



Ishodi liječenja bolesnika s kroničnom ugrožavajućom ishemijom ekstremiteta – iskustvo jednog centra

Treatment outcomes in patients with critical limb-threatening ischemia – single centre experience

Ines Prskalo¹, Mia Dubravčić Došen² , Klaudija Hriberski³, Andrea Crkvenac Gregorek^{1,3}, Predrag Pavić^{1,3}, Ivana Jurca^{1,4}, Dražen Perković^{1,4}, Nino Tičinović⁴, Majda Vrkić Kirhmajer^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb

³ Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb

⁴ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori

KRONIČNA UGROŽAVAJUĆA ISHEMIJA EKSTREMITETA – kirurgija, mortalitet;
PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST – kirurgija, komplikacije; ISHEMIJA – kirurgija, mortalitet;
DONJI EKSTREMITETI – kirurgija;
VASKULARNI KIRURŠKI ZAHVATI – statistički podatci;
ENDOVASKULARNI ZAHVATI – statistički podatci;
AMPUTACIJE – statistički podatci;
SPAŠAVANJE UDOVA – statistički podatci;
PREŽIVLJENJE BEZ PROGRESIJE BOLESTI;
REHOSPITALIZACIJA; ISHOD LIJEČENJA

Descriptors

CHRONIC LIMB-THREATENING ISCHEMIA – mortality, surgery; PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE – complications, surgery; ISCHEMIA – mortality, surgery; LOWER EXTREMITY – surgery; VASCULAR SURGICAL PROCEDURES – statistics and numerical data; ENDOVASCULAR PROCEDURES – statistics and numerical data; AMPUTATION, SURGICAL – statistics and numerical data; LIMB SALVAGE – statistics and numerical data; PROGRESSION-FREE SURVIVAL; PATIENT READMISSION; TREATMENT OUTCOME

Adresa za dopisivanje:

Mia Dubravčić Došen, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0003-0441-4772>
Klinika za bolesti srca i krvnih žila,
Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: dubravcic.mia@gmail.com

Primljeno 9. prosinca 2024.,
prihvaćeno 22. ožujka 2025.

SAŽETAK. *Uvod:* Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (CLTI – engl. *chronic limb-threatening ischemia*), kao posljednji stadij periferne arterijske bolesti, predstavlja ozbiljan zdravstveni problem s visokom stopom mortaliteta, morbiditeta i amputacija. Efikasna revaskularizacija ključna je za očuvanje ishemičnog ekstremiteta u bolesnika s CLTI. Odabir najboljeg načina revaskularizacije je izazovan zbog brzog razvoja novih tehnologija i često pridruženih komorbiditeta, stoga zahtijeva multidisciplinarni pristup. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati karakteristike i ishode liječenja bolesnika hospitaliziranih zbog CLTI u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb. *Materijali i metode:* Riječ je o retrospektivnom istraživanju u koje je uključeno 149 konsekutivnih bolesnika s CLTI hospitaliziranih u razdoblju od svibnja 2021. do lipnja 2022. godine u Klinici za kirurgiju i Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb. Glavni ishod bio je utvrditi preživljenje bez amputacije (AFS – engl. *amputation-free survival*) i ukupni jednogodišnji mortalitet u bolesnika s CLTI koji su liječeni različitim metodama revaskularizacije (endovaskularna, kirurška, hibridna) ili isključivo medikamentnom terapijom. Dodatno su analizirani rani hospitalni ishodi, uključujući mortalitet i stopu amputacija te trajanje hospitalizacije u odnosu na primijenjene metode liječenja. *Rezultati:* Najčešće korištena metoda revaskularizacije bila je endovaskularna koja je primijenjena u 62,4% slučajeva, dok je kirurška revaskularizacija učinjena u 17,4% slučajeva. Jednogodišnje preživljenje bez amputacije zabilježeno je u 63,8% bolesnika, dok su mortalitet i velike amputacije zabilježeni u 17,4% i 18,1% bolesnika. Unatoč razlici u trajanju hospitalizacije, nije pronađena značajna razlika u stopama mortaliteta ili amputacija među različitim metodama liječenja. *Zaključak:* Rezultati ovog istraživanja pokazuju da različite metode revaskularizacije mogu postići slične jednogodišnje stope AFS-a i mortaliteta kada su prilagođene stanju bolesnika. Ovo naglašava važnost individualiziranog i multidisciplinarnog pristupa u optimizaciji ishoda liječenja CLTI.

