

Akut, kritikus alsó végtagi ischaemia kezelése katéteres thrombolysissel

Zatykó Dóra Zoé oh.¹ ■ Pomozi Enikő dr.²
Pataki Ákos dr.³ ■ Szeberin Zoltán dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Intervenció Radiológiai Tanszék, Budapest

Bevezetés: Az akut alsó végtagi ischaemia nagy klinikai jelentőségét gyakori előfordulása és súlyos szövődményei (amputáció, halálozás) okozzák. A műtéti megoldás mellett a katéterrel végzett thrombolysis jelent terápiai lehetőséget, használata azonban nem terjedt el széles körben hazánkban.

Célkitűzés: A katéterrel végzett thrombolysis hatékonyságának és biztonságosságának megállapítása akut alsó végtagi ischaemia esetén.

Módszer: A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján 2012. 03. 01. és 2019. 12. 31. között akut alsó végtagi ischaemia miatt katéteres thrombolysisen átesett 40 beteg (átlagéletkor: 64 év, SD: $\pm 11,79$; 25 férfi, 62,5%) adatait elemeztük retrospektív vizsgálat során.

Eredmények: 40 páciens esetében 42 katéteres lysis hajtottunk végre. A medián alteplázbolus 5 mg (IQR: 5), a medián folyamatos dózis 2 mg/h (IQR: 0,8) volt. A lysisek közül 23 (54,76%) volt sikeres, ebből 16 (69,57%) esetben végeztünk kiegészítő percutan beavatkozást. Vérzés miatt 5 (11,9%), elzáródás miatt 3 (7,14%) betegen végeztünk sürgős beavatkozást. A leggyakoribb posztoperatív szövődmény az amputáció (17,5%), a haematoma (11,9%) és a distalis embolisatio (7,14%) volt. 16 (40%) esetben végeztünk a lizált érszakaszon későbbi beavatkozást. 11 (27,5%) betegnél történt major amputáció. A posztoperatív 30 napon belüli mortalitás 2,5% volt. Az átlagos beavatkozásmentes időszak 1626 nap (SD: ± 1710), az átlagos amputációmentes túlélés 2038 nap (SD: ± 1665) volt. A lysis alatt adott intravénás heparin nem befolyásolta a nyitva maradási és az amputációt.

Következtetés: A katéterrel végzett thrombolysis terápiai lehetőség akut alsó végtagi ischaemia esetén. Sikeres lysis esetén is gyakran kell endovaszkuláris intervenciót végezni. Katéteres thrombolysis alkalmazásakor számolni kell a gyakori korai szövődmény és a késői reintervenció veszélyével. A pontos terápiai protokoll kialakításához további vizsgálatokra van szükség.

Orv Hetil. 2022; 163(11): 424–430.

Kulcsszavak: thrombolyticus terápia, perifériás artériás betegség, vascularis graft occlusio, artériás occlusiók betegségek

Catheter-directed thrombolysis in acute critical limb ischemia

Introduction: Acute limb ischemia has great clinical significance due to its common occurrence and serious complications. Besides open surgical intervention, catheter-directed thrombolysis is a proven treatment alternative, however, it is not widely used in Hungary.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of catheter-directed thrombolysis in acute limb ischemia.

Methods: In a retrospective single-center study, we analyzed the data of 40 patients (mean age: 64, SD: ± 11.79 ; 25 men, 69.57%) who underwent catheter-directed thrombolysis due to acute limb ischemia at Semmelweis University Heart and Vascular Centre between 01. 03. 2012 and 31. 12. 2019.

Results: 42 thrombolysis were performed on 40 patients. The median alteplase dose was 5 mg (IQR: 5), the median continuous dose was 2 mg/h (IQR: 0.8). 23 (54.76%) procedures were successful and 16 (69.57%) cases required further percutaneous interventions. Hemorrhage led to 5 and occlusion to 3 emergency interventions. The most common postoperative complications were amputation (17.5%), hematoma (11.9%) and distal embolisation (7.14%). 16 (40%) cases required late reintervention at the surgical site. 11 (27.5%) cases needed major amputation. 30 day postoperative mortality was 2.5%. Average intervention-free survival was 1626 days (SD: ± 1710), while average amputation-free survival was 2038 days (SD: ± 1665). Additional intravenous heparin given during thrombolysis did not affect reocclusion rate and amputation-free survival.

Conclusion: Catheter-directed thrombolysis is a therapeutic option in acute limb ischemia. Successful thrombolysis often requires endovascular intervention at the same time. Frequent early complications and late reinterventions have to be considered. Further studies are needed for developing specific therapeutic protocol.

Keywords: thrombolytic therapy, peripheral arterial disease, vascular graft occlusion, arterial occlusive diseases

Zatykó DZ, Pomozi E, Pataki Á, Szeberin Z. [Catheter-directed thrombolysis in acute critical limb ischemia]. *Orv Hetil.* 2022; 163(11): 424–430.

(Beérkezett: 2021. augusztus 6.; elfogadva: 2021. október 14.)

