

# Analiza uspješnosti liječenja akutne ishemije gornjeg i donjeg ekstremiteta selektivnom fibrinolitičkom terapijom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

---

Jupek, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:799848>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Jupek**

**Analiza uspješnosti liječenja akutne ishemije  
gornjeg i donjeg ekstremiteta selektivnom  
fibrinolitičkom terapijom u Kliničkom bolničkom  
centru Zagreb**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju 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 2021./2022.

## **Popis kratica**

**ABI** (engl. *ankle-brachial index*) - pedobrahijalni indeks

**ALI** (engl. *acute limb ischemia*) - akutna ishemija ekstremiteta

**AV fistula**- arteriovenska fistula

**BMI** (engl. *body mass index*) - indeks tjelesne mase

**CDT** (engl. *catheter-directed thrombolysis*) - kateterska tromboliza

**CLI** (engl. *critical limb ischemia*) - kritična ishemija ekstremiteta

**CV događaj** (engl. *cardiovascular event*) - kardiovaskularni događaj

**CVI**- cerebrovaskularni inzult

**DSA**- digitalna subtrakcijska angiografija

**eGFR** (engl. *estimated glomerular filtration rate*) – procjenjena glomerularna filtracija

**FA**- fibrilacija atrijska

**IM**- infarkt miokarda

**LVEF** (engl. *left ventricular ejection fraction*) - ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

**MACE** (engl. *major adverse cardiovascular events*) - veliki nepovoljni kardiovaskularni događaji

**MALE** (engl. *major adverse limb events*) - veliki nepovoljni događaji na udovima

**MR**- magnetska rezonanca

**MSCT** (engl. *multislice computed tomography*) - višeslojna kompjutorizirana tomografija

**PMT**- perkutana mehanička trombektomija

**PSAN**- pseudoaneurizma

**PTA** (engl. *percutaneous transluminal angioplasty*) - perkutana transluminalna angioplastika

**rt- PA**- rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

**UZV**- ultrazvuk

## Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod .....	1
2. Hipoteza .....	6
3. Ciljevi rada.....	7
4. Ispitanici i metode .....	8
5. Rezultati.....	10
6. Rasprava .....	32
7. Zaključci.....	35
8. Zahvale .....	36
9. Literatura .....	37
10. Životopis .....	40

## **Sažetak**

### **Analiza uspješnosti liječenja akutne ishemije gornjeg i donjeg ekstremiteta selektivnom fibrinolitičkom terapijom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

**Nikolina Jupek**

Akutna ishemija ekstremiteta je stanje kod kojeg dolazi do naglog pada u perfuziji ekstremiteta i zahtjeva hitno zbrinjavanje. Terapijske opcije za liječenje akutne ishemije ekstremiteta su kirurška revaskularizacija, endovaskularne i hibridne metode. Odabir terapijske opcije ovisi o tipu okluzije (tromb ili embolus), lokalizaciji i morfologiji okludirane žile, vijabilnosti ekstremiteta, trajanju ishemije i komorbiditetima. Provedeno je retrospektivno istraživanje na 48 bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza akutne ishemije ekstremiteta, sa simptomima ishemije ne starijim od 14 dana i vijabilnim ekstremitetom, liječenih selektivnom fibrinolitičkom terapijom u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 10. veljače 2022. u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Medijan trajanja simptoma je iznosio 3 dana, aplicirana doze alteplaze 33,0 mg s medijanom trajanja primjene 22 sata. Klinički uspjeh je postignut u 81,3% bolesnika, a tehnički u 77,3%. Tijekom zahvata 5 bolesnika je imalo ukupno 6 velikih komplikacija. Utvrđena je statistički značajna povezanost između kliničkog uspjeha i zahvata na nativnim arterijama, a nepovoljni klinički ishodi su vezani uz duljinu okluzije >20 cm, velike komplikacije i predintervencijsku upotrebu statina. Postignuti klinički uspjeh je dugoročno vezan uz veći pedobrahijalni indeks. Zaključno, selektivna intraarterijska fibrinolitička terapija je uspješna revaskularizacijska metoda s malim brojem komplikacija u akutnoj ishemiji ekstremiteta kod pacijenata Rutherford kategorije I i IIa.

**KLJUČNE RIJEČI:** akutna ishemija ekstremiteta, pedobrahijalni indeks, selektivna fibrinolitička terapija

## **Summary**

### **Outcomes of catheter-directed thrombolysis for acute upper and lower limb ischemia at the University Hospital Center Zagreb**

**Nikolina Jupek**

Acute limb ischemia is defined as the sudden decrease in limb perfusion that requires urgent treatment. Treatment methods for acute limb ischemia include surgical treatment, endovascular treatment, and hybrid treatment. The therapeutic strategy will depend on the type of occlusion (thrombus or embolus), localization and morphology of the occluded vessel, duration of ischemia, and comorbidities. The retrospective study was conducted on 48 patients who were diagnosed with acute limb ischemia, with symptoms of ischemia not older than 14 days and viable extremity, treated with selective fibrinolytic therapy at the University Hospital Center Zagreb between January 1, 2012 and February 10, 2022. The median duration of symptoms was 3 days, a dose of 33.0 mg of alteplase was administered, and the median duration of application was 22 hours. Clinical success was achieved in 81.3% of patients and technical in 77.3%. During the procedure 5 patients had a total of 6 major complications. A statistically significant association was found between clinical success and intervention on native blood vessels, and adverse clinical outcomes were associated with occlusion length > 20 cm, major complications and pre-interventional statin use. Clinical success has a long-term connection with a higher ankle-brachial index. In conclusion, catheter-directed thrombolysis is a successful revascularization method with a small number of complications in acute limb ischemia in Rutherford categories I and IIa.

**KEYWORDS:** acute limb ischemia, ankle-brachial index, catheter-directed thrombolysis



## 1. Uvod

Akutna ishemija ekstremiteta (engl. *acute limb ischemia*, ALI) hitno je stanje u medicini uzrokovano naglim padom perfuzije ekstremiteta što ugrožava njegovu vijabilnost, a popraćeno je simptomima koji u pravilu traju kraće od 14 dana (1). Ukoliko simptomi traju duže od dva tjedna smatra se da je ishemija kronična. Incidencija ALI u svijetu razmjerno je velika i iznosi približno 15 novooboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (1). Akutna ishemija donjih ekstremiteta ima veću pojavnost, dok je ALI gornjih ekstremiteta rjeđa i nalazimo je u oko 17% slučajeva (2–4). Usprkos pravodobnoj intervenciji komplikacije akutne ishemije ekstremiteta nisu rijetke u kliničkoj praksi i u literaturi se navodi da je udio periproceduralnog mortaliteta i amputacije 30 dana nakon zahvata između 10% i 15% (5,6).

U 60% slučajeva ALI je uzrokovana akutnom trombotskom okluzijom ranije postojećeg stenoziranog arterijskog segmenta uslijed rupture plaka, dok je u 30% slučajeva uzrokovana embolusom. Najviše embolusa je kardijalnog podrijetla, među njima najveći postotak embolusa prouzrokovan je atrijskom fibrilacijom. Muralni tromb lijeve klijetke, valvularne vegetacije, miksom i paradoksalna embolija rjeđi su uzroci embolusa kardijalnog podrijetla (7). Jatrogene ozljede, trauma, poplitealne aneurizme i disekcija aorte pripadaju ostalim uzrocima ALI (8).