SUMMARY. *Introduction:* Chronic limb-threatening ischemia (CLTI), the most advanced stage of peripheral artery disease, represents a significant global health concern due to high mortality, severe morbidity, and an increased risk of limb amputation. Effective revascularization is essential for limb preservation in patients with CLTI. Selecting the optimal revascularization strategy is challenging due to the rapid development of new technologies and the frequent presence of associated comorbidities. Consequently, a multidisciplinary approach is required. The aim of this study was to investigate clinical characteristics and outcomes of patients treated for CLTI at the University Hospital Centre (UHC) Zagreb. *Materials and methods:* We conducted a retrospective analysis of 149 consecutive patients admitted to the Department of surgery and the Department of cardiovascular diseases at UHC Zagreb with a diagnosis of CLTI between May 2021 and June 2022. The main objective was to examine amputation-free survival (AFS) and overall one-year mortality among patients with CLTI who were treated with various revascularization approaches – including endovascular, surgical, hybrid, and conservative methods – based on a multidisciplinary decision. Early hospital outcomes, including mortality, amputation rates, and hospital stay length, were also analysed. *Results:* Endovascular revascularization was the most commonly used method, accounting for 62.4% of cases, while surgical revascularization was performed in 17.4% of patients. One-year AFS was observed in 63.8% of patients, while mortality and major amputations occurred in 17.4% and 18.1% of patients, respectively. Despite variations in hospitalization duration, no significant differences were found in mortality or amputation rates between the different treatment methods. *Conclusion:* The results of this study highlight that different revascularization methods can achieve similar one-year AFS and mortality outcomes when tailored to the patient's condition. This underscores the importance of a personalized and multidisciplinary approach to optimize treatment outcomes for CLTI.

Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (engl. *chronic limb-threatening ischemia*, CLTI) definirana je postojanjem periferne arterijske bolesti (PAB) uz kliničke znakove teške ishemije: bol u mirovanju i/ili rana koja ne cijeli dulje od dva tjedna ili gangrena, pri čemu su isključene venske, akutne ishemijske, traumatske, embolijske i druge neaterosklerotske etiologije.¹ Bolesnici s dijagnozom CLTI čine 11,08% bolesnika s PAB godišnje.² Osnovni rizični čimbenici za CLTI su pušenje, šećerna bolest (DM – lat. *diabetes mellitus*), arterijska hipertenzija i hiperkolesterolemija.¹ CLTI je bolest s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, značajnim mortalitetom i učestalim komplikacijama kao što su gubitak udova, bolovi i smanjena kvaliteta života.³ Istraživanja su pokazala da prirodni tijek neliječene CLTI rezultira stopom mortaliteta i amputacije od 22% tijekom praćenja bolesnika u razdoblju od 12 mjeseci.⁴ U zbrinjavanju CLTI nužna je identifikacija i liječenje rizičnih čimbenika i pridruženih komorbiditeta.^{5,6} Glavni cilj liječenja bolesnika s CLTI jest očuvanje ekstremiteta i poboljšanje perfuzije zahvaćenih područja, a strategije revaskularizacije uključuju endovaskularne intervencije, kirurške zahvate ili hibridno liječenje. Odabir revaskularizacijske metode ovisi o anatomskom uzorku bolesti, stupnju ugroženosti ekstremiteta i riziku za bolesnika. Tehničke mogućnosti liječenja složenih obrazaca bolesti minimalno invazivnim putem znatno su se povećale posljednjih godina i dovele do preferencije endovaskularnog pristupa kao prvog izbora za većinu bolesnika s CLTI, ostavljajući kiruršku prenosnicu kao sekundarnu opciju.¹ Međutim, neselektivni endovaskularni pristup revaskularizaciji nosi rizik kliničke i financijske neučinkovitosti, stoga je važna individualizirana multidisciplinarna procjena za svakog bolesnika. Cilj ovog rada bio je istražiti kliničke karakteristike i jednogodišnje ishode bolesnika s CLTI liječenih u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb, kao i usporediti ishode između pojedinih načina revaskularizacije.

Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje u koje je uključeno 149 konsektivnih bolesnika hospitaliziranih zbog CLTI u razdoblju od 4. svibnja 2021. do 7. lipnja 2022. u Klinici za bolesti srca i krvnih žila te Zavodu za vaskularnu kirurgiju KBC-a Zagreb. Dijagnoza CLTI obuhvaćala je simptome teške ishemije prisutne dulje od 14 dana, poput gangrene, ishemijskog ulkusa i/ili boli u mirovanju, potvrđene hemodinamskim parametrima. Istraživanje je provedeno sukladno etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i dopunama iz 2002. i 2004. godine, uz pristanak Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb.

Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podatci: dob i spol, komorbiditeti, vrijednost pedobrahijalnog

indeksa (ABI – od engl. *ankle-brachial index*), 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. Neobjektivno visoke vrijednosti ABI (>1,4) zabilježene u bolesnika s nekompresibilnim potkoljeničnim arterijama nisu uključene u statističku analizu. Metode revaskularizacije bile su: endovaskularna, kirurška, hibridna ili konzervativno liječenje. Odluku o načinu revaskularizacije donosio je multidisciplinarni tim koji se sastoji od kardiologa, vaskularnih kirurga i intervencijskih radiologa. Za svakog bolesnika multidisciplinarni tim je analizirao kliničke i anatomske karakteristike bitne za uspješnu revaskularizaciju sukladno aktualnim smjernicama.^{1,7} Velike amputacije podrazumijevaju amputaciju iznad razine gležnja, a male amputacije ispod razine gležnja. Hospitalni mortalitet odnosi se na smrt bolesnika u promatranoj hospitalizaciji, a jednogodišnji mortalitet označava smrtnost u razdoblju praćenja od jedne godine od datuma otpusta. 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/ili ponovnu revaskularizaciju.

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-Whitneyevim U-testom, a između više skupina (način revaskularizacije) testirane su analizom varijance (Kruskal-Wallis ANOVA). Kategorijske varijable uspoređene su χ -kvadrat testom. Statistička analiza provedena je uz programsku podršku SPSS verzija 20.0. Za granicu statističke značajnosti određena je vrijednost $p < 0,05$.

Rezultati

U istraživanje je uključeno 149 bolesnika (99 muškaraca, 66,4%), a prosječna dob iznosila je 68,3 (SD±10,3) godina. U tablici 1. prikazani su demografski podatci i kliničke karakteristike bolesnika, podatci o preproceduralnoj terapiji te prethodnoj revaskularizaciji i amputaciji na CLTI ekstremitetu. Prosječna vrijednost ABI na ishemičnom ekstremitetu bila je 0,45±0,25. Najzastupljeniji komorbiditet bila je arterijska hipertenzija s prevalencijom od 78,5% (117 bolesnika), dok je šećerna bolest bila prisutna u gotovo polovici hospi-

TABLICA 1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S CLTI HOSPITALIZIRANIH U RAZDOBLJU OD 4. SVIBNJA 2021. DO 7. LIPNJA 2022. U KLINICI ZA BOLESTI SRCA I KRVNIH ŽILA TE ZAVODU ZA VASKULARNU KIRURGIJU KBC-A ZAGREB

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS ADMITTED FOR CLTI FROM MAY 4, 2021, TO JUNE 7, 2022, AT THE DEPARTMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND THE DEPARTMENT OF VASCULAR SURGERY, UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

Varijabla / Variable	Bolesnici / Patients n=149 (%)
Dob, godine / Age, years	68,33±10,39
Muški spol / Male	99 (66,4)
Ženski spol / Female	50 (33,6)
ABI na CLTI ekstremitetu / ABI on CLTI extremity	0,45±0,25
Pušenje* / Smoking	
Aktivni pušači / Active smokers	48 (32,2)
Bivši pušači / Former smokers	9 (6,0)
Arterijska hipertenzija / Arterial hypertension	117 (78,5)
Šećerna bolest tipa 2 / Type 2 diabetes mellitus	70 (47,0)
Kronična bubrežna insuficijencija / Chronic renal insufficiency (eGFR<60 ml/min/1,73 m2)	32 (21,5)
Dijaliza / Dialysis	12 (8,1)
Anemija (Hb<130 g/L u muškaraca i <120 g/L u žena)** / Anemia (Hb<130 g/L in men and <120 g/L in women) **	79 (53,0)
CAD	36 (24,2)
Preproceduralni lijekovi / Preprocedural medications	
Statini / Statins	84 (56,4)
ASK / ASA	65 (43,6)
DAPT	9 (6,0)
DPI	27 (18,1)
VKA/DOAK / VKA/DOAC	24 (16,1)
Prethodna revaskularizacija / Previous revascularization	58 (38,9)
Endovaskularna / Endovascular	39 (26,2)
Kirurška / Surgical	7 (4,7)
Hibridna / Hybrid	1 (0,7)
Endovaskularna i kirurška / Endovascular and surgical	11 (7,4)
Prethodna amputacija / Previous amputation	
Velika / Major	12 (8,1)
Mala / Minor	15 (10,1)

Podatci su prikazani kao srednje vrijednosti uz standardnu devijaciju (SD) za kontinuirane varijable te apsolutni brojevi uz relativne frekvencije (%) za kategorijske varijable. / Data are presented as mean values with standard deviation (SD) for continuous variables and as absolute numbers with relative frequencies (%) for categorical variables.