Rövidítések

ALI = (acute limb ischemia) akut alsó végtagi ischaemia; CDT = (catheter-directed thrombolysis) katéterrel végzett thrombolysis; ESVS = (European Society for Vascular Surgery) Európai Érsebészeti Társaság; IQR = (interquartile range) interkvartilis tartomány; LEAD = (lower extremity artery disease) alsó végtagi artériás betegség; PTA = percutan transluminális angioplastica; rTPA = (recombinant tissue plasminogen activator) rekombináns szöveti plazminogénaktivátor; SD = standard deviáció; STILE = Surgery versus Thrombolysis for Ischemic Lower Extremity; TOPAS = Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery; UFH = (unfractionated heparin) nem frakcionált heparin

A világon 202 millió embert érint az alsó végtagi artériás betegség (lower extremity artery disease – LEAD) [1]. Az akut alsó végtagi ischaemia (acute limb ischemia – ALI) a LEAD egy előrehaladott állapota, amely sürgős, komplex sebészeti problémát jelent. Az ALI artériás elzáródás okozta, a betegnek az orvosánál való jelentkezése előtt 14 napon belül bekövetkezett hirtelen véráramlás-csökkenés, amelynek két leggyakoribb kiváltó oka az *in situ* thrombosis vagy az embolia. A panaszok az occlusio szintjétől és kiterjedésétől függően változnak: általában hideg, sápadt, fájdalmas, pulzus nélküli végtagot találunk, súlyosabb esetben paralysis és paraesthesia is felléphet. Az akut artériás elzáródás natív érben vagy graftban is előfordulhat. A betegség 1 éves mortalitása 16–42%, az 1 éves amputációs ráta pedig 11–37% [2]. Az ALI súlyos állapot, amely jelentős végtagvesztési eséllyel és nagy halálozási rátával jár. A rossz klinikai eredmények és az orvosi erőforrások fokozott felhasználása jelentős gazdasági terhet is jelent a nemzeti egészségügyi rendszerek számára.

A páciens állapotától és a betegség tüneteitől függően többféle kezelési módszer közül választhatunk: konzervatív, nyitott műtéti, endovascularis és hibrid beavatkozásokat, legvégső esetben pedig az amputációt. Az egyik endovascularis beavatkozási típus a katéterrel végzett szelektív thrombolysis (catheter-directed thrombolysis – CDT), amely az 1990-es években nyert teret az érsebészetben. A módszer lehetővé teszi a lizáló hatóanyag lokális bejuttatását a thrombusba és az elzáródott érszakaszba, ezáltal csökkentve a szisztémás lysis mellékhatásait és növelve az artéria megnyitásának esélyét

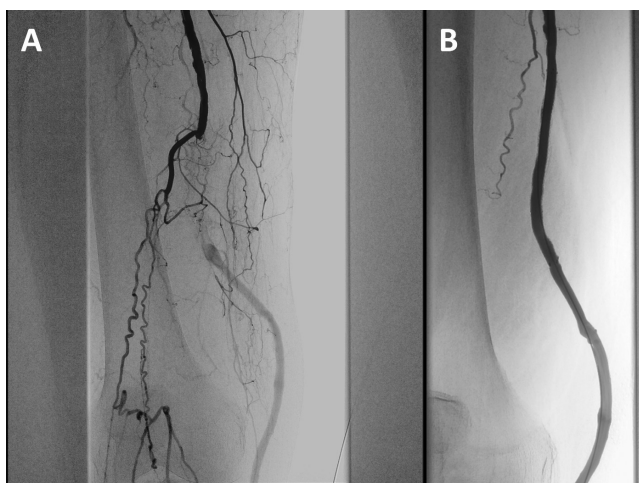
(*I. ábra*). Számos, lysis-t támogató mechanikus eszköz áll rendelkezésre, mint a mechanikus thrombolysis, a thrombusaspiratio, a sztentbeültetés és a ballonos angioplastica. A beteg kiválasztáskor figyelni kell a thrombolyticus ágensek használatánál fennálló kontraindikációkra (*I. táblázat*) [3]. A CDT alkalmazása alsó végtagi ischaemia esetén folyamatosan terjed, párhuzamosan a tapasztalat gyarapodásával és a technikai eszközök fejlődésével [4], hazánkban azonban továbbra sem széles körben alkalmazott terápiás módszer. A jelentős erőfeszítések ellenére még mindig megválaszolatlan kérdés az alsó végtagi ischaemiában szenvedő betegek akut kezelésének megfelelő kiválasztása [5]. Erre vonatkozó hazai irányelv nem létezik, a 2020-ban megjelent európai irányelv ad útmutatást, de a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok hiányosak [6].

