

# Analiza ishoda liječenja kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta

---

Prskalo, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:070844>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

Ines Prskalo

**Analiza ishoda liječenja kronične ugrožavajuće  
ishemije ekstremiteta**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila i Zavodu za vaskularnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Majde Vrkić Kirhmajer i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **Popis kratica**

**AFS** - Preživljenje bez amputacije (engl. Amputation-Free Survival)

**ABI** - Pedobrahijalni indeks (engl. Ankle-Brachial Index)

**ASK** - Acetilsalicilna kiselina

**CAD** - Koronarna arterijska bolešt (engl. Coronary Artery Disease)

**CLTI** - Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (engl. Chronic Limb-Threatening Ischemia)

**DPI** - Dvojna antitrombotska inhibicija (engl. Dual Pathway Inhibition)

**DAPT** - Dvojna antiagregacijska terapija (engl. Dual Antiplatelet Therapy)

**DM** - Šećerna bolešt (lat. Diabetes Mellitus)

**DOAK** - Direktni oralni antikoagulansi (engl. Direct Oral Anticoagulants)

**DSA** - Digitalna subtrakcijska angiografija (engl. Digital Subtraction Angiography)

**DUS** - Dupleks ultrazvuk (engl. Duplex Ultrasonography)

**GLASS** - Globalna anatomska strategija za spašavanje udova (engl. Global Limb Anatomical Staging System)

**IQR** - Interkvartilni raspon

**KBZ** - Kronično bubrežno zatajenje

**MALE** - Veliki neželjeni događaji na ekstremitetima (engl. Major Adverse Limb Events)

**MACE** - Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. Major Adverse Cardiovascular Events)

**MR** - Magnetna rezonancija (engl. Magnetic Resonance)

**PAD** - Periferna arterijska bolešt (engl. Peripheral Artery Disease)

**PFA** - Duboka femoralna arterija (engl. Profunda Femoris Artery)

**SFA** - Površinska femoralna arterija (engl. Superficial Femoral Artery)

**TAP** - Ciljani arterijski put (engl. Target Arterial Path)

**TBI** - Indeks tlaka nožnog palca (engl. Toe-Brachial Index)

**TP** - Tlak na nožnom palcu (engl. Toe Pressure)

**TcPO<sub>2</sub>** - Transkutani parcijalni tlak kisika (engl. Transcutaneous Partial Pressure of Oxygen)

**VKA** - Antagonisti vitamina K (engl. Vitamin K Antagonists)

## Sadržaj

### SAŽETAK

### SUMMARY

|   |    |
|---|----|
| 1. Uvod   | 1  |
| 1.1. Definicija kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta                     | 1  |
| 1.2. Epidemiologija i prevalencija CLTI   | 1  |
| 1.3. Rizični čimbenici i komorbiditeti povezani s CLTI                          | 2  |
| 1.4. Prirodni tijek i anatomske uzorak bolesti                                  | 2  |
| 1.5. Klinička prezentacija i dijagnostičke metode                               | 3  |
| 1.6. Zbrinjavanje CLTI  | 6  |
| 2. Ciljevi rada   | 8  |
| 3. Ispitanici i metode  | 9  |
| 4. Rezultati  | 11 |
| 4.1. Kliničke karakteristike bolesnika  | 11 |
| 4.2. Načini revaskularizacije i hospitalni klinički ishodi                      | 13 |
| 4.2.1. Načini revaskularizacije   | 13 |
| 4.2.2. Hospitalni klinički ishodi   | 14 |
| 4.2.3. Trajanje hospitalizacije   | 15 |
| 4.3. Ishodi liječenja tijekom razdoblja praćenja                                | 16 |
| 4.4. Usporedba ishoda revaskularizacije endovaskularno u odnosu prema kirurškoj | 17 |
| 5. Rasprava   | 18 |
| 6. Zaključak  | 21 |
| Zahvale   |    |
| Literatura  |    |
| Životopis   |    |

# SAŽETAK

## **Analiza ishoda liječenja kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta**

**Ines Prskalo**

Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (CLTI) kao zadnji stadij periferne arterijske bolesti predstavlja ozbiljan zdravstveni problem s visokom stopom mortaliteta, morbiditeta i amputacija. Ovaj diplomski rad analizira jednogodišnje kliničke ishode bolesnika s CLTI liječenih različitim metodama revaskularizacije u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Istraživanje je retrospektivno, a uključeno je 149 bolesnika hospitaliziranih u razdoblju od svibnja 2021. do lipnja 2022. godine.

Glavni cilj rada bio je ispitati preživljenje bez amputacije (AFS) i ukupni jednogodišnji mortalitet među bolesnicima s CLTI. Također su analizirani rani hospitalni ishodi, uključujući mortalitet i stopu amputacija te trajanje hospitalizacije u odnosu na primijenjene metode liječenja (endovaskularna, kirurška, hibridna ili konzervativna).

Rezultati su pokazali da je endovaskularna revaskularizacija bila najčešće korištena metoda (62,4%), dok je kirurška revaskularizacija primijenjena u 17,4% slučajeva. Unatoč razlici u trajanju hospitalizacije, nije pronađena značajna razlika u stopama mortaliteta ili amputacija među različitim metodama liječenja. Jednogodišnje preživljenje bez amputacije zabilježeno je u 63,8% bolesnika, dok su mortalitet i velike amputacije zabilježeni kod 17,4% i 18,1% bolesnika. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na važnost individualiziranog pristupa liječenju bolesnika s CLTI, s naglaskom na pažljivoj procjeni kliničkih karakteristika bolesnika uz multidisciplinarni odabir metode revaskularizacije.

**KLJUČNE RIJEČI:** Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta, revaskularizacija, mortalitet, preživljenje bez amputacije, amputacije

# SUMMARY

## **Treatment outcomes in patients with chronic limb-threatening ischemia**

**Ines Prskalo**

Chronic limb-threatening ischemia (CLTI), as the final stage of peripheral artery disease, represents a serious health problem with high rates of mortality, morbidity, and amputations. This thesis analyses the one-year clinical outcomes of patients with CLTI treated with various revascularization methods at the Clinical Hospital Centre Zagreb. The study is retrospective and includes 149 patients hospitalized between May 2021 and June 2022.

The main objective of the study was to examine amputation-free survival (AFS) and overall one-year mortality among patients with CLTI. Early hospital outcomes, including mortality and amputation rates, as well as the duration of hospitalization in relation to the applied treatment methods (endovascular, surgical, hybrid, or conservative), were also analysed.

The results showed that endovascular revascularization was the most commonly used method (62.4%), while surgical revascularization was applied in 17.4% of cases. Despite differences in hospitalization duration, no significant difference was found in mortality or amputation rates among the different treatment methods. One-year amputation-free survival was recorded in 63.8% of patients, while mortality and major amputations were observed in 17.4% and 18.1% of patients, respectively. The results of this study highlight the importance of an individualized approach to the treatment of CLTI patients, emphasizing the assessment of patients' clinical characteristics and careful, multidisciplinary selection of the revascularization method.

**KEYWORDS:** Chronic limb-threatening ischemia, revascularization, mortality, amputation-free survival, amputations



# 1.Uvod

## 1.1. Definicija kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta

Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (engl. *chronic limb-threatening ischemia*, CLTI) klinički je sindrom definiran postojanjem periferne arterijske bolesti (engl. *peripheral artery disease*, PAD) zajedno s boli koja je prisutna u mirovanju, ulkusom donjeg ekstremiteta koji traje dulje od dva tjedna ili gangrenom. Venske, akutne ishemijske, traumatske, embolijske i neaterosklerotske etiologije pri tome su isključene (1). Suvremene smjernice preporučuju termin CLTI koji uključuje široku i heterogenu skupinu bolesnika s različitim stupnjevima ishemije koja može odgoditi cijeljenje rane i povećati rizik od amputacije, a dijagnoza podrazumijeva objektivno dokazanu PAD aterosklerotske etiologije u vezi s ishemijskom boli u mirovanju ili gubitkom tkiva (1).