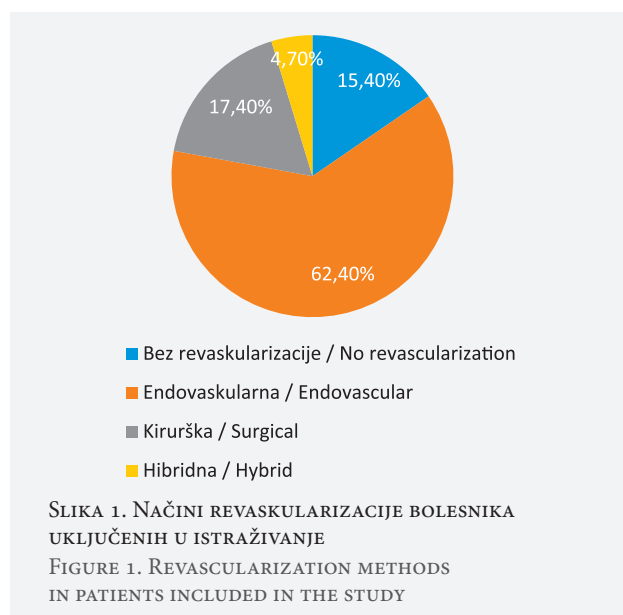
eGFR – procijenjena glomerularna filtracija / estimated glomerular filtration rate; ASK – acetilsalicilna kiselina u kroničnoj terapiji prije hospitalizacije / ASA – acetylsalicylic acid in chronic therapy prior to hospitalization; Hb – hemoglobin; CAD – koronarna arterijska bolest / coronary artery disease; DAPT – dvojna antiagregacijska terapija prije hospitalizacije / dual antiplatelet therapy prior to hospitalization; DPI – dvojna antitrombotska inhibicija (ASK + rivaroksaban prije hospitalizacije) / dual pathway inhibition (ASA + rivaroxaban prior to hospitalization); VKA/DOAK – vitamin K antagonisti/direktni oralni antikoagulansi prije hospitalizacije / Vitamin K antagonists/direct oral anticoagulants prior to hospitalization

*Podatci o pušenju nedostaju za 34 bolesnika (22,8%). / Smoking data are missing in 34 patients (22,8%).

**Podatci o anemiji nedostaju za 7 bolesnika (4,7%). / Anemia data are missing in 7 patients (4,7%).

taliziranih (47%, 70 bolesnika). Kronična bubrežna insuficijencija zabilježena je u 21,5% (32 bolesnika), a 8,1% bolesnika bilo je na kroničnoj intermitentnoj hemodijalizi. Podatak o pušenju nedostajao je za 34 bolesnika, dok je među preostalih 115 bolesnika 48 bilo aktivnih pušača, a devet bivših. Rezultati prikupljenih podataka o primjeni statina i antitrombotskih lijekova prije hospitalizacije pokazali su da je samo oko polovi-

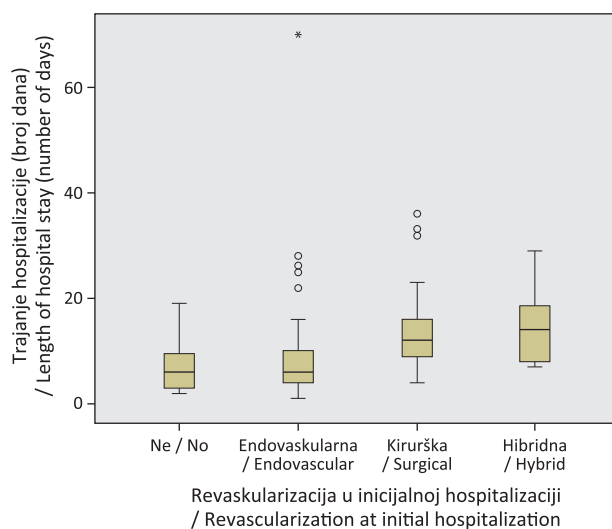
ce bolesnika koristilo statine u terapiji (56,4%), dok je čak 83,89% bolesnika koristilo neki oblik antitrombotske terapije. Acetilsalicilna kiselina (ASK) bila je dio kronične terapije prije prijma u 43,6% bolesnika. Najmanje bolesnika, svega 6%, koristilo je kombinaciju dvojne antiagregacijske terapije prije prijma. Prevalencija liječenja dvojom antitrombotskom inhibicijom (DPI – od engl. *dual platelet inhibition*), koja uključuje



ASK i malu dozu rivaroksabana, te prevalencija liječenja oralnim antikoagulansima (antagonistom vitamina K – VKA i direktnim oralnim antikoagulansima – DOAK) u terapijskoj dozi prije prijma bile su približno jednake. Prevalencija DPI je iznosila 18,1% (27 bolesnika), dok je za VKA/DOAK bila 16,1% (24 bolesnika) (tablica 1). Podatci o prethodnim hospitalizacijama pokazali su da je prethodna revaskularizacija zabilježena u značajnog broja bolesnika ($n = 58$, 38,9%), dok je u 8,1% ispitivanih bolesnika ranije učinjena velika, a u 10,1% bolesnika mala amputacija (tablica 1).