Célkitűzés

Célunk a CDT hatékonyságának és biztonságosságának megállapítása volt, kritikus ALI esetén. Az elsődleges végpontok a kezelt területen végzett invazív beavatko-

1. táblázat | A katéteres thrombolysis ellenjavallatai [3]

Abszolút	Relatív
Bizonyított cerebrovascularis esemény 6 hónapon belül	Cardiopulmonalis resuscitatio 10 napon belül
Aktív vérzési rendellenesség	Major műtét vagy trauma 10 napon belül
10 napon belüli gastrointestinalis vérzés	Nem kontrollált hypertensio (systolés >180 Hgmm, diastolés >110 Hgmm)
Agyműtét vagy intracranialis trauma az elmúlt 3 hónapban	Intracranialis tumor
	Nem komprimálható ér punctiója
	Szemműtét a közelmúltban
	Májelégtelenség
	Bakteriális endocarditis
	Terhesség
	Diabetikus haemorrhagiás retinopathia



1. ábra | Angiográfias vizsgálat során készült képek egy akut alsó végtagi ischaemiában szenvedő beteg jobb alsó végtagjáról. (A) A kezdeti arteriogram elzáródást mutatott az a. femoralis superficialis distalis szakaszán egy korábbi vénás bypasztól proximálisan. (B) A megnyitott artéria katéteres thrombolysis után (saját anyag)

zás, az amputáció és a halálozás voltak. Vizsgáltuk a gyógyszerelés módját, a posztoperatív szövődmények arányát, valamint a szisztémás heparin alkalmazása és a vérzéssel járó események közötti összefüggést.

Módszerek

Retrospektív vizsgálatunk során 8 évet magában foglaló időintervallum (2012. 03. 01.–2019. 12. 31.) alatt a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján ALI miatt CDT-n átesett betegek adatait elemeztük. A beteget a tünetek súlyossága alapján a Rutherford-stádiumok szerint kategorizáltuk (2. táblázat) [7]. A thrombolysist akkor tekintettük sikeresnek, ha a kezelés alatt megindult az áramlás az artérián keresztül. Vizsgálatunk során mindig alteplázt, egy rekombináns szöveti plazminogénaktivátort (rTPA) használtunk. A szimultán alkalmazott Na-heparin szintjének követéséhez az aktivált parciális tromboplastinidőt vettük figyelembe. Az átlagos követési időtartam 856 (SD: $\pm 905,6$) nap volt. Az adatokat a klinika papíralapú és

elektronikus (MedSol) dokumentációjából gyűjtöttük: anamnézisek, ambulánslapok, az érintett érszakasz morfológiáját leíró angiográfias leletek, aneszteziológiai jegyzőkönyvek, részletes műtési dokumentációk, valamint kontrollvizsgálatok eredményeinek felhasználásával. További, a kórházi nyilvántartásban nem szereplő adatok gyűjtése céljából telefonos interjúkat folytattunk a páciensekkel és a hozzátartozókkal, így pontosabb információt kaphattunk más egészségügyi intézményekben végzett vizsgálatokról és beavatkozásokról, valamint a páciensek aktuális állapotáról. Az összegyűjtött adatokat az Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) és a MedCalc® (MedCalc® Statistical Software version 19.6, MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium) programok klinikai statisztikában használt függvényeivel elemeztük. A túlélést és a nyitva maradást a Kaplan–Meier-módszer szerint számítottuk. Khi-négyzet-próbát alkalmaztunk a heparin és a vérzéses események közötti összefüggés megállapításához. A később ismertetett eredményeinkhez $p = 0,05$ -os szignifikanciaszint alkalmazása mellett jutottunk.

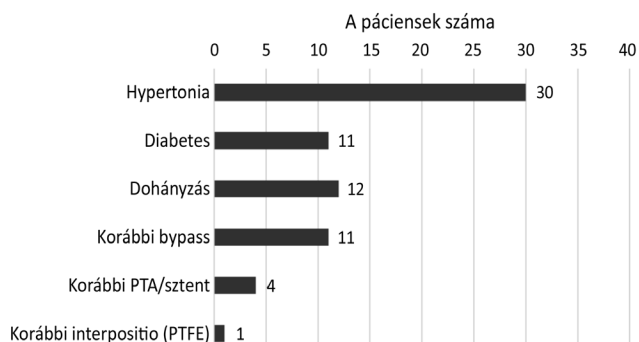
Kutatásunkat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága által kiadott, 128/2021. számú engedély alapján végeztük. Adatkezelési tevékenységünk során maradéktalanul figyelembe vettük az 1997. évi XLVII. törvény 21. §-át az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről, valamint az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. törvényt.

Eredmények

A vizsgált időszakban ALI miatt 40 páciensen 42 thrombolysist végeztek (átlagéletkor: 64 év, SD: $\pm 11,79$; 25 férfi, 62,5%). A legfontosabb rizikófaktorok előfordulását, valamint a korábbi érsebészeti beavatkozások megszűlését a 2. ábra mutatja. A legtöbb eset (32 beteg, 76,19%) a marginálisan veszélyeztetett Rutherford IIa stádiumba, 7 (16,67%) eset a Rutherford IIb stádiumba és 3 (7,14%) eset a Rutherford I-es stádiumba tartozott. III-as stádiumú beteg thrombolysist nem végeztünk.

