

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

HABILITAČNÍ PRÁCE

**ANGIOPLASTIKA PERIFERNÍCH TEPEN – SOUČASNÝ
KLINICKÝ VÝZNAM NĚKTERÝCH MODIFIKACÍ TÉTO
METODY**

PRAHA, 2019

MUDR. FRANTIŠEK STANĚK, CSC.

PODĚKOVÁNÍ

Studie zahrnuté v této habilitační práci vznikaly a byly publikovány v letech 1987 do současnosti. Můj vděk patří dnes již zesnulým přednostům II. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, kteří mou činnost podporovali: *prof. MUDr. Františku Boudíkovi, DrSc.*, který dal podnět k výzkumu v oblasti laserové angioplastiky, a dále *prof. MUDr. Karlu Horkému, DrSc.*

Ve vývoji laserové angioplastiky od technických základů po klinickou aplikaci se o zdárnou spolupráci zasloužil *prof. ing. Václav Kubeček, DrSc.*, z Fakulty jaderné a fyzikálně inženýrské ČVUT, který se svými spolupracovníky zkonstruoval Angiolas - první český laser pro klinické použití. Dík patří též mým kolegům, především *MUDr. Janu Kvasničkoví, CSc.*, a *doc. MUDr. Jiřímu Křivánkovi, CSc.*, se kterými byly laserové angioplastiky prováděny.

Dr. Ernst Schneider z Univerzitní nemocnice v Curychu, u kterého jsem měl možnost pracovat, mne zasvětil do katetrizační léčby akutních tepenných uzávěrů. Přednosta curyšského Angiologického oddělení *prof. Dr. Alfred Bollinger* mně velmi intenzivně předával své bohaté zkušenosti z klinické angiologie. *Prof. Dr. Herbert Ehringer*, přednosta Angiologického oddělení Univerzitní nemocnice ve Vídni, ve mně během mé stáže na jeho oddělení vzbudil zájem o monitorování angioplastiky pomocí duplexní ultrasonografie.

Pracovníkům angiografického pracoviště Radiodiagnostického oddělení Oblastní nemocnice Kladno, jmenovitě *Bc. Davidu Procházkovi*, je třeba poděkovat za velice přínosnou spolupráci.

Za dlouholetou pomoc a povzbuzení v katetrizační a publikační činnosti děkuji paní *MUDr. Radoslavě Ouhrabkové, CSc.*, emeritní primářce Radiodiagnostického oddělení Oblastní nemocnice Kladno.

Panu *prof. MUDr. Petru Widimskému, DrSc.*, přednostovi III. interní - kardiologické kliniky a vedoucímu lékaři Kardiocentra 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady patří můj dík za všestrannou podporu mé odborné činnosti v posledních letech.

V neposlední řadě bych rád poděkoval své rodině a zejména manželce *Kateřině* za trpělivost a pochopení pro mou práci.

V Praze, 29. července 2019

OBSAH

1	Úvod	6
1.1	Seznam literatury v kapitole 1	25
2	Zkoumané modifikace angioplastiky periferních tepen.....	33
2.1	Laserová angioplastika periferních tepen.....	33
2.1.1	Úvod do problematiky laserové angioplastiky	33
2.1.2	Komentáře vlastních předložených publikací	40
2.1.3	Závěry pro klinickou praxi - současný význam laserové angioplastiky periferních tepen	42
2.1.4	Seznam literatury v kapitole 2.1	45
2.2	Aterektomie periferních tepen.....	48
2.2.1	Úvod do problematiky aterektomie	48
2.2.2	Komentáře vlastních předložených publikací	51
2.2.3	Závěry pro klinickou praxi - současný význam aterektomie periferních tepen.....	54
2.2.4	Seznam literatury v kapitole 2.2.....	56
2.3	Perkutánní transluminální angioplastika periferních tepen monitorovaná duplexní ultrasonografií	59
2.3.1	Úvod do problematiky monitorování PTA duplexní ultrasonografií.....	59
2.3.2	Komentáře vlastních předložených publikací	61
2.3.3	Závěry pro klinickou praxi - současný význam monitorování PTA duplexní ultrasonografií	62
2.3.4	Seznam literatury v kapitole 2.3.....	64
2.4	Katétrová léčba akutní a subakutní ischemie dolních končetin	66
2.4.1	Úvod do problematiky katérové léčby akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen	66
2.4.2	Komentáře vlastních předložených publikací	81
2.4.3	Závěry pro klinickou praxi - současný význam katérové léčby akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen	82
2.4.4	Seznam literatury v kapitole 2.4.....	84
2.5	Perkutánní mechanická trombektomie akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen	88

2.5.1	Úvod do problematiky perkutánní mechanické trombektomie akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen	88
2.5.2	Komentáře vlastních předložených publikací	97
2.5.3	Závěry pro klinickou praxi - současný význam mechanické trombektomie katétrem Rotarex v léčbě akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen	99
2.5.4	Seznam literatury v kapitole 2.5.....	101
3	Vlastní komentované publikace včetně jejich seznamu ..Chyba! Záložka není definována.	

1 ÚVOD

Perkutánní transluminální angioplastika (PTA) periferních tepen představuje v současné době běžnou metodu léčení ischemické choroby dolních končetin. Významně se též uplatňuje v koronárním, v renálním, karotickém i mozkovém řečišti. Jedná se o postup, kterým se odstraňují zúžení a uzávěry tepen nejčastěji balónkovým katétrem („balónková angioplastika“) z perkutánního přístupu. Výkon je pro nemocného méně zatěžující než operace v celkové anestézii a je možno jej snadno opakovat. Též hospitalizace po PTA je významně kratší v porovnání s operací (1, 2).

Historické předpoklady bouřlivého rozvoje PTA byly nejméně trojí:

1) V roce 1953 zavedl Sven Ivar Seldinger poprvé katétr do stehenní tepny bez její preparace – perkutánně. Tím byla zjednodušena diagnostika a léčba cévních onemocnění. Perkutánní Seldingerova punkce se stala základním přístupem do cévního řečiště (3).

2) Dalším faktorem byl prudký rozvoj rentgenové techniky – objev zesilovačů rentgenového obrazu, rychlé sériografie, digitální subtrakční angiografie atd. (4).

3) Nezanedbatelnou skutečností byl významný nárůst kardiovaskulárních onemocnění v civilizovaných zemích, který dal podnět k intenzivnímu výzkumu a vývoji v této oblasti.

První angioplastiku provedli v roce 1964 Charles Theodore Dotter a Melvin Paul Judkins, kdy pacientům se zúžením nebo uzávěrem stehenních a pánevních tepen zaváděli katetry postupně větších průměrů (4, 5, 6). Tato metoda se však hodila pouze pro rovné tepny (např. stehenní), nikoli pro tepny renální a koronární. Vyžadovala též

stále se zvětšující vstupní punkci. Proto řada autorů usilovala o její zdokonalení. Nejdále v tomto ohledu postoupil Andreas Roland Grüntzig (1939 - 1985). V roce 1973 zkonstruoval v Curychu balónkový katétr, který je používán dodnes. Vzhledem k možnosti insuflace balónku lze tímto katétrelem docílit na rozdíl do Dotterovy metody větší dilatace tepny při malé perkutánní punkci. Andreas R. Grüntzig provedl tímto způsobem poprvé angioplastiku na tepnách dolních končetin v roce 1974, na tepnách věnčitých v roce 1977 a na tepnách renálních v roce 1978 (4, 6, 7). Od té doby byly ve světě provedeny angioplastiky u stovek tisíců pacientů.

Mechanismus účinku balónkového katétru na tepnu

Mechanismus účinku balónkového katétru na stěnu tepny je několikerý. Následkem dilatace tepny (overstretching, barotrauma) dochází k ruptuře aterosklerotického plátu, intimy a části média s natažením média – hovoříme o tzv. remodelaci tepny. Remodelaci obecně definujeme jako změnu průměru tepny. Pozitivní remodelace („favourable remodelling“) znamená zvětšení průměru tepny (např. v časných fázích aterosklerózy nebo bezprostředně po dilataci tepny), negativní remodelace („unfavourable remodelling“) znamená zmenšení jejího průměru (11). Dále dochází k odtržení intimy od média neboli k disekci tepny a konečně ke kompresi (stlačení) plátu do stěny tepny (6, 8, 9, 10, 11).

Z uvedeného je patrné, že balónková angioplastika tepny značně traumatizuje, což vyvolává nepříznivou reakci tkání tepny, jejímž výsledkem může být opětné zúžení (restenóza) či opětný uzávěr (reokluze) v místě dilatace. Z velké části se jedná o reakci

podobnou reakci na libovolné trauma v jakékoli tkáni. Zatímco časná reokluze (několik hodin či dní po výkonu) je způsobena agregací destiček (vznikem destičkového trombu) v místě poškozeném balónkovou dilatací, a je relativně vzácná (1-2 %), je pozdní restenóza či reokluze (obvykle v období 3 - 9 měsíců po PTA) způsobena komplexnějšími mechanismy, které zahrnují:

- 1) Časný elastický recoil (stažení) neboli časnou negativní remodelaci
- 2) Neointimální (myointimální) hyperplázii - tj. bujení buněk intimy a média s produkcí extracelulární matrix.
- 3) Pozdní (negativní) remodelaci tepny

Ad 1) Časný elastický recoil (časná negativní remodelace) nastává do několika minut či hodin po balónkové dilataci jako reakce na natažení intimy a média (overstretching). Implantace stentu efektivně přispívá ke zrušení časného recoilu.

Ad 2) Myointimální hyperplázie čili proliferace buněk intimy a média po PTA. Za vlastní příčinu myointimální hyperplázie je považováno poranění tepny při dilataci, kdy ruptura plátu a odtržení intimy od média (disekce) vede k hromadění krevních destiček a leukocytů. Destičky, leukocyty a endotelie produkují chemotaktické faktory, které atrahují monocyty, makrofágy a polymorfonukleáry z cirkulující krve. Následná sekrece růstových faktorů destiček, leukocytů a endotelií stimuluje proliferaci a migraci myocytů média a intimy s tvorbou extracelulární matrix. Z neznámějších růstových faktorů se jedná o růstový faktor destiček (Platelet Derived Growth Factor - PDGF, dále Interleukin a Transforming Growth Factor β - TGF β). Snížená syntéza endoteliálního relaxačního faktoru (Endothelium Derived Relaxing Factor - EDRF, NO kysličník

dusnatý) též může přispívat k myointimální hyperplázii. Výsledkem myointimální proliferace je opětovné zužování lumen tepny.

Ad 3) Pozdní (negativní) remodelace tepny v důsledku fibroprodukce dokončí proces restenózy (6, 8, 9, 10, 11, 12).

Za angiograficky významnou restenózu považujeme opětovné zúžení tepny na $\geq 50\%$. Klinickými příznaky se restenóza může někdy projevit až později při její další progresi, což patrně souvisí s rozvojem kolaterálního řečiště v místě restenózy (18).

Výskyt pozdní restenózy je v periferních tepnách relativně častý, kolísá v 15 – 70 % v závislosti na lokalizaci, typu a délce původního postižení tepny. Výskyt restenóz je vysoký zvláště u femoropopliteálních uzávěrů na rozdíl od lézí pánevních tepen (13).

Pozdní restenóza je považována za hlavní limitující faktor úspěšnosti PTA periferních tepen (11, 13, 14, 15). Je proto logické, že se výzkumem endovaskulárních intervencí táhne jako červená niť otázka, jakým způsobem lze pozdní restenózu eliminovat či alespoň omezit. Ve stručném přehledu, který si neklade nároky na úplnost, lze jmenovat následující metody více či méně efektivní:

- *Farmakologické ovlivnění restenózy*
- *Genová terapie*
- *Endovaskulární (intravaskulární) brachyterapie*
- *Kryoplastika*
- *Stenty, stentgrafty*
- *Technologie dodávající do místa intervence antiproliferativní látky - lékové balónkové katétry, lékové stenty, biodegradabilní stenty*

Tyto postupy bojující proti restenóze budou v následujícím textu stručně charakterizovány s odkazem na literární údaje.

Některé modifikace PTA periferních tepen, kterými se autor ve své výzkumné činnosti zabýval, budou předmětem samostatných kapitol (*laserová angioplastika, aterektomie, mechanická trombektomie*). Jedná se o postupy někdy řazené mezi „debulking methods“ - metody odstraňující aterotrombotické hmoty. Vývoj těchto metod opět úzce souvisel se snahou omezit restenózu: Teoretický předpoklad zněl, že odstraněním aterotrombotických hmot minimalizujeme nutnost následné balónkové dilatace, a tím předcházíme barotraumatu majícího za následek proliferativní odpověď stěny tepny. V praxi je však situace mnohem složitější, jak bude patrné v příslušných kapitolách.

Farmakologické ovlivnění restenózy

Bylo vyzkoušeno značné množství farmak inhibujících myointimální hyperplázii (16, 17, 18). Jednalo se např. o antiagregancia (aspirin, clopidogrel, analoga prostacyclinu), antikoagulancia (heparin, hirudin), blokátory kalciového kanálu (nifedipin, diltiazem), angiotensin II blokátory (candesartan), antiproliferativní látky (kortikosteroidy, kolchicin), cytostatika (tranilast), statiny atd. Zklamáním však bylo, že se v klinických studiích neprokázal dlouhodobější efekt na restenózu u žádné z těchto látek (16, 17, 18).

Genová terapie

V poslední době se stala méně atraktivní v souvislosti s užíváním lékových balónkových katétrů a stentů s obsahem sirolimu a paclitaxelu, které zčásti přebraly úlohu inhibitorů myointimální hyperplázie (19). Jedním z cílů genové terapie by mohlo být urychlení reendotelizace, která je narušena jednak vlastní intervencí a jednak působením antiproliferativních látek. V experimentech se dodávají geny pro expresi VEGF (vascular endothelial growth factor) a pro expresi eNOS (endothelial nitric oxid synthase). Formou aplikace těchto genů do místa intervence mohou být tzv. gen-eluting stents (GES) (19, 20).

Endovaskulární (intravaskulární) brachyterapie

Princip této metody spočívá v aplikaci ionizujícího záření do místa tepny, kde byla provedena PTA. Využívá se beta nebo gamma záření, které poškozuje jadernou DNA, a tím inhibuje proliferaci buněk způsobujících myointimální hyperplázii. Antiproliferativní účinek ionizujícího záření je dlouho znám a využíván např. pro léčbu nádorů (11).

Efektivita inhibice myointimální hyperplázie byla ověřena nejprve na zvířatech - např. u ilických tepen králíků, u kterých byla provedena PTA. Experimenty prokázaly, že radiace nezasahuje pouze intimu, nýbrž též médii. Terčem jsou makrofágy, T-lymfocyty, hladké svalové buňky, fibroblasty. Nastává též pokles tvorby růstových faktorů a extracelulární matrix (11).

Vlastní technika výkonu spočívá ve využití beta nebo gamma záření z izotopu (v praxi se v oblasti periferních tepen užívá gamma záření z¹⁹² Iridia). Toto záření je vedeno speciálním radiačním aplikátorem do tepny. Po úspěšné PTA je pacient transportován do ozařovací jednotky přizpůsobené požadavkům pro aplikaci záření (11).

Výsledky brachyterapie: První prospektivní randomizovaná studie VIENNA-2 zahrnuje 113 pacientů randomizovaných pro femoropopliteální PTA s následnou brachyterapií a PTA bez brachyterapie. Cílem studie bylo zjistit významnou restenózu za 6 měsíců. Ve skupině s brachyterapií byla četnost restenózy 28 %, což bylo významně méně než ve skupině bez brachyterapie - zde byla restenóza v 54 % ($p < 0,013$) (11, 21). Další výsledky již tak optimistické nebyly: Vyhodnocení pacientů ze studie VIENNA-2 po 5 letech prokázalo stejnou četnost restenóz u obou skupin (22). Metaanalýza z roku 2009 zahrnující 12 studií zabývajících se brachyterapií prokázala signifikantní pokles restenózy u pacientů s brachyterapií po PTA oproti skupině s pouhou PTA. Po stentingu však brachyterapie nevedla k poklesu restenózy oproti skupině stentované bez brachyterapie. Naopak došlo k vyššímu výskytu trombózy ve stentech po brachyterapii (23). Studie z roku 2015 vyhodnotila po 10 letech 44 pacientů původně randomizovaných pro femoropopliteální PTA s brachyterapií vs PTA samotné - ačkoli průměr tepny v oblasti léze byl signifikantně vyšší u pacientů po brachyterapii, restenóza po 10 letech se v obou skupinách nelišila (24).

Z výše uvedeného je patrné, že zatím nelze endovaskulární brachyterapii doporučit do rutinní klinické praxe. Ačkoli krátkodobější výsledky jsou slibné, dlouhodobé výsledky a zvláště léze, kde byl implantován stent, budou vyžadovat další studie, aby mohla být metoda definitivně zhodnocena. Nezanedbatelné jsou vyšší

náklady oproti běžné angioplastice. Těž logistické problémy mohou být někdy v popředí, nezbytná je úzká spolupráce intervencionisty s radiačním onkologem.

Kryoplastika

Speciální balónkový katétr je insuflován tekutým kyslíčným dusným, který způsobuje ochlazení tkání na -10 °C. Po jeho desuflaci se tkáň pomalu ohřívá, což indukuje postupnou apoptózu buněk v místě intervence. Apoptóza buněk minimalizuje myointimální hyperplázii (25, 27).

Původní studie byly povzbudivé, jedna z nich prokazovala 96 % technický úspěch femoropopliteální kryoplastiky s průchodností 82 % po jednom roce (25). Prospektivní randomizované studie a metaanalýzy však neprokázaly dlouhodobou redukci restenózy oproti klasické PTA, event. PTA s implantací stentu (26, 27, 28). Navíc je tento výkon dražší v porovnání s PTA s nebo bez implantace stentu.

Stenty

Etymologie slova stent není zcela jasná. Pravděpodobně pochází od anglického zubaře Charlese Thomase Stenta (1807 - 1885), který vyráběl různé zubní výztuhy (29).

První stenty zavedl již koncem 60. let Charles Dotter. Jednalo se však o kovové trubičky z neexpandibilního materiálu (29, 6) Teprve s objevem vhodných materiálů nastává rozvoj stentingu. Historicky první práci o implantaci expandibilních stentů do

koronárních a periferních tepen u lidí publikoval v roce 1987 Ulrich Sigwart. Tomu předcházelo několik let experimentální práce na zvířatech (30).

V dnešní době jsou kovové stenty (bare metal stents, BMS) běžnou součástí endovaskulárních výkonů. Úspěšně odstraňují především časný elastický recoil a disekci tepny omezující tok po PTA (flow limiting dissection) - jedná se o tzv. „bail-out stenting“ (1). Pouze částečně však řeší problematiku pozdní restenózy, jelikož neointima může do stentu prorůst (1, 18, 31). Vzniká tak restenóza ve stentu, která je zvláště ve femoropopliteálním řečišti velkým problémem.

Ačkoliv po BMS ve femoropopliteální oblasti dochází k relativně vysokému výskytu restenóz, přesto jsou zde výsledky dlouhodobé průchodnosti lepší než u prosté PTA, jak potvrdily některé studie. Za všechny lze jmenovat studii provedenou v Rakousku, která zařadila 104 pacientů s uzávěrem povrchní stehenní tepny (14). Pacienti byli randomizováni do skupiny s primárním stentingem a skupiny standardní PTA, kde byl stenting proveden pouze při selhání PTA. Za 12 měsíců byla restenóza ve skupině prosté PTA signifikantně vyšší než u pacientů s primárním stentingem (63 % oproti 37 %, $p = 0,01$). I po dvou letech sledování prokázala skupina s primárním stentingem výrazně lepší výsledky ohledně výskytu restenózy (45,7 % vs 69,2 %, $p = 0,031$) a nutnosti reintervence 37,0 % vs 53,8 %, $p = 0,14$) (14, 15).