## 1.2. Epidemiologija i prevalencija CLTI

Podaci o epidemiologiji su oskudni i često ekstrapolirani iz podataka o incidenciji i prevalenciji PAD, šećerne bolesti i amputacija (1). Godišnja incidencija CLTI procijenjena je na 0,35 % što odgovara oko 3500 novih slučajeva na milijun stanovnika u jednoj godini. Prevalencija je utvrđena na 1,33%, a bolesnici s dijagnozom CLTI čine 11,08% bolesnika s PAD-om godišnje (2). CLTI predstavlja zadnji stadij PAD i značajan je problem u zdravstvenom sustavu zbog porasta prevalencije (3), a on se pripisuje starenju populacije i rastućoj prevalenciji rizičnih čimbenika.

### 1.3. Rizični čimbenici i komorbiditeti povezani s CLTI

Modificirajući čimbenici rizika uključuju pušenje, diabetes mellitus (DM), hipertenziju, hiperkolesterolemiju i onečišćenje zraka (1). Posebno je značajna povezanost DM i razvoja te progresije CLTI, a rizik se povećava duljinom trajanja bolesti. Bolesnici s DM su pod posebno povećanim rizikom od amputacije zbog sklonosti infekcijama i zahvaćenosti potkoljениčnih arterija gdje su revaskularizacijske mogućnosti skromnije. Zbog brzo rastuće prevalencije DM tip 2 očekuje se da će on imati značajan utjecaj na buduću prevalenciju i incidenciju CLTI i njenih komplikacija (4,5).

### 1.4. Prirodni tijek i anatomski uzorak bolesti

CLTI je bolest s visokom stopom oboljenja i značajnim mortalitetom, učestalim komplikacijama kao što su gubitak udova, bolovi i smanjena kvaliteta života (6). Utvrđeno je da prirodni tijek neliječene CLTI rezultira stopom mortaliteta i amputacije od 22% tijekom praćenja bolesnika u razdoblju od 12 mjeseci (7). Kod bolesnika s poznatom PAD rizik razvoja CLTI veći je kod muškaraca, kod bolesnika koji imaju u anamnezi moždani udar ili popuštanje srca i bolesnika s DM. Bolesnici koji se prezentiraju de novo s CLTI uglavnom su stariji bolesnici muškog spola s postojećom kardiovaskularnom bolešću i bubrežnim zatajenjem. DM je snažno povezan s de novo prezentacijom CLTI zbog pridružene visoke prevalencije neuropatije (2).

CLTI je obično posljedica arterijske okluzivne bolesti na više razina. Često zahvaća paralelne vaskularne putove kao što su površinska femoralna arterija (engl. *superficial femoral artery*, SFA) i duboka femoralna arterija (engl. *profunda femoral artery*, PFA). Arterije ispod razine koljena uglavnom postaju zahvaćene kako bolest napreduje. Obično je potrebno postojanje okluzije arterije na dvjema razinama da bi se razvila CLTI. Izuzetak je difuzna bolest koja zahvaća infrapoplitealne arterije kod bolesnika s DM ili kroničnim bubrežnim zatajenjem (KBZ) (1). Žene imaju veću predispoziciju za razvoj femoropoplitealne bolesti dok muškarci i oni s DM češće razvijaju infrapoplitealnu bolest (8).

## 1.5. Klinička prezentacija i dijagnostičke metode

Anamneza CLTI uključuje ishemijsku bol u mirovanju koja obično zahvaća prednje stopalo, često se pogoršava noću i zahtijeva opioidni analgetik. Ako je bol prisutna dulje od 2 tjedna zajedno s hemodinamskim parametrima o značajno smanjenoj perfuziji, upućuje na dijagnozu CLTI (9). Bol se pogoršava u ležećem položaju, a ublažava spuštanjem noge u smjeru gravitacije. Gubitak tkiva u obliku gangrene bilo kojeg dijela stopala ili ishemijski ulkus prisutan dulje od 2 tjedna često se pojavljuje na prstima i prednjem dijelu stopala, ali i druga područja mogu biti zahvaćena kod bolesnika s dijabetičkom neuropatijom ili deformacijama stopala. Različiti stupnjevi manjka perfuzije mogu ugrožavati ekstremitet u različitim okolnostima gubitka tkiva i prateće infekcije (1). U fizikalnom statusu palpacija arterija donjih ekstremiteta može uputiti na prisutnost i distribuciju arterijske bolesti. Nespecifični simptomi kao hladnoća, suha koža, atrofija mišića, gubitak dlakavosti, distrofični nokti na nogama često se mogu vidjeti kod takvih bolesnika. Buergerov znak, bljedoća stopala pri elevaciji i crvenilo pri spuštanju obično su prisutni kod CLTI. Kapilarno punjenje često premašuje 5 sekundi (10). Mjerenje tlaka na razini gležnja i računanje pedobrahijalnog indeksa (engl. *ankle-brachial index*, ABI) preporučuje se kao prvi hemodinamski test kod svih bolesnika sa sumnjom na CLTI (11). Abnormalni hemodinamski parametri podrazumijevaju ABI indeks  $< 0.4$ , sistolički tlak na gležnju  $< 50$  mmHg, tlak na nožnom palcu (engl. *toe pressure*, TP)  $< 30$  mmHg, transkutani parcijalni tlak kisika (engl. *transcutaneous partial oxygen pressure*, TcPO<sub>2</sub>)  $< 30$  mmHg (12). TP i TBI manje su podložni utjecaju inkompresibilnosti arterija i, ako je moguće, trebaju se mjeriti uvijek kada je ABI neobjektivno visok, pogotovo kad takve vrijednosti nisu u skladu s ultrazvučnim nalazima (13).

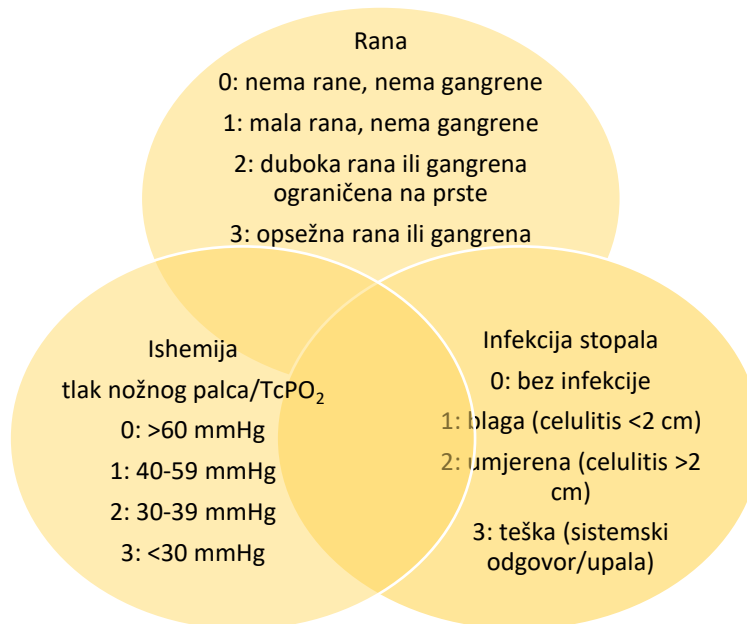
Za određivanje stadija CLTI koristi se Wifi klasifikacijski sustav rana i ekstremiteta koji je u skladu s ishodima spašavanja ekstremiteta, rizikom od amputacije i cijeljenjem rane i može pomoći u donošenju odluke o bolesnicima koji su prikladni kandidati za revaskularizaciju. Sustav se temelji na tri kriterija: rana, ishemija i infekcija stopala (14,15). Svaka kategorija označava se stupnjem 0-4 prema čemu se određuje ukupni stadij bolesti (Slika 1 i 2).