2. táblázat | A Rutherford-klasszifikáció akut alsó végtagi ischaemia esetén [7]

Kategória	Leírás/prognózis	Tünetek		Doppler-jelek		
		Szenzoros kiesés	Izomgyengeség	Artériás	Vénás	
I. Életképes	Nincs azonnali veszélyben	Nincs	Nincs	Hallható	Hallható	
II. Veszélyeztetett	a) Marginálisan	Megfelelő kezeléssel menthető	Minimális (lábujjak) vagy nincs	Nincs	Nem hallható	Hallható
	b) Azonnal	Azonnali revascularisatióval menthető	Lábujjknál nagyobb területen, nyugalmi fájdalom	Enyhe	Nem hallható	Hallható
III. Irreverzibilis	A nagy szövetvesztés és a permanens idegkárosodás elkerülhetetlen	Kifejezett, paraesthesia	Kifejezett, paralysis	Nem hallható	Nem hallható	



2. ábra

A legfontosabb anamnesztikus adatok

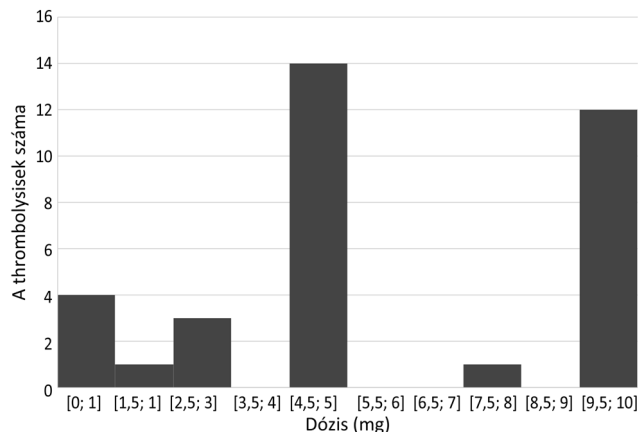
PTA = percutan transluminális angioplastica; PTFE = politetrafluoroetilén

Az occlusio szintjét tekintve az esetek több mint felében (52,4%) az arteria (a.) femoralis superficialis és az a. poplitea első (supragenualis) szakasza záródott el. A beavatkozást 20 esetben antegrád, 20 esetben retrográd a femoralis irányból, 2 esetben pedig az a. brachialis punctiójával végezték el.

A gyógyszerelés módjának vizsgálata során megállapítottuk, hogy az alteplázbolus medián dózisa 5 mg (IQR: 5) volt, a ténylegesen alkalmazott dozírozásban jelentős különbségeket mutatott. Ugyanezt tapasztaltuk a folyamatos dózis esetében, amelynél a medián 2 mg/h (IQR: 0,8) volt. A dozírozás megoszlását a 3. és 4. ábra mutatja.

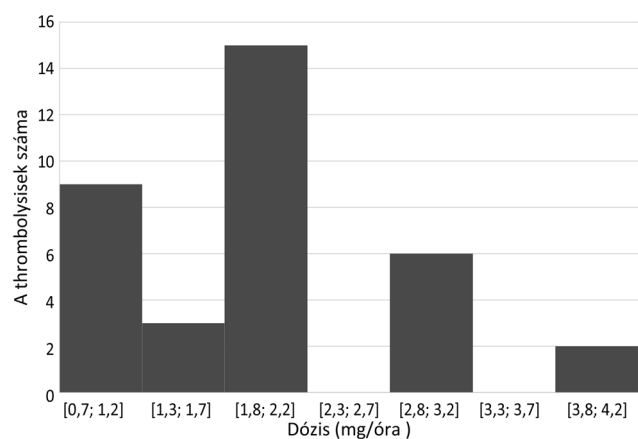
A thrombolysisek 54,76%-ában indult meg a keringés az elzárt érszakaszon keresztül, ezek 69,57%-ában volt szükség egyéb percutan beavatkozásra (aspiratio, sztentbeültetés vagy ballonos tágítás). Sürgős beavatkozást kellett végezni a lysis követően az esetek 19%-ában, ebből 11,9% vérzés miatt és 7,14% elzáródás miatt történt. A kezelések 51,44%-ában nem volt posztoperatív szövődmény. A posztoperatív első hónapon belül kialakult szövődmények közül a leggyakoribb az amputáció (17,5%), a műtétet igénylő haematoma (11,9%) és a distalis embolisatio (7,14%) volt. Ezenkívül arteriadissectio (2,38%) és pseudoaneurysma (7,14%) fordult elő. Az összes elhunyt közül 1 (2,5%) beteg exitált 30 napon belül. Gastrointestinalis vérzés, sebinfekció, allergiás reakció és haemorrhagiás stroke nem fordult elő. 11 páciensen (27,5%) történt major (boka feletti) amputáció, míg minor amputációra nem volt szükség. Amputációra akkor került sor, ha sikertelen volt a thrombolysis, vagy az elzárt érszakasz megnyitása nem volt teljes, és a kiáramlási pályát adó distalis cruralis artériák nem nyíltak meg, és nem tudtak megfelelő vérellátást biztosítani a láb szöveteinek. Szepszis miatt nem veszítettünk el végtagot. Az összhalálozás a vizsgált időtartam alatt 12% volt.