Avšak i po primárním stentingu je dlouhodobá průchodnost femoropopliteální PTA málo uspokojivá. Jednou z příčin horší průchodnosti stentů ve femoropopliteální oblasti může být zalomení (fraktura) stentu, ke které zde dochází vlivem pohybu. Podle studie Scheinerta a spol. byla u dlouhých uzávěrů (v průměru 15,7 cm) nalezena

fraktura nitinolového stentu ve 37,2 %. Průchodnost za 12 měsíců byla významně nižší u frakturovaných stentů než u stentů intaktních (41,1 % vs 84,3 %, $p < 0,0001$) (32).

Stentgrafty

Kapitola o vlivu stentů na restenózu tepen by nebyla úplná, pokud by nebyly zmíněny tzv. stentgrafty. Jedná se o nitinolové (směs niklu a titanu) stenty s vnitřní kompaktní vrstvou obvykle z polytetrafluoroethylenu (PTFE), která je potažena heparinem. Tato vnitřní kompaktní vrstva zabraňuje vrůstání neointimy do stentu, nemůže však ovlivnit restenózu na okrajích stentgraftu - „edge restenosis“.

Kromě toho, že se stentgrafty implantují při perforaci tepny nebo při endovaskulární léčbě aneuryzmat podkolenní tepny, používají se též u dlouhých uzávěrů povrchní stehenní tepny jako alternativa femoropopliteálních bypassů. Studie popisují srovnatelné dlouhodobější výsledky stentgraftů s protetickými FP bypassy (33, 34). In-stent restenózy povrchní stehenní tepny mívají lepší výsledky, jsou-li řešeny implantací stentgraftu než standardní PTA (35). Nevýhodou stentgraftů je jejich vyšší cena oproti stentům.

Nespokojenost s dlouhodobými výsledky po implantaci stentů a stentgraftů do femoropopliteálního řečiště vedla k vývoji technologií dodávajících do místa intervence antiproliferativní látky. Jedná se o lékové balónkové katétry a lékové stenty.

Lékové balónkové katétry (Drug eluting balloons - DEB, Drug coated balloons - DCB) (pozn. termín eluce znamená v chemickém smyslu vyluhování látky pomocí kapaliny).

V Evropě byly DEB pro použití v periferních tepnách uvedeny na trh v roce 2009, v USA v roce 2014.

Lékové balónkové katétry (dále v textu DEB) mají na svém povrchu antiproliferativní látku - dnes se používá cytostatikum paclitaxel v koncentraci 2-3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Během insuflace balónku je tato látka vtlačována do stěny tepny a působí proti myointimální hyperplázii. Užití tohoto katétru je indikováno především v léčbě restenóz a reokluzí, ale lze jej použít i u de novo lézí. Atraktivita DEB je značná zvl. v oblasti femoropopliteální, kdy mechanické opotřebení stentu může vést k jeho fraktuře a reokluzi (31, 32). DEB tedy dobře zapadají do koncepce „nothing left behind“.

Ačkoli dilatace pomocí DEB se technicky neliší od dilatace léze klasickým balónkovým katétrem, představuje DEB sám o sobě relativně složitou a technologicky sofistikovanou záležitost, v mnohém náročnější než lékové stenty. Účinnost DEB závisí především na rychlosti přenosu léku do stěny tepny (na rozdíl od DES musí tento transfer proběhnout v několika minutách). Pokrytí balónkového katétru musí být rovnoměrné a natolik robustní, aby vydrželo zavedení katétru do místa dilatace. Požadavky na léčivou látku jsou též značné: Látka musí být vysoce lipofilní a krystalická, což zvyšuje její retenci ve stěně tepny. Dále se musí dobře vázat na excipients, což je nosič (v praxi nejčastěji iopromid, butyryl-tri-hexyl citrate, šelak), a

posléze se musí z nosiče dobře uvolňovat. Nesmí být toxická - přes 80 % se uvolňuje do oběhu. Musí dobře snášet sterilizaci, balení, insuflaci balónku atd. (32).

Jako antiproliferativní látky se používají v DEB i v DES sirolimus (rapamycin) a jeho analoga a paclitaxel. Sirolimus (rapamycin) je původně produktem aktinomycety *Streptomyces hygroscopicus* a byl objeven v roce 1977 jako protiplísňové makrolidové antibiotikum s výraznými imunopresivními vlastnostmi. Sirolimus blokuje buněčný cyklus ve fázi G1 a přechod do fáze S. V periferních tepnách je však hlavní látkou v DEB a v DES paclitaxel. Paclitaxel je antineoplastická látka izolovaná z kůry pacifického tisu *Taxus brevifolia*. Užívá se jako cytostatikum k léčbě karcinomu prsu, plic, vaječníků a Kaposiho sarkomu. Paclitaxel inhibuje proliferaci hladké svaloviny, neointimy, sekreci extracelulární matrix a migraci buněk. Potlačuje sekreci růstového faktoru z destiček. Vyšší dávky působí na G2/M fázi a inhibují tím mitózu (18, 31).

Farmakokinetické studie na zvířatech prokázaly, že do tkání se za 5 minut dostane pouze 10-12 % z celkového paclitaxelu navázaného na povrch balónkového katétru. Za 24 hodin klesne množství paclitaxelu ve tkáních o 80 %. Malé množství paclitaxelu je však v tepně prokazatelné imunofluorescencí i několik týdnů po aplikaci (32).

Klinické výsledky:

V roce 2015 byly publikovány tři klíčové randomizované studie porovnávající DEB se standardní PTA.

1) Studie IN.PACT SFA

Prospektivní multicentrická studie, bylo zařazeno 331 pacientů se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) na podkladě

femoropopliteální léze. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro léčbu pomocí DEB oproti standardní PTA.

Za 12 měsíců byla primární průchodnost tepen po DEB PTA významně vyšší než u pacientů po prosté PTA (82,2 % versus 52,4 %, $p < 0,001$). Frekvence nové revaskularizace cílové léze (Target Lesion Revascularization, TLR) byla 2,4 % ve skupině DEB versus 20,6 % ve skupině standardní PTA. Ani v jedné ze skupin se neobjevilo úmrtí či nutnost větší amputace (37).

2) Studie LEVANT 2 (The Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis)

Prospektivní randomizovaná studie v 54 centrech Evropy a USA, zařadila 476 pacientů s femoropopliteálními lézemi léčenými buď DEB nebo standardní PTA v poměru 2:1. Po 12 měsících sledování byla primární průchodnosti u skupiny léčených DEB významně vyšší (65,2 %) oproti 52,6 % u skupiny po prosté PTA ($p = 0,02$). Mezi oběma skupinami nebyly nalezeny významné rozdíly ohledně reintervence, nutnosti amputace nebo úmrtí (38).

3) Studie THUNDER (Local Taxan With Short Time Contact for Reduction of Restenosis in Distal Arteries)

Celkem 154 pacientů s postižením femoropopliteálních tepen, randomizace do dvou skupin podobně jako u výše uváděných studií, délka sledování 5 let. V tomto průběhu byla nalezena signifikantně nižší frekvence nové revaskularizace cílové léze u pacientů léčených DEB oproti klasické PTA (21 % versus 56 %, $p = 0,0005$). Za toto období nebyly zjištěny žádné abnormality, které by mohly být přičítány na vrub paclitaxelu (aneuryzmata v místě intervence, konstriktivní fibrózy) (39).

DEB se též uplatňují v intervenci instent - restenóz (40).

U infrapopliteálních tepen není efekt DEB jednoznačný. Některé studie potvrdily příznivý efekt DEB v infrapopliteální oblasti - např. studie DEBATE-BTK, která randomizovala 132 diabetiků s kritickou končetinovou ischemií. U DEB skupiny byla výrazně redukována jednorochní angiograficky ověřená restenóza (27 % vs 74 %, $p < 0,001$) i nutnost nové revaskularizace cílové léze (18 % vs 43 %, $p = 0,002$). Objevila se pouze jedna větší amputace v PTA skupině (41).

Zklamáním však byla studie IN.PACT DEEP. Zařadila 358 pacientů s kritickou končetinovou ischemií a infrapopliteálními lézemi a randomizovala je pro DEB-PTA oproti prosté PTA v poměru 2:1. Za 12 měsíců sledování byly výsledky v obou skupinách srovnatelné stran nutnosti nové revaskularizace cílové léze. Varovná však byla signifikantně vyšší frekvence amputací za 12 měsíců (8,8 % vs 3,6 %, $p = 0,080$) ve skupině DEB-PTA. Příčina této problematické bezpečnosti léčby nebyla zcela jasná (42). Pravděpodobně se jednalo o masivní uvolňování lékových partikulí z balónkového katétru a o jejich embolizaci do periferie, což mohlo vytvářet nehojí se defekty. Lékové balónkové katétrů Amphirion PCB (Medtronic), se kterými byla studie prováděna, byly staženy z trhu.

Slabinu při použití DEB představují silně kalcifikované léze, kdy radiální síla balónkového katétru často není schopna dilatovat kalcifikovanou tepnu a dochází k časnému recoilu. Zde byly publikovány některé studie s atrektomií, kdy se DEB použije až po „debulkingu“ kalcifikovaných hmot (43).

Lékové stenty (Drug eluting stents - DES, Drug coated stents - DCS)

Lékový stent se skládá ze tří součástí: vlastního stentu z kovu (nerezavějící ocel, nitinol atd.), polymerového potažení, které je zodpovědné za postupné uvolňování léku (silikon, estery celulózy, polyuretan aj.), a z léku samotného. Prokázalo se však, že polymery mohou vyvolávat zánětlivou odpověď stěny tepny a tím restenózu, proto u některých stentů novější generace je samotný lék navázán přímo na stent bez polymeru.

Jako léky jsou používány antiproliferativum paclitaxel nebo imunosupresivum sirolimus, případně jeho analoga (everolimus, který je více lipofilní a snadněji proniká do stěny tepny). Rychlost uvolnění léčiva po implantaci je různá a závisí na typu stentu - např. 80 % se uvolní za 4 týdny, zbylých 20 % za další 2 týdny (44,1,31).

Významné klinické studie s potahovanými stenty:

Studie SIROCCO (SIROLimus Coated COrdis self-expandable stent) byla první randomizovaná studie, která porovnávala stenty potažené sirolimem (SES) oproti BMS u 93 pacientů s femoropopliteálními lézemi. Obě skupiny byly sledovány po dobu 24 měsíců. Studie neprokázala statisticky významné rozdíly SES oproti BMS co se týče restenózy (22,9 % vs 21,1 %) a nutnosti nové revaskularizace cílové léze. V žádné z obou skupin nebylo nutno provést amputaci (45).

Multicentrická, randomizovaná studie ZILVER PTX demonstrovala vyšší 5letou průchodnost při použití lékového stentu s paclitaxelem oproti PTA s nebo bez sekundárního bail-out stentingu (66,4 % vs 43,4 %, $p < 0,01$) u 474 pacientů s femoropopliteálními lézemi (236 pacientů s DES, prostá PTA u 238 pacientů). Oproti studii SIROCCO byly použity stenty bez polymeru na povrchu stentu (46). Zklamáním

však byly vyšší 5-letá celková mortalita („all-cause mortality“) ve skupině s DES oproti PTA skupině (16,9 % vs 10,2 %, $p = 0,03$) (46).

Studie ACHILLES zahrnující 200 pacientů s postižením infrapopliteálních tepen prokázala po jednom roce lepší primární průchodnost po lékovém stentu se sirolimem oproti PTA bez nebo s BMS (75,0 % vs 57,1 %, $p = 0,025$). V obou skupinách byl obdobný počet opakovaných revaskularizací a amputací (47).

Nepříliš četné jsou zatím studie porovnávající DEB a DES. Jedna z nich - retrospektivní, ze dvou center, zahrnula celkem 228 pacientů s femoropopliteálními lézemi nad 10 cm. Obě kohorty pacientů se nelišily ohledně četnosti restenózy (23,9 % versus 30,4 %) ani nutnosti nové revaskularizace cílové léze (15,6 % versus 19 % (48).

Nově se objevující technologií lékových stentů představují tzv. **biodegradabilní stenty (vstřebatelné stenty, bioresorbable vascular scaffolds, BVS)**. Teoretické výhody koncepce biodegradabilních stentů jsou několikere:

- zbavení se výztuže tepny vede k obnovení fyziologické vazomotorické aktivity stěny tepny, což má význam pro regulaci syntézy vazoaktivních látek (např. NO, prostacyklinu, metaloproteináz účastnících se regrese plátu)

- po vstřebání stentu dochází k rozšíření lumen tepny („late luminal gain“) oproti obvyklému zužování („late luminal loss“) u kovových stentů

- po vymizení cizího materiálu se minimalizuje riziko pozdní trombózy ve stentu

- po vstřebání stentu je v případě potřeby možné našít bypassu do místa původní implantace stentu

Vstřebatelné stenty jsou nejčastěji tvořeny polymerem - obvykle se jedná o PLLA - poly-l-lactic acid, kyselinu poly-l-mléčnou). Polymer má jednak krystalickou

strukturu, která tvoří vlastní stent, a amorfni strukturu, která váže eventuální antiproliferativní látku (např. everolimus). PLLA je degradována hydrolyticky, konečnými produkty degradace jsou kysličník uhličitý a voda. Definitivní degradace trvá 2-3 roky (49, 50).

Po úspěšném zavedení biodegradabilních stentů v koronárním řečišti začínají pilotní studie s těmito stenty v oblasti periferních tepen. První vstřebatelný stent povolený pro užití v periferních tepnách byl stent Remedy (Kyoto Medical Planning Co), který však neobsahuje antiproliferativní substanci. Prospektivní studie 12 center v Belgii zařadila 99 pacientů s femoropopliteálními lézemi, u kterých byl implantován Remedy stent. Technický úspěch byl dosažen u 96 pacientů (97 %). Primární průchodnost činila 68 % za 6 měsíců a 58 % za 12 měsíců. Amputace musela být provedena u 2 pacientů (51).

Lepších výsledků bylo dosaženo ve studii ESPRIT I, která zahrnula 35 pacientů s postižením povrchní stehenní tepny (88,6 %) a zevní ilické tepny (11,4 %). Četnost restenózy byla 12,1 % po jednom roce a 16,1 % po dvou letech. Za dva roky nedošlo k úmrtí ani nebyla nutná amputace (52).

Dobrych výsledků s biodegradabilními stenty bylo dosaženo i v oblasti bérceových tepen, kde byl použit Absorb BVS používaný ve věnčitych tepnách a obsahující PLLA + everolimus (53).

Závěry těchto pilotních studií jsou nadějně, ovšem výzkum v oblasti vstřebatelných stentů musí pokračovat.

V rámci kapitoly o DEB a DES je třeba zmínit zcela současný a důležitý problém médií, které obsahují cytostatikum paclitaxel. V prosinci 2018 publikoval

Katsanos et al. metaanalýzu 28 randomizovaných kontrolovaných studií (DEB nebo DES s paclitaxelem vs prostá PTA, celkem 4663 pacientů). Dle této metaanalýzy dochází za 2 roky po aplikaci paclitaxelu k statisticky významně vyšší mortalitě („all-cause mortality“) ve skupině s paclitaxelem než u kontrolní skupiny pacientů. Mortalita se zde nadále zvyšuje za 5 let po výkonu. Katsanos et al. prokazují signifikantní vztah mezi expozicí paclitaxelu a rizikem smrti (54). Na tuto metaanalýzu se snesla velká vlna kritiky, poukazující např. 1) Na nehomogenost Katsanosovy metaanalýzy: jsou směřovány studie se stenty a balónky, obě média mají jinou farmakokinetiku paclitaxelu; 2) Mortalita není přítomna ve všech studiích - je zde vůbec kauzální vztah paclitaxelu a mortality? 3) Mortalita odpovídá mortalitě v epidemiologických studiích pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin; 4) Ve většině studií nejsou známy příčiny smrti, pokud ano, tak nejsou jednotné, nelze proto vůbec definovat mechanismus úmrtí vlivem paclitaxelu; 5) Zvýšená mortalita byla registrována za 2 a 5 let po aplikaci paclitaxelu, nikoli první rok po výkonu, ačkoli terapeutická koncentrace paclitaxelu ve tkáních je prokazatelná pouze do cca 28 dnů po aplikaci atd (55, 56, 57).

Některé novější metaanalýzy z roku 2019, provedené ovšem na menším počtu studií, naopak neprokazují vyšší mortalitu v paclitaxelové skupině ani korelaci mezi expozicí paclitaxelu a vyšším rizikem smrti (58,59). Je tedy v této oblasti mnoho nejasného, prozatím je vhodné doporučit až do vyjasnění celého problému jistou zdrženlivost v aplikaci technologií s paclitaxelem (60).

Některé modifikace PTA odstraňující aterotrombotické hmoty („debulking methods“) - řadíme sem laserovou angioplastiku, aterektomii, částečně mechanickou trombektomii - viz příslušné kapitoly.

Po této **1. kapitole** následuje **kapitola 2** „Zkoumané modifikace PTA periferních tepen“. Zařazeny byly tyto modifikace:

- Laserová angioplastika periferních tepen - kapitola 2.1
- Aterektomie periferních tepen - kapitola 2.2
- PTA monitorovaná duplexní ultrasonografií - kapitola 2.3
- Katéetrová léčba akutní a subakutní ischémie dolních končetin - kapitola 2.4.
- Perkutánní mechanická trombektomie - kapitola 2.5

Každá z těchto kapitol je členěna na 4 podkapitoly:

1. Úvod do problematiky
2. Komentáře vlastních předložených publikací zabývajících se danou problematikou
3. Závěry pro klinickou praxi - současný význam analyzované modifikace PTA
4. Seznam literatury v rámci kapitoly

V **kapitole 3** jsou vlastní komentované publikace včetně jejich seznamu.