Najčešća metoda liječenja CLTI u promatranoj hospitalizaciji bila je endovaskularna revaskularizacija, koja je učinjena u 93 bolesnika (62,4%), dok je kirurški revaskularizirano 26 bolesnika (17,4%). Hibridna revaskularizacija, koja kombinira endovaskularne i otvorene kirurške tehnike, učinjena je u sedam bolesnika (4,7%). U 23 (15,4%) bolesnika revaskularizacija nije bila moguća i nastavljeno je medikamentno liječenje (slika 1).

Medijan trajanja hospitalizacije iznosio je sedam dana (IQR 4–12). Bolesnici liječeni kirurškom (12 dana, IQR 8–16) ili hibridnom revaskularizacijom (14 dana, IQR 8–20) bili su značajno dulje hospitalizirani od bolesnika liječenih endovaskularnim metodama (6 dana, IQR 4–10, $p=0,000$; $p=0,043$). Također, trajanje hospitalizacije bilo je značajno dulje u kirurški 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 tri skupine, dok je najširi interkvartilni raspon imala skupina bolesnika u kojih je učinjena hibridna revaskularizacija (IQR 8–20), a zabilježeno je jedno ekstremno odstupanje u trajanju hospitalizacije u endovaskularnoj skupini (70 dana) (slika 2).



SLIKA 2. TRAJANJE HOSPITALIZACIJE IZMEĐU ISPITIVANIH SKUPINA S OBZIROM NA NAČIN REVASKULARIZACIJE (KRUSKAL-WALLIS TEST)

FIGURE 2. LENGTH OF HOSPITAL STAY ACROSS EXAMINED GROUPS BASED ON REVASCULARIZATION METHOD (KRUSKAL-WALLIS TEST)

U promatranoj hospitalizaciji velika amputacija učinjena je u devet (6%) bolesnika, a mala amputacija u trinaest (8,7%) bolesnika. Nije bilo značajne razlike u hospitalnom broju velikih ili malih amputacija ovisno o strategiji revaskularizacije (tablica 2).

Tijekom hospitalizacije preminula su tri bolesnika, od kojih su dva bila liječena endovaskularnim pristupom, a jedan hibridnom metodom. Nijedan od navedenih smrtnih ishoda nije se dogodio prilikom samog postupka revaskularizacije, već u daljnjem tijeku bolničkog liječenja. Jedan od endovaskularnim pristupom liječenih bolesnika preminuo je od posljedica akutnog infarkta miokarda koji je razvio tijekom hospitalizacije, a drugi od posljedica produljenoga infektivnog zbijanja kronične rane bataljka koja je zahtijevala opetovana kirurška zbrinjavanja i na koncu rezultirala multiorganskim zatajenjem i smrću. Bolesnik liječen hibridnom metodom preminuo je od septičnog zbijanja posljedično pneumoniji koju je razvio tijekom boravka u bolnici. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između mortaliteta i primijenjenog načina revaskularizacije ($p=0,095$) (tablica 2).

Tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja nakon promatrane hospitalizacije, neovisno o strategiji revaskularizacije, AFS je zabilježen u 63,8% bolesnika, što znači da je 95 bolesnika izbjeglo veliku amputaciju ili smrt. Unutar godinu dana od otpusta, 55 bolesnika (36,9%) bilo je ponovno hospitalizirano zbog CLTI, velika amputacija je učinjena u 27 bolesnika (18,1%), a smrtni ishod zabilježen je u 26 bolesnika (17,4%) (slika 3). Od svih umrlih u jednogodišnjem praćenju, točan uzrok smrti poznat je u devetero bolesnika – jedan bo-

TABLICA 2. HOSPITALNI KLINIČKI ISHODI – MORTALITET I AMPUTACIJA, OVISNO O PROVEDENOM NAČINU REVASKULARIZACIJE (ENDOVASKULARNA, KIRURŠKA, HIBRIDNA I BEZ UČINJENE REVASKULARIZACIJE)

TABLE 2. IN-HOSPITAL CLINICAL OUTCOMES – MORTALITY AND AMPUTATION, BASED ON THE REVASCULARIZATION METHOD USED (ENDOVASCULAR, SURGICAL, HYBRID OR NONE)