Kod akutne ishemije ekstremiteta razlikujemo 6 karakterističnih kliničkih znakova: bol, bljedoća, izostanak pulzacija, hladnoća, parestezija i paraliza (engl. „6P“: *pain, pallor, pulselessness, poikilothermia, paresthesia, paralysis*). Najveći broj bolesnika se prezentira s boli, bljedoćom, izostankom pulsa i hladnoćom distalno od mjesta okluzije (9). Stupanj ishemije ekstremiteta ovisi o opsegu okluzije, distalnom odtoku, razvijenosti kolateralne arterijske mreže i metaboličkim promjenama prouzrokovanih ishemijom. U kliničkoj praksi susrećemo se s nekoliko klasifikacija periferne arterijske bolesti koje primjenu nalaze u znanstvenom istraživanju i kliničkoj praksi. Rutherford klasifikacija jedna je od najčešće primjenjivanih kojom se procjenjuje klinički stupanj ishemije. Razlikujemo ukupno četiri kategorije i bolesnici se svrstavaju u jednu od kategorija na

temelju procjene vijabilnosti, tj. procjene senzibiliteta, motorike i orijentacijskog ultrazvučnog (UZV) nalaza zahvaćenog ekstremiteta. U kategoriju I ubrajaju se bolesnici s vijabilnim ekstremitetom, kod kojih nisu prisutni ispadi osjeta niti motorike, a signali dupleks obojenog doplera arterija i vena zahvaćenog ekstremiteta su uredni. U kategoriju IIa pripadaju bolesnici kod kojih je ekstremitet marginalno ugrožen, međutim može se spasiti pravodobnom intervencijom. Prisutan je minimalni ispad osjeta, motorika je uredna, signal dupleks obojenog doplera arterija nije prisutan, dok je signal vena uredan. Kategorija IIb predstavlja ekstremitet koji je neposredno ugrožen i zahtjeva hitnu revaskularizaciju. Prisutan je umjereni do veliki ispad osjeta i motorike, signal dupleks obojenog doplera arterija nije prisutan, dok je venski protok detektibilan. U kategoriju III pripadaju bolesnici kod kojih je ekstremitet nepovratno oštećen, prisutna je paraliza i anestezija uda, doplerski signali arterija i vena zahvaćenog ekstremiteta nisu prisutni (9,10).

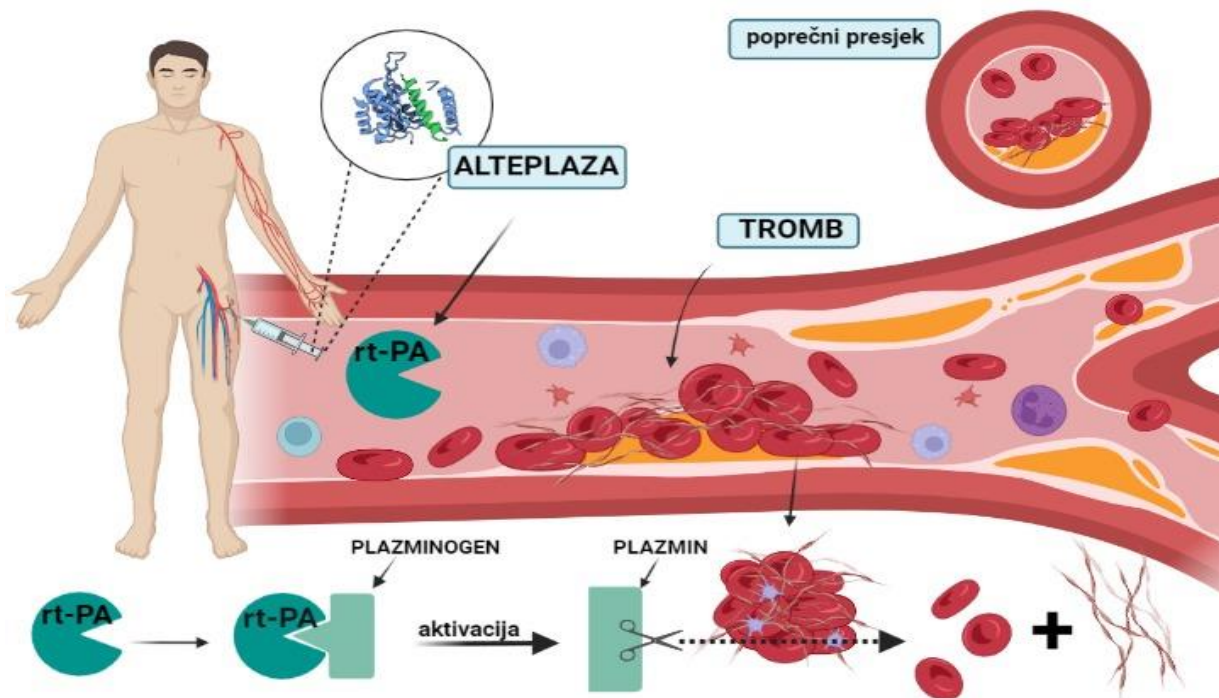
Brzo postavljanje dijagnoze ključno je za uspješno liječenje ALI. Od dijagnostičkih metoda primjenjuje se više slikovnih tehnika, ultrazvučni pregled arterija (obojeni dopler), digitalna subtrakcijska angiografija (DSA), višeslojna kompjutorizirana tomografska angiografija (engl. *multislice computed tomography, MSCT*) i kontrastna MR (magnetska rezonanca) angiografija (11). Izbor dijagnostičke metode ovisi o lokalnoj dostupnosti i preferenciji liječnika. Najčešće se u praksi dijagnoza ALI potvrđuje MSCT angiografijom. Pedobrahijalni indeks (engl. *Ankle brachial indeks, ABI*) koristan nam je u procjeni uspješnosti revaskularizacije i u kontrolama bolesnika, no kod postavljanja dijagnoze ALI je sporedan (1). Mjerenje ABI-ja podrazumijeva mjerenje sistoličkog brahijalnog tlaka na obje ruke, te sistoličkih tlakove stražnje tibijalne arterije (ATP) i arterije dorsalis pedis (ADP) na oba gležnja. Vrijednosti ABI koreliraju s težinom ishemije. Normalne vrijednosti ABI smatraju se u rasponu od 0,9 do 1,3, dok  $ABI < 0,4$  ukazuje na tešku ishemiju noge i visoki rizik amputacije. Osim što je ABI danas neizostavna metoda u postavljanju dijagnoze periferne arterijske bolesti, vrlo je koristan u procjeni težine ishemije. Također

objektivni je pokazatelj uspješnosti revaskularizacije ili progresije ishemije. Promjene vrijednosti ABI za 0,15 smatraju se signifikantnima (5).

Terapijske opcije za liječenje akutne ishemije ekstremiteta uključuju kiruršku revaskularizaciju, endovaskularne intervencije te hibridnu opciju koja kombinira endovaskularni i kirurški pristup. Razvoj interventne radiologije omogućio je primjenu endovaskularnih zahvata, kao što je primjerice selektivna fibrinolitička terapija, u recentnoj anglosaksonskoj literaturi poznatija kao kateterska tromboliza (engl. *catheter-directed thrombolysis, CDT*). Ostale endovaskularne tehnike, poput perkutane aspiracije tromba i perkutane mehaničke trombektomije (PMT) također predstavljaju manje invazivne metode u usporedbi s klasičnom kirurškom revaskularizacijom ekstremiteta (7).

Kateterska tromboliza (CDT) je endovaskularna metoda koja se koristi kao primarna terapijska opcija za bolesnike iz Rutherford kategorije I i IIa, a za kategoriju IIb se u načelu ne preporučuje. Najčešći trombolitički agens koji se upotrebljava je rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (rt-PA) kao što je alteplaza. Metoda podrazumijeva punkciju anteriorne stijenke zajedničke femoralne arterije kroz koju se postavi kateter s više postraničnih otvora. Putem intraarterijski postavljenog katetera izravno se u tromb aplicira bolus doza od 1 mg do 10 mg alteplaze, potom se nastavlja aplikacija alteplaze u kontinuiranoj infuziji od 0,5-1 mg/sat. Prema pojedinim protoklima, uz alteplazu kroz kateter se aplicira i 500 internacionalnih jedinica heparina po satu (7,11,12). Na slici 1 prikazana je aplikacija alteplaze putem katetera i mehanizam djelovanja na razgradnju tromba. Razlikujemo apsolutne i relativne kontraindikacije za navedeni zahvat. Apsolutne kontraindikacije za primjenu selektivne trombolitičke terapije su aktivno krvarenje, cerebrovaskularni inzult u posljednja dva mjeseca, krvarenje iz gastrointestinalnog sustava u posljednjih 10 dana, neurokirurška operacija u posljednja 3 mjeseca, intrakranijska trauma u posljednja 3 mjeseca. U relativne kontraindikacije se ubrajaju kardiopulmonalna reanimacija u zadnjih 10 dana, veliki nevascularni kirurški zahvat ili trauma u posljednjih 10 dana,

nekontrolirana hipertenzija s vrijednostima tlaka većim od 180/110 mmHg, punkcija nekompresibilne krvne žile, intrakranijski tumor, nedavna operacija oka, insuficijencija jetre (posebice koagulopatija), trudnoća, bakterijski endokarditis te dijabetička hemoragijska retinopatija (1,13).