1.1 Seznam literatury v kapitole 1

1. Tadwalker RV, Lee MS. The current state of endovascular intervention for peripheral arterial disease. *Vascular Disease Management* 2015; 12: E190-203
2. Jeans WD, Danton RM, Baird RN et al. A comparison of the costs of vascular surgery and balloon dilatation in lower limb ischaemic disease. *The British Journal of Radiology* 1986; 59: 453-6
3. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiol* 1953; 39: 366-76
4. Belán A, Hořejší J. Možnosti intervenční radiologie. *Vesmír* 1987; 66: 134-7
5. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of atherosclerotic obstructions: Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30: 654-70
6. Karetová D, Stanek F a kol. *Angiologie pro praxi*. Praha: Maxdorf Jesenius, 2007
7. Grüntzig AR, Hopff H. Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter: Modifikation der Dotter-Technik. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 2502-5
8. Mintz GS. Remodeling and restenosis: Observations from serial intravascular ultrasound studies. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 316-25
9. Neville RF, Sidawy AN. Myointimal hyperplasia: basic science and clinical considerations. *Semin Vasc Surg* 1998; 11: 142-8

10. Post MJ, de Smet BJ, van der Helm Y et al. Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in atherosclerotic experimental model. *Circulation* 1997; 96: 996-1003
11. Pötter R, Van Limbergen E, Dries W. et al. Recommendations of the EVA GEC ESTRO Working Group: prescribing, recording, and reporting in endovascular brachytherapy. Quality assurance, equipment, personnel and education. *Radiother Oncol* 2001; 59: 339-60
12. Rutanen J, Puhakka H, Ylä-Herttua S. Post-intervention vessel remodelling. *Gene Ther* 2002; 9: 1487-91
13. Krepel VM, Van Andel GJ, Van Erp WFM et al. Percutaneous transluminal angioplasty of femoropopliteal artery: Initial and long-term results. *Radiology* 1985; 156: 325-8
14. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Eng J Med* 2006; 354: 1879-88
15. Schillinger M, Sabeti S, Dick P et al. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007; 115: 2745-9
16. Bult H. Restenosis: a challenge for pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 274-9
17. Tamai H, Katoh O, Suzuki S et al. Impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT). *Am Heart J* 1999; 138: 968-75

18. Štvrtinová V. et al. Choroby ciev. Bratislava: Slovak Academic Press, 2008
19. Rissanen TT, Ylä-Herttuala S. Current status of cardiovascular gene therapy. *Molecular therapy* 2007; 15: 1233-47
20. Sharif F, Hynes SO, McCullagh KJA et al. Gene-eluting stents: non-viral, liposome-based gene delivery of eNOS to the blood vessel wall in vivo results in enhanced endothelialization but does not reduce restenosis in a hypercholesterolemic model. *Gene Therapy* 2012; 19: 321-8
21. Pokrajac B, Pötter R, Maca T et al. Intra-arterial ¹⁹²Ir HDR brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: the prospective randomized Vienna-2 trial. Radiotherapy parameters and risk factors analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 923-31
22. Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B et al. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: five-year follow-up-prospective randomized study. *Radiology* 2006; 240: 878-84
23. Gorenoi V, Dintsios CM, Schönemark MP et al. Intravascular brachytherapy for peripheral arterial occlusive disease: systematic review of medical efficacy and health economic modelling. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2009; 103: 331-40
24. Thalhammer C, Alvarez E, Husmann M et al. Long term follow-up after endovascular brachytherapy of femoro-popliteal arteries. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015; 61: 251-7
25. Samson RH, Showalter DP, Lepore MR et al. Cryoplasty therapy of the superficial femoral and popliteal arteries: a single center experience. *Vasc Endovascular Surg* 2006; 40: 446-50

26. Samson RH, Showalter DP, Lepore MR et al. Cryoplasty therapy of the superficial femoral and popliteal arteries: a reappraisal after 44 months experience. *J Vasc Surg* 2008; 48: 634-7
27. Jahnke T, Mueller-Huelsbeck S, Charalambous N. et al. Prospective, randomized single-center trial to compare cryoplasty versus conventional angioplasty in the popliteal artery: midterm results of the Cold study. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 186-94
28. McCaslin JE, Andras A, Stansby G. Cryoplasty for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD005507
29. Ambekar S, Nanda A. Charles Stent and the mystery behind the word “stent”. *J Neurosurg* 2013; 119: 774-7
30. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med* 1987; 316: 701-706
31. Sarode K, Spelber DA, Bhatt DL. et al. Drug delivering technology for endovascular management of infrainguinal periphepheral artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014; 7: 827-39
32. Scheinert D, Scheinert S, Sax J et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 312-5
33. Kedora J, Hohmann S, Garret W et al. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007; 45: 10-16

34. McQuade K, Gable D, Pearl G et al. Four-year randomized prospective comparison of percutaneous ePTFE/nitinol self-expanding stent graft versus prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010; 52: 584-90
35. Bosiers M, Deloose K, Callaert J et al. Superiority of stent-grafts for in-stent restenosis in the superficial femoral artery: twelve-months results from a multicenter randomized trial. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 1-10
36. Gray W, Granada JF. Drug-coated balloons for prevention of vascular restenosis. *Circulation* 2010; 121: 2672-80
37. Tepe G, Laird J, Schneider P et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation* 2015; 131: 495-502
38. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ. et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. LEVANT 2 trial. *N Eng J Med* 2015; 373: 145-53
39. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T. et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 102-8
40. Kinstner CM, Lammer J, Willfort-Ehringer A et al. Paclitaxel-eluting balloon versus standard balloon angioplasty in in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal artery. 1-year results of the PACUBA trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1386-92

41. Liistro F, Porto I, Angioli P et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2013; 128: 615-21
42. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1568-76
43. Cioppa A, Stabile E, Popusoi G et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and paclitaxel-coated balloon: One-year single centre clinical results. *Cardiovasc Revasc Med* 2012; 13:219-23
44. Htay T, Liu MW. Drug-eluting stents: A review and update. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1: 263-76
45. Duda SH, Bosiers M, Lammer J et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 701-10
46. Dake M, Ansel GM, Jaff MR et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery. 5-year results of the Zilver PTX randomized Trial. *Circulation* 2016; 133:1472-83. Erratum in: *Circulation* 2019; 139:e42. doi: 10.1161/CIR.0000000000000657
47. Scheinert D, Katsanos K, Zeller T et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2290-5

48. Zeller T, Rastan A, Macharzina R et al. Drug-coated balloons vs drug-eluting stents for treatment of long femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 359-68
49. Novotný V, Varvařovský I, Matějka J et al. Biodegradabilní stenty - kouzlo pomíjivého? *Interv Akut Kardiol* 2016; 15: 127-134
50. Stanetic BM, Iqbal J, Onuma Y et al. Novel bioresorbable scaffolds technologies: current status and future directions. *Minerva Cardioangiol* 2015; 63: 297-315
51. Bontinck J, Goverde P, Schroë H et al. Treatment of the femoropopliteal artery with the bioresorbable REMEDY stent. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1311-9
52. Lammer J, Bosiers M, Deloose K et al. Bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for patients with peripheral artery disease (ESPRIT I): 2-year clinical and imaging results. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1178-87
53. Varcoe RL, Schouten O, Thomas SD et al. Experience with the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in arteries below the knee: 12-month clinical and imaging outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1721-8
54. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P. et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:e011245. doi: 10.1161/JAHA.118.011245
55. Zeller T, Noory E, Beschoner U et al. Outstanding effectiveness of paclitaxel-based technologies for the treatment of femoropopliteal artery occlusive

disease on the potential expense of increased late all-cause mortality? No reason to panic. *Vasa* 2019; 48:109-11

56. Fanelli F, Cortese B, Zeller T. Use of paclitaxel-eluting technologies in the femoropopliteal segment under scrutiny over possible link to late all-cause mortality: Time to panic or an opportunity to resurge? *J Endovasc Ther* 2019; 26:41-3

57. van den Berg JC. The truth on paclitaxel and the mysterious ways of data interpretation? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42:1050-2

58. Albrecht T, Schnorr B, Kutschera M, Waliszewski MW. Two-year mortality after angioplasty of the femoro-popliteal artery with uncoated balloons and paclitaxel-coated balloons - a pooled analysis of four randomized controlled multicenter trials. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42:949-55

59. Schneider PA, Laird JR, Doros G et al. Mortality not correlated with paclitaxel exposure: An independent patient-level meta-analysis of a drug coated balloon. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2550-63

60. O'Riordan M. FDA alerts doctors to potential late risk with paclitaxel-coated balloons and stents in PAD. "Dear Doctor" letter, January 17, 2019, published in tctMD, <http://www.tctmd.com/news>

2 ZKOUMANÉ MODIFIKACE ANGIOPLASTIKY PERIFERNÍCH TEPEN

2.1 Laserová angioplastika periferních tepen

2.1.1 Úvod do problematiky laserové angioplastiky

Princip činnosti laseru

Termín LASER je akronymem složeným z prvních písmen těchto slov:

L - Light A - Amplification by S - Stimulated E - Emission of R -
Radiation

Laser se skládá 1) z optického rezonátoru se zrcadly na každém konci 2) z budícího (excitačního) zařízení 3) fokuzálního zařízení. V dutině optického rezonátoru se nachází aktivní látka, která může být různého skupenství - pevného (např. krystal rubínu nebo Neodymium - Yttrium - Aluminium granátu), kapalného (např. barvivové lasery), plynného (argonový laser, excimerový laser atd). Je-li aktivní látce dodána energie z budícího zařízení (ve formě plynového výboje, chemické reakce, elektromagnetického záření nebo elektrického proudu) dostávají se elektrony atomů do excitovaného stavu. Při návratu do základního energetického stavu vyzáří přebytek energie ve formě fotonů (světla). Takto probíhá tzv. spontánní emise záření. Spontánní emisí záření je však získána pouze malá část fotonů, která by byla schopna se pohybovat dutinou optického rezonátoru, vystoupit z ní a vytvořit světelný paprsek. Lasery pracují na principu tzv. stimulované emise záření: V dutině rezonátoru jsou

fotony odráženy zrcadly, na své cestě v rezonátoru opakovaně kolidují s ostatními atomy aktivní látky a uvádějí je do excitovaného stavu. Intenzita tvorby fotonů se tak v optickém rezonátoru mnohonásobně zvyšuje. Jedno ze zrcadel optického rezonátoru je částečně propustné a umožňuje výstup části světelné energie z dutiny rezonátoru. Výsledkem je monochromatické záření (= záření o stejné vlnové délce), kterým může být fokusováno systémem čoček do malého svazku záření o velké intenzitě (1, 2).

Historie laserové angioplastiky

V roce 1963 uskutečnil P. E. Mc Guff pokusy s odstraňováním aterosklerotických plátů tepen pomocí rubínového laseru (3). Vlastní rozvoj laserové angioplastiky však nastává až počátkem 80. let v souvislosti s rozvojem vláknové optiky, která umožnila vést záření laseru k cílové tkáni (1, 2). Klinická využití laserů se datují do roku 1983 - tehdy provedl R. Ginsburg poprvé laserovou angioplastiku arteria profunda femoris v ohrožené končetině. Použil argonový laser s optickým vláknem zavedeným do balónkového katétru umožňujícímu koaxiální uložení optického vlákna (4). V témže roce uskutečnil D. S. Choy s G. Fournialem první peroperační laserovou angioplastiku věnčitých tepen pomocí argonového laseru. Výkon byl u poloviny pacientů doplněn aortokoronárním bypassesem. Výsledky však nebyly příliš příznivé, 8 z 9 tepen se uzavřelo do 3 měsíců (5). V roce 1985 provedli podobný zákrok D. S. Choy s J. Lammerem na karotidách dvou pacientů (6).

V počátcích laserové angioplastiky se používaly především kontinuální lasery, které byly převzaty z jiných lékařských oborů, kde byla požadována produkce tepelné

energie - např. v chirurgii ke koagulaci tkání, v oftalmologii k léčbě odchlípení sítnice, v gastroenterologii při stavění krvácení do zažívacího traktu. K angioplastice se používaly argonový laser o vlnové délce 488 a 515 nm a kontinuální Nd-YAG laser (Neodymium - Yttrium - Aluminium granát) emitující ve vlnové délce 1064 event. 1320 nm (1, 2, 4, 5, 6).

Při rekanalizaci tepen je však výrazné tepelné působení nežádoucí, a proto se v dalších letech posunul důraz na využití pulzních laserů. Zpočátku se jednalo o pulzní Nd-YAG laser (7, 8, 9). Excimerový laser se začal v klinické praxi používat až v 90. letech minulého století, protože do té doby nebyl vyřešen přenos záření excimerového laseru optickými vlákny (10, 11).

Princip laserové angioplastiky

Laserovou angioplastiku můžeme definovat jako zprůchodňování uzavřených či zúžených tepen pomocí laserového záření vedeného od zdroje (laseru) optickým vláknem (katétrem) do nitra tepny.

Laserové záření vyvolává ve tkáních řadu účinků, které lze rozdělit na termální a netermální. Termální účinky laserového záření: Světelná energie laserového záření je po absorpci ve tkáni přeměněna v tepelnou energii. Dochází k ohřevu tkání, při teplotě kolem 60° C se objevuje koagulace bílkovin, při teplotě 100 °C dochází k vypaření vody a při vyšších teplotách k odpaření (vaporizaci) organických molekul. Tepelné účinky jsou typické zvláště pro lasery vysílající své záření spojitě - neboli lasery pracující

v kontinuálním režimu záření. Dnes se tyto lasery k angioplastice již neuvžívají. Tepelný účinek záření je výrazně snížen u laserů vysílajících své záření nespojitě - lasery pracující v pulzním režimu záření. Při vysoké energii pulsu a jeho krátkém trvání se zde vypaření tkáně objeví dříve, než může být teplo rozvedeno do okolí. Netermální účinky laserového záření můžeme rozdělit na účinky fotochemické a akusticko - mechanické. Fotochemické účinky znamenají rozpad tkáně na molekulární úrovni v důsledku rozrušení molekulárních vazeb a ionizace atomů. Tento účinek nastane např. působením vysokoenergetických fotonů ultrafialového záření z excimerového laseru. Akusticko - mechanické účinky vznikají taktěž působením pulzních laserů, kdy dochází při vysoké energii a krátkém trvání pulzu k lokální tvorbě plasmy působící tlakovou vlnu. Tato tlaková vlna způsobuje ohraničenou ablaci tkáně bez tepelného poškození (1, 2, 7, 8, 9).

V dnešní době se v laserové angioplastice koronárních a periferních tepen užívají výhradně excimerové lasery (jde o zkratku pocházející ze slov **excited dimer**), které mají aktivní medium halogenid vzácného plynu. Excimery jsou výkonným zdrojem ultrafialového záření, které se velmi dobře absorbuje v tkáňových proteinech a lipidech. Působí prakticky pouze netermálním mechanismem - nazývají se též studené - „cool“ lasery. Dle druhu plynové náplně je možno dosáhnout emise různých vlnových délek v oblasti ultrafialového záření. V praxi se nejvíce používá xenonchloridový excimer emitující záření vlnové délky 308 nm (1, 2, 8, 9, 11).

Laserový systém

Pro klinické využití laseru v oblasti angioplastiky není důležitý pouze vlastní laser, nýbrž celý tzv. laserový systém. Skládá se z vlastního laseru, konektoru, optického vlákna a zakončení optického vlákna. O laseru bylo pojednáno výše. Konektor slouží k navedení laserového záření do optického vlákna. Optická vlákna (světlovody) umožňují přenos laserového záření k cílové tkáni. Zakončení optických vláken je velmi důležitou součástí laserového systému, často rozhoduje o úspěšnosti laserové angioplastiky. Holé optické vlákno se používalo pouze v začátcích laserové angioplastiky. Vytvářelo příliš úzký kanál v uzávěru, navíc ostrý konec vlákna mohl způsobovat perforaci tepny zvláště ve vinutém řečišti. Proto byla vyvinuta různá zakončení optického vlákna, která jednak dispergovala záření, čímž byl vytvořen širší primární kanál, a jednak měla atraumatický tvar. Zde možno připomenout safírový hrot, kovový hrot, mikročočku atd. (2, 12, 13, 14).

V dnešní době se používá výhradně mnohovláknový katétr (multifibre catheter) s centrálním lumenem pro vodič. Katétr obsahuje svazek koncentricky uspořádaných optických vláken kolem centrálního lumenem pro vodič. Vlákna jsou zakončena optickým štítem. Význam optického štítu spočívá v disperzi laserového záření na výstupu z katétru. Pokud by zařízení pracovalo bez optického štítu, docházelo by pouze k ohraničeným ablacím plátů, které se střídají s místy bez ablace („obraz švýcarského sýru“). Průměr největšího komerčně dostupného katétru je však pouze 2,5 mm, což je vzhledem k šířce femoropopliteálních tepen nedostatečné. S cílem zvětšit rozsah ablace plátů v uzávěru byly vyvinuty některé modifikace mnohovláknového katétru: Lumen

pro vodič je umístěno excentricky a katétr rotuje kolem vodiče pomocí externího elektromotoru (Turbo-Power katétr, Spectranetics). Tato technologie je schopna rozšířit lumen o více než 50 % šířky katétru. Anebo je laserový katétr vysouván z postranního otvoru speciálního vodícího katétru, takže také působí excentricky (Turbo-Tandem katétr, Spectranetics) (10, 15).

Klinické studie

Randomizované studie porovnávající dlouhodobější výsledky laserové angioplastiky kontinuálními lasery s následnou PTA oproti standardní PTA neprokázaly u femoropopliteálních uzávěrů rozdíly v dlouhodobější průchodnosti mezi oběma metodami (12, 13, 14).

Novější studie byly prováděny výhradně excimerovým laserem - ve zkratce ELA - excimer laser angioplasty (16 - 23). Steinkamp a spol. uveřejnili prospektivní nerandomizovanou studii porovnávající ELA s následnou PTA s pouhou standardní PTA u uzávěrů arteria poplitea. Bylo zařazeno 215 pacientů (127 pacientů ELA + PTA, 88 pacientů pouhá PTA) s průměrnou délkou okluze arteria poplitea 10,4 cm. Rekanalizace se zdařila ve skupině ELA + PTA v 82,7 % oproti v 70,7 % ve skupině s pouhou PTA. Primární průchodnost za období 36 měsíců byla 21,7 % u pacientů s ELA + PTA oproti 16,3 % u pacientů s PTA. Rozdíly nebyly statisticky významné (16).

Scheinert a spol. publikovali v roce 2001 výsledky u 411 dlouhých chronických uzávěrů povrchní stehenní tepny průměrné délky $19,4 \pm 6$ cm intervenovaných ELA

s následnou PTA s event. stentingem. Bezprostředního úspěchu bylo dosaženo v 90,5 %. Primární průchodnost po jednom roce však byla pouze 33,6 % (17).

Multicentrická prospektivní studie CELLO zařadila celkem 65 pacientů - 52 s femoropopliteální stenózou nad 70 % a 13 s femoropopliteálním uzávěrem. Studie zkoumala pomocí duplexní sonografie, nakolik je schopna „čistá“ laserová angioplastika (ELA) pomocí Turbo-Tandem katétru redukovat významnost léze ještě před jakoukoli další intervencí. Stenóza před ELA činila 77 ± 15 %, po ELA $34,7 \pm 17,8$ %. Následná PTA byla provedena v 64,6 %, PTA + stenting ve 23,1 % a pouze 12,3 % pacientů nemuselo mít žádnou přídatnou intervenci. Průchodnost definovaná jako restenóza < 50% činila za 6 měsíců 59 %, za 12 měsíců 54 % (18).

V prospektivní multicentrické studii LACI (Laser angioplasty for critical limb ischemia) bylo začleněno 145 pacientů, u kterých bylo ošetřeno 155 končetin s kritickou ischemií ve vysokém riziku amputace. Pacienti nebyli schopni podstoupit chirurgickou revaskularizaci pro kardiorespirační komorbidity. Intervenováno bylo celkem 426 femoropopliteálních a infrapopliteálních lézí. Primárního úspěchu bylo dosaženo v 86 %, po ELA byla ve všech případech provedena PTA a ve 45 % byl implantován stent. 8 % lézí nebylo možno rekanalizovat vodičem, rekanalizace se zdařila až pomocí kombinace laserového záření a vodiče. Zachránit končetinu v období 6 měsíců po výkonu se podařilo v 93 % (19). Dobré výsledky ohledně záchrany končetiny potvrdila i belgická verze studie LACI s 51 končetinami s kritickou ischemií - odvrátit amputaci za 6 měsíců po výkonu se zdařilo u 90,5 % pacientů (20).

Prospektivní multicentrická randomizovaná studie EXCITE ISR analyzovala 250 pacientů s femoropopliteální in-stent restenózou. Randomizovala pacienty pro

léčení pomocí ELA + PTA v poměru 2:1 k pacientům s pouhou PTA. Průměrná délka léze byla $19,6 \pm 12$ cm u skupiny ELA + PTA a $19,3 \pm 11,9$ cm u PTA skupiny. Ve skupině ELA + PTA byla větší bezprostřední úspěšnost 93,5 % vs 82,7 % ($p = 0,01$). Za 6 měsíců nedošlo ve skupině ELA+PTA k nutnosti nové revaskularizace cílové léze v 73,5 %, ve skupině pouhé PTA se jednalo o 51,8 % ($p < 0,005$) (21).