| Rana | Stupanj ishemije | Infekcija stopala |    |   |   |
|------|------------------|-------------------|----|---|---|
|      |                  | 0                 | 1  | 2 | 3 |
| 0    | 0                | VL                | VL | L | M |
| 1    | 0                | VL                | VL | M | M |
| 0    | 1                | VL                | L  | M | H |
| 1    | 1                | VL                | L  | M | H |
| 0    | 2                | L                 | L  | M | H |
| 1    | 2                | L                 | M  | H | H |
| 0    | 3                | L                 | M  | M | H |
| 1    | 3                | M                 | M  | H | H |
| 2    | 0                | L                 | L  | M | H |
| 3    | 0                | M                 | M  | H | H |
| 2    | 1                | M                 | M  | H | H |
| 3    | 1                | M                 | M  | H | H |
| 2    | 2                | M                 | M  | H | H |
| 3    | 2                | H                 | H  | H | H |
| 2    | 3                | H                 | H  | H | H |
| 3    | 3                | H                 | H  | H | H |

Slika 1. Wi-Fi klasifikacija

VL- (od engl. very low risk) jako nizak rizik; L – (od engl. low risk) nizak rizik; M- (od engl. moderate risk) umjeren rizik; H-( od engl. high risk) visok rizik

Adaptirano prema Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection. J Vasc Surg 2014; 59:220.



Slika 2. Procjena rane- Wi-fi klasifikacija

Adaptirano prema Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection. J Vasc Surg 2014; 59:220.

Slikovna dijagnostika trebala bi biti napravljena svim bolesnicima sa CLTI zbog određivanja prisutnosti, proširenosti i težine arterijske bolesti (1). Duplex ultrazvuk (engl. *duplex ultrasonography*, DUS) obično je pretraga prvog izbora. Metoda je neinvazivna, neionizirajuća i široko dostupna. Koriste se dvodimenzionalni ultrazvuk i obojeni dopler, a stupanj stenoze procjenjuje se na temelju analize doplerskog spektra i maksimalnih brzina protoka. Pruža informacije o anatomskoj lokalizaciji i proširenosti bolesti, kao i informacije o hemodinamici (16). Kod bolesnika kod kojih je indicirana revaskularizacija nužno je napraviti i naprednije metode oslikavanja: MSCT (engl. *multi-slice computed tomography*) angiografija ili MR (engl. *magnetic resonance*) angiografija koje pružaju detaljan anatomske prikaz arterija nogu uz primjenu kontrasta. Pri izvođenju MSCT angiografije koristi se ionizirajuće zračenje, dok je MR angiografija neionizirajuća metoda, no rjeđe dostupna od MSCT angiografije. Digitalna suptraksijska angiografija (DSA) danas se izvodi u sklopu endovaskularne intervencije, rijetko samo u dijagnostičke svrhe.

## 1.6. Zbrinjavanje CLTI

U zbrinjavanju CLTI nužna je identifikacija i liječenje rizičnih faktora i pridruženih komorbiditeta (17,18). Medikamentno liječenje podrazumijeva liječenje ateroskleroze i smanjenje rizika aterotrombotskih događaja. Antiagregacijska terapija preporučuje se za sve bolesnike sa simptomatskom PAD radi smanjenja rizika velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) (19). Istraživanja su pokazala da je primjena aspirina u dozi od 75 do 150 mg bila učinkovita u smanjenju MACE-a za 22% (19). Poznata je određena prednost klopidozola u odnosu na aspirin u bolesnika s PAD, a novija istraživanja ističu benefite dvojne antitrombotске inhibicije koja podrazumijeva kombiniranu primjenu aspirina i malih doza rivaroksabana (20, 24). U liječenju ateroskleroze važno je optimalno regulirati najčešće prisutne čimbenike rizika: dislipidemiju i arterijsku hipertenziju. Primjenom statina za 25% smanjen je relativni rizik razvoja MACE među bolesnicima koji nisu imali anamnezu koronarne bolesti (21). Osim učinka na lipide u krvi, statini smanjuju i upalu kod bolesnika s PAD (22). Kontrola hipertenzije također dovodi do smanjenja MACE kod bolesnika s PAD. Bolesnici koji su imali PAD, a koji su imali sistolički tlak <145 mmHg i dijastolički tlak <90 mmHg pokazivali su manju vjerojatnost razvoja MACE (23). ACE inhibitori i ARB-ovi preporučeni su kao terapija prvog izbora u liječenju hipertenzije kod bolesnika koji imaju PAD. Bolesnicima s dijabetesom za kontrolu bolesti iznimno je važna kontrola glikemije. Preporučuje se i savjetovanje o prestanku pušenja i promjeni načina života (24).

Glavni cilj liječenja bolesnika s CLTI je očuvanje ekstremiteta i poboljšanje perfuzije zahvaćenih područja. Strategije revaskularizacije uključuju endovaskularne intervencije i kirurške zahvate. Izbor između tih metoda ovisi o anatomskom uzorku bolesti, stupnju ugroženosti ekstremiteta i riziku za bolesnika. Global vascular guidelines preporučuju upotrebu novog sustava Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) za određivanje složenosti arterijske bolesti i izbor optimalnog ciljanog arterijskog puta (engl. *target arterial path*, TAP) za pojedinog bolesnika korištenjem precizne slikovne dijagnostike s odabirom preferirane infrapoplitealne arterije te procjenom održivosti protoka. Prema GLASS sustavu, femoropoplitealni i infrapoplitealni arterijski segmenti ocjenjuju se prema skali od 0 do 4, čime se definira ukupna složenost bolesti u tri stupnja (I-III). GLASS je osmišljen kako bi olakšao donošenje kliničkih odluka u liječenju CLTI, omogućujući usporedbu anatomskih ishoda između različitih strategija revaskularizacije. GLASS sustav

integrira se s PLAN pristupom, koji naglašava važnost procjene rizika bolesnika, ugroženosti ekstremiteta i anatomske složenosti bolesti u donošenju odluka o liječenju (1).

Prvi korak uključuje procjenu bolesnika kao kandidata za spašavanje ekstremiteta, periproceduralni rizik i očekivano trajanje života. CLTI je vezana uz uznapredovalu dob, fragilnost i višestruke komorbiditete pa revaskularizacija može imati za posljedicu značajan morbiditet i mortalitet. CLTI bolesnici prezentiraju se širokim rasponom težine bolesti i potrebno ih je žurno referirati vaskularnom specijalisti (14,15,25,26). Svi simptomatski bolesnici koji imaju tešku ishemiju trebaju obaviti revaskularizaciju pod uvjetom da su pogodni kandidati za proceduru. U slučaju da je prisutan gubitak tkiva ili infekcija, revaskularizacija može biti od koristi i u slučajevima umjerene ishemije (27). Bolesnici s blažim stupnjem gubitka tkiva i/ili infekcije i malom do umjerenom ishemijom mogu se uspješno liječiti kontrolom infekcije rane i podijatrijskom skrbi. Kad god je moguće, ekstremitet treba reevaluirati nakon kirurške drenaže ili debridmana te nakon što je infektivna komponenta stabilizirana. Anatomske obrazac arterijske okluzivne bolesti bitan je u razmatranju revaskularizacije. Tehničke opcije za liječenje složenih obrazaca bolesti minimalno invazivnim putem znatno su se povećale zadnjih godina i dovele do preferencije endovaskularnog pristupa kao prvog izbora za većinu bolesnika s CLTI, ostavljajući kiruršku premosnicu kao sekundarnu opciju (1). Međutim, pokazalo se da je kod bolesnika s CLTI kojima je napravljena kirurška revaskularizacija s venskom premosnicom (v. saphena magna) incidencija velikih neželjenih događaja na ekstremitetu (engl. *major adverse limb events*, MALE) značajno niža u usporedbi s endovaskularnom grupom. No, ishodi kirurškog liječenja s prostetičkom premosnicom u komparaciji s endovaskularnim liječenjem, bili su slični (28). Endovaskularni ishodi za uznapredovali gubitak tkiva su loši s visokim stopama amputacije. Neselektivni endovaskularni inicijalni pristup nosi rizik kliničke i financijske neučinkovitosti. Neučinkovita revaskularizacija može dovesti do lošeg zbrinjavanja bolova, kratkoročne koristi od zahvata, odgođenog cijeljenja rane, neprimjerenog zbrinjavanja infekcije i progresije gubitka tkiva stopala. Važno je uzeti u obzir i potencijalni učinak endovaskularnih neuspjeha na ishode sekundarnih operacija ugradnje premosnice (29–31). Nevaskularizacijske metode koje se primjenjuju u liječenju CLTI su stimulacija kralježnične moždine, lumbarna simpatektomija, intermitentna pneumatska kompresija i hiperbarična oksigenoterapija. Navedene metode imaju skromnu razinu dokaza učinkovitosti i niži stupanj preporuka od revaskularizacijskih tehnika (1).