**Slika 1.** Aplikacija alteplaze putem katetera i mehanizam djelovanja; rt-PA- rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*). Slika je izrađena na BioRender.com

Perkutana aspiracija tromba je metoda kod koje primjenu nalaze kateteri velikog volumena. Izolirana primjena aspiracije tromba klinički gledano ima skromne učinke, međutim u kombinaciji s trombolizom uspješna je u 90% slučajeva. Ovo je prikladna metoda u liječenju akutne jatrogene distalne embolizacije nastale tijekom endovaskularnog zahvata (11).

Perkutana mehanička trombektomija (PMT) je tehnika kojom se mehanički razara tromb i istodobno se trombotski materijal usisava pomoću katetera (14).

Kirurške metode liječenja akutne ishemije ekstremiteta uključuju transfemoralnu embolektomiju, transfemoralnu trombektomiju, endarterektomiju i „patch“ plastiku, te amputaciju kod nevijabilnog ekstremiteta. Kirurška intervencija indicirana je kod neposredno ugroženog i nepovratno oštećenog ekstremiteta (15,16).

Komplikacije mogu biti posljedica same tehnike zahvata, povezane s uzrokom ishemije i vezane za reperfuziju tkiva. Komplikacije zbog primjene katetera su perforacija arterije i krvarenje u okolni prostor, disekcija, distalna embolizacija, pseudoaneurizma (PSAN), AV fistula (arteriovenska fistula). Upotreba trombolitičkih agensa može dovesti do razvoja velikih i malih krvarenja (engl. *major, minor bleeding*) (17). Ponovna uspostava urednog protoka kroz prethodno okludiranu krvnu žilu može dovesti do razvoja reperfuzijske ozljede što rezultira pojačanom propusnošću krvnih žila uzrokujući lokalni edem i hipertenzivni kompartment sindrom (18).

## **2. Hipoteza**

Učinkovitost selektivne fibrinolitичke terapije usporediva je s opisanim tehnikama endovaskularnog i kirurškog liječenja akutne ishemije ekstremiteta.

### 3. Ciljevi rada

U ovom istraživanju razlikujemo jedan glavni i tri specifična cilja istraživanja.

Glavni cilj istraživanja je ispitati učinkovitost i komplikacije selektivne fibrinolitičke terapije u akutnoj ishemiji ekstremiteta u odraslih bolesnika liječenih u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb.

Razlikujemo tri specifična cilja

- odrediti preživljenje bez amputacije od datuma primjene selektivne fibrinolitičke terapije do amputacije ili smrti iz bilo kojeg razloga (engl. *amputation free survival*)
- prikupiti kliničke karakteristike bolesnika, i
- prikupiti podatke o vrijednosti pedobrahijalnog indeksa prije primjene selektivne fibrinolitičke terapije te u ranom i kasnom praćenju

#### **4. Ispitanici i metode**

Istraživanje je provedeno na Klinici za bolesti srca i krvnih žila i Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju 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 akutne ishemije ekstremiteta, sa simptomima ishemije ne starijim od 14 dana i vijabilnim ekstremitetom, liječeni selektivnom fibrinolitičkom terapijom u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 10. veljače 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 dobiveno je odobrenje Etičkog odbora Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podaci: dob i spol ispitanika, indeks tjelesne mase, komorbiditeti, klinički stupanj ishemije, anatomska lokalizacija i dužina okluzije, doza alteplaze i trajanje selektivne fibrinolitičke terapije, komplikacije tijekom selektivne fibrinolitičke terapije, pedobrahijalni indeks prije i nakon primjene fibrinolitičke terapije, konkomitantna perkutana angioplastika, konkomitantna antiagregacijska i antikoagulantna terapija, praćenje učinka liječenja nakon godine dana, 3 godine i zaključno s 10. veljače 2022. U velike komplikacije svrstana su velika krvarenja tijekom selektivne fibrinolize i velika amputacija ishemičnog ekstremiteta (iznad transmetatarzalnog nivoa) u istoj hospitalizaciji. U ostale komplikacije svrstane su pseudoaneurizme i AV fistule na punkcijskom mjestu, ne-velika krvarenja, male amputacije i kompartment sindrom. Tijekom praćenja zabilježen je klinički stupanj ishemije,



duljina hodne pruge, pedobrahijalni indeks, MACE (engl. *major adverse cardiovascular events*) i MALE (engl. *major adverse limb events*) ako su se dogodili. U MACE se ubrajaju infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i fatalni kardiovaskularni događaj, a u MALE akutna ishemija ekstremiteta, kritična ishemija ekstremiteta i velika amputacija.

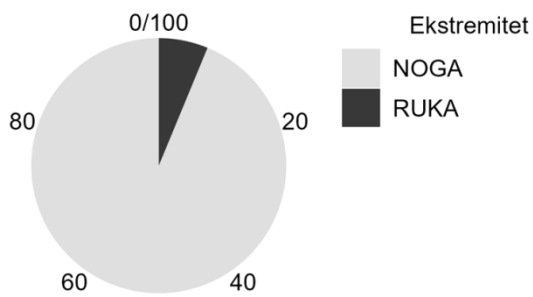
Glavni ishodi istraživanja su klinički uspjeh koji je definiran povećanjem pedobrahijalnog indeksa za barem 0,15 i odsustvom bolova u mirovanju, dok je tehnički uspjeh definiran kao potpuna tromboliza više od 95% tromba ili skoro potpuna tromboliza više od 70% tromba po angiografskim mjerilima u nativnoj infraingvinalnoj arteriji s neprekidnim protokom u najmanje jednoj kruralnoj žili, bez distalne tromboembolije (19–21).

U istraživanju su primijenjene metode deskriptivne i analitičke statistike. Normalnost distribucije je analizirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Budući da većina varijabli nije pratila normalnu distribuciju, kontinuirane varijable izražene su medijanom i interkvartilnim rasponom (25% - 75%). Kontinuirane varijable su uspoređene Mann-Whitneyevim testom. Promjena ABI indeksa nakon intervencije analizirana je analizom varijance za ponavljana mjerenja (engl. *repeated measures ANOVA*). Kategoričke varijable su uspoređene Chi-kvadrat testom uz Yatesovu korekciju. Analiza povezanosti pojedinih parametara učinjena je Spearmanovom korelacijom. Za prikaz krivulja preživljenja bez amputacije primijenjena je Kaplan – Meierova metoda. Povezanost pojedinih parametara s preživljenjem bez amputacije učinjena je univarijatnom Coxovom regresijom, a zbog veličine uzorka nisu korištene multivarijatne metode regresije. Statistička analiza učinjena je uz programsku podršku SPSS verzija 20.0. Za granicu statističke značajnosti određena je vrijednost  $p = 0,05$ .

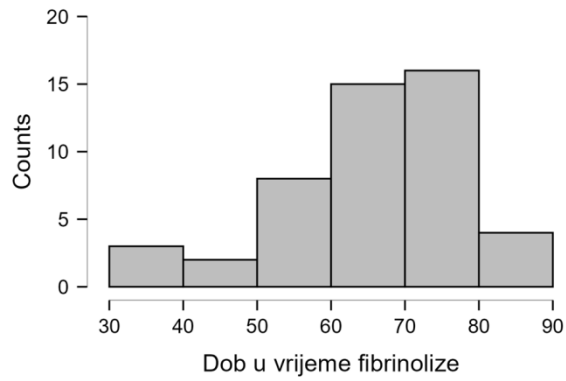
## 5. Rezultati

U istraživanje je uključeno ukupno 48 bolesnika koji su hospitalizirani zbog akutne ishemije ekstremiteta, 45 bolesnika s akutnom ishemijom noge i 3 bolesnika s akutnom ishemijom ruke (Slika 2).