2.1.2 Komentáře vlastních předložených publikací

Možnosti použití laserového záření při odstraňování aterosklerotických plátů jsme začali zkoumat v roce 1985. Cílem našich experimentálních a preklinických prací bylo nalézt laserový systém s možností jeho využití v klinické praxi. Pokusy s různými druhy laserů jsme prováděli na vzorcích lidských věnčitých a periferních tepen získaných při pitvě.

Naše první publikace se objevily v roce 1987. Článek **Laserová angioplastika lidských věnčitých tepen – první zkušenosti in vitro [1]** shrnuje pokusy s ozářením vzorků kadaverózních věnčitých tepen excimerovým laserem. Ozářené vzorky byly vyhodnoceny ve světelném i elektronovém mikroskopu. Výsledek ablace aterosklerotických tkání byl příznivý – bez tepelného poškození okolí plátů. Klinické využití excimerového laseru však nebylo možné, jelikož v té době ještě nebyl vyvinut vhodný světlovod pro přenos záření z excimeru do tepny.

Práce **Léčení komplikací aterosklerózy laserem [2]** je přehledným sdělením, které seznamuje odbornou veřejnost s možnostmi uplatnění laserů při rekanalizaci tepen. Jsou zde vysvětleny základní fyzikální pojmy a principy činnosti laseru a jsou charakterizovány jednotlivé typy laserů a jejich účinky na tkáň. Též podáváme přehled

prvních klinických aplikací laserové angioplastiky publikovaných ve světovém písemnictví.

Článek **Je argonový laser vhodný k angioplastickým výkonům? [3]** pojednává o účincích argonového laseru na kadaverózní aterosklerotické tepny. Argonový laser je typickým kontinuálním laserem, a proto nepřekvapí jeho intenzivní tepelné poškození tkání.

V následující publikaci **Effects of three laser systems on vascular tissue – a comparative study [4]** se mj. zabýváme tkáňovými účinky pulzního Nd:YAG laseru, který jsme později použili v klinické praxi. Tento laser pracující v pulzním režimu záření působí menší tepelné poškození okolních tkání v porovnání s argonovým laserem a na rozdíl od excimerového laseru bylo možno vést jeho záření optickými vlákny.

Na základě experimentálních studií jsme dali podnět k vývoji pulzního Nd:YAG laseru s optickým vláknem zakončeným safírovým hrotem. Laser byl zkonstruován na Katedře fyzikální elektroniky Fakulty jaderné a fyzikálně inženýrské ČVUT. V další fázi jsme ověřovali jeho účinnost na mrtvolách – blíže viz článek **Pulsed Nd:YAG Laser Angioplasty of Peripheral Arteries – Experiments in Cadavers [5]**. Poté byl tento laserový systém poprvé ve „střední a východní Evropě“ použit v klinické praxi - dne 20.2.1989 byla provedena laserová angioplastika u pacienta se 7 cm uzávěrem a.femoralis superficialis sin. – podrobněji v článku **První klinické zkušenosti s laserovou angioplastikou periferních tepen [6]**. In extenso a zejména s angiografickou dokumentací jsou naše první klinické zkušenosti uvedeny v člancích **Angioplastika tepen dolních končetin [7]** a **Perkutánní rekanalizace femorální tepny laserem [8]**.

Článek **Percutaneous Peripheral Laser Angioplasty with a pulsed Nd–YAG Laser and Sapphire Tips [9]** shrnuje experimentální a dosud provedené klinické výkony s pulzním Nd:YAG laserem. Jsou zde též publikovány první výsledky sledování 6 pacientů za období 6 měsíců. Obdobné dlouhodobější sledování přináší článek **Percutaneous laser angioplasty with a pulsed Nd:YAG laser. Initial clinical experience and early follow-up [10]**.

V dalších publikacích přibyl počet provedených laserových angioplastik a byly k dispozici první výsledky sledování většího počtu pacientů po laserové angioplastice. Ty se příliš nelišily od výsledků publikovaných v oblasti balónkové angioplastiky - viz článek **Periphere Laserangioplastie mit dem gepulsten Nd:YAG Laser [11]**.

Největší počet výkonů (52 laserových angioplastik) publikujeme ve sdělení **Laserangioplastie – Stellenwert der Methode in der Behandlung peripherer arterieller Verschlüsse [12]**. Výsledky sledování pacientů za období 12 měsíců jsou příznivé, ale v podstatě srovnatelné s balónkovou angioplastikou. Pod vlivem vývoje nového instrumentaria pro klasickou balónkovou angioplastiku (především nových řiditelných a flexibilních vodičů, které dobře pronikají uzávěry tepen) zde poukazujeme na omezený praktický význam laserové angioplastiky periferních tepen.

2.1.3 Závěry pro klinickou praxi - současný význam laserové angioplastiky periferních tepen

Laserová angioplastika jako jedna z „debulking strategies“ byla vyvinuta jako metoda, která měla snížit výskyt restenóz, a tím zlepšit dlouhodobé výsledky endovaskulárních intervencí. Předpokládalo se, že laserové záření bude schopno kompletní ablace aterosklerotických uzávěrů, a že nebude nutná následná balónková

dilatace. Ve femoropopliteálním řečišti však ani současné nejmodernější katétry pro excimerový laser (viz výše) nejsou schopny vytvořit požadované lumen. Randomizované studie termálně působících laserů neprokázaly lepší dlouhodobé výsledky laserové angioplastiky oproti standardní balónkové angioplastice (12, 13, 14). Totéž platí i pro současnou excimerovou laserovou angioplastiku, u které i přes malé poškození okolních tkání a dobré bezprostřední výsledky nejsou dlouhodobější výsledky příznivé (16, 17). Je velice pravděpodobné, že dlouhodobý efekt laserové angioplastiky je modifikován nutností provést po ablacii okludujících hmot ještě balónkovou angioplastiku (12).

Studie zabývající se laserovou angioplastikou ukazují, že se jedná o metodu bezpečnou, kde nežádoucí účinky výkonu nepřevyšují nežádoucí účinky standardní PTA. Perforace tepny při ELA bývá relativně vzácná - do 2,2 % (17, 19). Distální embolizace se u větších studií pohybuje od 2,5 % do 8,3 % (21, 22).

Dobré výsledky stran odvrácení amputace pomocí excimerové laserové angioplastiky přinášejí některé výše uvedené studie (19, 20). Bohužel se však nejedná o studie randomizované se standardní PTA nebo stentingem. Také sledování doby, po kterou se podařilo končetinu zachránit, je relativně krátké (6 měsíců).

Výhodu laserové angioplastiky představuje možnost snadnější rekanalizace chronických uzávěrů tepen. Podle některých studií rekanalizace vodičem selhává v 8 - 12 % všech uzávěrů. V případech nemožnosti rekanalizovat uzávěr vodičem se uplatňuje tzv. step-by-step technika, kdy během rekanalizace je aplikováno laserové záření a současně je vodič posunován v uzávěru. Výhodou katétrů s centrálním lumen

pro vodič je také větší pravděpodobnost endoluminálního postupu vodiče na rozdíl o subintimální rekanalizace (11, 19, 23).

V oblasti in-stent restenóz prokázala randomizovaná studie lepší bezprostřední a střednědobý efekt ELA + PTA než u samotné PTA (21). Výraznější dlouhodobý efekt však prokázán nebyl (22).

Částečné výhody laserové angioplastiky oproti standardním metodám zatím nejsou tak výrazné, aby bylo možno laserovou angioplastiku periferních tepen doporučit k rutinnímu klinickému používání. ELA je také relativně nákladným výkonem. Cena jedné periferní ELA se dnes odhaduje na 3500 - 4800 € (23). Dle autorova názoru by však výzkum a vývoj v této oblasti měl pokračovat, protože se jedná o velmi zajímavou modifikaci PTA, které by při dalším technickém pokroku mohla přinášet lepší výsledky endovaskulárních výkonů, než je tomu v současnosti.

2.1.4 Seznam literatury v kapitole 2.1

1. Grundfest WS, Litvack F, Hickey A. et al. The current status of angioscopy and laser angioplasty. *J Vasc Surg* 1987; 5: 667-73
2. Kvasnička J, Staněk F, Boudík F et al. Léčení komplikací aterosklerózy laserem. *Čas Lék Česk* 1987; 126: 773-6
3. Mc Guff PE, Bushnell D, Soroff HS. Studies of the surgical applications of laser. *Surg Forum* 1963; 14: 143-5
4. Ginsburg R, Kim DS, Guthaner D et al. Salvage of an ischemic limb by laser angioplasty: description of a new technique. *Clin Cardiol* 1984; 7: 54-8
5. Fournial G, Choy D, Marco J et al. Desobstruction des arteres coronaires par faisceau laser. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1985; 78: 1061-5
6. Lammer J, Ascher PW, Choy DS. Transfemorale Katheter- Laser-Thrombendartektomie der Arteria carotis. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 607-10
7. Cross FW, Mills TN, Bown SG. Pulsed Nd-YAG laser effects on normal and atheromatous aorta. *Lasers Med Sci* 1987; 3: 193-211
8. Isner JM, Donaldson RF, Deckelbaum LI et al. The excimer laser: Gross, light microscopic and ultrastructural analysis of potential advantages for use in laser therapy of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1102-9
9. Staněk F, Kvasnička J, Boudík F et al. Laserová angioplastika lidských věnčitých tepen. První zkušenosti in vitro. *Čas Lék Česk* 1987; 126: 777-9
10. Taylor K, Reiser C. Next generation catheters for excimer laser coronary angioplasty. *Lasers Med Sci* 2001; 16: 133-40

11. Biamino G. The excimer laser: science fiction fantasy or practical tool? *J Endovasc Ther* 2004; 11 Suppl 2: II 207-22
12. Lammer J. Laser angioplasty of peripheral arteries: an epilogue? *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18: 1-8
13. Belli AM, Cumberland DC, Procter AE et al. Follow-up of conventional angioplasty versus laser thermal angioplasty for total femoropopliteal artery occlusions: results of a randomized trial. *J Vasc Interv Radiol* 1991; 2: 485-8
14. Lammer J, Pilger E, Decrinis M et al. Pulsed excimer laser versus continuous-wave Nd: YAG laser versus conventional angioplasty of peripheral arterial occlusions: prospective, controlled, randomised trial. *Lancet* 1992; 340: 1183-6
15. Micari A, Vadala G, Biamino G. Update on the TURBO BOOSTER spectranetics laser for lower extremity occlusive disease. *J Cardiovasc Surg* 2010; 51: 233-43
16. Steinkamp HJ, Rademaker J, Wissgott C. et al. Percutaneous transluminal laser angioplasty versus balloon dilation for treatment of popliteal artery occlusions. *J Endovasc Ther* 2002; 9: 882-8
17. Scheinert D, Laird JR, Schroder M et al. Excimer laser-assisted recanalization of long, chronic superficial femoral artery occlusions. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 156-66
18. Dave RM, Patlola R, Kollmeyer K et al. Excimer laser recanalization of femoropopliteal lesions and 1-year patency: results of the CELLO registry. *J Endovasc Ther* 2009; 16: 665-75

19. Laird JR, Zeller T, Gray BH et al. Limb salvage following laser-assisted angioplasty for critical limb ischemia: results of the LACI multicenter trial. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 1-11
20. Bosiers M, Peeters P, Elst FV et al. Excimer laser assisted angioplasty for critical limb ischemia: results of the LACI Belgium Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 613-9
21. Dippel EJ, Makam P, Kovach R et al. Randomized controlled study of excimer laser atherectomy for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: initial results from the EXCITE ISR trial (EXCimer Laser Randomized Controlled Study for Treatment of Femoropopliteal In-Stent Restenosis). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 92-101
22. Shammass NW, Shammass GA, Arikat L. et al. Five-year freedom from target-lesion revascularization using excimer laser ablation therapy in the treatment of in-stent restenosis of femoropopliteal arteries. *J Invasive Cardiol* 2017; 29: 207-8
23. Serino F, Cao Y, Renzi C et al. Excimer laser ablation in the treatment of total chronic obstructions in critical limb ischaemia in diabetic patients. Sustained efficacy of plaque recanalisation in mid-term results. *Eur J Endovasc Surg* 2010; 39: 234-8

2.2 Aterektomie periferních tepen

2.2.1 Úvod do problematiky aterektomie

Další analyzovanou modifikací klasické angioplastiky periferních tepen představuje aterektomie periferních tepen. Její princip spočívá v mechanickém odstraňování aterosklerotických plátů (1, 2, 3, 4, 6). Na rozdíl od tromboemboliktomie odstraňující tromby a emboly u akutních a subakutních uzávěrů, je aterektomie určena pro chronické (aterosklerotické) stenózy a obliterace, i když jak bude řečeno v kapitole o mechanické trombektomii, nebývá hranice mezi subakutními a chronickými lézemi periferních tepen vždy ostrá. Nejsou výjimkou tzv. smíšené (aterotrombotické) uzávěry, kdy na původní aterosklerotické stenózy nasedá trombus. Jak již bylo uvedeno, aterektomie se dnes řadí mezi tzv. "debulking methods" - neboli metody odstraňující obliterující materiál v tepně (3, 4).

Koncepce aterektomie pochází od Johna B. Simpsona, který v roce 1985 poprvé použil aterotom AtheroCath. Jednalo se o intervenci v koronárním řečišti (6).

Druhy aterektomie

1. Přímá (direkční, excizní, extrakční) aterektomie - provádí přímou excizi plátu pomocí speciálního břítu rotujícího rychlosti 2 000 - 8 000 otáček za minutu. Excidovaný materiál je ukládán do rezervoáru v katétru, odkud je odstraňován po vytažení katétru z tepny. Přesto však existuje nebezpečí distální embolizace zvl. u silně kalcifikovaných plátů, kde se nověji doporučuje použít distální protekci. V současnosti je na trhu několik aterotomů provádějící přímou excizi plátu. Mezi nejčastěji užívané

patří SilverHawk (Medtronic) a TurboHawk (Medtronic) - oba jsou dopředně excidující aterotomy. Pullback Atherectomy Catheter (PAC, Arrow) je retrogradně excidujícím aterotomem. Metoda přímé aterektomie je vhodná u excentrických fokálních lézí (1, 2, 4, 5) Častěji než u standardní PTA bývají popisovány perforace tepny se vznikem pseudoaneuryzmat (7).

2. Rotační aterektomie (rotablance) - používá se aterotom zakončený olivkou pokrytou diamantovými krystaly. Katétr se zavádí přes speciální vodič a olivka rotuje rychlostí 140 000 - 190 000 otáček za minutu. Teoreticky by se měla zdravá a pružná stěna tepny odklánět od rotující olivky na rozdíl od nepoddajného plátu, který je diamantovými krystalky obrušován. Systém musí být proplachován a chlazen fyziologickým roztokem. Velká většina částic z plátu je menších než 10 μm , a neměla by působit klinicky významnou embolizaci. Zástupci této skupiny jsou např. aterotomy Rotablator a Jetstream (oba Boston Scientific). Posledně jmenovaný je jediným aterotomem, který disponuje kontinuální aspirací, a může být vhodný u smíšených aterotrombotických lézí.

3. Orbitální aterektomie - metoda je podobná rotablanci. Např. v aterotomu Diamondback 360° (Cardiovascular Systems, Inc) je používána wolframová korunka potažená diamanty a rotující v rozmezí 60 000 až 200 0000 otáček za minutu. Korunka je na katétru umístěna excentricky, kolem katétru spíše obíhá, než rotuje (proto orbitální aterektomie) a pomalu obrušuje pláty. Se zvyšující se rychlostí obíhání se zvětšuje lumen tepny vytvořené katétrem (1, 2, 4).

Klinické výsledky aterektomie periferních tepen

Studie DEFINITIVE LE (The Determination of Effectiveness of SilverHawk Peripheral Plaque Excision for the Treatment of Infringuinal Vessels/Lower Extremities) byla jednou z největších studií hodnotících aterektomii periferních tepen. Zahrnula 800 pacientů s klaudikacemi i kritickou končetinovou ischemií ze 47 center Evropy a USA. Bezprostředního úspěchu bylo dosaženo v 89 %. Nutnost stentingu se vyskytla v 3,2 %, distální embolizace v 3,8 % a perforace tepny v 5,3 %. Za 12 měsíců byla primární průchodnost femoropopliteálního úseku 78 %, amputace musela být provedena v 5 % za rok (7).

Multicentrická studie PVD zařadila 172 pacientů s femoropopliteálními a infrapopliteálními lézemi, které byly intervenovány pomocí aterotomu Pathway PV Systém (dnes po převzetí přístroje jinou firmou se tento aterotom nazývá Jetstream). Primárního úspěchu bylo dosaženo v 99 %. Restenóza po jednom roce diagnostikovaná duplexní ultrasonografií se vyskytla v 38,2 % (8).

Randomizovaná, prospektivní, multicentrická studie COMPLIANCE 360° porovnávala výsledky orbitální aterektomie s PTA u kalcifikovaných femoropopliteálních lézí u 50 pacientů. Nutnost sekundární implantace stentu po výkonu byla výrazně vyšší u skupiny PTA (77,8 % vs 5,3 %, $p < 0,001$). Nová revaskularizace po 12 měsících nebyla nutná u 81,2 % pacientů po orbitální aterektomii a u 78,3 % pacientů po PTA/stentu (NS) (9).

Trentmann a spol. studovali aterektomii pomocí SilverHawku u 35 in-stent restenóz ve femoropopliteální oblasti. Popisují 86 % primární úspěšnost při použití

samotného SilverHawku a 97 % primární úspěšnost při kombinaci SilverHawku a PTA. Průchodnost po 12 měsících však byla pouze 25 % (10).

Randomizovaná studie Brodmannové a spol. sledovala ultrasonograficky tloušťku intimy a média (IMT) ve femoropopliteálním segmentu intervenovaném pro instent restenózu buď pomocí aterektomie Silverhawkem (9 pacientů) nebo standardní PTA (10 pacientů). Hodnoty IMT byly vyšší u pacientů léčených aterektomií v celém sledovaném šestiměsíčním období. Výsledky mohou svědčit pro zvýšenou myointimální hyperplázii po aterektomii (11).

Zatím chybějí větší a četnější randomizované studie, které by porovnávaly dlouhodobou průchodnost po aterektomii s průchodností po PTA/stentingu. Dle metaanalýzy zahrnující 220 pacientů však nelze t.č. prokázat lepší dlouhodobé výsledky u aterektomie v porovnání se standardními metodami (12).

2.2.2 Komentáře vlastních předložených publikací

V našich studiích jsme použili aterotom Redha-cut, který vyvinul v roce 1992 curyšský chirurg Falah Redha a distribuovala jej firma Sherine Med AG (13, 14). Tento aterotom bylo možno zařadit mezi přímé (direkční, excizní, extrakční) aterotomy. Podobně jako např. u Pullback Atherectomy Catheter (PAC, Arrow) se jednalo o retrogradně excidující aterotom, ale na rozdíl od PAC pracoval Redha-cut bez elektrického pohonu a bez rotace (5, 15, 16).

Stručně lze princip činnosti katétru popsat následovně: Na konci katétru byla hlavice se 6 resekčními břity, které bylo možno rozevřít jako deštník. Katétr se zaváděl po vodiči za stenózu či okluzi tepny, kde byly břity rozvinuty. Pomalým vytahováním aterotomu přes lézi tepny docházelo k excizi plátu. Po jeho vytažení nad lézi byl katétr

uzavřen a excidovaný materiál byl uložen do katétru, čímž se snižovalo riziko distální embolizaci plátu. Po promytí a vyčištění katétru bylo možno katétr znovu zavést do tepny a excizi opakovat. V případě přetrvávající reziduální stenózy v místě intervence bylo nutno provést balónkovou dilataci. Blíže je metodika výkonu popsána v literatuře na konci kapitoly (18,19), viz také předložené publikace [13, 14].

