



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Никола Мирковић

**„АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК  
ОКЛУЗИЈЕ ГРАФТА КОД  
ФЕМОРОПОПЛИТЕАЛНОГ БАЛПАСА”**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2015. године

Цитати:

И када дође до расправе, нека су Вам речи благе а докази јаки. (Патријарх Павле)

Учи шта хоћеш и знај шта можеш, али једино не смеш научити на зло употребити своје знање. (Николај Велимировић)

Знање има границе, док их незнање нема. (Бранислав Нушић)

## Захвалност

Посебну захвалност исказујем проф. др. Слободану Јанковићу који је својим знањем, искуством и несебичним саветима омогућио реализацију ове докторске дисертације.

Захваљујем се доц. др Срђану Стефановићу који ме је у свим фазама израде докторске дисертације усмеравао, саветовао и активно помагао.

Захваљујем се проф. др. Радомиру Павловићу који је омогућио и подржао ову докторску дисертацију.

Ментору доц. др Добривоју Стојадиновићу се захваљујем на помоћи у изради докторске дисертације.

Докторску дисертацију посвећујем ћерки Катарини за инспирацију и мотивацију, супруги Славици за помоћ и подстрек, сестри Јелени, родитељима Милеви и Филипу за константну подршку, љубав и стрпљење.



## САДРЖАЈ

1. Увод.....	7
1.1 Периферна артеријска оклузивна болест доњих екстремитета.....	7
1.2 Пратећа хронична обољења пацијената са ПАОБДЕ .....	9
1.3 Индикације за оперативно лечење код ПАОБДЕ .....	10
1.4 Оперативна техника ФП бајпаса .....	11
1.5 Протоколи за лечење ПАОБДЕ .....	12
1.6 Оклузија графта након ФП бајпаса .....	13
1.7 Ампутација екстремитета након ФП бајпаса.....	16
1.8 Фактори ризика за настанак оклузије графта након ФП бајпаса .....	18
1.8.1 Старост.....	18
1.8.2 Пол.....	18
1.8.3 Врста графта .....	19
1.8.4 Врста ФП бајпаса.....	22
1.8.5 Стање пролазности реципијентних артерија.....	22
1.8.6 АА и АК терапија .....	23
1.8.7 Клинички стадијум ПАОБДЕ .....	24
1.8.8 Претходни васкуларни поступци.....	25
1.8.9 Пратећа хронична обољења пацијената са ПАОБДЕ .....	25
1.8.10 Хронична ренална инсуфицијенција .....	26
1.8.11 Медикаментозна терапија .....	27
1.8.12 Пушење .....	28
1.8.13 Хематокрит .....	28
1.8.14 Хиперкоагубилност .....	29
1.8.15 Раса.....	29
1.8.16 АБИ индекси.....	29

1.9 Периоперативна смртност .....	30
2. Циљеви, хипотезе и значај истраживања.....	31
2.1 Циљ истраживања .....	31
2.2 Хипотезе истраживања .....	31
2.3 Значај истраживања .....	32
3. Материјал и методе .....	32
3.1 Испитаници .....	32
3.2 Критеријуми студије.....	34
3.3 Статистичка обрада података .....	34
3.4 Дескриптивна статистика .....	35
4. Резултати .....	37
4.1 Студија I - „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта после фп бајпаса” .....	37
4.2 Студија II –„Анализа фактора ризика за настанак велике ампутације екстремитета после фп бајпаса“ .....	47
5. Дискусија .....	57
6. Закључци.....	64
7. Литература.....	65
8. Прилог.....	80

## 1. УВОД

### 1.1. ПЕРИФЕРНА АРТЕРИЈСКА ОКЛУЗИВНА БОЛЕСТ ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА

Периферна артеријска оклузивна болест доњих екстремитета (ПАОБДЕ) настаје стварањем и прогресијом атерома у интими, са формирањем стенозе и оклузије главних крвних судова што доводи до смањења дотока артеријске крви у екстремитету. У стању мировања нормалан артеријски проток у доњем екстремитету је 300-400 ml/min. У току физичке активности артеријски проток се повећава десетоструко. У физиолошким крвним судовима артеријски притисак се не мења, док код ПАОБДЕ долази до редукције артеријског притиска. Смањење артеријског протока је директно сразмерно дужини лезије и обрнуто сразмерно пречнику стенотичне лезије крвног суда. ПАОБДЕ је најчешћа манифестација атеросклерозе (1). Дефинише се код пацијената са утврђеним вредностима педобрахијалног индекса (АБИ) у миру  $\leq 0,90$  или претходно урађеном реваскуларизацијом доњих екстремитета (2).