Revaskularizacija u promatranoj hospitalizaciji / Revascularization at observed hospitalization											
Ishod / Outcome		Bez revaskularizacije / No revascularization N=23		Endovaskularna / Endovascular N=93		Kirurška / Surgical N=26		Hibridna / Hybrid N=7		Ukupno / Total	P (χ^2 test)
		N	%*	N	%*	N	%*	N	%*	N	
Smrt u promatranoj hospitalizaciji / Death at observed hospitalization	Ne / No	23	100	91	97,8	26	100	6	85,7	146	0,095
	Da / Yes	0	0	2	2,2	0	0	1	14,3	3	
Amputacija u promatranoj hospitalizaciji / Amputation at observed hospitalization	Ne / No	16	69,6	80	86,0	24	92,3	7	100	127	0,179
	Velika / Major	4	17,4	4	4,3	1	3,8	0	0	9	
	Mala / Minor	3	13,0	9	9,7	1	3,8	0	0	13	

*Postotci predstavljaju udio bolesnika u odnosu na svaki modalitet liječenja. / Percentages represent proportion of patients for each treatment approach.

TABLICA 3. USPOREDBA JEDNOGODIŠNJIH ISHODA; ENDOVASKULARNA VS KIRURŠKA REVASKULARIZACIJA

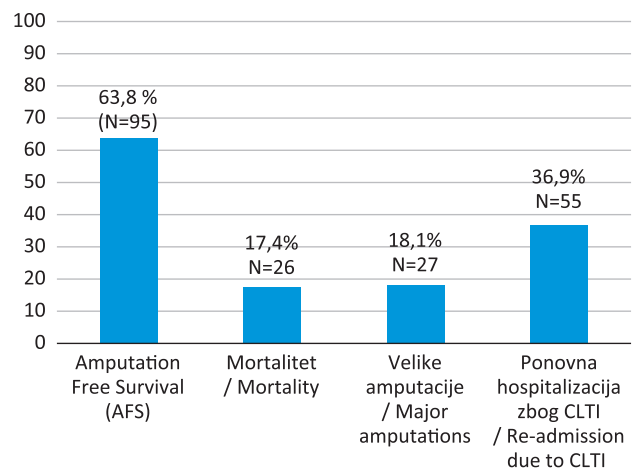
TABLE 3. COMPARISON OF ONE-YEAR OUTCOMES; ENDOVASCULAR VS. SURGICAL REVASCULARIZATION

	Endovaskularna / Endovascular, n=93 (78%)	Kirurška / Surgical, n=26 (22%)	P (χ^2 test)
AFS	58 (62%)	20 (77%)	0,167
Mortalitet / Mortality	17 (18%)	2 (8%)	0,193
MALE	17 (18%)	3 (12%)	0,416
Ponovna hospitalizacija zbog CLTI / Re-admission due to CLTI	36 (39%)	6 (23%)	0,140

AFS – preživljenje bez amputacije / amputation-free survival, MALE – veliki neželjeni događaj na ekstremitetu / major adverse limb event, CLTI – kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta / chronic limb-threatening ischemia

lesnik je umro od srčanog udara u promatranoj hospitalizaciji, jedan od komplikacija maligne bolesti, a sedmero od komplikacija infektivnog zbivanja (od čega dvoje u promatranoj hospitalizaciji). Za ostale bolesnike ovim retrospektivnim istraživanjem nismo mogli utvrditi točan uzrok smrti.

Analizirajući ishode ovisno o dvama najčešćim načinima revaskularizacije, 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 ovih dvaju načina revaskularizacije (tablica 3).



SLIKA 3. ISHODI LIJEČENJA U RAZDOBLJU PRAĆENJA GODINU DANA NAKON OTPUSTA

FIGURE 3. TREATMENT OUTCOMES DURING THE ONE-YEAR FOLLOW-UP PERIOD

Rasprava

Ovo retrospektivno istraživanje prikazuje analizu iskustva jednoga tercijarnog centra u liječenju bolesnika s CLTI te nam pruža uvid u rane i jednogodišnje ishode te kliničke karakteristike bolesnika. Jednogodišnji AFS u naših bolesnika iznosio je 63,8%, dok su mortalitet i velike amputacije zabilježeni u 17,4% i 18,1% bolesnika. Slične rezultate navode Conte i suradnici u GVG smjernicama s rasponom jednogodišnjeg AFS-a od 50% do 70%, ovisno o karakteristikama 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 komor-