Článek **Aterektomie periferních tepen katétrem Redha-cut: naše první zkušenosti [13]** shrnuje naše zkušenosti s touto aterektomií. Redha-cutem bylo u 9 pacientů provedeno 10 výkonů na 11 lézích periferních tepen (u 1 nemocného bylo intervenováno na obou dolních končetinách, 1 pacient měl 2 významné stenózy povrchní stehenní tepny). Stenózy byly v 1 případě lokalizovány v oblasti arteria iliaca externa, 9x v řečišti arteria femoralis superficialis a 1x se jednalo o stenózu arteria poplitea. Všechny výkony byly úspěšné. Ve všech případech byly získány částčky okludujícího materiálu, jejichž velikost se pohybovala od 2 mm do 8 mm. Histologické vyšetření excidované tkáně bylo provedeno v 1 případě a prokázalo ateroskleroticky změněnou intimu bez příměsi média a adventicie. Průměrná významnost stenóz před aterektomií byla $79 \pm 15,4$ % a klesla na $15 \pm 12,9$ % po aterektomii. Následná balónková angioplastika byla provedena u 8 z 11 lézí (73 %). U jednoho pacienta byl pro výraznou disekci po PTA implantován stent (18).

Dále jsme publikovali práci **Aterektomie periferních tepen katétrem Redha-cut: bezprostřední a dlouhodobé výsledky [14]**. U 15 pacientů bylo provedeno 18 výkonů Redha-cutem (u 3 pacientů na obou dolních končetinách). Celkem bylo intervenováno 19 stenóz periferních tepen (1 pacient měl 2 významné stenózy povrchní stehenní tepny). Stenózy byly lokalizovány v povrchní stehenní tepně u 17 intervencí,

1x byla provedena aterektomie arteria poplitea a 1x arteria iliaca externa. 17 výkonů z 18 bylo úspěšných (94 %). V 1 případě (6 %) došlo k technickému selhání katétru – po aterektomii se břity Redha-cutu zcela neuzavřely. Katétr musel být vytažen ze stehenní tepny v polootevřeném stavu společně se zavaděčem, u pacienta došlo za 3 měsíce k těsné restenóze tepny v oblasti, kde byl katétr extrahován. Byla provedena úspěšná PTA této restenózy. Průměrná významnost stenóz před aterektomií byla $75 \pm 15,1$ %, po aterektomii klesla na $14 \pm 10,8$ %. Následná PTA po aterektomii byla provedena u 12 intervencí z 19 (63 %). U 1 pacienta byl pro výraznou disekci po PTA implantován stent. Dlouhodobější výsledky: Sledování za 6 měsíců po aterektomii bylo k dispozici u 16 femoropopliteálních intervencí z 19 výkonů. Z 16 intervencí ve femoropopliteálním řečišti bylo 12 (75 %) bez hemodynamicky významné restenózy (19).

Práci, které se zabývaly dlouhodobější průchodností po aterektomií Redha-cutem, je ve světovém písemnictví poskrovnu. Za všechny možno citovat práci Doa, který zařadil 93 femoropopliteálních lézí a zjistil kumulativní průchodnost 83 % za 6 měsíců a 66 % za 12 měsíců (17).

Souhrně lze o aterektomii Redha-cutem uvést, že se jednalo o výkon bezpečný. Ke komplikacím typu perforace nebo trombózy tepny v našich výkonech nedošlo. Břity měly atraumatický tvar, otevírání katétru se dělo postupně, šířka rozevření břitů byla omezena vnitřním průměrem tepny, čímž se zabránilo její traumatizaci. Dle údajů v literatuře ani dle našich počátečních zkušeností se při užití Redha-cutu neobjevila perforace tepny. Žádný z našich výkonů nebyl komplikován embolizací do periferie. Distální embolizace při užití Redha-cutu byla popisována pouze v jedné studii – činila 5

% (17). Omezení aterektomie Redha-cutem představovaly dlouhé a kalcifikované léze. Uvádělo se, že tento systém není schopen pojmout materiál z excidovaných plátů u stenóz delších než 60 mm. Obtížněji docházelo k excizi výrazně kalcifikovaných plátů. Rovněž dlouhodobé výsledky nebyly dostatečně prozkoumány.

V dalším výzkumu aterektomie katétrem Redha-cut nebylo možno pokračovat. Firma Sherine Med AG ukončila kolem roku 2004 svou činnost a distribuci Redha-cutu nikomu nepředala.

2.2.3 Závěry pro klinickou praxi - současný význam aterektomie periferních tepen

Aterektomie jako jedna z „debulking strategies“ byla původně vyvinuta jako metoda, která by měla snížit výskyt restenóz po intervenčním výkonu a zlepšit dlouhodobé výsledky endovaskulárních intervencí (3, 4). Tento předpoklad však zatím dosavadní studie nepotvrdily (3, 12). Příčinou může být častá nutnost provést adjunktivní PTA po aterektomii pro nedostatečně vytvořené lumen, kdy barotrauma (napětí stěny tepny) může modifikovat efekt aterektomie. Je však také možné, že aterektomie sama přispívá k vyvolání nadměrné neointimální hyperplázie v důsledku poranění tepny. Dlouhodobé výsledky se nezdají být lepší ani u in-stent restenóz ve femoropopliteálním řečišti (10, 11).

Bezprostřední výsledky aterektomie bývají většinou velmi dobré (1, 2, 4, 7, 8, 9). Oproti standardní PTA nebo stentingu je však aterektomie zatížena vyšším procentem komplikací - především distální embolizací a perforací tepny se vznikem pseudoaneuryzmat (7, 20, 21). Dokonce vyšší výskyt embolizací je popisován i u

katétru JetStream, který má jako jediný z užívaných aterotomů k dispozici aspiraci excidovaného materiálu (21).

Nevýhodou aterektomie jsou také její vysoké náklady převyšující standardní metody (balónkový katétr, stent). K nákladům je též nutné připočíst distální filtry, které se při aterektomii občas užívají (2, 3, 4).

Pokračující výzkum a randomizované studie v oblasti aterektomie budou nutné. Studie by se měly týkat jednak bezpečnosti a jednak dlouhodobých účinků aterektomie. K rutinnímu použití v oblasti periferních tepen zatím nelze aterektomii doporučit. Určitou indikací aterektomie mohou být léze v lokalizacích nevhodných pro implantaci stentu - např. v bifurkaci společné stehenní tepny, v odstupech bérkových tepen atd. Další indikaci mohou představovat výrazně kalcifikované léze nereagující na dilataci nebo implantaci stentu. Aterektomie je schopna tepnu na následnou PTA nebo implantaci stentu připravit (9).

2.2.4 Seznam literatury v kapitole 2.2

1. Akkus NI, Abdulbaki A, Jimenez E et al. Atherectomy devices: technology update. *Med Devices* 2015; 8:1-10
2. Tadwalker RV, Lee MS. The current state of endovascular intervention for peripheral arterial disease. *Vascular Disease Management* 2015; 12: E190-203
3. White CJ, Gray WA. Endovascular therapies for peripheral arterial disease. An Evidence-based review. *Circulation* 2007; 116: 2203-15
4. Charitakis K, Feldman DN. Atherectomy for lower extremity intervention: why, when and which device? Expert analysis, American College of Cardiology, Jun 16, 2015
5. Fischell TA, Drexler H. Pullback atherectomy (PAC) for the treatment of complex bifurcation coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 38: 218-21
6. Simpson JB. How atherectomy began: a personal history. *Am J Cardiol* 1993; 72: 3E-5E
7. Mc Kinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ et al. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 923-33
8. Zeller T, Krankenberg H, Steinkamp H et al. One-year outcome of percutaneous rotational atherectomy with aspiration in infrainguinal peripheral arterial occlusive disease: the multicenter pathway PVD trial. *J Endovasc Ther* 2009; 16: 653-62
9. Dattilo R, Himmelstein SI, Cuff RF. The COMPLIANCE 360° Trial: a randomized, prospective, multicenter, pilot study comparing acute and long-term results

of orbital atherectomy to balloon angioplasty for calcified femoropopliteal disease. *J Invasive Cardiol* 2014; 26: 355-60

10. Trentmann J, Charalambous N, Djawanscher M et al. Safety and efficacy of directional atherectomy for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal artery. *J Cardiovasc Surg* 2010; 51: 551-60

11. Brodmann M, Rief P, Froehlich H et al. Neointimal hyperplasia after silverhawk atherectomy versus percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal stent obstructions: a controlled, randomized pilot trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 69-74

12. Ambler GK, Radwan R, Hayes PD et al. Atherectomy for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD006680

13. Redha F, Uhlschmied GK. A new intraluminal endarterectomy instrument. *Helv Chir Acta* 1992; 59: 311-4

14. Redha F, Do DD, Mahler F et al. Initial clinical results in the treatment of peripheral arterial occlusive disease using new percutaneous atherectomy equipment (Redha-cut). *Swiss Surg*, 1996; 3: 102-4

15. Grubnic S, Heenan SD, Buckenham T. et al. Evaluation of the pullback atherectomy catheter in the treatment of lower limb vascular disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19: 152-9

16. White CJ. Peripheral atherectomy with the Pullback Atherectomy Catheter: procedural safety and efficacy in a multicenter trial. *J Endovasc Surg* 1998; 5: 9-17

17. Do DD, Triller J, Baumgartner II et al. A new approach to plaque removal: the Redha-cut device. *J Invasive Cardiol* 1998; 10: 578-82

18. Staněk F, Ouhrabková R, Zubkovský O. Aterektomie periferních tepen katétrem Redha-cut: naše první zkušenosti. *Cor Vasa* 2002; 44: 513-7
19. Staněk F, Ouhrabková R, Zubkovský O. Aterektomie periferních tepen katétrem Redha-cut: bezprostřední a dlouhodobé výsledky. *Interv Akut Kardiol* 2004; 3:115-8
20. Ochoa Char CI, Shebl F, Sumpio B et al. Distal embolization during lower extremity endovascular interventions. *J Vasc Surg* 2017; 66: 143-50
21. Shammass NW, Shammass GA, Banerjee S et al. JetStream rotational and aspiration atherectomy in treating in-stent restenosis of the femoropopliteal arteries: results of the JetStream-ISR feasibility study. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 339-46

2.3 Perkutánní transluminální angioplastika periferních tepen monitorovaná duplexní ultrasonografií

2.3.1 Úvod do problematiky monitorování PTA duplexní ultrasonografií

Na rozdíl od ostatních modifikací standardní PTA uvedených v této práci se jedná o modifikaci monitorování výkonu. Obvykle je průběh angioplastiky periferních tepen sledován rentgenologicky - skiaskopicky a především kontrastním zobrazením tepen - angiografií (arteriografií). Aplikace kontrastní látky však může být nevhodná u pacientů s anamnézou těžké alergické reakce na kontrastní látku u pacientů s renálním selháním. Nevýhodou je toxické působení kontrastní látky na ledviny s možností vzniku kontrastní nefropatie i u pacienta s normálními renálními funkcemi, dále toxický efekt na játra a centrální nervový systém. Angiografie také neposkytuje jednoznačné informace o povaze intraluminálních útvarů – z angiografického obrazu je občas obtížné rozhodnout, zda se jedná o trombus, kalcifikaci, intimální výchlípku či disekci (1, 2, 3, 4).

Koncem 80. let získává duplexní ultrasonografie rozhodující postavení v zobrazovacích metodách při diagnostice ischemické choroby dolních končetin. Je to pochopitelné, protože například na rozdíl od srdce jsou tepny dolních končetin ultrazvukem velmi dobře vyšetřitelné – jsou relativně přehledné, široké a během vyšetření nepohyblivé. Zjednodušeně řečeno, tam kde je nutno v koronárním řečišti provést intravaskulární ultrazvukové vyšetření, v oblasti periferních tepen přinese podobné informace neinvazivní „externí“ duplexní sonografie.

Duplexní ultrasonografie se postupně stala „zlatým standardem diagnostiky v angiologii“, a v mnoha případech nahradila diagnostickou angiografii. Pacient s ICHDK

bývá obvykle vyšetřen duplexní ultrasonografií, dle nálezu indikován k PTA a v rámci PTA je před výkonem provedena angiografie, která potvrdí, eventuálně (vzácně) vyvrátí nález z duplexní ultrasonografie. Pacient je ušetřen jednoho invazivního výkonu – diagnostické angiografie. Z hlediska vývoje současné medicíny je však nutné uvést, že v dnešní době bývá tendence nahradit diagnostickou úlohu duplexní ultrasonografie CT angiografií. Ne vždy oprávněně - někdy se jedná se o zbytečnou radiační zátěž pro pacienta a celkově zvýšené náklady, které nepřinesou další informace oproti algoritmu duplexní ultrasonografie - angiografie v jedné době s endovaskulárním výkonem.

Nadšení angiologů pro duplexní ultrasonografií vedlo k myšlence využít tuto metodu též při terapeutických výkonech. Některá pracoviště začala proto provádět PTA periferních tepen pouze pod ultrazvukovou kontrolou bez aplikace kontrastní látky.

Klinická data

Studie pacientů s PTA monitorovanou duplexní ultrasonografií nejsou příliš četné a soubory pacientů nejsou rozsáhlé. Za průkopníka metody je považována vídeňská angiologická škola pod vedením profesora Herberta Ehringera. Publikovali soubor 24 pacientů s femoropopliteálními lézemi, primární úspěšnosti bylo dosaženo v 100 % (1). V roce 1998 též referovali o implantaci stentu do povrchní stehenní tepny pouze za kontroly duplexní ultrasonografií (5). London léčil 55 femoropopliteálních lézí pouze pod kontrolou ultrazvuku, v žádném případě nebylo nutno provést ověření pomocí angiografie, nevyskytla se komplikace výkonu a index kotník/paže těsně po výkonu se významně zvýšil na hodnotu 1,0 oproti 0,86 před výkonem (2). Největší

soubor pacientů s PTA monitorovanou duplexní ultrasonografií byl publikován v roce 2006 - bylo zařazeno 253 pacientů s femoropopliteálními lézemi, primární úspěšnost byla 93 % (6). Krasznai provedl ultrazvukem řízenou PTA v ilických tepnách, do souboru bylo zařazeno 35 ilických lézí, úspěšnost byla 94 % (7).

2.3.2 Komentáře vlastních předložených publikací

Námi provedené studie byly koncipovány jako pilotní, jejich hlavním cílem bylo zjistit, zda je vůbec PTA pod ultrazvukovou kontrolou proveditelná. Stenóza nebo krátký uzávěr arteria femoralis superficialis či arteria poplitea byly diagnostikovány angiograficky. Výkony byly prováděny na angiografickém stole, aby bylo možno při jakýchkoli pochybnostech o lokalizaci léze nebo použitého instrumentária provést angiografii. Po diagnostické angiografii bylo postupováno pouze za kontroly ultrazvuku.

Základní technické otázky, které jsme si kladli, byly následující:

- Je duplexní ultrasonografie schopna precizně lokalizovat místo intervence?
- Může duplexní ultrasonografie kontrolovat správný průběh antegrádní punkce?
- Zobrazí duplexní ultrasonografie spolehlivě používané instrumentarium - vodiče, cévky, balónkové katétry v insuflovaném i desuflovaném stavu?

Na všechny tyto otázky zodpověděly naše pilotní studie kladně s výjimkou lokalizace jedné kalcifikované léze, kdy bylo nutno použít angiografii (8, 9).

PTA za kontroly duplexní ultrasonografie jsme zavedli do klinické praxe poprvé v naší republice v roce 1997 na Radiodiagnostickém oddělení Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského, jelikož na II. interní klinice 1.lékařské fakulty UK

v Praze nebyl v té době k dispozici vhodný ultrasonograf pro vyšetření periferních tepen. Blíže viz sdělení **Perkutánní transluminální angioplastika periferních tepen monitorovaná duplexní ultrasonografií – předběžné zkušenosti [15]**. Úspěšně byly tehdy provedeny PTA stenóz a. femoralis superficialis u 3 pacientů.

Publikace **Angioplastika periferních tepen – může duplexní ultrasonografie nahradit angiografickou kontrolu výkonu? [16]** shrnula naše zkušenosti s touto metodou: U 11 pacientů došlo po výkonu k významnému zvýšení Dopplerovského indexu a k významnému poklesu vrcholových rychlostí, výkony tedy byly ve všech případech úspěšné. K dispozici bylo sledování pacientů za 3 měsíce, restenóza se objevila u 1 pacienta. Tyto výsledky byly srovnatelné s klasickým angiografickým monitorováním PTA. Jednalo se však o malý soubor pacientů se závěrem, že definitivní zhodnocení této metody nebylo možné.

2.3.3 Závěry pro klinickou praxi - současný význam monitorování PTA duplexní ultrasonografií

Výhody sonografické kontroly PTA jsou následující: Není používána kontrastní látka se všemi možnými negativními důsledky. Pacient ani ošetřující personál nejsou vystaveni rentgenovému záření. Kromě morfologického (statického) obrazu se znázorní též hemodynamické poměry – rychlost toku ve stenóze, pokles intrastenotické rychlosti toku po úspěšné dilataci atd. Lépe jsou detekovatelné a definovatelné intraluminální útvary (intimální výchlípky, disekce, tromby, kalcifikace atd.) (1, 2, 9).

Nevýhody vyplývají jednak z omezení metody a jednak z malých zkušeností s ultrasonografickým monitorováním. Dosud je možno takto provádět pouze jednoduché PTA – především stenózy či velmi krátké obliterace arteria femoralis nebo arteria

poplitea. Je též relativně obtížné zobrazit tok v béracových tepnách. Výkon bývá poněkud časově náročnější a konečně duplexní sonografie není schopna zobrazit tepnu v takovém přehledném rozsahu jako angiografie, neboť ukazuje pouze jednotlivé vyšetřované segmenty. Limitujícím faktorem vyšetřitelnosti jsou též kalcifikace ve stěně tepny, vinutost tepen, v ilickém řečišti přítomnost střevních plynů (9, 10).

Z těchto důvodů se zatím kontrola PTA duplexní ultrasonografií v periferních tepnách příliš neujala. V současnost nachází své místo především v oblasti angioplastiky dialyzačních shuntů, kde se jedná o relativně krátké a povrchově uložené segmenty (11, 12).

Monitorování endovaskulárních výkonů v periferních tepnách je však stále tzv. „evolving strategy“ (vyvíjející se strategii), která je přitažlivá s ohledem na menší zátěž pacienta i ošetřujícího personálu. Jistě si tedy zaslouží další výzkum. Její budoucnost bude pravděpodobně souviset s technickým vylepšováním zobrazovacích možností ultrazvukových přístrojů.