Клинички стадијуми ПАОБДЕ:

За одређивање степена узрапредовалости ПАОБДЕ постоје класификације по Фонтејну (La Fonten) и новија по Радерфорду (Rutherford RB).

Класификација по Фонтејну:

Стадијум I Асимптоматски

Стадијум IIа Блага повремена клаудикација

Стадијум IIб Умерена повремена клаудикација

Стадијум III Бол у миру

Стадијум IV Иреверзибилна исхемијска лезија ткива (трофичка улцерација и/или гангрена)

Класификација по Радерфорду (Rutherford) (3, 4)

Класа 0 Асимптоматска

Класа 1 Блага повремена клаудикација

Класа 2 Умерена повремена клаудикација

Класа 3 Озбиљна повремена клаудикација

Класа 4 Бол у миру

Класа 5 Мали губитак ткива

Класа 6 Озбиљан губитак ткива

Учесталост ПАОБДЕ у општој популацији је око 3-14%, а код особа старије животне доби заступљеност је значајно већа и присутна је код 14,5-29% (2, 5-7). Код великог броја пацијената ПАОБДЕ је асимптоматска. У Северној Америци од ПАОБДЕ се лечи око 5-12 милиона пацијената (1). У Немачкој ПАОБДЕ има око 1,8 милиона пацијената од којих се код око 50000–80000 развије хронична критична исхемија екстремитета (8). Реваскуларизација доњих екстремитета је неопходна код око 20% пацијената са ПАОБДЕ у току 10 година (9). Асимптоматска ПАОБДЕ је присутна код већине пацијената. Симптоматска ПАОБДЕ манифестује се као интермитентна клаудикација (ИК) и хронична критична исхемија екстремитета (ХКИЕ) (10).

ИК се јавља при ходу у виду бола у мишићу, нелагодности и слабости екстремитета и након краћег одмора престаје (11). У овом стадијуму болести артеријски доток крви екстремитета је довољан за базални метаболизам у миру. Током физичке активности услед стенолично-оклузивне лезије артерија онемогућен је довољан артеријски проток крви, што доводи до појаве ИК услед недовољне оксигенације ткива.

ХКИЕ се манифестује исхемијским болом у миру и/или губитком ткива у виду исхемијске ткивне лезије и/или гангрене. ХКИЕ је крајњи стадијум ПАОБДЕ са недовољним артеријским дотоком крви за базални метаболизам екстремитета у миру. Симптоми се испољавају у периоду дужем од 14 дана. Исхемијски бол у миру јавља се у пределу стопала и/или у мишићима потколенице и погоршава се елевацијом ноге и у току ноћи. Код пацијената са тешким степеном исхемије бол је сталан и не престаје након примене опијатних аналгетика. Настаје при артеријском систолном притиску у пределу скочног зглоба мањем од 50 mmHg и у пределу стопала мањем од 30 mmHg (9). Исхемијски губитак ткива се испољава незарастањем ране или ирверзибилном дифузном ткивном исхемијом (гангреном). Код пацијената са ХКИЕ присутне су трофичке промене на кожи, дистални губитак маљавости и хипертрофични нокти.

Асимптоматска ПАОБДЕ и ИК ретко могу да доведу до губитка екстремитета. Међутим пацијенти са ХКИЕ имају лошу прогнозу за очување екстремитета. Заступљеност ИК у општој популацији повећава се са старашћу и заступљена је од 3-6% (4). Реваскуларизација периферним бајпасом је неопходна код око 8% пацијената са ИК (12). Велика ампутација екстремитета због ИК је неопходна у току 5 година код 1-3,3% пацијената (2). Код око 1% пацијената са ПАОБДЕ присутне су манифестације ХКИЕ (10). Учесталост настајања ХКИЕ у општој популацији је око 500-1000 новооболелих/милион/годишње (13). Ризик од настанка тешке исхемије и губитка



екстремитета код ХКИЕ је 8,5% годишње. Због пратећих хроничних обољења квалитет живота је лош (14, 15). Услед продужења животног века опште популације, повећања броја пратећих хроничних обољења и других фактора ризика претпоставља се да ће се број пацијената са ХКИЕ повећавати у будућности. Петогодишња смртност пацијената са ИК је 50%, а код пацијената са ХКИЕ је 70% (9).