## 2. Ciljevi rada

U ovom istraživanju razlikujemo jedan glavni i tri specifična cilja istraživanja. Glavni cilj istraživanja je ispitati jednogodišnje kliničke ishode; preživljenje bez amputacije i ukupni mortalitet u bolesnika s CLTI liječenih u KBC Zagreb.

Razlikujemo tri specifična cilja:

1. prikupiti kliničke karakteristike bolesnika
2. analizirati trajanje hospitalizacije i rane kliničke ishode (hospitalni mortalitet, broj velikih i malih amputacija)
3. utvrditi broj ponovnih hospitalizacije zbog CLI u jednogodišnjem praćenju
4. usporediti kliničke ishode između pojedinih načina revaskularizacije



### 3. Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti srca i krvnih žila i Zavodu za vaskularnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci za istraživanje prikupljeni su retrospektivno iz bolničkog informacijskog sustava i medicinske dokumentacije bolesnika. U istraživanje su uključeni svi bolesnici kod kojih je postavljena dijagnoza kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta sa simptomima ishemije duljim od 14 dana koji podrazumijevaju gangrenu, ishemijski ulkus i/ili bol u mirovanju potkrijepljene hemodinamskim parametrima, a hospitalizirani su u razdoblju od 4. svibnja 2021. do 7. lipnja 2022. u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Podaci su uneseni u Excel bazu podataka operativnog sustava Windows. Osobni podaci ispitanika bili su poznati isključivo ispitivačima uključenima u istraživanje. Podacima iz baze podataka moglo se pristupiti isključivo putem tvrdog diska na osobnom računalu. Podaci su analizirani i prikazani bez otkrivanja identiteta bolesnika. Budući da je predloženo istraživanje retrospektivno i temeljeno isključivo na podacima prikupljenima iz baze podataka te povijesti bolesti, nije predviđen informirani pristanak, ali je dobiveno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podaci: dob i spol ispitanika, komorbiditeti, vrijednost pedobrahijalnog indeksa, primjena antitrombotske terapije i statina prije hospitalizacije, trajanje hospitalizacije, način revaskularizacije, hospitalni mortalitet, broj velikih i malih amputacija, jednogodišnji mortalitet, preživljenje bez amputacije (AFS - od engl. *Amputation free survival*) i ponovne hospitalizacije zbog CLTI. Načini revaskularizacije bili su: endovaskularna, kirurška, hibridna ili revaskularizacija nije bila učinjena. Velike amputacije podrazumijevaju amputaciju iznad razine gležnja, a male amputacije ispod razine gležnja. Hospitalni mortalitet odnosi se na smrt bolesnika u inicijalnoj hospitalizaciji, a jednogodišnji mortalitet označava smrtnost u razdoblju praćenja od jedne godine od datuma otpusta. Preživljenje bez amputacije (AFS) označava razdoblje od revaskularizacije do amputacije ili smrti iz bilo kojeg razloga ovisno o događaju koji je prije nastupio. MALE (od engl. *major adverse limb event*) označava veliki neželjeni događaj na ekstremitetima i uključuje velike amputacije i ponovnu revaskularizaciju.

Glavni ishod je odrediti preživljenje bez amputacije i ukupni mortalitet bolesnika hospitaliziranih zbog CLTI u razdoblju praćenja od jedne godine nakon otpusta i prikazati rezultate u kontekstu pojedinih načina revaskularizacije.

U istraživanju su primijenjene metode deskriptivne i analitičke statistike. Normalnost distribucije analizirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kontinuirane varijable normalne distribucije izražene su postotkom i standardnom devijacijom. Varijable koje nisu imale normalnu distribuciju izražene su medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR). Razlike kvantitativnih varijabli između dviju skupina testirane su Mann-Whitney U testom, a između više skupina (način revaskularizacije) testirane su analizom varijance (Kruskal-Wallis ANOVA). Kategoričke varijable uspoređene su Chi-kvadrat testom. Statistička analiza provedena je uz programsku podršku SPSS verzija 20.0. Za granicu statističke značajnosti određena je vrijednost  $p = 0,05$ .

## 4. Rezultati

### 4.1 Kliničke karakteristike bolesnika

U istraživanje je uključeno 149 bolesnika hospitaliziranih zbog kronične ugrožavajuće ishemijske ekstremiteta. Prosječna dob iznosila je 68.3 (SD±10.3) godina. U istraživanom uzorku bilo je manje žena (n=50, 33.6%) u odnosu na muškarce (n=99, 66.4%). U Tablici 1. prikazani su demografski podaci i kliničke karakteristike ispitanika, podaci o preproceduralnoj terapiji te prethodnoj revaskularizaciji i amputaciji na CLTI ekstremitetu.

Tablica 1 Kliničke karakteristike bolesnika s CLTI

| Varijabla                         | Bolesnici n=149 (%) |
|-----------------------------------|---------------------|
| Dob, godine                       | 68.33±10.39         |
| Muški spol                        | 99 (66.4)           |
| Ženski spol                       | 50 (33.6)           |
| ABI na CLTI ekstremitetu          | 0.45±0.25           |
| Pušenje*                          |                     |
| Aktivni pušači                    | 48 (32.2)           |
| Bivši pušači                      | 9 (6)               |
| Hipertenzija                      | 117 (78.5)          |
| Šećerna bolest tip 2              | 70 (47.0)           |
| Kronična bubrežna insuficijencija | 32 (21.5)           |
| Dijaliza                          | 12 (8.1)            |
| Anemija**                         | 79 (53.0)           |
| CAD                               | 36 (24.2)           |
| Preproceduralni lijekovi          |                     |
| Statini                           | 84 (56.4)           |
| ASA                               | 65 (43.6)           |
| DAPT                              | 9 (6.0)             |
| DPI                               | 27 (18.1)           |
| VKA/DOAK                          | 24 (16.1)           |
| Prethodna revaskularizacija       | 58 (38.9)           |
| Prethodna amputacija              |                     |
| Velika                            | 12 (8.1)            |
| Mala                              | 15 (10.1)           |

CAD-od engl. coronary artery disease, koronarna arterijska bolest

ASK- acetil salicilna kiselina u kroničnoj terapiji prije hospitalizacije

DAPT- od engl. dual antiplatelet therapy, dvojna antiagregacijska terapija prije hospitalizacije

DPI- od engl. dual pathway inhibition, dvojna antitrombotska inhibicija, ASK + rivaroksaban prije hospitalizacije

VKA/DOAK- antikoagulantna terapija prije hospitalizacije

\*Podatci o pušenju nedostaju za 34 bolesnika (22.8%)

\*\*Podatci o anemiji nedostaju za 7 bolesnika (4.7%)

Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti uz standardnu devijaciju (SD) za kontinuirane varijable te apsolutni brojevi uz relativne frekvencije (%) za kategorijske varijable.