2.3.4 Seznam literatury v kapitole 2.3

1. Katzenschlager R, Ahmadi A, Minar E et al. Femoropopliteal artery: initial and 6-month results of color duplex US-guided percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 1996; 199: 331-4
2. London NJ, Nydahl S, Hartshorne T et al. Use of colour duplex imaging to diagnose and guide angioplasty of lower limb arterial lesions. *Br J Surg* 1999; 86: 911-5
3. Roth SM, Bandyk DF. Duplex imaging of lower extremity bypasses, angioplastics, stents. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 275-84
4. Svojanovský J, Ševela K, Souček M. Kontrastní látkou indukovaná nefropatie. *Interní Med* 2011; 13: 205-8
5. Katzenschlager R, Ahmadi A, Minar E et al. Color duplex sonography guided stent placement in a stenosis of the superficial femoral artery. A case report. *Int Angiol* 1998; 18: 80-2
6. Ascher E, Marks NA, Hingorani AP et al. Duplex-guided endovascular treatment for occlusive and stenotic lesions of the femoral-popliteal artery segment: a comparative study in the first 253 cases. *J Vasc Surg* 2006; 44: 1230-7
7. Krasznai AG, Sigterman TA, Welten RJ et al. Duplex-guided percutaneous transluminal angioplasty in iliac arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46: 583-7
8. Staněk F, Jirát S, Dobíšek P, Tichá D. Perkutánní transluminální angioplastika periferních tepen monitorovaná duplexní sonografií - předběžné zkušenosti. Sborník abstrakt Tradičních angiologických dnů s mezinárodní účastí 1998; s.130

9. Staněk F, Jirát S, Paleček T, Linhart A. Angioplastika periferních tepen - může duplexní ultrasonografie nahradit angiografickou kontrolu výkonu? *Cor Vasa* 2000; 42: 450-4
10. Ramaswami G, Al-Kutoubi A, Nicolaidis AN et al. Angioplasty of lower limb arterial stenoses under ultrasound guidance: single-center experience. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 52-8
11. Kumar S, Mahajan N, Patil SS et al. Ultrasound-guided angioplasty for treatment of peripheral stenosis of arteriovenous fistula - a single-center experience. *J Vasc Access* 2017; 18: 52-56
12. Cho S, Lee YJ, Kim SR. Clinical experience with ultrasound guided angioplasty for vascular access. *Kidney Res Clin Pract* 2017; 36: 79-85

Podle trvání klinické symptomatologie se končetinová ischemie na rozděljuje na akutní (trvající ≤ 14 dní), subakutní (14 dnů až 3 měsíce) a chronickou (> 3 měsíce) (3, 5).

Historické poznámky

V roce 1963 zavedl *Thomas J. Fogarty* do klinické praxe chirurgickou tromboembolektomií, která významně snížila počet amputací u akutní ischemie dolních končetin z cca 50 % na nynějších 10 % (6, 7). Tato metoda se v určitých indikacích používá doposud.

Pozadu nezůstala ani snaha po nechirurgickém léčení akutních tepenných uzávěrů. Systémovou (celkovou, intravenózní) trombolýzu streptokinázou při léčení periferních tepenných uzávěrů podal poprvé *Anthony P. Fletcher* v roce 1959 (8). Lokální (intraarteriální) trombolýza byla poprvé provedena *Charlesem T. Dotterem* v roce 1974 (9). Skutečný rozvoj perkutánních metod léčení uzávěrů periferních tepen však následuje až po objevení balónkového katétru (*Andreas R. Grüntzig*, 1973) (10). Katetrizační léčba se začíná uplatňovat i v oblasti akutních a subakutních tepenných uzávěrů. Rozvíjí se perkutánní aspirační tromboembolektomie, kterou poprvé provedli v polovině 80. let *Ernst Schneider* a *Erhard Starck* (11, 12). Autor předkládané práce měl možnost pracovat po dobu jednoho roku u Dr. Ernsta Schneidera v Curychu. Již v roce 1992 byla PAT poprvé provedena v naší republice.

Koncem 80. let jsou též zaváděny různé metody lokální trombolýzy – např. mikroporózním balónkovým katétrem (*Ernst Schneider*) nebo pulzní sprayová farmakomechanická trombolýza (*Joseph J. Bookstein*) (11, 13).

Klinický význam akutní končetinové ischémie

Akutní ischémií dolní končetiny mohou být postiženy kůže, svaly a nervy končetiny. Tento syndrom je spojen s vysokým výskytem amputací (10-30 %) a úmrtnosti (15-30 %) (7, 14, 15). Akutní uzávěry tepen dolních končetin často vedou v závislosti na lokalizaci uzávěrů k ohrožení končetiny. Nejsou-li tyto uzávěry včas a adekvátně léčeny, mohou ohrozit život pacienta v důsledku metabolického rozvratu při rhabdomyolýze a kompartmentovém syndromu, jak bude vysvětleno níže. Proto je třeba k těmto případům přistupovat jako k náhlým příhodám – např. u akutních aortoilických uzávěrů je nutno zahájit léčbu cca do 6 hodin (2, 17, 18). I v případě, že příznaky jsou méně bouřlivé a onemocnění probíhá subakutně, jak tomu bývá u periferně lokalizovaných tepenných uzávěrů, má včasná intervence velký význam – např. tromboembolické uzávěry podkolenní tepny lze odstranit trombolýzou do 4 - 6 týdnů, uzávěry bérceových tepen do 2 - 3 týdnů od doby jejich vzniku (11, 16, 17).

Prevalence akutní končetinové ischémie činí 1-3 %, incidence je přibližně 1,5 případů na 10 000 obyvatel a rok a stoupá s věkem (15). Předpokládá se další nárůst - v souvislosti se stárnoucí populací a zvyšujícím se výskytem rizikových faktorů aterosklerózy, zvl. diabetu mellitu (20).

Etiologie a patogeneze akutní končetinové ischemie

Nejčastější příčinou bývá embolizace do tepen dolních končetin, méně často se objevuje in situ trombóza periferních tepen. Uvádí se, že embolické uzávěry jsou asi 4x častější než trombotické (3, 12).

Akutní *embolický* uzávěr může vzniknout u zcela intaktních periferních tepen, kdy dochází ke vmetení krevní sraženiny do tepen dolních končetin z nějakého zdroje v organismu. Emboly se přednostně zachytí v místech větvení tepen (bifurkacích), stav cirkulace může být ještě zhoršen vazospazmem a nasedající sekundární trombózou.

Zdroje embolizace: Až v 80% je zdrojem embolizace do periferních tepen srdce (kardiogenní zdroj embolizace) – např. při fibrilaci síní, infarktu myokardu, srdečním aneuryzmatu, , chlopenních vadách zvl. mitrální stenóze, chlopenních náhradách, vzácně při srdečním tumoru (myxomu). Extrakardiálním zdrojem embolizace bývají aneuryzma břišní aorty, aneuryzma a.poplitea, entrapment syndrom arteria poplitea, iatrogenní periferní embolizace při angiografii nebo při PTA.

Akutní trombotický uzávěr vzniká nejčastěji u pacientů s preexistující aterosklerózou tepen, trombus zde nasedá na aterosklerotický plát - v typickém případě při zpomalení toku krve u imobilních pacientů. Vzácněji se může trombotický uzávěr rozvinout na podkladě neaterosklerotickém – při aneuryzmatech tepen, při traumatech, při myeloproliferativních onemocněních, iatrogenně – např. při punkci tepny. Klinický obraz trombotického uzávěru obvykle imponuje jako náhlé zhoršení stávající ischemické choroby dolních končetin. (2, 17, 18).

Z výše uvedeného je patrné, že akutní a subakutní uzávěry periferních tepen obsahují převážně tromboembolický materiál. Víme však, že tromboembolický materiál mohou kromě aterosklerotických plátů obsahovat i uzávěry chronické (tzv. smíšené pláty). Proto není zcela správné akutní a subakutní uzávěry označovat jako tromboembolické, i když se tak v praxi často děje. Příhodnější je časová klasifikace dle doby trvání symptomů - viz výše.

Léčba akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen

V minulosti byla hlavní metodou léčby trombózy a embolie periferních tepen *chirurgická tromboembolektomie podle Fogartyho*. V dnešní době se rozšiřují indikace pro nechirurgickou, především katetizační léčbu akutních tepenných uzávěrů: lokální trombolýzu a perkutánní aspirační tromboembolektomii.

Klasická perkutánní transluminální angioplastika (PTA) balónkovým katétretem není u akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen přínosem. Tromboembolický materiál v tepně má elastickou konzistenci, po dilataci a stlačení ke stěně tepny se navrácí do původního stavu, jakmile na něho přestane působit radiální síla balónkového katétru. Navíc může docházet k fragmentaci tromboembolů a jejich embolizaci do periferie. Proto je třeba tromby a emboly z periferních tepen odstranit – trombolýzou nebo trombektomií.

Následnou PTA bez / nebo s implantací stentu můžeme zařadit mezi adjunktivní metody, které se uplatní v tepně bez trombů při dilataci reziduální aterosklerotické stenózy, na kterou trombus nasedl (3, 7, 11, 16, 17, 18). U čistě embolických uzávěrů

periferních tepen není žádná adjunktivní léčba nutná. Podobné terapeutické zásady jako při akutních uzávěrech nativních tepen platí většinou i pro akutní okluze periferních bypassů.

Přehled metod léčby akutní a subakutní končetinové ischemie:

I) Chirurgická léčba

Zahrnuje především *Fogartyho tromboembolktomii*

II) Nechirurgická léčba

Patří sem *celková (systémová, intravenózní) trombolýza*

III) Katérová léčba

Sem řadíme 1) *Lokální trombolýzu*

2) *Perkutánní aspirační tromboembolktomii (PAT) neboli perkutánní tromboembolextrakci (PTEE)*

3) *PTA reziduální stenózy bez / s implantací stentu*

4) *Mechanickou trombektomii*

I) Chirurgická léčba: Fogartyho tromboembolktomie

Z arteriotomie se do tepny zavede za místo uzávěru Fogartyho balónkový katetr s prázdným balónkem. Poté se balónek naplní tekutinou a zpětným tahem katétru se extrahuje tromboembolický materiál (17).

Přes nesporný význam má Fogartyho tromboembolktomie některé nevýhody: Jedná se o chirurgický výkon vyžadující arteriotomii a anestezii. Tato větší invazivita oproti perkutánní léčbě může být limitující u starších a polymorbidních pacientů. Na rozdíl od trombolýzy odstraňuje Fogartyho metoda pouze čerstvější tromby a emboly,

které neadherují ke stěně tepny. Původní aterosklerotické zúžení tepny, které bylo příčinou jejího trombotického uzávěru, zůstává nedotčeno, a je jej nutno odstranit až v druhé době angioplastikou nebo bypassem. Vlastní výkon probíhá bez rentgenové kontroly (ta se obvykle provádí až po skončení operace), což může mít za následek různý stupeň poškození tepny - její perforaci s rozvojem kompartmentového syndromu, vznik pseudoaneuryzmat atd. Pozdní komplikací po výkonu může být difuzní myointimální hyperplasie, která vede k ireverzibilnímu zúžení tepny v místech, kde se intervenovalo Fogartyho katétrem (7).

II) Nechirurgická léčba: *Celková (systémová, intravenózní) trombolýza*

Význam celkové trombolýzy při léčbě akutních a subakutních tepenných uzávěrů je již pouze historický. Úspěšnost léčby závisela na lokalizaci a stáří uzávěrů, kolísala mezi 43 až 85 %. Při stáří uzávěru do 6 týdnů byla rekanalizace v oblasti pánevních tepen cca 85 %, ve femoropopliteálním řečišti asi 43 - 60 %. U trombózy břišní aorty, kde dochází k organizaci trombu výrazně později, mohla být celková fibrinolýza úspěšná až v rozmezí 6 - 12 měsíců.

Kontraindikace podávání trombolýzy můžeme rozdělit na *absolutní, relativní a malé („minor“)*:(1, 2)

Absolutní kontraindikace:

1. Cévní mozkové příhody před < 3 - 6 měsíci
2. Aktivní hemoragická diatéza
3. Recentní gastrointestinální krvácení (před < 10 dny)
4. Neurochirurgický výkon - intrakraniální i spinální (před < 3 měsíci)

5. Intrakraniální trauma (před < 3 měsíci)

Relativní kontraindikace:

1. Kardiopulmonální resuscitace (před < 10 dny)
2. Větší chirurgický výkon (před < 10 dny)
3. Nekontrolovatelná arteriální hypertenze (systola > 180 mmHg nebo diastola > 110 mmHg)
4. Arteriální punkce v posledních 7 dnech
5. Intrakraniální tumor
6. Recentní oční operace

Malé („minor“) kontraindikace:

1. Jaterní selhávání s koagulopatií
2. Infekční endokarditida
3. Těhotenství
4. Aktivní diabetická proliferativní retinopatie

Necílené, systémové podání trombolytika vyžadovalo jeho poměrně vysoké dávky (cca 100 000 mezinárodních jednotek (dále IU) streptokinázy za hodinu a cca 400 000 IU urokinázy za hodinu), což mělo za následek relativně časté krvácení jakékoli lokalizace. Nejobávanějším je krvácení intracerebrální, jehož výskyt se odhaduje na 3 % (2, 16, 17, 18). Z těchto důvodů se od celkové trombolýzy v léčbě akutních a subakutních uzávěrů tepen dolních končetin upustilo.

III) Katérová léčba

1) Lokální trombolýza

Principiálně rozlišujeme 2 formy lokální trombolýzy:

a) kontinuální (infuzní) – trombolytikum je infundováno do tepny hodiny až dny, než dojde k rozpuštění tromboembolického uzávěru

b) akcelerovaná (infiltrační) trombolýza – trombolytikum je aktivně infiltrováno do uzávěru během katetrizačního výkonu

Ad a) Lokální kontinuální (infuzní) trombolýza

Při lokální kontinuální trombolýze se do tepny infunduje trombolytikum katétre s postranními otvory, nejlépe přímo do uzávěru tepny (intratromboticky), aby fibrinolytikum působilo na mnoha místech trombu a neunikalo kolaterálami. Trombolytický katétr zavádíme po vodiči („over the wire technique“, OWT), kterým uzávěr rekanalizujeme a přesvědíme se o intraluminální poloze vodiče. Angiografické kontroly se provádějí v intervalech 4 - 24 hodin s posunováním (repozicí) katétru do zbývajících trombu. Používané dávkování je nižší než při celkovém podávání trombolytika - cca 10 000 IU streptokinázy za hodinu, resp. 40 - 250 000 IU urokinázy za hodinu, resp. 0,12 - 2 mg rekombinantního tkáňového plasminogenového aktivátoru (rt-PA) za hodinu (2, 19, 21).

Podávání streptokinázy, která je nepřímým aktivátorem plasminogenu, je v porovnání s urokinázou a rt-PA spojeno s prodlouženou dobou infuze nutnou ke

zprůchodnění akutního uzávěru a též s vyšším výskytem krvácení. Streptokináza je antigenní, hrozí riziko alergické reakce, není ji možno podat opakovaně – vznikají proti ní protilátky, čímž postupně ztrácí účinnost. Jedinou výhodou streptokinázy oproti ostatním fibrinolytikům je její nižší cena. V současné době dáváme přednost přímým aktivátorům plasminogenu: urokináze nebo rekombinantnímu tkáňovému plazminogennému aktivátoru (rt-PA, altepláza) (2, 22, 23). Nečetné randomizované studie porovnávající urokinázu nebo rt-PA neprokázaly lepší účinnost ani jedné z těchto látek oproti druhé (24, 25). Současně s aplikací trombolytika podáváme do zavaděče či do katétru heparin. Jeho význam spočívá v zabránění reokluze během trombolýzy, v potenciaci trombolýzy a v prevenci vzniku perikatérové trombózy (trombózy na hrotu katétru).

Primární úspěšnost lokální kontinuální trombolýzy ve femoropopliteální oblasti je v literatuře uváděna mezi 43 až 96 %, nutná délka podávání kolísá od 12 hodin do 5 dnů (2, 7, 18, 21, 22, 23). Úspěšnost trombolýzy závisí též na složení trombu: nejvyšší je u červených trombů bohatých na erytrocyty a nejnižší je u bílých trombů skládajících převážně z fibrinu a destiček. Složení trombu a tím odhad úspěšnosti trombolýzy je možné provést CT vyšetřením trombů. Tato metoda se zatím používá pouze v experimentu (26, 27).

Po zprůchodnění tepny lokální intraarteriální trombolýzou je nutno odstranit stenózu tepny balónkovou dilatací, event. implantací stentu, čímž se snažíme odstranit vlastní příčinu trombotického uzávěru. Následná balónková dilatace není pochopitelně nutná u embolií do intaktního tepenného řečiště.

Avšak i při nízkém dávkování trombolytika dochází po několika hodinách jeho podávání ke zřetelnému poklesu fibrinogenu a nastupují celkové účinky. Za nebezpečný bývá považován pokles fibrinogenu pod 1 g/l, kdy se doporučuje trombolýzu ukončit. Incidence smrtelného mozkového krváčení je při lokální trombolýze nižší než při celkovém podávání fibrinolytika, v žádném případě však není zanedbatelná. Velké statistiky hovoří o cca 0 - 2,5 % (2, 16, 17). Kontraindikace podávání trombolýzy byly stanoveny pro systémové podávání (viz výše), ale jsou v podstatě shodné i pro lokální aplikaci vzhledem k možnému celkovému efektu trombolytika při delším podávání. Komplikace intraarteriální trombolýzy zahrnují větší hematomy v místě vpichu (v 1-25 %), cerebrální hemoragii (0-2,5 %), kompartmentový syndrom (1-10 %), distální embolizaci po trombolýze (v 1-5 %) (2).

Pro bezpečný průběh lokální trombolýzy je důležité pečlivé sledování pacienta na jednotce intenzivní péče.

Ad b) Lokální akcelerovaná (infiltrační) trombolýza

Trombolýza jako chemický proces je zde podporována mechanickými účinky na trombus, čímž dochází k urychlení celého procesu. Při této metodě se během vlastního výkonu proniká příslušným katétrem tromboembolickým uzávěrem za postupné infiltrace okluze fibrinolytikem. Užívá se tzv. *mikroporózní balónkový katétr* (poprvé jej použil koncem 80. let minulého století E. Schneider). Jedná se o balónkový katetr s malými otvory v balónku. Balónek se plní roztokem trombolytika a během insuflace proniká trombolytikum těmito póry do okolního stlačeného trombu. Dávkování

trombolytika záleží na délce uzávěru a činí u urokinázy 20 000 IU na 1 cm uzávěru, u rt-PA 1 mg na 1 cm uzávěru (7, 11, 16).

Dalším typem akcelerované trombolýzy je tzv. *pulzní sprayová farmakomechanická trombolýza*. Tato metoda spočívá v aplikaci krátkých vysokotlakých pulzů koncentrovaného trombolytika bočními otvory katétru umístěného v uzávěru. Průměrná dávka fibrinolytika se pohybuje kolem 10 000 IU urokinázy za minutu, podávají se 1 - 2 pulzy za minutu). Trombolytikum je aplikováno buď ručně nebo speciální tlakovou pumpou. Zpočátku jsou vynechány distální 1-2 cm sraženiny k zamezení periferní embolizace a k zajištění lokálního farmakomechanického efektu – distální část uzávěru se ošetří až na konec (13, 28).

Všechny tyto postupy umožňují urychlit rekanalizaci uzávěru. Vlastní výkony v katetrizační laboratoři jsou však časově náročné v porovnání s lokální infuzní trombolýzou a často je stejně nutné při perzistenci trombů pokračovat dále v trombolýze kontinuální metodou. Proto se od nich postupně upustilo a přednost dostala lokální infuzní trombolýza.

Klinické studie týkající se trombolýzy

Pro „zrovnoprávnění“ lokální trombolýzy s chirurgickou léčbou akutní a subakutní končetinové ischémie sehrály významnou úlohu tři velké multicentrické randomizované studie porovnávající trombolýzu s chirurgickou léčbou akutních uzávěrů periferních tepen. Tyto studie probíhaly v 90. letech minulého století:

1. STUDIE Z ROCHESTERU - zahrnula 114 pacientů s akutní ischémií dolních končetin. Polovina pacientů byla randomizována pro léčbu urokinázou a polovina pro chirurgickou tromboembolktomií. Po 12 měsících byla v obou skupinách stejná frekvence amputací (18 %), ale ve skupině operovaných pacientů byla statisticky významně vyšší mortalita než u trombolyzovaných (42 % vs 16 %, $p = 0,01$) (29).