Megvizsgáltuk a heparin hatását a 30 napon belül ismételt reintervencióra. Az 5. ábrán a szimultán heparint kapott és a csak alteplázzal trombolizált betegek Kaplan-Meier-görbéit hasonlítottuk össze. 27 beteg kapott szisztémás Na-heparint perfúzorban. A heparint kapott



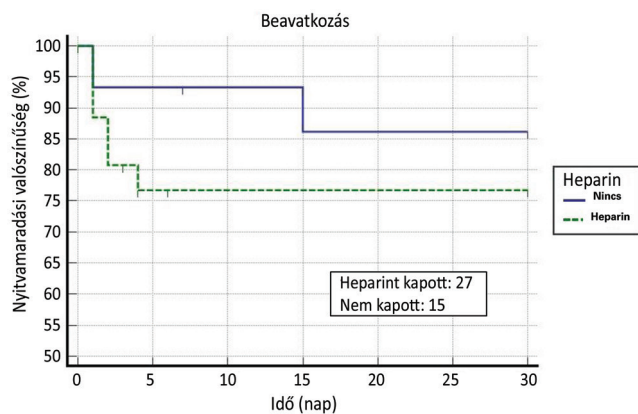
3. ábra

Az alteplázbolus alkalmazásának megoszlása



4. ábra

Az altepláz folyamatos dózisu alkalmazásának megoszlása



Kockázatban lévő páciensek

Nincs heparin

15 14 13 12 12 12 12

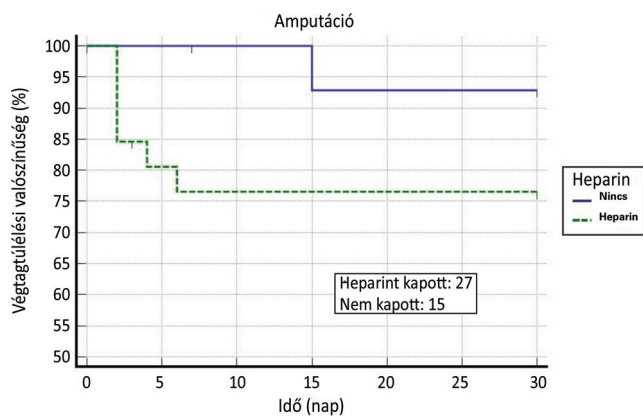
Heparin

26 18 17 17 17 17 17

5. ábra

A heparin hatása a 30 napos reintervencióra

betegekben a nyitva maradás valószínűsége a 30. napon 77%, míg azoknál, akik nem kaptak heparint, 86% volt. Az elvégzett log-rank teszt szerint a két csoport között nem volt tapasztalható szignifikáns különbség ($p = 0,4276$).



Kockázatban lévő páciensek							
Nincs heparin	15	15	14	13	13	13	13
Heparin	26	20	19	19	19	19	19

6. ábra | A heparin hatása a 30 napos amputációmentes túlélésre

Ugyancsak nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a 30 napos amputációmentességet tekintve a két csoport között ($p = 0,1694$), amelynél az amputációmentességre a heparint kapott betegeknek 77%-os, a heparint nem kapott betegeknek pedig 92%-os esélyük volt (6. ábra).

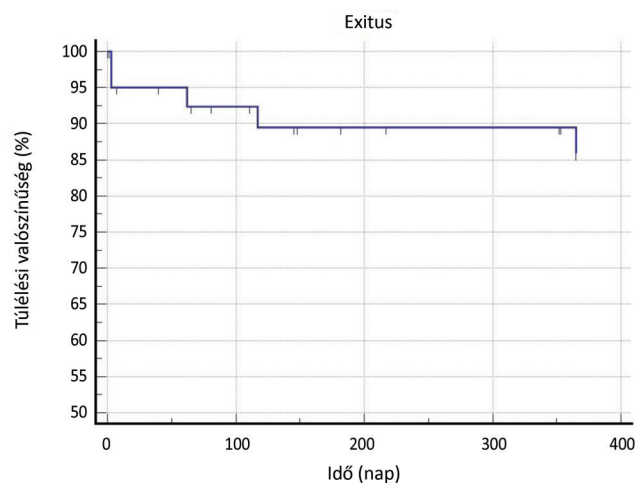
Az adatok nem mutattak szignifikáns összefüggést a szisztémás heparin alkalmazása és a vérzéssel járó események között sem ($p = 0,23478$), tehát a szimultán alkalmazott heparin nem növelte meg a vérzéssel járó események előfordulását.

A 7. és 8. ábrán a két Kaplan–Meier-görbe ábrázolja a két csoport összesített adatait az 1 éves túlélés és az 1 éves amputációmentesség tekintetében. Az 1 éves túlélési valószínűség 85%, az 1 éves amputációmentes túlélési valószínűség pedig 82% volt.