Pedobrahijalni indeks (ABI) na zahvaćenom ekstremitetu imao je prosječnu vrijednost od  $0.45 \pm 0.25$  što ukazuje na značajan stupanj ishemije CLTI ekstremiteta hospitaliziranih bolesnika. Najzastupljeniji komorbiditet bila je arterijska hipertenzija s prevalencijom od 78.5% (117 bolesnika). Šećerna bolest tip 2 bila je prisutna u gotovo polovice hospitaliziranih (47%, 70 bolesnika). Kronična bubrežna insuficijencija zabilježena je kod 21.5% (32 bolesnika), a 8.1% bolesnika bilo je na dijalizi. U više od polovine bila je prisutna anemija (53%, 79 bolesnika).

Rezultati prikupljenih podataka o liječenju statinima i antitrombotskim lijekovima koje je prethodilo hospitalizaciji pokazali su da je više od polovice bolesnika koristilo statine u terapiji (56.4%). Čak 83.89% bolesnika koristilo je neki oblik antitrombotske terapije. ASK u i kroničnoj terapiji prije prijema zabilježena je u 43.6% bolesnika. Najmanje bolesnika koristilo je kombinaciju dvojne antiagregacijske terapije prije prijema (6%). Prevalencija liječenja dvojnog antitrombotskom inhibicijom koja uključuje ASK i malu dozu rivaroksabana i prevalencija liječenja oralnim antikoagulansima u terapijskoj dozi prije prijema bile su približno jednake. Za DPI je ona iznosila 18.1% (27 bolesnika), a za VKA/DOAK 16.1% (24 bolesnika).

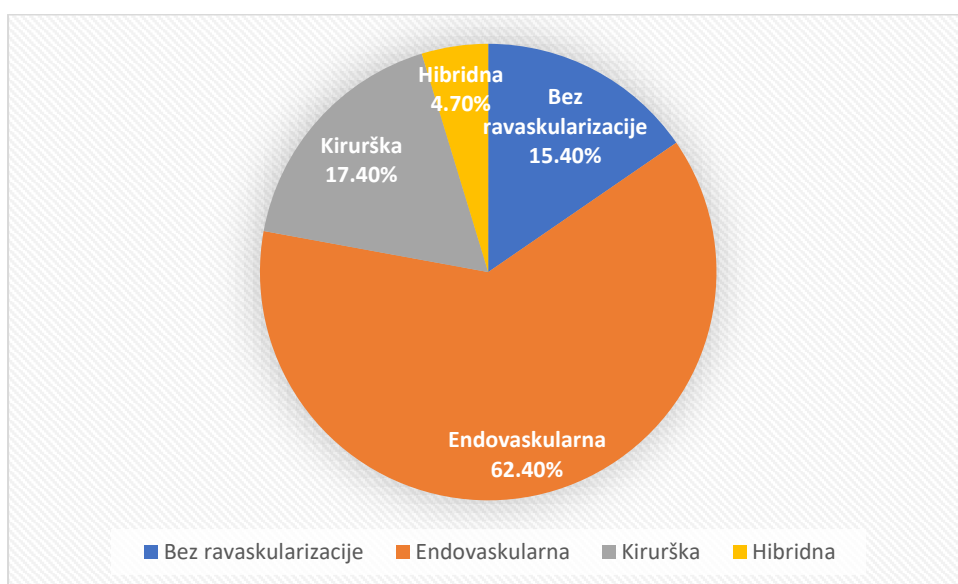
Podaci o prethodnim hospitalizacijama pokazali su da je prethodna revaskularizacija zabilježena u značajnog broja bolesnika ( $n=58$ , 38.9%). Rezultati analize podataka o prethodnim amputacijama pokazali su da je velika amputacija bila učinjena kod 8.1%, dok je mala amputacija bila učinjena kod 10.1% bolesnika.

## 4.2 Načini revaskularizacije i hospitalni klinički ishodi

### 4.2.1. Načini revaskularizacije

Slika 3 prikazuje raspodjelu metoda revaskularizacije među bolesnicima hospitaliziranim zbog kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta (CLTI). Pristupi liječenju kategorizirani su tako da je najčešća metoda liječenja bila endovaskularna revaskularizacija, koja je primijenjena kod 93 bolesnika (62.4%). Kirurška revaskularizacija provedena je kod 26 bolesnika (17.4%). Hibridna revaskularizacija, koja kombinira endovaskularne i otvorene kirurške tehnike, provedena je kod 7 bolesnika (4.7%). Kod 23 (15.4%) bolesnika revaskularizacija nije bila moguća i nastavljeno je medikamentozno liječenje.

Podaci o dodatnim metodama koje se koriste u CLTI poput hiperbarične oksigenoterapije ili intermitentne kompresijske terapije nisu prikupljeni.



Slika 3. Načini revaskularizacije

#### 4.2.2 Hospitalni klinički ishodi

Tablica 2 prikazuje ishode liječenja; mortalitet i amputacije u inicijalnoj hospitalizaciji za 4 skupine bolesnika ovisno o provedenom načinu revaskularizacije (endovaskularno, kirurško, hibridno i bez učinjene revaskularizacije).

Tablica 2. Hospitalni klinički ishodi

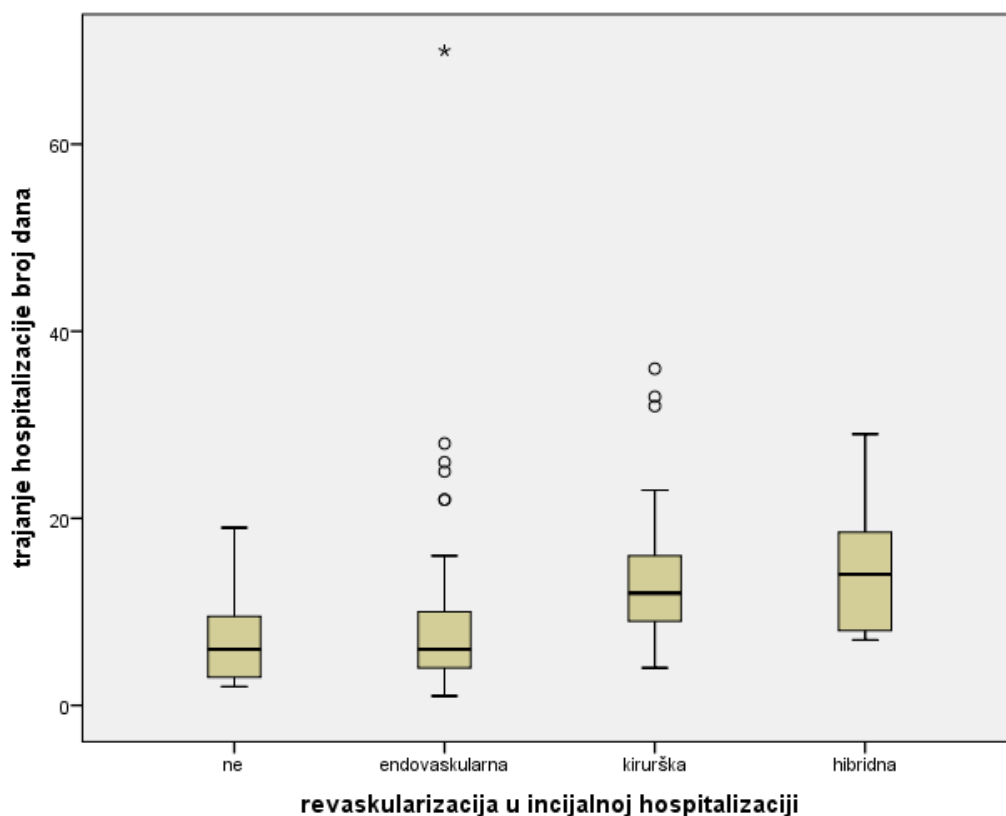
| Ishod                                    |        | Revaskularizacija u inicijalnoj hospitalizaciji |      |                |      |          |      |          |      | P ( $\chi^2$ test) |
|--|--------|---|------|----------------|------|----------|------|----------|------|--------------------|
|  |        | bez revaskularizacije                           |      | endovaskularna |      | kirurška |      | hibridna |      |                    |
|  |        | N   | %    | N              | %    | N        | %    | N        | %    |                    |
| Smrt u inicijalnoj hospitalizaciji       | Ne     | 23  | 15.8 | 91             | 62.3 | 26       | 17.8 | 6        | 4.1  | 0,095              |
|  | Da     | 0   | 0    | 2              | 66.7 | 0        | 0    | 1        | 33.3 |                    |
| Amputacija u inicijalnoj hospitalizaciji | Ne     | 16  | 12.6 | 80             | 63   | 24       | 18.9 | 7        | 5.5  | 0,179              |
|  | Velika | 4   | 44.4 | 4              | 44.4 | 1        | 11.1 | 0        | 0    |                    |
|  | Mala   | 3   | 23.1 | 9              | 69.2 | 1        | 7.7  | 0        | 0    |                    |