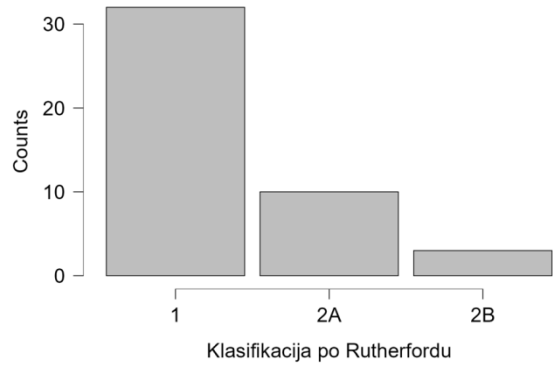
Medijan dobi iznosio je 68,0 (57,3 – 75,5) godina (Slika 3). U istraživanom uzorku bilo je manje žena 19 (39,6%), nego muškaraca 29 (60,4%). Prilikom prijema najviše bolesnika je po Rutherfordovoj klasifikaciji svrstano u kategoriju 1 (71,1%), zatim u kategoriju 2A (22,2%) i najmanje u kategoriju 2B (6,7%) (Slika 4).



**Slika 2.** Prikaz distribucije bolesnika prema zahvaćenom ekstremitetu



**Slika 3.** Distribucija bolesnika po dobi



**Slika 4.** Distribucija bolesnika po Rutherford klasifikaciji

U tablici 1 prikazana su obilježja istraživane populacije s pripadajućim interkvartilnim rasponima. Medijan trajanja fibrinolize je iznosio 22,0 (18,0 – 25,0) sati, s prosječnom dozom alteplaze od 33,0 (27,0 – 39,0) mg. Nakon fibrinolize medijan ABI-ja se povećao s 0,33 na 0,85.

**Tablica 1.** Obilježja ispitivane populacije (kontinuirane varijable)

	Median	Percentili	
		25%	75%
<b>Dob u vrijeme fibrinolize</b>	68,0	57,3	75,5
<b>BMI</b>	28,19	24,26	31,22
<b>Trajanje simptoma (dani)</b>	3,0	1,0	8,5
<b>Trajanje fibrinolize (sati)</b>	22,0	18,0	25,0
<b>Doza alteplaze (mg)</b>	33,0	27,0	39,0
<b>ABI prije fibrinolize</b>	0,33	0,25	0,48
<b>ABI nakon fibrinolize</b>	0,85	0,55	1,01

BMI- indeks tjelesne mase, ABI- pedobrahijalni indeks

**Tablica 2.** Distribucija čimbenika rizika i medikamentozne terapije prije intervencije

	DA		NE	
	N	%	N	%
Šećerna bolest	13	27,1%	35	72,9%
Kronična renalna insuficijencija	16	33,3%	32	66,7%
Arterijska hipertenzija	37	77,1%	11	22,9%
Pušenje	16	33,3%	23	47,9%
Bivši pušač	9	18,8%		
Fibrilacija atrijska	13	27,1%	35	72,9%
Statini	20	41,7%	28	58,3%
Antikoagulantna terapija	12	25,0%	36	75,0%
Antiagregacijska terapija	17	35,4%	31	64,6%

U tablici 2 prikazana je distribucija čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, te antikoagulantna i antiagregacijska terapija. Veliki udio ispitanika, njih 77,1% ima povišeni krvni tlak, a trećina ispitanika ima kroničnu renalnu insuficijenciju i aktivni su pušači.

**Tablica 3.** Obilježja okludiranog supstrata i dužina okludiranog segmenta

Supstrat	Nativna arterija	31	64,6%
	„In-stent“ okluzija	5	10,4%
	Venska premosinica	7	14,6%
	Sintetska premosnica	5	10,4%
Aneurizma poplitealne arterije	Da	11	22,9%
	Ne	37	77,1%
Proksimalni nivo okluzije	Femoralno	35	72,9%
	Poplitealno	9	18,8%
	Ilijačno	1	2,1%
	Potkoljениčno	0	0,0%
	Potključno	1	2,1%
	Aksilarno	1	2,1%
	Brahijalno	1	2,1%
Distalni nivo okluzije	Femoralno	5	10,4%
	Poplitealno	17	35,4%
	Ilijačno	1	2,1%
	Potkoljениčno	22	45,8%
	Radijalno	1	2,1%
	Brahijalno	2	4,2%
Dužina okluzije	<10 cm	11	23,4%
	10 - 20 cm	12	25,5%
	>20 cm	24	51,1%

U većini slučajeva supstrat akutne okluzije je bila nativna arterija (64,6%), potom okluzija venske prenosnice (14,6%), dok su „in stent“ okluzije i okludirane sintetske prenosnice bile podjednako zastupljene. Akutno trombozirana aneurizma poplitealne arterije bila je uzrok ALI u 11 ispitanika (22,9%). Većina ispitanika (N=24) imala je stenozu dužu od 20 cm (51,1%) (Tablica 3).

U tablici 4 opisani su kratkoročni ishodi selektivne fibrinolize. Klinički uspjeh postignut je u 39 (81,3%) ispitanika, a tehnički uspjeh zabilježen je u 34 (77,3%) ispitanika. Zabilježeno je ukupno 6 velikih komplikacija u 5 ispitanika, te 21 manja komplikacija u ukupno 18 ispitanika. Aspiracijska trombektomija tijekom selektivne fibrinolize napravljena je u manjeg broja ispitanika (14,6%), dok su se dodatne intervencije nakon prekida infuzije alteplaze napravile u 20 ispitanika (41,8%) .

**Tablica 4.** Kratkoročni ishodi fibrinolize

Trombektomija tijekom selektivne trombolize	Da	7	14,6%
	Ne	41	85,4%
Dodatna intervencija nakon prekida alteplaze	PTA	15	31,3%
	Kirurgija	3	6,3%
	Ostale intervencije	2	4,2%
	Ne	28	58,3%
Klinički uspjeh	Da	39	81,3%
	Ne	9	18,8%
Tehnički uspjeh	Da	34	77,3%
	Ne	10	22,7%
Velike komplikacije	Ne	43	89,6%
	Veliko krvarenje	4	8,3%
	Veliko krvarenje i amputacija	1	2,1%

Ostale komplikacije	Ne	30	62,5%
	PSAN	5	10,4%
	Mala krvarenja	9	18,8%
	Manja amputacija	1	2,1%
	Kompartment sindrom	1	2,1%
	Kompartment sindrom i PSAN	1	2,1%
	AV fistula, PSAN i mala krvarenja	1	2,1%

PTA - prekutana transluminalna angioplastika, PSAN – pseudoaneurizma,

AV fistula- arteriovenska fistula

Potom su analizirane razlike u ranije navedenim varijablama između skupina ispitanika kod kojih je postignut klinički uspjeh i onih kod kojih isti nije postignut (Tablica 5-8) . Nije bilo značajne razlike u dobi, raspodijeli po spolu i BMI između ispitanika s kliničkim uspjehom i neuspjehom. Ispitanici s kliničkim uspjehom imali su nešto kraće trajanje simptoma, primili su veću dozu alteplaze i fibrinoliza je dulje trajala, no ta razlika nije bila statistički značajna (Tablica 5). Značajno više ispitanika s kliničkim uspjehom imalo je okluziju native arterije i očekivano veći ABI nakon fibrinolize (Tablica 6,7). Zanimljivo, ispitanici s kliničkim uspjehom imali su niži eGFR, rjeđe su koristili statine prije intervencije i imali su veću prevalenciju fibrilacije atrijske naspram ispitanika u kojih nije postignut klinički uspjeh. Ispitanici u kojih je postignut uspjeh su češće uzimali antikoagulantnu terapiju, no ova razlika nije dosegla statističku značajnost ( $p=0,055$ ) (Tablica 6). Dužina okluzije je bila značajno veća u ispitanika s kliničkim neuspjehom, kao i učestalost velikih komplikacija . (Tablica 7,8).