2. STUDIE STILE („Surgery vs Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity) - celkem 393 pacientů bylo randomizováno pro trombolýzu (rt-PA i urokináza) či chirurgický výkon. Studie nezjistila rozdíl mezi oběma skupinami stran četností amputací a mortality za období 6 měsíců. Subakutní pacienti (symptomatologie > 14 dní) více profitovali z chirurgického léčení (frekvence amputací za 3 měsíce 3 % vs 12 %), naopak akutní pacienti (příznaky ≤ 14 dnů) měli menší frekvenci amputací v trombolyzované skupině - 11 % vs 30 %. Dále v této studii nebyl zjištěn rozdíl v efektivitě mezi trombolýzou pomocí rt-PA nebo urokinázy. Oproti chirurgické skupině měli pacienti v trombolytické skupině vyšší frekvenci život ohrožujícího krvácení (6 % vs 1 %, $p < 0,001$) (25).

3. STUDIE TOPAS („Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery) - randomizováno bylo celkem 544 pacientů, jako trombolytikum byla užita urokináza. Nebyl signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami za období 6 a 12 měsíců stran mortality a incidence amputací. Četnost krvácení byla signifikantně vyšší v trombolytické skupině (13 % vs 6 %, $p = 0,005$) (30).

Rovnoprávné postavení lokální trombolýzy s chirurgickou tromboembolktomií v léčbě akutní končetinové ischémie potvrzuje i zcela recentní metaanalýza, která zahrnula 1773 pacientů z 6 studií. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi

mortalitou a četností amputací mezi oběma skupinami ve všech sledovaných obdobích - za 1, 6 a 12 měsíců (31).

2) Perkutánní aspirační tromboembolektomie (PAT) neboli perkutánní tromboembolextrakce (PTEE)

Jedná se o perkutánní odstranění tromboembolů z tepny odsáváním (aspirací). K PAT se používá tenkostěnný aspirační katétr spojený s 50 ml injekční stříkačkou, ve které se manuálně vytvoří podtlak. Podtlakem v injekční stříkačce jsou tromby a emboly nasávány do aspiračního katétru a injekční stříkačky. Katétr musí být tenkostěnný, aby měl dostatečné lumen. Jeho stěna musí být tužší, aby katétr nekolaboval během aspirace. Pro aspiraci ve femoropopliteálním řečišti používáme 7F nebo 8F katétr. Pro aspiraci v bérceovém řečišti katétr 6F. Aspirační katétr se zavádí do uzávěru přes vodič, který je poté odstraněn a na katétr je nasazena injekční stříkačka s vytvořeným podtlakem. Katétr je pomalu vytahován a tromboemboly jsou nasávány do katétru. Postup je možno libovolně opakovat. Technicky nevýhodné může být, že je odstraňován vodič a při další aspiraci je nutno vodič opětovně do tepny zavádět. Proto byly v poslední době převzaty systémy z koronárních intervencí, které mají dvojí lumen pro vodič i aspiraci, takže vodič je možno ponechat v tepně in situ („rapid exchange technology“).

Indikací k PAT jsou čerstvé, ke stěně tepny neadherující tromboemboly - např. ve femoropopliteální oblasti maximálně do 4 týdnů. PAT se též hodí k léčení iatrogeních embolizací vzniklých během angiografie, PTA, lokální trombolýzy atd. U

starších obliterací je možno aspirovat a extrahovat tromboembolický materiál až po jeho infiltraci a uvolnění trombolytikem. Aspirace tromboembolů bývá neúspěšnější u kratších uzávěrů (obvykle < 5 cm).

PAT lze provést při kontraindikaci trombolýzy a není vyloučen bezprostřední chirurgický výkon. Další výhodou metody je její nízká cena. Nevýhodou PAT bývá nutnost použití širšího zavaděče (pro aspiraci ve femorálním řečišti je vhodný 8F aspirační katétr vyžadující 8F zavaděč) (2, 11, 12, 19).

3) PTA reziduální stenózy bez / s implantací stentu

PTA stenózy provádíme po trombolýze, která demaskovala příčinnou lézi („culprit lesion“), na kterou trombus původně nasedl. V některých případech může být toto zúžení lokalizováno v těsné blízkosti trombotického uzávěru – nad i pod ním. I zde je indikována PTA.

Při suboptimálním výsledku PTA (disekce, elastický recoil, přetrvávání reziduální stenózy i po opakovaných dilatacích) je nezbytná implantace stentu. Další indikací implantace stentu mohou být recidivující periferní embolizace např. z exulcerovaného plátu – implantovaný stent je schopen komprimovat tromboembolický materiál do stěny tepny a zabránit jeho embolizaci.

4) *Mechanická trombektomie*

Mechanické trombektomii akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen bude věnována celá kapitola 2.5.

2.4.2 **Komentáře vlastních předložených publikací**

Článek **Katetrizační léčba tromboembolických uzávěrů tepen dolních končetin [17]** přehledně rozebírá v té době nové možnosti katetrizační léčby těchto uzávěrů. V publikaci je uvedeno, že léčení tromboembolických uzávěrů tepen dolních končetin má značný význam, protože se jedná o akutní nebo subakutní stavy, které ohrožují vitalitu končetiny a v krajním případě též život nemocného. Dále je v tomto článku zdůrazněno, že v oblasti periferních tepen nelze při akutním či subakutním tromboembolickém uzávěru použít balónkovou angioplastiku, proto je nutno tromboembolický materiál z tepny odstranit – buď mechanicky aspirací (perkutánní aspirační tromboemboliktomie – PAT), nebo chemicky – trombolýzou. Až po odstranění tromboembolického materiálu je možno provést klasickou PTA v případě, že je přítomna reziduální aterosklerotická stenóza tepny, na kterou trombus nasedl (pouze u trombotických, nikoli u embolických uzávěrů). Termín katetrizační (katétrová) tromboemboliktomie tedy zahrnuje soubor těchto metod: perkutánní aspirační tromboemboliktomii (neboli perkutánní tromboembolixtraktaci), lokální trombolýzu a PTA/stenting původní stenózy – jednotlivé postupy se vzájemně kombinují a navazují na sebe podle aktuální situace - blíže viz v příloženém článku.

Článek **Naše zkušenosti s perkutánní léčbou tromboembolických uzávěrů periferních tepen a bypassů [18]** popisuje výsledky katetrizační léčby

tromboembolických uzávěrů periferních tepen a bypassů. V souboru 44 pacientů bylo provedeno celkem 45 výkonů - 40x bylo intervenováno v nativní tepně, 5x ve femoropopliteálním bypassu. Byli zařazeni pacienti s akutní a subakutní symptomatologií ischemické choroby dolních končetin. Pozitivní guide-wire test (snadné proniknutí uzávěrem pomocí vodiče) potvrdil tromboembolický charakter uzávěru. Z jednotlivých katetrizačních metod byla nejčastěji použita lokální trombolýza, dále kombinace lokální trombolýzy a PAT a nejméně často pouhá PAT. Ve 22 % byl implantován stent. Celková úspěšnost našich výkonů činila 93 %. Nejčastější komplikací byla distální embolizace (ve 13 %), ke které došlo během trombolýzy nebo při dilataci reziduální stenózy. Periferní embolizace byla ve všech případech úspěšně vyřešena pomocí PAT v rámci jednoho sezení.

2.4.3 Závěry pro klinickou praxi - současný význam katéetrové léčby akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen

Soubor těchto katéetrových metod je dnes běžnou součástí léčby akutních a subakutních uzávěrů tepen dolních končetin. V porovnání s devadesátými léty minulého století pozorujeme v dnešní době pouze drobné změny – např. místo akcelerované trombolýzy dáváme přednost lokální infuzní intraarteriální trombolýze s průběžnými angiografickými kontrolami během infuze trombololytika. Eventuální urychlení trombolýzy je možno v současti dosáhnout speciálními katétry, které kombinují aplikaci ultrazvuku a trombololytika - „ultrasound accelerated thrombolysis“ (33).

Těž perkutánní aspirační tromboembolektomie (PAT) našla pevné v místo v katéetrové terapii tromboembolických uzávěrů. Indikace této metody je uvedena výše.

Je také vyřešeno dilema mezi indikací chirurgické a katérové léčby akutních tepenných uzávěrů: U *suprainguinálních uzávěrů* (v oblasti distální aorty, v pánevním řečišti) a u uzávěrů *arteria femoralis communis* volíme obvykle chirurgický postup - Fogartyho tromboembolektomii. Představuje nejrychlejší způsob rekanalizace tepny a u těchto vysokých uzávěrů nám jde především o rychlé zprůchodnění řečiště, abychom zabránili vzniku rhabdomyolýzy a kompartmentového syndromu. Navíc čerstvé aortoilické uzávěry obsahují značné množství trombotického materiálu, který by mohl během trombolýzy a aspirace masivně embolizovat do periferie a zhoršovat ischemii končetiny. U *infrainguinálních tepenných uzávěrů* jsou metodou volby katérové postupy – u čerstvých a krátkých akutních uzávěrů aspirační tromboembolektomie, v ostatních případech lokální trombolýza. Obě metody je nutno v případě potřeby doplnit následnou PTA s eventuální implantací stentu.

V naší republice již většina pracovišť disponuje personálním a materiálním vybavením pro katérovou terapii akutní a subakutní končetinové ischemie. Stává se již spíše výjimkou, že i infrainguinální uzávěry jsou zbytečně intervenovány chirurgicky.

V současnosti však nabývá na významu mechanická trombektomie, která je ve většině případů schopna nahradit intraarteriální trombolýzu - viz následující kapitola 2.5.

2.4.4 Seznam literatury v kapitole 2.4.

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vascular Surg* 2007; 45 Suppl S: 5-67
2. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Tsetis D et al. Quality improvement guidelines for percutaneous catheter-directed intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy for acute lower limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 1123-36
3. Patel N, Sacks D, Patel RI et al. SIR reporting standards for the treatment of acute limb ischemia with use of transluminal removal of arterial thrombus. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: S453-65
4. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38
5. Dosluoglu HH, Harris LM. Endovascular management of subacute lower extremity ischemia. *Semin Vasc Surg* 2008; 21: 167-79
6. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ et al. A method of extraction of arterial emboli and thrombi. *Surgical Gynecology and Obstetrics* 1963; 116: 241-4
7. Schneider E, Largiader J Therapiekonzept beim akuten Verschluss von Extremitätenarterien. *Therapeutische Umschau* 1987; 44: 653-60
8. Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N et al. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. clinical observation on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest* 1959; 38: 1111-19

9. Dotter CT, Rösch J. Selective clot-lysis with low dose streptokinase. *Radiology* 1974; 11: 31-7
10. Grüntzig AR, Hopff H. Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter: Modifikation der Dotter-Technik. *Deutsch med Wsch* 1974; 99: 2502-5
11. Schneider E. Die perkutane transluminale Angioplastie, lokale Thrombolyse und perkutane Thrombenextraktion in der Behandlung von Extremitätenarterienverschlüssen. *Internist* 1989; 30: 440-6
12. Starck EE, Mc Dermott JC, Crummy AB et al. Percutaneous aspiration thromboembolectomy. *Radiology* 1985; 156: 61-6
13. Bookstein JJ, Valji K. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis: updated clinical and laboratory observations. *Seminars in Interventional Radiology* 1992; 9: 174–82
14. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006; 114: 688-99
15. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Eng J Med* 2012; 366: 2198-2206
16. Tjon-a-Meuw L, Schneider E, Bollinger A. Stellenwert der Thrombolyse in der Behandlung peripherer arterieller Verschlüsse. *Internist* 1992; 33: 232-40
17. Karetová D, Staněk F a kol. *Angiologie pro praxi*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2007
18. Staněk F, Karetová D, Kvasnička J et al. Katetrizační léčba tromboembolických uzávěrů tepen dolních končetin. *Čas Lék Česk* 1995; 134: 471-3

19. Staněk F, Ouhřabková R. Naše zkušenosti s perkutánní léčbou tromboembolických uzávěrů periferních tepen a bypassů. *Prakt Lék* 2002; 82: 487-90
20. Lawall H, Zemmrich C, Bramlage P et al. Health related quality of life in patients with critical limb ischemia. *Vasa* 2012; 41: 78-88
21. Kubaska SR, Greenberg RK. Techniques for percutaneous treatment of acute arterial occlusions. *Semin Vasc Surg* 2001; 14: 114-122
22. Swischuk JL, Fox PF, Young K et al. Transcatheter intraarterial infusion of rt-PA for acute lower limb ischemia: Results and complications. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 423-30
23. Ouriel K. Acute arterial occlusion. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000; 2: 255–264
24. Ouriel K, Kandarpa K. Safety with thrombolytic therapy with urokinase or recombinant tissue plasminogen activator - a comprehensive compilation of published work. *J Endovasc Ther* 2004; 11: 436-46
25. STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994; 220: 251-66
26. Kirchhof K, Welzel T, Mecke C et al. Differentiation of white, mixed and red thrombi: value of CT in estimation of the prognosis of thrombolysis phantom study. *Radiology* 2003; 228: 126-30
27. Kirchhof K, Sikinger M, Welzel T et al. Does the result of thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in rabbits depend on the erythrocyte- and fibrin-content of a thrombus? *Rofo* 2004; 176: 98-105

28. Chen YX, Liu CW, Zeng R et al. Pulse-spray catheter directed thrombolysis in patients with recent onset or deterioration of lower extremity ischemia. *Chin Med J* 2012; 125: 188-92
29. 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: 1021-30
30. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the leg. Thrombolysis or peripheral arterial surgery (TOPAS) investigators. *N Eng J Med* 1998; 338: 1105–11.
31. Enezate TH, Omran J, Mahmud E et al. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: 264-71
32. Zeller T, Tepe G. Treatment of acute limb ischemia with focus on endovascular techniques. *Vasa* 2009; 38: 123-33
33. Schrijver AM, van Leersum M, Fioole B et al. Dutch randomized trial comparing standard catheter-directed thrombolysis and ultrasound-accelerated thrombolysis for arterial thromboembolic infrainguinal disease (DUET). *J Endovasc Ther* 2015; 22: 87-95

2.5 Perkutánní mechanická trombektomie akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen

2.5.1 Úvod do problematiky perkutánní mechanické trombektomie akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen se zvláštním zřetelem na trombektomii katétrem Rotarex

O významu akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen je podrobně pojednáno v předchozí kapitole 2.4. V možnostech katéetrové léčby těchto uzávěrů je též uvedena perkutánní mechanická trombektomie. V současné době představuje tato metoda významnou alternativu lokální intraarteriální trombolýzy.

Perkutánní mechanická trombektomie (přesnější výraz by měl být „tromboemboliktomie“) používá katéetrové systémy, které fragmentují tromboemboly, a některé z nich též tromboembolický materiál z tepny odsávají. Existuje několik druhů těchto katétrů pracujících na různých principech (1, 2, 3, 4).

Rozdělení katéetrových systémů pro perkutánní mechanickou trombektomii

Podle mechanismu účinku můžeme katétrů pro trombektomii rozdělit do 4 skupin (1). Pouze první dvě skupiny zahrnují katétrů odstraňující tromboemboly bez trombololytika. Ve 3. a 4. skupině jsou systémy kombinující trombektomii s trombolýzou (farmakomechanická, resp. ultrazvukem akcelerovaná trombolýza).

1. mechanické systémy: mechanicky trombus rozrušují (např. Rotarex, ThromCat XT, Arrow-Treotola), současně fragmenty trombu odsávají (Rotarex, ThromCat XT).

2. hydrodynamické (reolytické) katétry: trombus je fragmentován tryskem tekutiny a následně odsáván (Venturiho efekt). Do této skupiny patří např. Angiojet, Hydrolyzer a další.

3. farmakomechanické katétry: trombolitikum je infundováno otvory v katétru mezi dvěma okludujícími balónky, následně dochází k distribuci trombolytika oscilací tzv. disperzního vodiče. Systém umožňuje též aspiraci. Patří sem např. systém Bacchus Trellis

4. ultrasonografické systémy: katétr s mnohočetnými otvory pro infuzi trombolytika, uvnitř je koaxiálně umístěn vodič, které je zdrojem vysokofrekvenční ultrazvukové energie narušující celistvost trombu. Příkladem je EKOS katétr (3).

Při porovnání jednotlivých systémů pro trombektomii má nejvhodnější vlastnosti katétr Rotarex. Jemu je mechanismem účinku podobný katétr ThromCat XT, který byl původně používán v kardiologii. V periferních tepnách s ním dosud nejsou větší zkušenosti (4).

Rotarex je efektivní v léčbě uzávěrů periferních tepen do stáří 6 měsíců. Naproti tomu hydrodynamické katétry (Angiojet, Hydrolyzer) účinkují pouze u čerstvých tromboembolů (do 14 dnů). Následná trombolýza pro přítomnost reziduálních trombů je u Rotarexu spíše vzácností, zatímco u hydrodynamických katétrů je nezbytná ve 20 – 37 %. Výskyt periferní embolizace během výkonů je také u hydrodynamických katétrů vyšší podobně jako u rotačního katétru Arrow-Treterola, kde chybí odsávání. Některé katétry (např. Angiojet) není možno zavést po vodiči, čímž se zvyšuje riziko poranění tepny (2, 4).

Pravděpodobně z těchto důvodů je katétr Rotarex v Evropě nejčastěji používaným systémem pro perkutánní mechanickou trombektomii (5-17).

Systém Rotarex

Systém Rotarex (Straub Medical AG) byl zaveden do klinické praxe v roce 1999, většího rozšíření však doznal až v posledním desetiletí (7). Vyznačuje se „čtyřmi funkcemi v jednom“: Katétr *odstraňuje* okluzivní materiál jeho „navrtáním“, trvale tento materiál *odsává* v důsledku podtlaku vytvořeného rotující spirálou, dalšími funkcemi jsou *rozdrcení* (fragmentace) tromboembolů mezi hroty cylindrů a *transport* materiálu z tepny do sběrného vaku.

Systém se skládá z vlastního katétru, motoru, řídicí jednotky a sběrného vaku. Katétr je spojen magnetickou spojkou s motorem, který pohání spirálu uvnitř katétru. Motor o výkonu 40 W je napojen na kontrolní jednotkou, která řídí počet otáček. Vlastní katétr je dodáván v průměrech 6F nebo 8F. Obal katétru je u nejnovější řady „S“ tvořen mnohovrstevným flexibilním plastem zesíleným drátěnou sítí. Uvnitř katétru rotuje ocelová spirála rychlostí 40 000 - 60 000 otáček za minutu (proto se také hovoří o rotační trombektomii). Hrot katétru se skládá ze dvou na sobě uložených cylindrů, z nichž každý má po straně dva otvory. Vnitřní cylindr (tzv. stator) je spojen se stěnou katétru. Vnější – vysunutý – cylindr (tzv. rotor) je napojen na rotující spirálu a tvoří řeznou hlavici, která „navrtává“ okludující materiál v tepně. Rotující spirála vytváří trvalý podtlak (Archimédův efekt, podobně jako u lodního šroubu) a materiál je nasáván otvory do katétru, v otvorech je fragmentován a dále transportován spirálou do zevního sběrného vaku. Aspirační výkon činí cca 0,66 ml/s u 6F systému, resp. 1,5 ml/s u 8F systému. Katétr Rotarex se zavádí po vodiči průměru 0,018". 8F katétr je určen pro

trombektomii tepen o průměru ≥ 5 mm (arteria femoralis superficialis a arteria poplitea, femoropopliteální bypassy), 6F katétr je vhodný pro distální segmenty arteria poplitea a pro nejproximálnější úseky bérkových tepen s průměrem ≥ 3 mm. Katétr je dodáván v délkách 85 a 110 cm, což umožňuje kromě antegrádního též cross-over přístup do tepenného řečiště dolních končetin (2, 4, 5, 7, 8, 9).