Tijekom hospitalizacije umrla su 3 bolesnika, dva liječena endovaskularnim postupkom i jedan bolesnik liječen hibridnom metodom. Nije dobivena statistički značajna povezanost mortaliteta u odnosu na učinjeni način revaskularizacije ( $p=0.095$ ).

U inicijalnoj hospitalizaciji velika amputacija napravljena je u 9 (6%) bolesnika, a mala amputacija u 13 (8.7%) bolesnika. Nije bilo značajne razlike u hospitalnom broju velikih ili malih amputacija ovisno o strategiji revaskularizacije.

### 4.2.3. Trajanje hospitalizacije

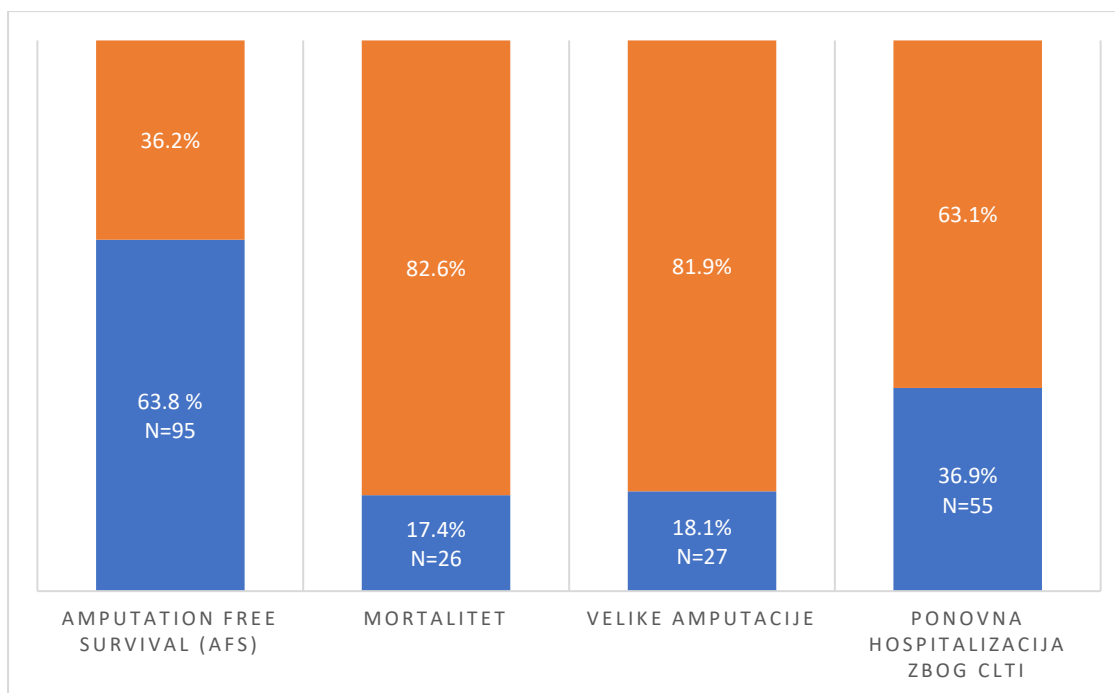
Box plot na slici 4 prikazuje minimalne, maksimalne, srednje vrijednosti i interkvartilni raspon zajedno s potencijalnim odstupanjima za vrijeme trajanja hospitalizacije ovisno o načinu revaskularizacije.



Slika 4: razlika u trajanju hospitalizacije između ispitivanih skupina s obzirom na način revaskularizacije (Kruskal-Wallisov test)

Medijan trajanja hospitalizacije je 7 dana (IQR 4-12). Značajno duže su bili hospitalizirani bolesnici liječeni kirurškom (12 dana, IQR 8,8 - 16) ili hibridnom revaskularizacijom (14 dana, IQR 8 - 20) od bolesnika liječenih endovaskularnim metodama (6 dana, IQR 4 - 10),  $p=0,000$ ;  $p=0,043$ . Također, trajanje hospitalizacije je bilo značajno duže kod kirurških ili hibridno liječenih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu revaskularizirani (6 dana, IQR 3-10)  $p=0,001$ ;  $p=0,04$ . Interkvartilni rasponi bili su približno jednaki za prve 3 skupine dok je najširi interkvartilni raspon imala skupina bolesnika kod kojih je učinjena hibridna revaskularizacija (IQR 8 – 20), a zabilježeno je jedno ekstremno odstupanje u trajanju hospitalizacije u endovaskularnoj skupini (70 dana).

### 4.3 Ishodi liječenja tijekom razdoblja praćenja



Slika 5. Ishodi liječenja

Slika 5 prikazuje postotne udjele rezultata analize različitih ishoda liječenja među bolesnicima nakon revaskularizacije u razdoblju praćenja godinu dana od otpusta. Ovaj vizualni prikaz omogućuje uvid u distribuciju promatranih ishoda koji su bili: preživljenje bez amputacije, mortalitet, velike amputacije i ponovne hospitalizacije zbog CLTI. Preživljenje bez amputacije (AFS) imalo je 63.8% bolesnika što znači da 95 bolesnika nije doživjelo veliku amputaciju ili smrt tijekom razdoblja praćenja. Rezultati mortaliteta i učinjenih velikih amputacija bili su približno jednaki. Smrtni ishod unutar godine dana od otpusta dogodio se kod 26 bolesnika (17.4%), a velika amputacija bila je učinjena kod 27 bolesnika (18.1%). Tijekom razdoblja praćenja 36.9% bolesnika bilo je ponovno hospitalizirano zbog CLTI.



#### 4.4. Usporedba ishoda revaskularizacije endovaskularno u odnosu prema kirurškoj

Tablica 3 prikazuje jednogodišnje ishode ukupno 119 bolesnika i njihovu usporedbu ovisno o endovaskularnom i kirurškom načinu revaskularizacije. U ovoj analizi obuhvaćeni su sljedeći ishodi: preživljenje bez amputacije (AFS), mortalitet, veliki neželjeni događaj na ekstremitetima (MALE) i ponovna hospitalizacija zbog kronične ishemije donjih ekstremiteta (CLTI).

Tablica 3. Usporedba jednogodišnjih ishoda endovaskularna vs kirurška revaskularizacija

|                                      | Endovaskularna, n=93<br>(78%) | Kirurška, n=26<br>(22%) | P ( $\chi^2$ test) |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
| AFS                                  | 58 (62%)                      | 20 (77%)                | 0.167              |
| Mortalitet                           | 17 (18%)                      | 2 (8%)                  | 0.193              |
| MALE                                 | 17 (18%)                      | 3 (12%)                 | 0.416              |
| ponovna hospitalizacija zbog<br>CLTI | 36 (39%)                      | 6 (23%)                 | 0.140              |

Značajno više bolesnika liječeno je endovaskularno (n = 93) u odnosu na kirurški način (n = 26). AFS u endovaskularnoj skupini iznosio je 62%, dok je u kirurškoj skupini bio 77% (p = 0.167). Razlike u jednogodišnjem MALE-u i ponovnim hospitalizacijama zbog CLTI također nisu bile statistički značajne između ova dva načina revaskularizacije.