**Tablica 5.** Razlike u obilježjima između ispitanika s kliničkim uspjehom i neuspjehom zahvata

	Klinički uspjeh		P
	Da	Ne	
Dob u vrijeme fibrinolize	69 (56,0 – 78,0)	68 (58,0 – 79,0)	0,835
Spol			0,671
Muškarci	23 (59,0)	6 (66,7)	
Žene	16 (41,0)	3 (33,3)	
BMI	28 (23,9 – 32,4)	28,9 (23,4 – 32,0)	0,697
Trajanje simptoma (dani)	2 (0 – 10)	4 (3,0 – 30,0)	0,149
Trajanje fibrinolize (sati)	22 (18 – 28)	18 (16 – 28)	0,127
Doza alteplaze (mg)	33 (27 – 41)	29 (27 – 46)	0,736
ABI prije fibrinolize	0,33 (0,25 – 0,54)	0,25 (0,25 – 0,69)	0,567
ABI nakon fibrinolize	0,91 (0,65 – 1,04)	0,28 (0,20 – 0,58)	<b>&lt; 0,001</b>

BMI- indeks tjelesne mase, ABI- pedobrahijalni indeks

**Tablica 6.** Razlike u distribuciji čimbenika rizika i medikamentozne terapije prije intervencije između bolesnika s kliničkim uspjehom i neuspjehom zahvata

	Klinički uspjeh		p
	Da	Ne	
Šećerna bolest			0,194
Da	9 (23,1)	4 (44,4)	
Ne	30 (76,9)	5 (55,6)	
Kronična renalna insuficijencija			0,117
Da	15 (38,5)	1 (11,1)	
Ne	24 (61,5)	8 (88,9)	
Arterijska hipertenzija			0,956
Da	30 (76,9)	7 (77,8)	
Ne	9 (23,1)	2 (22,2)	
Pušenje			0,417
Da	13 (33,3)	3 (33,3)	
Ne	20 (51,3)	3 (33,3)	
Bivši	6 (15,4)	3 (33,3)	
Fibrilacija atrijska			<b>0,043</b>
Da	13 (33,3)	0 (0,0)	
Ne	26 (66,7)	9 (100,0)	
Statini			<b>0,015</b>
Da	13 (33,3)	7 (77,8)	

Ne	26 (66,7)	2 (22,2)	
Antikoagulantna terapija			0,055
Da	12 (30,8)	0 (0,0)	
Ne	27 (69,2)	9 (100,0)	
Antiagregacijska terapija			0,885
Da	14 (35,9)	3 (33,3)	
Ne	25 (64,1)	6 (66,7)	

**Tablica 7.** Razlike u obilježjima supstrata, okluzije između bolesnika s kliničkim uspjehom i neuspjehom

		Klinički uspjeh		
		Da	Ne	p
Ekstremitet				0,390
	Ruka	3(7,7)	0 (0,0)	
	Noga	36 (92,3)	9 (100,0)	
Supstrat				<b>&lt;0,001</b>
	Nativna arterija	28 (71,8)	3 (33,3)	
	„In-stent“ okluzija	5 (12,8)	0 (0,0)	
	Venska premosinica	5 (12,8)	2 (22,2)	
	Sintetska premosnica	1 (2,6)	4 (44,4)	
Aneurizma poplitealne arterije				0,409
	Da	8 (20,5)	3 (33,3)	
	Ne	31 (79,5)	6 (66,7)	
Proksimalni nivo okluzije				0,533
	Femoralno	26 (66,7)	9 (100,0)	
	Poplitealno	9 (23,1)	0 (0,0)	
	Ilijačno	1 (2,6)	0 (0,0)	
	Potkoljениčno	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Potključno	1 (2,6)	0 (0,0)	
	Aksilarno	1 (2,6)	0 (0,0)	
	Brahijalno	1 (2,6)	0 (0,0)	

Distalni nivo okluzije			0,764
Femoralno	5 (12,8)	0 (0,0)	
Poplitealno	12 (30,8)	5 (55,6)	
Ilijačno	1 (2,6)	0 (0,0)	
Potkoljencično	18 (46,2)	4 (44,4)	
Radijalno	1 (2,6)	0 (0,0)	
Brahijalno	2 (5,2)	0 (0,0)	
Dužina okluzije			<b>0,005</b>
<10 cm	11 (28,9)	0 (0,0)	
10 – 20 cm	12 (31,6)	0 (0,0)	
>20 cm	15 (39,5)	9 (100,0)	

**Tablica 8.** Razlika u kratkoročnim ishodima fibrinolize kod bolesnika s kliničkim uspjehom i neuspjehom

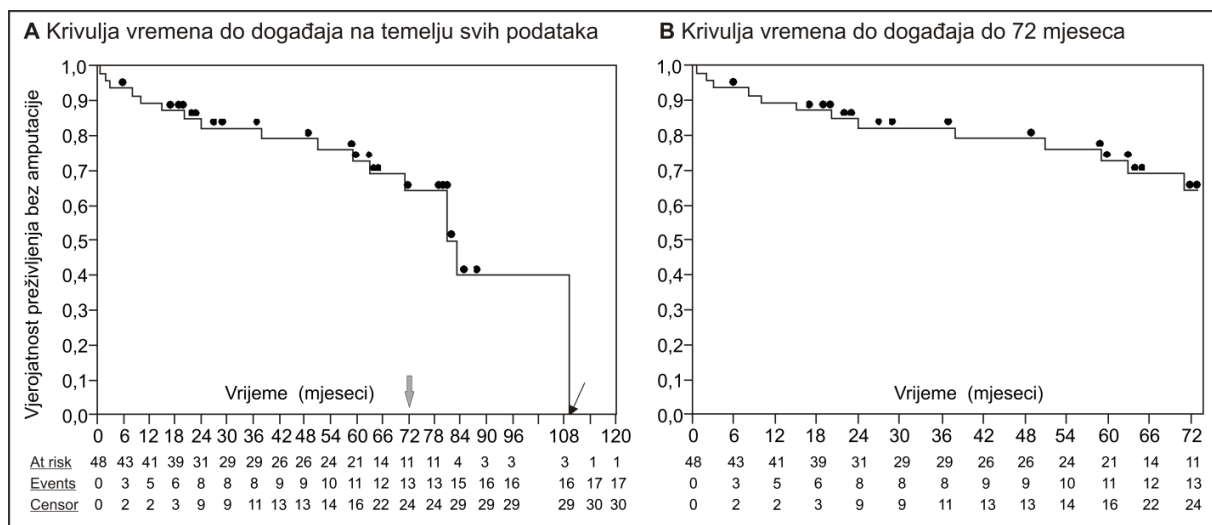
	Klinički uspjeh		p
	Da	Ne	
Trombektomija tijekom selektivne fibrinolize			0,077
Da	4 (10,3)	3 (33,3)	
Ne	35 (89,7)	6 (66,7)	
Dodatna intervencija nakon prekida alteplaze			0,352
PTA	14 (35,9)	1 (11,1)	
Kirurgija	2 (5,1)	1 (11,1)	
Ne	22 (56,4)	6 (66,7)	
Ostale intervencije	1 (2,6)	1 (11,1)	
Tehnički uspjeh			<b>&lt;0,001</b>
Da	32 (88,9)	2 (25,0)	
Ne	4 (11,1)	6 (75,0)	
Velike komplikacije			<b>0,023</b>
Ne	37 (94,9)	6 (66,7)	
Veliko krvarenje	2 (5,1)	2 (22,2)	
Veliko krvarenje i amputacija	0 (0,0)	1 (11,1)	
Ostale komplikacije			0,081

Ne	24 (61,5)	6 (66,7)	
PSAN	4 (10,3)	1 (11,1)	
Mala krvarenja	9 (23,1)	0 (0,0)	
Manja amputacija	0 (0,0)	1 (11,1)	
Kompartment sindrom	1 (2,6)	0 (0,0)	
Kompartment sindrom i PSAN	1 (2,6)	0 (0,0)	
AV fistula, PSAN i mala krvarenja	0 (0,0)	1 (11,1)	

PTA - prekutana transluminalna angioplastika, PSAN – pseudoaneurizma,

AV fistula- arteriovenska fistula

Sažetak podataka o vremenu do događaja (smrt bilo kojeg uzroka ili amputacija) prikazan je Kaplan-Meier produkt-limit metodom. Ispod krivulja naznačeno je za svaki 6-mjesečni interval: a) broj ljudi izloženi riziku događaja na početku intervala (engl. *at risk*); b) kumulativni broj ljudi koji su doživjeli događaj do kraja predmetnog intervala (engl. *events*) i c) kumulativni broj ljudi koji su do kraja predmetnog intervala „cenzurirani“ (engl. *sensor*), tj. kod kojih je praćenje prestalo, a do tog trenutka nisu doživjeli događaj. Krivulja 5A na temelju svih podataka prikazuje da je nakon 72. tjedna izloženih riziku ostalo svega još 11 ispitanika (ostali su cenzurirani ili su doživjeli događaj), što krivulju u daljnjem vremenu čini nepouzdanom za procjenu vjerojatnosti „preživljenja“ u određenoj vremenskoj točki. Od 109. tjedna nadalje, samo je još jedan ispitanik izložen riziku. S obzirom na navedeno, konstruirana je nova krivulja (Slika 5B) koja je relevantna za procjenu vjerojatnosti preživljenja bez amputacije u pojedinoj vremenskoj točki (Slika 5). U tablici 9 navedene su procijenjene vjerojatnost preživljenja bez amputacije u pojedinim vremenskim točkama – na temelju krivulje na slici 5B.