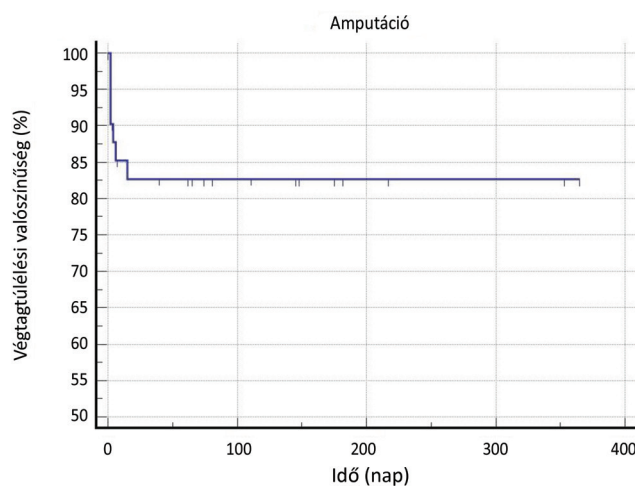
Megvizsgáltuk a thrombolysis előtt a lizált szakaszon végzett érműtétek (bypass, PTA/sztent, interpositio, CDT) hatását a thrombolysis után 30 napon belül ismételt reintervencióra. 21 esetben végeztek korábban beavatkozást a lizált területen, és 21 esetben natív éren végezték el a CDT-t. 80%-os esély volt a nyitva maradásra a 30. napon a korábban valamilyen intervenciót átesett pácienseknél. Natív érszakaszon végzett thrombolysisnél az esély 81% volt. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a reintervenció tekintetében ($p = 0,8816$). Ugyanezen két csoportot vizsgálva nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a 30 napos amputációmentes túlélés tekintetében sem ($p = 0,5902$). A korábban érműtéten átesetteknek 79%-os, a natív érszakaszon trombolizáltaknak 86%-os esélyük volt az amputációmentességre.

Megbeszélés

Kutatásunk során arra a következtetésre jutottunk, hogy a lysis alatt adott folyamatos szisztémás heparin nem befolyásolta az adott érszakasz nyitva maradását és az am-



7. ábra | A betegek 1 éves túlélésére számított Kaplan–Meier-függvény



8. ábra | A betegek 1 éves végtágtúlélésére számított Kaplan–Meier-függvény

putációmentes időtartamot. Ez a megállapítás alátámasztja az ESVS 2020. évi ajánlását, amely szerint a CDT-nél folyamatos, szisztémás heparinizáció nem ajánlott [6]. A szimultán heparininfúzió alkalmazásának előnyei és hátrányai nem teljesen tisztázottak. Egyes kutatók felvetették, hogy a heparin egyidejű alkalmazása megakadályozza az ér azonnali rethrombosisát és a perikater-thrombus kialakulását [8]. Egy kis randomizált, kontrollált vizsgálat szerint sem előnye, sem hátránya nem volt a szisztémás, nem frakcionált heparin (UFH) alkalmazásának [9]. Grip és mtsai 2014-ben egy nagyobb, 644 fős retrospektív kutatás folyamán ugyanerről számoltak be [10]. Am a Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS-) vizsgálat során a szisztémásan alkalmazott UFH megnövelte a major vérzések előfordulásának kockázatát [11].

Érvényes ajánlás hiányában nagy szórást mutat az alvepláz kezdeti és folyamatos dózisa. A legtöbb klinikus az adott klinikán kialakult szokások szerinti standard dózist alkalmazza. A Society of Interventional Radio-

logy tömeghez viszonyított dózisokat ajánl: altepláz esetén az ajánlott dózis 0,02–0,1 mg/kg/óra, a maximálisan alkalmazható dózis pedig 40 mg [12]. A kezelési protokollok között igen nagy eltéréseket találunk, és a nagy heterogenitás miatt egyértelmű következtetéseket levonni nem lehet. *Ebben és mtsai* kutatása szerint a fibrinolitikumok kisebb dózisban való alkalmazása ugyanolyan hatékony, és kevesebb vérzéses eseményekkel jár, viszont figyelembe kell venni a hosszabb kezelési időtartamot [13]. *Cragg és mtsai* a nagy és a kis dózisa vonatkozó protokollokat hasonlították össze egymással. A terápia időtartama hasonló volt mindkét esetben, a nagy dózisonál azonban több volt a minor vérzéses komplikáció [14]. *Braithwaite és mtsai* kutatásában ellenben a nagy dózisu bolust tartalmazó terápia jelentősen lerövidítette a kezelés idejét, de itt is megnövelte a vérzéses események rizikóját [15]. CDT esetén a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek az urokináz és az rTPA. *Mahler és mtsai* egy prospektív randomizált, kontrollált vizsgálat során megállapították, hogy lokális thrombolysis esetén az rTPA jobbnak bizonyult az urokinázzal szemben [16].