## 5. Rasprava

CLTI predstavlja zdravstveni problem rastuće prevalencije s velikim troškovima liječenja u cijelom svijetu. Postoji velika varijabilnost u praksama liječenja što pridonosi značajnim razlikama u rezultatima kliničkih ishoda (32).

U ovom istraživanju analizirani su jednogodišnji klinički ishodi bolesnika s kroničnom ugrožavajućom ishemijom ekstremiteta (CLTI) koji su liječeni različitim metodama revaskularizacije. Glavni ishodi uključivali su preživljenje bez amputacije (AFS) i ukupni mortalitet, dok su specifični ciljevi bili usmjereni na analizu kliničkih karakteristika bolesnika, trajanje hospitalizacije i usporedbu ishoda među najčešće korištenim metodama revaskularizacije.

Naš uzorak od 149 bolesnika, s prosječnom dobi od 68,3 godine, potvrđuje prethodne dokaze da CLTI pogađa pretežno stariju populaciju. Veća zastupljenost muškaraca (66,4%) u usporedbi sa ženama (33,6%) u skladu je s postojećim podacima u literaturi koji ukazuju na veću prevalenciju periferne arterijske bolesti kod muškaraca (33–35). U provedenom istraživanju, arterijska hipertenzija i šećerna bolest prepoznati su kao najčešći komorbiditeti. Slične komorbiditete bilježe i druge studije koje naglašavaju važnost korekcije čimbenika rizika i multidisciplinarni pristup u liječenju CLTI (2–5).

Produljenje životnog vijeka populacije kao i napreci revaskularizacijskih tehnika dovode do porasta broja ponovnih revaskularizacijskih postupaka (36,37). Istraživanja su pokazala da je prethodna revaskularizacija rizični čimbenik za ponovnu hospitalizaciju i reintervenciju (38). Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je značajan dio bolesnika imao povijest prethodnih vaskularnih intervencija; 38.9% ispitanika već je bilo prethodno revaskularizirano, a prethodnu veliku amputaciju imalo je 8.1% ispitanika. Očekivano, stopa ponovne hospitalizacije zbog CLTI u jednogodišnjem praćenju naših bolesnika nije zanemariva, iznosila je 36,9%.

Kod većina naših bolesnika napravljena je endovaskularna revaskularizacija (62,4%), što je u skladu sa globalnim trendom sve veće preferencije za manje invazivne pristupe u liječenju vaskularnih bolesti. Iako su kirurški i hibridni pristupi u našem istraživanju imali duže trajanje hospitalizacije, nisu zabilježene statistički značajne razlike u mortalitetu ili stopi amputacija tijekom hospitalizacije između različitih metoda revaskularizacije. Ovo je u skladu s literaturom koja sugerira da i endovaskularni i kirurški pristup mogu biti učinkoviti,

ovisno o kliničkim karakteristikama bolesnika i morfologiji, dužini i distribuciji okluzivnih lezija (39,40).

Jednogodišnje praćenje naše kohorte pokazalo je da 63,8% bolesnika ima preživljenje bez amputacije, dok su mortalitet i velike amputacije zabilježeni kod 17,4% i 18,1%. Conte i suradnici u GVG smjernicama navode rezultate jednogodišnjeg AFS-a u rasponu od 50% do 70%, ovisno o specifičnostima bolesnika i primijenjenim terapijskim strategijama (1). Gornik i suradnici u AHA smjernicama ističu raspon jednogodišnjeg mortaliteta za CLTI bolesnike između 15% i 25%, ovisno o težini bolesti i prisutnosti komorbiditeta (41). Visoka stopa mortaliteta i amputacija kod bolesnika s CLTI posebno je izražena u bolesnika s dugotrajnom šećernom bolešću i kroničnim bubrežnim zatajenjem kao i u bolesnika kod kojih revaskularizacija nije moguća (42). Od 149 naših ispitanika, njih 23 (15,4%) nije imalo pogodne lezije za bilo koji oblik revaskularizacije. Ovaj podatak nije iznenađenje, jer prema literaturnim podacima CLTI bez mogućnosti za revaskularizaciju opisivani su u do 20% bolesnika (43,44).

Efikasna revaskularizacija je temelj očuvanja ishemičnog ekstremiteta u bolesnika s CLTI. Odabir optimalnog načina revaskularizacije otežan je brzim razvojem novih tehnologija i nedostatkom visoko kvalitetnih dokaza o dugotrajnoj učinkovitosti. Do 2022. godine samo jedno randomizirano istraživanje iz 2005. godine (BASIL) uspoređivalo je ishode endovaskularne i kirurške revaskularizacije u bolesnika s kritičnom ishemijom ekstremiteta. Slično našim rezultatima, navedeno istraživanje nije našlo razlike u AFS između kirurške ili endovaskularne revaskularizacije u dvogodišnjem praćenju, međutim nakon dvije godine kirurška revaskularizacija je bila povezana s boljim AFS (29). Zanimljivi su recentno objavljeni rezultati dviju dugo očekivanih, randomiziranih studija: BEST-CLI i BASIL-2 (28,30). BASIL -2 istraživanje bolesnika s CLTI (medijan dobi 72 godine i medijan praćenja 40 mjeseci) pokazalo je superiorni AFS u endovaskularnoj skupini i to zbog nešto većeg mortaliteta u kirurškoj skupini bolesnika (30).

BEST-CLI istraživanje obuhvatilo je značajno više ispitanika od BASIL-2 (1434 ispitanika, prosječne dobi 67 godina) i za razliku od BASIL-2 dokazalo da bolesnici s CLTI koji su revaskularizirani kirurški s venskom prenosnicom imaju statistički značajno manju stopu mortaliteta i MALE-a od endovaskularne skupine (28).

Odluka o načinu revaskularizacije u praksi nije jednostavna. Bolesnici s CLTI su heterogena skupina s različitim čimbenicima rizika, težinom ishemije i anatomskom distribucijom

okluzivnih promjena arterija nogu. Naši rezultati ujednačenih ranih i jednogodišnjih ishoda, neovisno o metodi revaskularizacije, mogu ukazivati na dobre kliničke procjene i terapijske postupke multidisciplinarnog tima jednog centra.

Naše istraživanje ima određena ograničenja i nedostatke. Radi se o retrospektivnom istraživanju iz jednog centra i relativno malom uzorku bolesnika. Arbitražno je određeno vrijeme praćenja od godine dana. Dominacija endovaskularne revaskularizacije sukladna je globalnim trendovima, no zbog veličine našeg uzorka mogla je imati utjecaj na rezultate. Podaci o post-revaskularizacijskom cijeljenju rana, kao i različitim endovaskularnim tehnikama i vrsti kirurških prenosnica nisu prikupljeni. Usprkos ovim nedostacima, naše istraživanje pruža korisne kliničke podatke o ranim i jednogodišnjim kliničkim ishodima kod bolesnika s CLTI. Nova, multicentrična istraživanja na većem broju ispitanika su potrebna kako bi se bolje definirali prediktori lošeg AFS i mortaliteta u bolesnika s CLTI.

## 6. Zaključak

Rezultati istraživanja pokazuju da unatoč različitim metodama revaskularizacije, kao što su endovaskularni i kirurški postupci, ne postoji značajna razlika u stopama jednogodišnjeg preživljenja bez amputacije (AFS) i mortaliteta u bolesnika s kroničnom ugrožavajućom ishemijom ekstremiteta liječenih u KBC Zagreb.