**Slika 5.** A) Kaplan-Meier krivulja vremena do događaja na temelju svih podataka B) Kaplan-Meier krivulja vremena do događaja do 72 mjeseca



**Tablica 9.** Procijenjene (Kaplan-Meier produkt-limit metoda) vjerojatnosti preživljenja bez amputacije u određenim vremenskim točkama nakon zahvata

Vrijeme nakon zahvata (mjeseci)	Vjerojatnost preživljenja bez amputacije (%)
0.5	97.9
1	97.9
3	93.6
6	93.6
12	89.3
18	87.1
24	82.2
36	82.2
48	79.1
60	72.8
72	64.2

Dugoročni ishodi prikazani su u tablici 10. Na kraju praćenja 27,1% ispitanika je imalo fatalni ishod, a velika amputacija je zabilježena u 3 ispitanika (9,4%). Većina ispitanika je na kraju praćenja imala propisane statine, antikoagulantnu i antiagregacijsku terapiju (75,0%, 81,3% i 68,8%)

**Tablica 10.** Opisna statistika dugoročnih ishoda

		N	N %
MACE jednogodišnje praćenje	Ne	43	93,5%
	Da	3	6,5%
MALE jednogodišnje praćenje	Ne	40	87,0%
	ALI	1	2,2%
	CLI	4	8,7%
	Amputacija	1	2,2%
Fatalni ishodi jednogodišnje praćenje	Da	2	4,3%
	Ne	45	95,7%
MACE trogodišnje praćenje	Ne	28	90,3%
	Da	3	9,7%
MALE trogodišnje praćenje	Ne	24	75,0%
	ALI	3	9,4%
	CLI	2	6,3%
	Amputacija	3	9,4%
Fatalni trogodišnje praćenje	Da	5	14,7%
	Ne	29	85,3%

MACE ukupno praćenje	Ne	34	87,2%
	Da	5	13,8%
MALE ukupno praćenje	Ne	28	71,8%
	ALI	2	5,1%
	CLI	6	15,4%
	Amputacija	3	7,7%
Fatalni ishod ukupno praćenje	Da	13	27,1%
	Ne	35	72,9%
Statin	Da	36	75,0%
	Ne	12	25,0%
Antikoagulantna terapija	Da	39	81,3%
	Ne	9	18,8%
Antiagregacijska terapija	Da	33	68,8%
	Ne	15	31,3%

ALI- akutna ishemija ekstremiteta, CLI- kritična ishemija ekstremiteta, MACE- veliki

nepovoljni kardiovaskularni događaji, MALE- veliki nepovoljni događaji na udovima

Napravljena je usporedba dugoročnih ishoda prema kliničkom uspjehu zahvata. Ispitanici u kojih je postignut klinički uspjeh imali su značajno veći ABI nakon godine dana i na kraju praćenja. Nije nađeno značajnih razlika u preostalim parametrima osim u činjenici da su ispitanici s kliničkim neuspjehom na kraju praćenja rjeđe koristili antikoagulantnu terapiju (Tablica 11). Iako ABI nakon fibrinolize nije bio povezan s preživljenjem, ispitanici u kojih je postignut klinički uspjeh su imali dugoročno veći ABI (Slika 6).

**Tablica 11.** Usporedba dugoročnih parametara između bolesnika u kojih je i nije postignut klinički uspjeh

		Klinički uspjeh		
		Da	Ne	p
Praćenje (godine)		3 (1 – 5)	2 (1 – 4)	0,725
ABI jednogodišnje praćenje		0,97 (0,79 – 1,04)	0,50 (0,24 – 0,75)	<b>0,016</b>
ABI trogodišnje praćenje		0,90 (0,68 - 0,95)	0,59 (0,46 – 0,87)	0,146
ABI ukupno praćenje		0,98 (0,72 - 1,04)	0,59 (0,46 – 0,69)	<b>0,009</b>
MACE jednogodišnje praćenje (IM, CVI, fatalni CV, Ne)				0,442
	Ne	36 (94,7)	7 (87,5)	
	CVI	1 (2,6)	1 (12,5)	
	Fatalni CV	1 (2,6)	0 (0,0)	
MALE jednogodišnje praćenje (ALI, CLI, amputacija, ne)				0,152
	Ne	34 (89,5)	6 (75,0)	
	ALI	1 (2,6)	0 (0,0)	
	CLI	3 (7,9)	1 (12,5)	
	Amputacija	0 (0,0)	1 (12,5)	
Fatalni ishod jednogodišnje praćenje (Da, Ne)				0,257

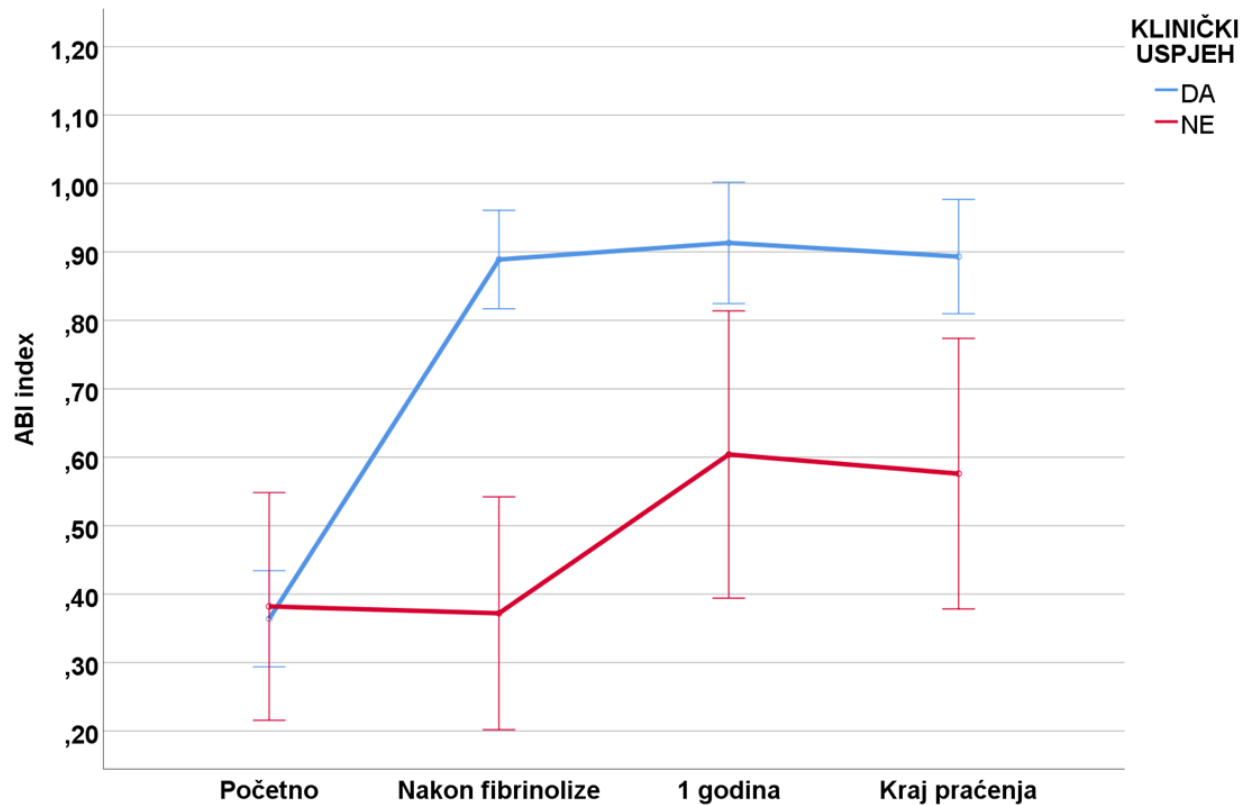
	Da	1 (2,6)	1 (11,1)	
	Ne	37 (97,4)	8 (88,9)	
MACE trogodišnje praćenje (IM, CVI, fatalni CV, NE)				0,782
	Ne	24 (88,9)	4 (100,0)	
	CVI	2 (7,4)	0 (0,0)	
	Fatalni CV	1 (3,7)	0 (0,0)	
MALE trogodišnje praćenje (ALI, CLI, Amputacija, ne)				0,592
	Ne	21 (75,0)	3 (75,0)	
	ALI	3 (10,7)	0 (0,0)	
	CLI	2 (7,1)	0 (0,0)	
	Amputacija	2 (7,1)	1 (25,0)	
Fatalni ishod trogodišnje praćenje (da, ne)				0,156
	Da	3 (10,7)	2 (33,3)	
	Ne	25 (89,3)	4 (66,7)	
MACE ukupno praćenje (IM, CVI, fatalni CV, ne)				0,631
	Ne	28 (87,5)	6 (85,7)	
	CVI	2 (6,3)	1 (14,3)	
	Fatalni CV	2 (6,3)	0 (0,0)	
MALE ukupno praćenje (ALI, CLI, amputacija, ne)				0,819
	Ne	23 (71,9)	5 (71,4)	
	ALI	2 (6,3)	0 (0,0)	