A punctio helyét tekintve számos előnye van a contralateralis retrográd behatolásnak az ipsilateralis antegrád behatolással szemben, főleg obes betegeknél, mivel biztonságosabb hozzáférést biztosít az a. femoralis communishoz [17]. Az ipsilateralis antegrád femoralis behatoláskor nagyobb a vérzéses komplikációk esélye is, és amennyiben később nyitott műtét válik szükségessé, növeli a sebfertőzés valószínűségét [3].

Beavatkozásaink után az 1 éves túlélés és amputációmentes túlélés, valamint a kezdeti amputációs ráta meg egyezett a nemzetközi adatokkal [10, 18–21]. A thrombolysis kezdeti sikeressége azonban elmaradt a nemzetközi eredményektől [18–20].

Összehasonlítva az intravénás thrombolysist a CDT-vel, a CDT hatékonyabb kezelésnek bizonyult [9, 21, 22]. Ezenkívül *Berridge és mtsai* megállapították, hogy intravénás thrombolysis után szignifikánsan több volt a vérzéssel járó komplikáció [9]. Egy másik tanulmány szerint ellenben a két csoport között a szövődmények gyakoriságában nem volt számottevő különbség [21]. Ennek eredményeképpen ALI esetén ma már nem ajánlott az intravénás thrombolysiskezelés [6].

Több publikáció jelent meg az évek során, amelyek a CDT és a nyitott műtétek hatékonyságát hasonlítják össze. Ezen vizsgálatok egyetértenek abban, hogy összességében mindkét módszer egyformán jó kezelésnek bizonyult az 1 éves amputációmentes időtartam tekintetében [5, 11, 20, 22–24]. Az 1990-es évek közepén három nagy, randomizált, multicentrikus vizsgálatot tettek közzé ezzel kapcsolatban. A Rochester-tanulmány során 114 páciensnél végeztek randomizált, kontrollált vizsgálatot, 57 pácienssel mind a thrombolyticus, mind a nyitott műtéti csoportban. A két módszer hasonló eredményeket mutatott az 1 éves amputációmentességet ille-

tően, azonban szignifikánsan jobb volt a túlélés a thrombolysissal kezeltéknél [20]. A STILE-vizsgálat során a 30 napos eredmények hasonlóak voltak a két csoportban, ám a 6. hónapnál a thrombolysissal kezeltékben szignifikánsabb kisebb volt az amputációs ráta [23]. A TOPAS-vizsgálat során hasonló eredmények születtek a két módszert összehasonlítva, ezenkívül a thrombolysis csökkentette a nyitott beavatkozások számát. Amennyiben később mégis nyitott műtetre került sor, a thrombolysissal kezeltéknél az operáció nagysága és összetettsége gyakran jóval kisebb volt, mint azoknál, akik nem részesültek elsődleges thrombolyticus terápiban [11].

A CDT szélesebb körű hazai alkalmazása mellett szól, hogy Magyarország azon területein, ahol jobban elérhető a korszerű endovascularis terápia, kisebb az amputációs ráta [25]. Ezen adatok mellett azonban nem elhanyagolható tény, hogy a CDT a nyitott műtétekhez viszonyítva jelentősen költségesebb eljárás [26, 27]. Újabb adjuváns módszert jelent az endovascularis aspirációs technika, melynek kezdeti eredményei biztatóak, jól kiegészíthetik a thrombolysist [28].

Következtetés

Összegzésül megállapítjuk, hogy a CDT alkalmas terápia lehetőséget jelent ALI esetén, az esetek több mint felében elkerülhető volt vele a nyitott érműtét. Figyelembe kell venni azonban, hogy gyakran szükséges endovascularis intervenciót végezni, és CDT alkalmazásakor számolni kell a gyakori korai szövődmény és késői reintervenció esélyével. Mindezek mellett, saját eredményeink és a megjelent publikációk alapján, a nyitott operációk mellett helye van a CDT-nek. A nyitott műtét sokszor jelent nagy megterhelést az idős, számos kísérő betegséggel rendelkező betegek számára, ezért nagy előrelépés lenne, ha a megterhelő műtétek egy része CDT-vel kiváltható lenne, és a hazai gyakorlatban is szélesebb körben bevezetnék ezt a minimálisan invazív endovascularis beavatkozást. A pontos terápiás protokoll kidolgozása javíthatná a beavatkozások sikerarányát és biztonságosságát. Jelenleg nincs egyértelmű ajánlás az rTPA dózisára vonatkozóan, az újabb szerek esetében (retepláz, tenectepláz) pedig még nem készültek összehasonlító vizsgálatok. Ezek megállapításához további, nagyobb betegszám mellett végzett kutatásokra, a mindennapi gyakorlat számára hazai irányelvre van szükség.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Z. D. Z.: A kutatómunka megtervezése, adatgyűjtés, adatelemzés, statisztikai számítás, irodalmi összehasonlítás és a kézirat megírása. P. E., P. Á.: Adatgyűjtés, adatelemzés, a kézirat javítása. Sz. Z.:

A kutatómunka megtervezése, a cikk végleges változatának véleményezése, javítása és jóváhagyása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Fereydooni A, Gorecka J, Dardik A. Using the epidemiology of critical limb ischemia to estimate the number of patients amenable to endovascular therapy. *Vasc Med.* 2020; 25: 78–87.
- [2] Genovese EA, Chaer RA, Taha AG, et al. Risk factors for long-term mortality and amputation after open and endovascular treatment of acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2016; 30: 82–92.
- [3] Kwolek CJ, Shuja F. Acute ischemia: treatment. In: Sidawy AN, Perler BA. (eds.) *Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy.* Elsevier, Philadelphia, PA, 2019; pp. 1326–1343.
- [4] Bath J, Kim RJ, Dombrovskiy VY, et al. Contemporary trends and outcomes of thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. *Vascular* 2019; 27: 71–77.
- [5] Berridge DC, Kessel DO, Robertson I. Surgery *versus* thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD002784. Update: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8: CD002784.
- [6] Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020; 59: 173–218.
- [7] Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischaemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997; 26: 517–538. Erratum: *J Vasc Surg.* 2001; 33: 805.
- [8] Güneş Y, Sincer I, Erdal E. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. *Anatol J Cardiol.* 2019; 22: 54–59.
- [9] Berridge DC, Gregson RH, Hopkinson BR, et al. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg.* 1991; 78: 988–995.
- [10] Grip O, Kuoppala M, Acosta S, et al. Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion. *Br J Surg.* 2014; 101: 1105–1112.
- [11] Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators.* *N Engl J Med.* 1998; 338: 1105–1111.
- [12] Patel NH, Krishnamurthy VN, Kim S, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute lower-extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24: 3–15.
- [13] Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, et al. Catheter directed thrombolysis protocols for peripheral arterial occlusions: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 57: 667–675.
- [14] Cragg AH, Smith TP, Corson JD, et al. Two urokinase dose regimens in native arterial and graft occlusions: initial results of a prospective, randomized clinical trial. *Radiology* 1991; 178: 681–686.
- [15] Braithwaite BD, Buckenham TM, Galland RB, et al. Prospective randomized trial of high-dose bolus *versus* low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischaemia. *Thrombolysis Study Group.* *Br J Surg.* 1997; 84: 646–650.
- [16] Mahler F, Schneider E, Hess H, et al. Recombinant tissue plasminogen activator *versus* urokinase for local thrombolysis of femoropopliteal occlusions: a prospective, randomized multicenter trial. *J Endovasc Ther.* 2001; 8: 638–647.
- [17] Morrison HL. Catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia. *Semin Intervent Radiol.* 2006; 23: 258–269.
- [18] Salimi J, Rahimpour E, Mahmoudabadi HZ, et al. Outcomes of catheter-directed thrombolysis in patients with acute arterial thrombotic limb ischemia: a prospective interventional case series. *Front Emerg Med.* 2021; 5: e34.
- [19] Schierling W, Bachleitner K, Kasprzak P, et al. Safety aspect of intraoperative, local urokinase lysis in patients with acute lower limb ischemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021; 78: 83–92.
- [20] Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg.* 1994; 19: 1021–1030.
- [21] Saroukhani A, Ravari H, Pezeshki Rad M. Effects of intravenous and catheter directed thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) in non-traumatic acute limb ischemia: a randomized double-blind clinical trial. *Bull Emerg Trauma* 2015; 3: 86–92.
- [22] Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12: CD001099.
- [23] Results of a prospective randomized trial evaluating surgery *versus* thrombolysis for ischemia of the lower extremity. *The STILE trial.* *Ann Surg.* 1994; 220: 251–268.
- [24] Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T, et al. Surgical treatment *versus* thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomised controlled study. *Eur J Vasc Surg.* 1992; 6: 189–193.
- [25] Dózsa Cs, Szeberin Z, Sótóny P, et al. The territorial distribution of amputations in healthcare and social context in Hungary in 2016–2017. [Az amputációk területi gyakorisága társadalmi és ellátórendszeri összefüggésben Magyarországon 2016–2017-ben.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 747–755. [Hungarian]
- [26] Lurie F, Vaidya V, Comerota AJ. Clinical outcomes and cost-effectiveness of initial treatment strategies for nonembolic acute limb ischemia in real-life clinical settings. *J Vasc Surg.* 2015; 61: 138–146.
- [27] Vaidya V, Gangan N, Comerota A, et al. Cost-effectiveness analysis of initial treatment strategies for nonembolic acute limb ischemia using real-world data. *Ann Vasc Surg.* 2017; 39: 276–283.
- [28] Lopez R, Yamashita TS, Neisen M, et al. Single-center experience with Indigo aspiration thrombectomy for acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2020; 72: 226–232.

(Zatykó Dóra Zoé,
Budapest, Gönczy Pál u. 3., 2. em. 43.; 1093
e-mail: zatykodora@gmail.com)