Indikace a kontraindikace mechanické trombektomie katétrem Rotarex

Obecně je trombektomie katétrem Rotarex indikována u akutních a subakutních uzávěrů tepen v následujících lokalizacích: arteria femoralis superficialis, arteria poplitea a proximálních částech bérkových tepen, u uzávěrů femoropopliteálních bypassů protetických i žilních. Další indikaci představují trombózy dialyzačních shuntů. Rekanalizace pánevních tepen Rotarexem je v dnešní době prováděna výjimečně z obavy před perforací – pouze u rovných úseků pánevního řečiště nebo při restenóze ve stentu (zakřivení pánevní tepny je v tomto případě ohraničeno stentem). Vzácně byl systém Rotarex použit též u embolických uzávěrů tepen horních končetin (10).

Hlavní indikací perkutánní mechanické trombektomie katétrem Rotarex jsou akutní a subakutní uzávěry infrainguinálních tepen dolních končetin. Jedná se o rovnocennou alternativu intraarteriální trombolýzy, jak bude ukázáno v následujícím textu. Výhody mechanické trombektomie oproti trombolýze vyniknou především v případech, kdy je podání trombololytika kontraindikováno. Dále jde o stavy, kdy je třeba dosáhnout reperfuze dolní končetiny co nejrychleji - např. při těžším klinickém obraze akutní končetinové ischémie, dále u starších a polymorbidních pacientů, kde se

snažíme vyhnout se trombolýze a režimu během trombolýzy. Obnovení krevního toku v končetině je na rozdíl od trombolýzy dosaženo v jednom sezení a relativně rychle. Wissgott uvádí, že průměrná doba trvání perkutánní mechanické trombektomie katétre Rotarex od vpichu po uzavření tepny činí $64,5 \pm 15$ min (3).

Někteří užívají Rotarex též pro dezobliteraci chronických ne příliš kalcifikovaných uzávěrů, protože systém je schopen odstranit nejen tromby, ale též původní ateromy, na které trombóza nasedla (aterotromby) (12, 13). V tomto případě je možno řadit trombektomii Rotarexem mezi tzv „debulking methods“.

Kontraindikace užití katétru Rotarex nastane, pokud vodič neprojde uzávěrem a dále při subintimálním zavedení vodiče. Rotarex není vhodný pro léčení žilních okluzí – hrozí perforace žíly, poškození chlopní a přisátí žilní stěny na katétru. Pro účely trombektomie v žilním řečišti byl vyvinut Rotarexu podobný katétru Aspirex. Liší se konfigurací hlavy katétru, která neslouží k „odvrtání“ uzávěru. Aspirex pouze odsává, fragmentuje a transportuje tromby ze žilního řečiště (14). Další kontraindikací použití Rotarexu představují tepny o průměru menším než 3 mm (5, 6, 7, 8, 11). Rotarex lze tedy použít pouze v proximálních částech bérceových tepen a nikoli v celém bérceovém řečišti.

Klinické výsledky

Bezprostřední výsledky mechanické trombektomie katétrem Rotarex

Samotná mechanická trombektomie nepřináší vždy angiograficky uspokojivý výsledek - tj. zprůchodnění tepny s reziduální stenózou maximálně do 30 %. I po opakovaných pasážích katétrem Rotarex může přetrvávat významnější reziduální stenóza, v uzávěru mohou perzistovat tromby nebo disekce. Trombektomii je pak nezbytné doplnit v jednom sezení dalšími metodami - balónkovou angioplastikou nebo implantací stentu. Dle literárních údajů se takto děje v 18 - 95 % případů (4, 5, 6, 9, 11, 15, 17). Příčinou reziduální stenózy bývá nejčastěji tzv. příčinná léze (culprit lesion), na kterou trombóza nasedla, a kterou Rotarex ani po opakovaných pasážích neodstraní. V tomto případě je indikována balónková dilatace. Při perzistenci trombů v uzávěru i po několika pasážích katétrem Rotarex je nutno implantovat stent, který fixuje tromby ke stěně tepny. Disekce omezující průtok krve je další indikací k implantaci stentu.

Bezprostřední (angiografická, primární, technická) úspěšnost mechanické trombektomie eventuálně kombinované s PTA a/ nebo stentingem je velmi vysoká - dle většiny studií se pohybuje nad 90 % (5, 6, 8, 9, 15, 17). Tyto výsledky jsou příznivější než u trombolýzy, kde je úspěšnost uváděna od 43 % do 96 % (1, 18, 19, 20). Autor si je však vědom, že porovnání jednotlivých studií používající trombektomii katétrem Rotarex s velkými trombolýtickými studiemi (TOPAS, STILE, Studie z Rochesteru) může být zavádějící – tyto studie mají kromě odlišných cílů především zcela odlišný design - srovnávají trombolýtickou léčbu s léčbou chirurgickou (18, 19, 20). Prospektivní randomizované a multicentrické studie porovnávající trombolýzu

s mechanickou trombektomií Rotarexem by byly vhodné, zatím však nebyly provedeny, a dle některých autorů je jejich provedení nepravděpodobné (16).

Komplikace mechanické trombektomie katétrem Rotarex

Mezi hlavní komplikace mechanické trombektomie Rotarexem patří: *periferní embolizace a perforace tepny*.

Periferní embolizace je nejčastější komplikací mechanické trombektomie Rotarexem. Může vzniknout jak při rekanalizaci uzávěru katétrem Rotarex, tak při následné PTA. Četnost periferních embolizací při trombektomii Rotarexem se uvádí od 0 % do 10 % (5, 6, 8, 9, 15, 17). Nižší výskyt periferních embolizací po systému Rotarex ve srovnání s ostatními katétry pro mechanickou trombektomii pravděpodobně souvisí s významnou sací výkonností katétru Rotarex. Doporučuje se též pomalé posouvání katétru v uzávěru, aby se mohla sací schopnost katétru plně uplatnit. Velmi důležité je, že periferní embolizaci je možno obvykle vyřešit v rámci vlastního výkonu pomocí perkutánní aspirační tromboembolktomie (PAT), v případě neúspěchu PAT pomocí intraarteriálního podání antagonistů IIb/IIIa receptorů - např. eptifibatidu (5, 6). Je tedy periferní embolizace komplikací převážně tranzitorní.

Perforace tepny: Četnost výskytu perforací tepen se pohybuje od 0 % do 11%. Vyšší výskyt perforací tepen je patrný ve studiích používajících pouze 8F katétr (8). V literatuře popisované perforace často vyžadovaly buď prodlouženou insuflací balónkového katétru nebo implantaci stentgraftu. V našem souboru pacientů došlo k ojedinělým perforacím pouze v proximální oblasti bérceových tepen, tyto drobné

perforace spontánně odezněly (5, 6, 15). Obecně bude v budoucnosti vhodné vyvinout tenký katétr použitelný v celém průběhu bérkových tepen. Nemožnost použití Rotarexu v celém segmentu bérkových tepen se považuje za výraznou limitaci metody.

Trombolýza při/ nebo po mechanické trombektomii

Existuje ve formě adjunktivní terapie nebo sekundární intervence. Příkladem adjunktivní trombolýzy je podání trombolýzy za účelem zprůchodnění výtokového traktu dolní končetiny (bérkových tepen). Ne zcela vzácně se setkáváme s embolizací do femoropopliteální tepny (lze vyřešit mechanickou trombektomií) se současnou embolizací do bérkových tepen (nutno provést trombolýzu). Dalším důvodem podání trombololytika při výkonu může být perzistence trombů v uzávěru neovlivnitelná opakovanými pasážemi katétrem Rotarex ani implantací stentu. Sekundární trombolýza bývá indikována při akutní reokluzi po výkonu, někdy je však výhodnější zopakovat mechanickou trombektomií. Celkově bývá četnost následné trombolýzy uváděna od 0 do 9 % (4, 5, 6, 15). Podobná charakteristika jako pro trombolýzu platí pro perkutánní aspirační tromboembolizaci - PAT. Použití této metody je však omezeno pro akutní a krátké léze - viz kapitola 2.4.

Dlouhodobé výsledky mechanické trombektomie katétrem Rotarex

Většina studií popisuje výsledky sledování pouze do 12 měsíců po výkonu nebo méně. Výjimkou jsou naše práce, které uvádějí primární kumulativní průchodnost do

36, resp. 42 měsíců po výkonu - viz také stať 2.5.2 (6, 15). Zeller referuje o 33 % restenóze za 6 měsíců a 37 % restenóze za 12 měsíců u nativních tepen. Restenóza se výrazně zvýšila u in-stent rekanalizací a u bypassů (8). Duc uvádí primární a sekundární průchodnost po 1 roce 39 %, resp. 68 % (11). Wissgott v retrospektivní analýze výsledků popisuje 49 % roční restenózu ve skupině akutních uzávěrů, resp. 54 % restenózu za 1 rok ve skupině subakutních uzávěrů (9). Freitas v rozsáhlé retrospektivní studii s 525 pacienty uvádí nutnost revaskularizace cílové léze (TLR) po 12 měsících v 10,1 % (17).

Známostí je, že restenózy nebo reokluze po mechanické trombektomii probíhají pod mírnějším klinickým obrazem, končetina již často nebývá ohrožena. Dle tíže klinické symptomatologie, doby trvání obtíží a angiografického nálezu je možno provést nový elektivní výkon - mechanickou trombektomii nebo prostou PTA. Část pacientů s lehčími příznaky končetinové ischémie je možno léčit dokonce konzervativně.

Kumulativní průchodnost tepen není u akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen jediným a nejdůležitějším ukazatelem dlouhodobé úspěšnosti metody. V situacích, kdy se jedná o záchranu končetiny, je důležitá především otázka zachování končetiny. V souborech pacientů po mechanické trombektomii Rotarexem se četnost přežití bez amputací pohybuje mezi 90 % až 100 % za 12 měsíců (8, 9, 11, 15, 17).

Při porovnání dlouhodobých výsledků mechanické trombektomie s výše uvedenými studii zabývajícími se trombolýzou jsou výsledky trombektomie lepší či srovnatelné. Ve studii TOPAS popisují v trombolyzované skupině 65 % četnost přežití bez amputací v jednom roce, ve studii STILE byla v trombolyzované skupině tato

četnost 88 % za 6 měsíců po výkonu. Ve studii z Rochesteru byla četnost přežití bez amputace po 1 roce v trombolyzované skupině 82 % (18, 19, 20).

2.5.2 Komentáře vlastních předložených publikací

Článek Mechanical thrombectomy using the Rotarex catheter - safe and effective method in the treatment of peripheral arterial thromboembolic occlusions [19], publikovaný v roce 2010, shrnuje naše první zkušenosti s katétrem Rotarex. Jednalo se o pilotní studii s cílem potvrdit bezpečnost a efektivitu mechanické trombektomie katétrem Rotarex. Byli zařazeni pacienti s akutními a subakutními příznaky ischemické choroby dolních končetin. Průměrná délka trvání obtíží byla 14 dní (od 2 do 180 dní). Podmínkou provedení mechanické trombektomie Rotarexem byly kromě této symptomatologie buď typický angiografický obraz tromboembolického uzávěru, anebo alespoň možnost snadného proniknutí uzávěrem pomocí vodiče. Léčeno bylo 40 pacientů, u kterých bylo provedeno 43 intervencí. Angiografického úspěchu bylo dosaženo v 95 %. Hlavní komplikací byla přechodná periferní embolizace v 9 %, kterou se podařilo vyřešit v rámci výkonu nebo těsně po něm. K perforaci fibulární tepny došlo v 1 případě, neobjevily se žádné klinické příznaky ani následky. Četnost přežití bez amputace za období 6 měsíců byla 91 %. Uzavírali jsme, že se jedná o metodu bezpečnou a efektivní.

Práce **Mechanical thrombectomy using the Rotarex catheter in the treatment of acute and subacute occlusions of peripheral arteries: immediate results, long-term follow-up [20]** byla publikována v roce 2013. Jednalo se o interim analýzu prospektivní studie z našeho centra (Oblastní nemocnice Kladno) zabývající se léčením akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen mechanickou trombektomií

katétrem Rotarex. Do studie byli postupně zařazeni pacienti bez výběru („all comers study“) s akutními nebo subakutními příznaky ischemické choroby dolních končetin. Jako akutní příznaky byly definovány obtíže trvající ≤ 14 dní, jako subakutní obtíže trvající > 14 dní a < 3 měsíce (23, 24). Bylo provedeno 73 intervencí u 65 pacientů. Primárního úspěchu bylo dosaženo v 95 %. Periferní embolizace se objevila v 6 %. Primární kumulativní průchodnosti byly 56% za 6 měsíců, 47% za 12 měsíců, 41% za 18 měsíců, 37% za 24 měsíců, 33% za 30 měsíců a 29 % za 36 měsíců. Četnost přežití bez amputace za období 36 měsíců činila 90 %.

Publikace **Percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of acute and subacute occlusions of the peripheral arteries and bypasses [21]** vyšla v roce 2016. Pokračuje v analýze naší studie s mechanickou trombektomií katétrem Rotarex. U 113 pacientů bylo provedeno 128 výkonů. Angiografické úspěšnosti bylo dosaženo v 93,8 %. Novým nežádoucím účinkem bylo odlomení hrotu katétru Rotarex, ke kterému došlo u 1 pacienta. Stalo se tak ve vinutém pánevním řečišti při cross-over přístupu s cílem rekanalizovat společnou stehenní tepnu, ve které byl přítomen embolus. Fragment katétru musel být odstraněn chirurgicky. Primární kumulativní průchodnosti byly 70,7 % za 6 měsíců, 37,8 % za 12 měsíců, 33,1 % za 18 měsíců, 30,3 % za 24, 30, 36, 42 měsíců. Četnost přežití bez amputace za období 42 měsíců činila 90 %. Dále jsme v této publikaci podrobněji analyzovali faktory, které mohou ovlivnit vznik retrombózy a periferní embolizace. Retrombóza byla statisticky významně častější u intervencí v bypassech než nativních tepnách, u delších okluzí a u špatného stavu bércevého řečiště. Periferní embolizace byla významně častější u pacientů s krátkým

trváním symptomatologie. Etiologie uzávěru (embolie vs trombóza) vliv na retrombózu, resp. periferní embolizaci neměla.

2.5.3 Závěry pro klinickou praxi - současný význam mechanické trombektomie katétrem Rotarex v léčbě akutních a subakutních uzávěrů periferních tepen

Mechanická trombektomie Rotarexem představuje moderní a rovnocennou alternativu intraarteriální trombolýzy v léčbě akutních a subakutních uzávěrů především infrainguinálních tepen. Zatím není mechanická trombektomie schopna nahradit trombolýzu ve všech případech, ale pokud bude vyřešena problematika mechanické trombektomie bérkových tepen, pak tato situace pravděpodobně nastane.

Porovnání obou metod shrnuje tabulka č. 1 - částečně dle (3).

Z výše uvedeného je patrné, že v léčbě infrainguinálních akutních a subakutních uzávěrů tepen dolních končetin bychom měli dávat přednost mechanické trombektomii před trombolýzou, pokud nejsou převážně postiženy bérkové tepny. Oba výkony lze také kombinovat - mechanickou trombektomii ve femoropopliteálním řečišti kombinovat s trombolýzou bérkových tepen. Tím se sníží dávka trombololytika a doba jeho podávání. Výhody mechanické trombektomie oproti trombolýze vyniknou u starších a polymorbidních pacientů, kterých je v klinické praxi většina.

Tab. 1 Porovnání mechanické trombektomie Rotarexem s intraarteriální trombolýzou

Trombektomie Rotarexem	Intraarteriální trombolýza
kratší doba výkonu, obvykle jedno sezení	trvá i několik dní, nutné opakované angiografie
žádné kontraindikace výkonu	kontraindikace trombolýzy
vysoká primární úspěšnost	primární úspěšnost menší
komplikace vzácné	častější komplikace i fatální
krátká hospitalizace	delší hospitalizace
není nutná intenzivní péče po výkonu	nutné intenzivní monitorování
ALE: nemožnost intervence v bércoých tepnách (kromě proximálních segmentů)	vhodná i pro bércové tepny

2.5.4 Seznam literatury v kapitole 2.5

1. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Tsetis D et al. Quality improvement guidelines for percutaneous catheter-directed intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy for acute lower limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 1123-36
2. Zeller T, Tepe G. Treatment of acute limb ischemia with focus on endovascular techniques. *Vasa* 2009; 38: 123-33
3. Wissgott C, Kamusella P, Richter A et al. Treatment of acute femoropopliteal bypasses graft occlusion: Comparison of mechanical rotational thrombectomy with ultrasound-enhanced lysis. *Rofo* 2008; 180: 547-52
4. Wissgott, C, Kamusella P, Andresen R. Percutaneous mechanical thrombectomy: advantages and limitations. *J Cardiovasc Surg*, 2011; 52: 477-84
5. Stanek F, Ouhרבkova R, Prochazka D. Mechanical thrombectomy using the Rotarex catheter – safe and effective method in the treatment of peripheral arterial thromboembolic occlusions. *Vasa* 2010; 39: 334-40
6. Stanek F, Ouhרבkova R, Prochazka D. Mechanical thrombectomy using the Rotarex catheter in the treatment of acute and subacute occlusions of peripheral arteries: immediate results, long-term follow-up. *Int Angiol* 2013; 32: 52-60
7. Schmitt HE, Jäger KA, Jakob AL et al. A new rotational thrombectomy catheter: System design and first clinical experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 504-9

8. Zeller T, Frank U, Bürgelin K et al. Long-term results after recanalization of acute and subacute thrombotic occlusions of the infraaortic arteries and bypass-grafts using a rotational thrombectomy device. *Rofo* 2002; 174: 1559-65
9. Wissgott C, Kamusella P, Richter A et al. Mechanical rotational thrombectomy for treatment thrombolysis in acute and subacute occlusion of femoropopliteal arteries: retrospective analysis of the results from 1999 to 2005. *Rofo* 2008; 180: 325-31
10. Zeller T, Frank U, Burgelin K et al. Treatment of acute embolic occlusions of the subclavian and axillary arteries using a rotational thrombectomy device. *Vasa* 2003; 32: 111-6
11. Duc SR, Schoch E, Pfyffer M et al. Recanalization of acute and subacute femoropopliteal artery occlusions with the Rotarex catheter: one year follow-up, single center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 603-10
12. Wissgott C, Kamusella P, Andresen R. Treatment of in-stent reocclusions of femoropopliteal arteries with mechanical rotational catheters. *Rofo* 2011; 183: 939-44
13. Wissgott C, Kamusella P, Andresen R. Treatment of chronic occlusions of the iliac or femoropopliteal arteries with mechanical rotational catheters. *Rofo* 2011; 183: 945-51
14. Lichtenberg M, Stahlhoff FW, Boese D. Endovascular treatment of acute limb ischemia and proximal deep vein thrombosis using rotational thrombectomy: A review of published literature. *Cardiovasc Revasc Med* 2013; 14: 343-8

15. Stanek F, Ouhračkova R, Procházka D. Percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of acute and subacute occlusions of the peripheral arteries and bypasses. *Vasa* 2016; 45: 49-56
16. Lichtenberg MKW, Stahlhoff WF. Endovascular-first strategy for acute and subacute limb ischaemia: Potential benefits of a pure mechanical thrombectomy approach. Comment on Stanek et al. *Vasa* 2016; 45: 7-9
17. Freitas B, Steiner S, Bausback Y et al. Rotarex mechanical debulking in acute and subacute arterial lesions. *Angiology* 2017; 68: 233-41
18. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the leg. Thrombolysis or peripheral arterial surgery (TOPAS) investigators. *N Eng J Med* 1998; 338: 1105–11.
19. STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994; 220: 251-66
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: 1021-30