	CLI	5 (15,6)	1 (14,3)	
	Amputacija	2 (6,3)	1 (14,3)	
Fatalni ishod ukupno (da, ne)				0,716
	Da	11 (28,2)	2 (22,2)	
	Ne	28 (71,8)	7 (77,8)	
Statin na kraju istraživanja (da, ne)				0,831
	Da	29 (74,4)	7 (77,8)	
	Ne	10 (25,6)	2 (22,2)	
Antikoagulantna terapija na kraju istraživanja (da, ne)				<b>0,028</b>
	Da	34 (87,2)	5 (55,6)	
	Ne	5 (12,8)	4 (44,4)	
Antiagregacijska terapija na kraju istraživanja (da, ne)				0,517
	Da	26 (66,7)	7 (77,8)	
	Ne	13 (33,3)	2 (22,2)	

ABI- pedobrahijalni indeks, IM- infarkt miokarda, CVI- cerebrovaskularni inzult, CV-

kardiovaskularni događaj, ALI- akutna ishemija ekstremiteta, CLI- kritična ishemija ekstremiteta,

MACE- veliki nepovoljni kardiovaskularni događaji, MALE- veliki nepovoljni događaji na udovima



**Slika 6.** ABI prije i nakon fibrinolize, nakon jedne godine praćenja i na kraju praćenja

## 6. Rasprava

U provedenom smo istraživanju ispitivali učinkovitost i komplikacije selektivne primjene alteplaze u akutnoj ishemijskoj ekstremitetu sa svrhom prepoznavanja varijabli koje utječu na ishode.

Selektivna, intraarterijska tromboliza ili kateterska tromboliza je terapijska opcija u liječenju ALI kod bolesnika bez značajnijeg oštećenja motorike i osjeta ishemičnog ekstremiteta čiji simptomi traju kraće od 14 dana (19). U navedenim slučajevima endovaskularni pristup u usporedbi s kirurškom revaskularizacijom ima prednost zbog manjeg mortaliteta, morbiditeta i bržeg oporavka (22).

U ovom istraživanju klinički uspjeh je postignut u 81,3% bolesnika, a tehnički u 77,3% bolesnika dok je u radu Ebena i sur. klinički uspjeh postignut u 70% bolesnika, u velikom STILE istraživanju u 81,9% bolesnika, a kod Koraen-Smitha i sur. selektivna fibrinoliza je bila uspješna u 78% bolesnika (23–25). Klinički uspjeh drugih endovaskularnih metoda iznosi oko 80% što navodi na zaključak da je kateterska tromboliza klinički podjednako uspješna metoda liječenja ALI-a kao i druge opisane endovaskularne tehnike. Izbor kandidata za katetersku trombolizu je visokoselektivan i uspješnost zahvata može se dovesti u vezu s pravilnom kliničkom procjenom (26). Medijan doze upotrebe alteplaze u našem istraživanju iznosio je 33,0 mg kroz 22 sata što se smatra niskom dozom, no unatoč tome klinički značajna krvarenja koja su zahtijevala prestanak postupka trombolize i transfuziju krvi pojavila su se u 8,3% bolesnika i nalaze se unutar intervala pojavnosti od 2% do 9% (Olinic et al, 2019.) (11). Velike komplikacije u koje se ubraja veliko krvarenje i velika amputacija povezane su s kliničkim neuspjehom (27). Ostale komplikacije (PSAN, mala krvarenja, manja amputacija, kompartment, AV fistula) javile su se u oko 37,5% slično kao i u do sada objavljenim istraživanjima (23–25,28). Vjerojatnost preživljenja bez amputacije (engl. *amputation free survival*) nakon 6 mjeseci od primjenjene selektivne fibrinolitičke terapije je iznosila 93,6%, nakon godine dana 89,3% dok je prema TOPAS studiji koja je uspoređivala ishode liječenja ALI između kateterske trombolize i kirurške revaskularizacije vjerojatnost preživljenja bez amputacije u skupini bolesnika liječenih



kateterskom trombolizom nakon 6 mjeseci 71,8%, a kod bolesnika liječenih kirurškom revaskularizacijom 74,8%, nakon godine dana vjerojatnost je iznosila 65,5% i 69,9% (28).

Značajno više ispitanika s kliničkim uspjehom imalo je okluziju nativne arterije ( $p = <0,001$ ), dok u drugim istraživanja nije zabilježena statistički značajna razlika u kliničkom uspjehu između trombolize nativnih arterija i graftova (28,29). Duljina okluzije  $>20$  cm statistički je značajno ( $p=0,005$ ) povezana s kliničkim neuspjehom što se može objasniti duljim trajanjem postupka fibrinolitičke terapije, kasnijom uspostavom normalnog protoka kroz žilu i većom šansom za nastanak komplikacija (30).

Zanimljivo je da je u našem istraživanju statistički značajno više bolesnika kod kojih nije postignut klinički uspjeh, uzimalo statine prije intervencije ( $p=0,015$ ). Predintervencijska upotreba statina kod bolesnika s kliničkim neuspjehom može se teoretski objasniti time da ti bolesnici imaju više komorbiditeta što utječe na uspješnost zahvata. Za razliku od drugih istraživanja kod kojih je fibrilacija atriya prepoznata kao čimbenik koji se veže uz lošiju prognozu uspjeha zahvata naši ispitanici s kliničkim neuspjehom selektivne trombolize su imali značajno manju prevalenciju fibrilacije atriya što pripisujemo malom uzorku na kojem smo radili ( $p=0,043$ ) (31). Ispitanici kod kojih je postignut klinički uspjeh imali su nakon zahvata veći ABI, budući da je ABI prediktor kliničkog uspjeha ovaj rezultat je očekivan (32).

Bolesnici s akutnom ishemijom ekstremiteta često imaju niz komorbiditeta što može utjecati na dugoročne ishode unatoč uspješnoj trombolizi (26).

Bolesnici s kliničkim uspjehom su imali dugoročno statistički značajno ( $p=0,009$ ) veći ABI za razliku od bolesnika s kliničkim neuspjehom. Preživljenje nakon 1 godine, 3 godine i na kraju praćenja iznosi 95,7%, 85,3%, 72,9% što je usporedivo s rezultatima Umetsu-a i sur. (33). Tijekom praćenja 3 (7,7%) bolesnika su doživjela cerebrovaskularni inzult, a 2 (5,1%) bolesnika

fatalni kardiovaskularni događaj. Također 2 bolesnika (5,1%) su imala ponovno akutnu ishemiju ekstremiteta, a 6 (15,4%) kritičnu ishemiju ekstremiteta, dok je velika amputacija napravljena kod 3 bolesnika (7,7%). Ovi rezultati su pokazatelj vrlo dobre dugoročne uspješnosti selektivne intraarterijske trombolize i doprinose saznanjima o prednosti endovaskularnih tehnika u usporedbi s kirurškim metodama (28).

