wszystkim pracownikom zatrudnionym w Dziale Radiologii Klinicznej oraz w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za pomoc w realizacji mojej pracy doktorskiej.