biditeta.⁸ Visoka stopa mortaliteta i amputacija u bolesnika s CLTI posebno je izražena u bolesnika s dugotrajnom šećernom bolešću i kroničnim bubrežnim zatajenjem, kao i u bolesnika u kojih revaskularizacija nije moguća.⁹ Od 149 naših bolesnika, 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.^{10,11} Prosječna dob naših bolesnika bila je 68,3 godine, uz veću zastupljenost muškaraca u usporedbi sa ženama, što je u skladu s postojećim podacima u literaturi koji ukazuju na veću prevalenciju periferne arterijske bolesti u muškoj populaciji.^{12–14} 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.^{2,3,15} U našem ispitivanju samo 56% bolesnika uzimalo je statine prije prijma u bolnicu, što je u skladu s dostupnim istraživanjima koja pokazuju da je oko 62% bolesnika sa simptomatskom PAB bilo na statinskoj terapiji. Navedeno ukazuje na nisku adherenciju u uzimanju optimalne medikamentne terapije za ovu bolest.¹⁶ Osim toga, dosadašnja ispitivanja pokazala su da je adherencija u uzimanju antiagregacijske terapije u bolesnika s PAB iznosila 58 – 68%¹⁶, dok je u našoj ispitivanoj populaciji neki oblik antitrombotske terapije imalo gotovo 84% bolesnika. Mogući razlog je taj što je oko 39% naših bolesnika već ranije bilo podvrgnuto revaskularizaciji zbog PAB, a bili su praćeni i liječeni u tercijarnom centru.

Produljenje životnog vijeka populacije, kao i napretci revaskularizacijskih tehnika, dovode do porasta broja ponovnih revaskularizacijskih postupaka.^{17,18} Istraživanja su pokazala da je prethodna revaskularizacija rizični čimbenik za ponovnu hospitalizaciju i reintervenciju.¹⁹ Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je značajan dio bolesnika imao povijest prethodnih vaskularnih intervencija. Očekivano, stopa ponovne hospitalizacije zbog CLTI u jednogodišnjem praćenju naših bolesnika nije bila zanemariva i iznosila je 36,9%.

U većine naših bolesnika učinjena je endovaskularna revaskularizacija, što je u skladu s globalnim trendom sve veće preferencije za manje invazivnim pristupima u liječenju vaskularnih bolesti. Iako su kirurški i hibridni pristupi u našem istraživanju imali dulje 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, duljini i distribuciji okluzivnih lezija.^{20,21}

Efikasna revaskularizacija je temelj očuvanja ishemičnog ekstremiteta u bolesnika s CLTI. Odabir optimalnog načina revaskularizacije otežan je brzim razvojem novih tehnologija i nedostatkom visokokvalitetnih dokaza o dugotrajnoj učinkovitosti. Do 2022. godine samo je jedno randomizirano istraživanje iz 2005. godine (BASIL) uspoređivalo ishode endovaskularne i kirurške revaskularizacije u bolesnika s kritičnom ishemijom ekstremiteta. Slično našim rezultatima, navedeno istraživanje nije našlo razlike u AFS-u između kirurške ili endovaskularne revaskularizacije u dvogodišnjem praćenju, međutim nakon dvije godine kirurška revaskularizacija bila je povezana s boljim AFS-om.²² Zanimljivi su recentno objavljeni rezultati dviju dugo očekivanih, randomiziranih studija: BEST-CLI i BASIL-2.^{23,24} 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.²⁴ Istraživanje BEST-CLI obuhvatilo je značajno više ispitanika od BASIL-2 (1.434 ispitanika, prosječne dobi 67 godina) i za razliku od BASIL-2 dokazalo da bolesnici s CLTI koji su revaskularizirani kirurški s venskom premosnicom imaju statistički značajno manju stopu mortaliteta i MALE-a od endovaskularne skupine.²³

Odluka o načinu revaskularizacije u praksi nije jednostavna. Poznato je da varijabilnost u pristupima liječenju CLTI pridonosi značajnim razlikama u kliničkim ishodima.³ Prisutni komorbiditeti, a osobito kardiovaskularni status bolesnika, značajno utječu na izbor revaskularizacije. Bolesnici s CLTI imaju više nego dvostruko veću stopu infarkta miokarda i smrtnosti od svih uzroka u usporedbi s ostalim bolesnicima koji imaju PAB i ABI $\leq 0,90$.²⁵ Također, postoperativno razdoblje nosi povećani rizik od velikih kardiovaskularnih događaja, stoga smjernice Europskoga kardiološkog društva preporučuju individualnu procjenu periproceduralnog rizika, pri čemu se bolesnici kategoriziraju u skupine prosječnog (periproceduralna smrtnost $< 5\%$, preživljenje na dvije godine $> 50\%$) ili visokog rizika (periproceduralna smrtnost $\geq 5\%$, preživljenje na dvije godine $\leq 50\%$). U bolesnika s dobrom autolognom venom i niskim kirurškim rizikom može se razmotriti infraingvinalna premosnica, dok se u bolesnika s povećanim kirurškim rizikom ili neadekvatnom autolognom venom endovaskularno liječenje može smatrati terapijom prvog izbora. Ovakav pažljivi pristup u razmatranju obiju opcija revaskularizacije omogućuje optimalno donošenje odluka u multidisciplinarnom timu s ciljem poboljšanja ishoda i smanjenja periproceduralnog rizika.⁷

Bolesnici s CLTI su heterogena skupina, često fragilna, s multiplim komorbiditetima, različitim čimbenicima rizika, težinom ishemije i anatomsom distribu-

cijom 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.