## **7. Zaključci**

Ovim istraživanjem potvrdili smo da je selektivna, intraarterijska primjena alteplaze učinkovita metoda liječenja akutne ishemije ekstremiteta, uz rijetke velike periproceduralne komplikacije. Također, smo potvrdili da su dobri rezultati primjene selektivne fibrinolitičke terapije ostvarivi i u ustanovama koje imaju mali broj bolesnika s ALI. Opaženo je da je selektivna fibrinoliza učinkovitija kod okluzije nativnih arterija, a nepovoljni klinički ishodi su vezani uz duljinu okluzije >20 cm, velike periproceduralne komplikacije i predintervencijsku upotrebu statina. Postignuti klinički uspjeh je dugoročno vezan uz veći pedobrahijalni indeks.

Odabir bolesnika za primjenu kateterske trombolize treba biti visokoselektivan kako bi se postigla učinkovita rekanalizacija okludirane arterije ili premosnice uz prihvatljivu stopu periproceduralnih komplikacija.

## **8. Zahvale**

Hvala mentorici doc.dr.sc. Majdi Vrkić Kirhmajer na ukazanom povjerenju, pruženoj pomoći, razumijevanju i svim savjetima tijekom studija. Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su bili uz mene, pomogli mi ohrabrivanjem i svojim znanjem i studentske dane učinili najljepšima. Za kraj hvala divnim profesorima na nesebično pruženoj pomoći tijekom studiranja.

Ovaj diplomski rad posvećujem mojim roditeljima Miju i Nedi, sestrama Leoni i Dori, koji su na cijelom putu bili uz mene i pružali mi neizmjernu podršku.

## 9. Literatura

1. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochennec 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 Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2020 Feb;59(2):173–218.
2. Chisari A, Pistritto AM, Bellosta R, Ferraresi R, Danzi GB. Upper limb ischemia from arterial thromboembolism: a comprehensive review of incidence, etiology, clinical aspects, diagnostic tools, treatment options and prognosis. *Minerva Cardioangiol*. 2016 Dec;64(6):625–34.
3. Eyers P, Earnshaw JJ. Acute non-traumatic arm ischaemia. *Br J Surg*. 1998 Oct;85(10):1340–6.
4. Gilliland C, Shah J, Martin JG, Miller MJ. Acute Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017 Dec 1;20(4):274–80.
5. 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 Jan;45 Suppl S:S5-67.
6. Eliason JL, Wainess RM, Proctor MC, Dimick JB, Cowan JA, Upchurch GR, et al. A National and Single Institutional Experience in the Contemporary Treatment of Acute Lower Extremity Ischemia. *Ann Surg*. 2003 Sep;238(3):382–90.
7. Obara H, Matsubara K, Kitagawa Y. Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2018 Dec 25;11(4):443–8.
8. Callum K, Bradbury A. Acute limb ischaemia. *BMJ*. 2000 Mar 18;320(7237):764–7.
9. Gunawansa N, Gunawansa N. Atraumatic Acute Limb Ischemia: Clinical Presentation, Classification, Assessment and Management- A Review. *Int J Vasc Surg Med*. 2017 Dec 29;3(3):046–52.
10. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin Interv Radiol*. 2014 Dec;31(4):378–88.
11. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2019 Aug 14;8(8):1215.
12. Güneş Y, Sincer I, Erdal E. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. *Anatol J Cardiol*. 2019 Aug;22(2):54–9.
13. Comerota AJ, Rubin RN, Tyson RR, White JV, Williams FF, Soulen RL, Sherry S. Intra-arterial thrombolytic therapy in peripheral vascular disease. *Surg Gynecol Obstet*. 1987 Jul;165(1):1-8.

14. Araujo ST, Moreno DH, Cacione DG. Percutaneous thrombectomy for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 19;2019(11):CD013486.
15. Enezate TH, Omran J, Mahmud E, Patel M, Abu-Fadel MS, White CJ, et al. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Jun;7(3):26471–26271.
16. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Gonçalves FB, Cochennec 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 Feb 1;59(2):173–218.
17. Morrison HL. Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Limb Ischemia. *Semin Interv Radiol*. 2006 Sep;23(3):258–69.
18. Tiwari A, Haq AI, Myint F, Hamilton G. Acute compartment syndromes. *Br J Surg*. 2002 Nov 5;89(4):397–412.
19. Nasser M, Mohamed HA, Abdelhafez AA. Catheter-directed thrombolysis in thrombotic acute lower limb ischemia: challenges and management. *Egypt J Surg*. 2019 Jun;38(2):332–7.
20. Sobieszczyk P, Eisenhauer A. Management of Patients After Endovascular Interventions for Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2013 Aug 13;128(7):749–57.
21. Jelinek D, Banfić L, Vrkić Kirhmajer M, Pelajić S, Dobrota S, Perkov D. Intermittent Claudication – Functional Status Assessment in Patient Follow-up after Successful Percutaneous Revascularization. *Cardiol Croat*. 2020 Aug;15(9–10):247–54.
22. Vakhitov D, Suominen V, Korhonen J, Oksala N, Salenius JP. Independent Factors Predicting Early Lower Limb Intra-arterial Thrombolysis Failure. *Ann Vasc Surg*. 2014 Jan 1;28(1):164–9.
23. Ebben HP, Yang HT, Hoksbergen AWJ, Wisselink W, Ko PJ, Yeung KK. Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Limb Ischemia in an Asian Population. *Ann Vasc Surg*. 2019 Feb 1;55:246–50.
24. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):251–68.
25. Safety of Intra-arterial Catheter Directed Thrombolysis: Does Level of Care Matter? - *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [Internet]. [cited 2022 Jun 25]. Available from: [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(16\)00061-7/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(16)00061-7/fulltext)
26. 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 May;39(5):1018–25.
27. 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 May 1;57(5):667–75.

28. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A Comparison of Recombinant Urokinase with Vascular Surgery as Initial Treatment for Acute Arterial Occlusion of the Legs. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1105–11.
29. Ueda T, Tajima H, Murata S, Saito H, Yasui D, Sugihara F, et al. A Comparison of Outcomes Based on Vessel Type (Native Artery vs. Bypass Graft) and Artery Location (Below-Knee Artery vs. Non-Below-Knee Artery) Using a Combination of Multiple Endovascular Techniques for Acute Lower Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2021 Aug 1;75:205–16.
30. Itoga NK, Kim T, Sailer AM, Fleischmann D, Mell MW. Lower extremity computed tomography angiography can help predict technical success of endovascular revascularization in the superficial femoral and popliteal artery. *J Vasc Surg*. 2017 Sep 1;66(3):835-843.e1.
31. Grip O, Wanhainen A, Acosta S, Björck M. Long-term Outcome after Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2017 Jun;53(6):853–61.
32. Katsuki T, Yamaji K, Tomoi Y, Hiramori S, Soga Y, Ando K. Clinical impact of improvement in the ankle-brachial index after endovascular therapy for peripheral arterial disease. *Heart Vessels*. 2020 Feb;35(2):177–86.
33. Umetsu M, Akamatsu D, Goto H, Ohara M, Hashimoto M, Shimizu T, et al. Long-Term Outcomes of Acute Limb Ischemia: A Retrospective Analysis of 93 Consecutive Limbs. *Ann Vasc Dis*. 2019 Sep 25;12(3):347–53.

## 10. Životopis

Rođena sam 11. travnja 1998. godine u Dubrovniku. Osnovnu školu Župa dubrovačka završila sam 2012. nakon čega upisujem opći smjer Gimnazije Dubrovnik, koju završavam 2016. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Tijekom akademske godine 2021./2022. bila sam demonstrator na predmetu Klinička propedeutika na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Rebro. Aktivno se bavim znanstvenim radom . Autor i koautor sam nekoliko kongresnih sažetaka. Aktivno sam sudjelovala na 13. hrvatskom kongresu o aterosklerozi 2021. godine i CROSS 17 (Croatian Student Summit) 2022. godine. Položila sam Tečaj neposrednih mjera održavanja života (engl. Immediate Life Support, ILS) , Europskog društva za reanimatologiju; sudjelovala sam u trauma edukaciji provedenoj prema ITLS smjericama pod vodstvom Studentske Ekipe Prve Pomoći (STEPP). Članica sam Gradskog društva Crvenog Križa Dubrovnik od 2020.godine. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.