Jednogodišnje preživljenje bez amputacije postignuto je u 63,8% bolesnika, dok su stopa mortaliteta i velike amputacije zabilježene kod 17,4% i 18,1% bolesnika. Ovi rezultati su usporedivi s podacima iz međunarodnih smjernica i drugih istraživanja. Iako je kirurška revaskularizacija imala tendenciju boljih ishoda u usporedbi s endovaskularnim liječenjem, razlike nisu bile statistički značajne.

Istraživanje naglašava važnost individualiziranog pristupa liječenju bolesnika s CLTI, uzimajući u obzir specifične kliničke karakteristike svakog bolesnika, kako bi se postigli optimalni dugoročni ishodi. Potrebna su dodatna istraživanja koja će uključivati veći broj bolesnika i duže razdoblje praćenja kako bi se pružili čvrsti dokazi za smjernice u liječenju CLTI.

## Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Majdi Vrkić Kirhmajer na velikoj pomoći, ljubaznosti i strpljenju pri pisanju rada i što mi je bila uzor tijekom fakulteta kakva bih htjela postati.

Hvala dr. Miji Dubravčić Došen na velikoj pomoći u pripremi rada.

Zahvaljujem svim SB, ZG prijateljima i LA ekipi što su mi studentske dane učinili posebnima.

Hvala Dorothei i Valeriji na divnom prijateljstvu.

Hvala Cimi na svim lijepim uspomenama i zgodama uz našeg Duška.

Najveća zahvala mojim roditeljima Iliji i Željki na neizmjernej potpori, ohrabriranju i požrtvornosti te braći Mislavu i Zdeslavu na uveseljavanju.

## Literatura

1. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016
2. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg.* 2014 Sep;60(3):686-695.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2014.03.290
3. 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. *The Lancet.* 2013 Oct 19;382(9901):1329–40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
4. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 1999 Jun;22(6):951–9. doi: 10.2337/diacare.22.6.951
5. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008 May;51(5):747–55. doi: 10.1007/s00125-008-0940-0
6. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA, et al. Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg.* 2013 Jun;57(6):1471–9, 1480.e1-3; discussion 1479-1480. doi: 10.1016/j.jvs.2012.11.068
7. 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): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):e463-654. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526.
8. Ortmann J, Nüesch E, Traupe T, Diehm N, Baumgartner I. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2012 Jan;55(1):98–104. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.074
9. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 1997 Jun;13(6):578–82. doi: 10.1016/s1078-5884(97)80067-6

10. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*. 2006 Feb 1;295(5):536–46. doi: 10.1001/jama.295.5.536.
11. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(4):391–8. doi: 10.1016/0301-5629(96)00036-1.
12. Salaun P, Desormais I, Lapébie FX, Rivière AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of Ankle Pressure, Systolic Toe Pressure, and Transcutaneous Oxygen Pressure to Predict Major Amputation After 1 Year in the COPART Cohort. *Angiology*. 2019 Mar;70(3):229–36. doi: 10.1177/0003319718793566
13. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48(5):1197–203. doi: 10.1016/j.jvs.2008.06.005.
14. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg*. 2014 Dec;60(6):1535–41. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.107
15. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015 Apr;61(4):939–44. doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.045
16. Moneta GL, Yeager RA, Lee RW, Porter JM. Noninvasive localization of arterial occlusive disease: a comparison of segmental Doppler pressures and arterial duplex mapping. *J Vasc Surg*. 1993 Mar;17(3):578–82. doi: 10.1067/mva.1993.39247
17. Cook IO, Chung J. Contemporary Medical Management of Peripheral Arterial Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023 Nov 2; doi: 10.1007/s10557-023-07516-2
18. Bager LGV, Petersen JK, Havers-Borgersen E, Resch T, Smolderen KG, Mena-Hurtado C, et al. The use of evidence-based medical therapy in patients with critical limb-threatening ischaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Aug 21;30(11):1092–100. doi: 10.1093/eurjpc/zwad022
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
20. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, Diamantopoulos A, Karunanithy N, Krokidis M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(8):e0135692. doi: 10.1371/journal.pone.0135692
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised



- placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 6;360(9326):7–22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
22. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
  23. Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG, et al. Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35-74 years: the CVD Policy Model. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016 Jul;68(1):88–96. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06814
  24. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):313–24. doi: 10.1001/jama.2016.9400
  25. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Meng Y, Wyers MC, Hamdan AD, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2016 Sep;64(3):616–22. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.417
  26. Mayor J, Chung J, Zhang Q, Montero-Baker M, Schanzer A, Conte MS, et al. Using the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection classification to identify patients most likely to benefit from revascularization. *J Vasc Surg*. 2019 Sep 1;70(3):776-785.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2018.11.039
  27. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1642-1651.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.065
  28. Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2305–16. doi: 10.1056/NEJMoa2207899
  29. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005 Dec 3;366(9501):1925–34. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5
  30. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L, et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2023 May 27;401(10390):1798–809. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00462-2
  31. Nolan BW, De Martino RR, Stone DH, Schanzer A, Goodney PP, Walsh DW, et al. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *J Vasc Surg*. 2011 Sep;54(3):730–6. doi: 10.1016/j.jvs.2011.03.236

32. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA, et al. Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg.* 2013 Jun;57(6):1471–9, 1480.e1-3; discussion 1479-1480. doi: 10.1016/j.jvs.2012.11.068
33. Menard MT, Jaff MR, Farber A, Rosenfield K, Conte MS, White CJ, et al. Baseline modern medical management in the BEST-CLI trial. *J Vasc Surg.* 2023 Sep;78(3):711-718.e5. doi: 10.1016/j.jvs.2023.05.006
34. Froehlich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, López-Sendón J, et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2006 May;151(5):1123–8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.11.005
35. Haga M, Shindo S, Nitta J, Kimura M, Motohashi S, Inoue H, et al. Anatomical and clinical factors associated with infrapopliteal arterial bypass outcomes in patients with chronic limb-threatening ischemia. *Heart Vessels.* 2024 Jun 6; doi: 10.1007/s00380-024-02421-6
36. Rowe VL, Lee W, Weaver FA, Etzioni D. Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996-2005. *J Vasc Surg.* 2009 Apr;49(4):910–7. doi: 10.1016/j.jvs.2008.11.054
37. 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 Jul;50(1):54–60. doi: 10.1016/j.jvs.2009.01.035
38. Jones DW, Schanzer A, Zhao Y, MacKenzie TA, Nolan BW, Conte MS, et al. Growing Impact of Restenosis on the Surgical Treatment of Peripheral Arterial Disease. *J Am Heart Assoc.* 2013 Nov 18;2(6):e000345. doi: 10.1161/JAHA.113.000345
39. Mufarrih SH, Khan MS, Qureshi NQ, Akbar MS, Kazimuddin M, Goldsweig AM, et al. An Endovascular- Versus a Surgery-First Revascularization Strategy for Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol.* 2024 Mar 1;214:149–56. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.01.007
40. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019 Jun;69(6S):126S-136S. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.071
41. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024 Jun 11;149(24):e1313–410. doi: 10.1161/CIR.0000000000001251
42. 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 Lond Engl.* 2013 Oct 19;382(9901):1329–40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0

43. Kim TI, Vartanian SS, Schneider PA. A Review and Proposed Classification System for the No-Option Patient With Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* 2021 Apr;28(2):183–93. doi: 10.1177/1526602820963911
44. Ilyas S, Powell RJ. Management of the no-option foot: Deep vein arterialization. *Semin Vasc Surg.* 2022 Jun;35(2):210–8. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2022.05.002

## Životopis

Rođena sam 26. veljače 1999. u Slavonskom Brodu. Osnovnu školu Sibirskih žrtava završila sam 2013. godine nakon čega upisujem prirodoslovno matematički smjer Gimnazije Matija Mesić koju završavam 2017. godine i upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom akademske godine 2023./2024. bila sam demonstrator na predmetu Klinička propedeutika na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Rebro. Tijekom studija sudjelovala sam na nekoliko kongresa. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.