Istraživanje ima određena ograničenja i nedostatke. Riječ je o retrospektivnom istraživanju jednog centra i relativno malom uzorku bolesnika. Arbitrarno 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. Podatci o postrevaskularizacijskom cijeljenju rana, duljini i distribuciji lezija, 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 u bolesnika s CLTI. Nova multicentrična istraživanja na većem broju ispitanika potrebna su kako bi se bolje definirali prediktori povećanog rizika amputacije i mortaliteta u bolesnika s CLTI.

Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da, unatoč različitim metodama revaskularizacije, ne postoji značajna razlika u stopama jednogodišnjeg AFS-a i mortaliteta u bolesnika s CLTI liječenih u KBC-u Zagreb. 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, što omogućuje postizanje optimalnih dugoročnih ishoda. Potrebna su dodatna istraživanja koja će uključivati veći broj bolesnika, više promatranih parametara i dulje razdoblje praćenja kako bismo dobili čvrste dokaze za učinkovito liječenje CLTI.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IP, MDD, KH, ACG, PP, IJ, DP, NT, MVK

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: IP, MDD, KH, ACG, MVK

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IP, MDD, MVK

KRITIČKA REVIZIJA: IP, MDD, KH, ACG, PP, IJ, DP, NT, MVK

LITERATURA

1. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R i sur. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(6 Suppl): S3–125. Erratum in: *J Vasc Surg.* 2019;70(2):662.
2. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K i sur. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):686–95.
3. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA i sur. Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg.* 2013;57(6):1471–9; discussion 1479–80.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL i sur. 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 [Internet].* 2006;113(11):e463–654. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549646/> [Pristupljeno 15. listopada 2024.].
5. Cook IO, Chung J. Contemporary Medical Management of Peripheral Arterial Disease. *Cardiovasc Drugs Ther [Internet].* 2023 Nov. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37914901/>. [Pristupljeno 01. listopada 2024.].
6. Bager LGV, Petersen JK, Havers-Borgersen E, Resch T, Smolderen KG, Mena-Hurtado C i sur. The use of evidence-based medical therapy in patients with critical limb-threatening ischaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(11):1092–100.
7. Mazzolai L, Teixeira Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M i sur. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3538–700.
8. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L i sur. 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 [Internet].* 2024;149(24):e1313–410. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001251> [Pristupljeno 22. rujna 2024.].
9. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM i sur. 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;382(9901):1329–40.
10. 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.* 2021;28(2): 183–93.

11. Ilyas S, Powell RJ. Management of the no-option foot: Deep vein arterialization. *Semin Vasc Surg.* 2022;35(2):210–8.
12. Menard MT, Jaff MR, Farber A, Rosenfield K, Conte MS, White CJ i sur. Baseline modern medical management in the BEST-CLI trial. *J Vasc Surg.* 2023;78(3):711–8.
13. Froehlich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, López-Sendón J i sur. 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;151(5):1123–8.
14. Haga M, Shindo S, Nitta J, Kimura M, Motohashi S, Inoue H i sur. Anatomical and clinical factors associated with infrapopliteal arterial bypass outcomes in patients with chronic limb-threatening ischemia. *Heart Vessels.* 2024;39(11):928–38.
15. Horvatić I, Andrović A, Bedalov Crnković I, Delonga I, Dits S, Doko S i sur. Periferna arterijska bolest u bolesnika liječenih hemodijalizom. *Liječ Vjesn.* 2024;146(3-4):122–9.
16. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW i sur. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021;144(9):e171–91. Dostupno na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9847212/> [Pristupljeno 16. listopada 2024.].
17. 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;49(4):910–7.
18. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):54–60.
19. Jones DW, Schanzer A, Zhao Y, MacKenzie TA, Nolan BW, Conte MS i sur. Growing Impact of Restenosis on the Surgical Treatment of Peripheral Arterial Disease. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000345. Dostupno na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3886769/> [Pristupljeno 3. listopada 2024.].
20. Mufarrih SH, Khan MS, Qureshi NQ, Akbar MS, Kazimuddin M, Goldsweig AM i sur. An Endovascular- Versus a Surgery-First Revascularization Strategy for Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol.* 2024;214:149–56.
21. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ i sur. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2018;68(2):624–33.
22. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF i sur. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9501):1925–34.
23. Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK i sur. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med.* 2022;387(25):2305–16.
24. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L i sur. 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.* 2023;401(10390):1798–809.
25. Agnelli G, Belch JFF, Baumgartner I, Giovass P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2020;293:94–100.