## 1.2. ПРАТЕЋА ХРОНИЧНА ОБОЉЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА ПАОБДЕ

Пацијенти са ПАОБДЕ имају повећан ризик за настанак васкуларних исхемијских догађаја (инфаркт миокарда, инфаркт мозга и смрт) (10). У стадијуму ХКИЕ ризик је велики јер ови пацијенти имају унапредовала пратећа хронична обољења као последицу генерализоване атеросклерозе. Око 60% пацијената са ХКИЕ умире од коронарне артеријске болести (КАБ), а око 10% умире од цереброваскуларне болести (16). ХКИЕ је показатељ лоше прогнозе очувања екстремитета и животног века пацијената, са смртношћу у току прве, пете и десете године од 20%, 50% и 90% (6).

Обољења коронарних артерија су заступљена код око 50-80% пацијената са ХКИЕ (6, 17, 18). Пацијенти оболели од ПАОБДЕ и КАБ имају приближан ризик за кардиоваскуларни догађај (1) и високу једногодишњу смртност од 20% (19). Пацијенти са ХКИЕ имају повећану смртност јер око 20-25% умире од пратећег кардиоваскуларног обољења у току прве постоперативне године (1, 10). Пацијенти оболели од ХКИЕ су у односу на пацијенте оболеле само од КАБ старије животне доби, углавном женског пола, афроамериканци, дијабетичари и пушачи (1, 20, 21). Код пацијената у стадијуму ХКИЕ који су високоризични за кардиоваскуларни догађај, примена бета блокатора, аниагрегационе терапије и статина има протективну улогу (1).

Пацијенти у стадијуму ХКИЕ су високоризични за цереброваскуларни догађај услед високе учесталости пратеће каротидне артеријске болести (22). Евалуација каротидне болести се заснива на анамнези о вртоглавици, поремећају вида, транзиторном исхемијском атаку или цереброваскуларном инфаркту мозга. Асимтоматска каротидна болест се јавља код око 14% пацијената са ХКИЕ (23). Каротидна артеријска болест је заступљена код око 26-50% пацијената са ИК, али се код само 5% јавља цереброваскуларни догађај (2). Након феморопоплицеалног(ФП) бајпаса, ТИА или цереброваскуларна инсуфицијенција се јавља код 1,4% случајева (1).

Код пацијената са ПАОБДЕ, дијабетес мелитус се јавља код 12-20% пацијената (10) и повећава 2 до 4 пута ризик за настанак ХКИЕ (2,5, 10). Ризик је пропорционалан тежини и трајању дијабетеса. Лоша регулација нивоа шећера у крви погоршава

ПАОБДЕ. Свако повећање гликолизованог хемоглобина А1с (HbA1C) за 1%, повећава за 25%–28% ризик за настанак ПАОБДЕ (2, 20). При терапији повишеног нивоа шећера у крви треба покушати да вредност HbA1C буде < 7,0% (2).

Код пацијената са смањеном функцијом бубрега повећан је ризик за настанак ПАОБДЕ. Посебно је код жена у постменопаузи ризик за настанак ПАОБДЕ повишен (2). Ренална стеноза је заступљена код 23-42% особа са ПАОБДЕ (2).

### 1.3. ИНДИКАЦИЈЕ ЗА ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕЊЕ КОД ПАОБДЕ

Услед демографских промена број неопходних васкуларних интервенција због ПАОБДЕ повећао се петоструко. Учесталост великих ампутација екстремитета у стадијуму ХКИЕ је смањена са 42% на 30% пацијената. И поред повећаног броја пратећих хроничних обољења смањена је дужина лечења, периоперативна смртност и број ампутација екстремитета код пацијената са ПАОБДЕ (24).

Периферна бајпас реконструкција уколико је технички могућа, изводи се у стадијуму онеспособљавајуће ИК и ХКИЕ. Критеријум за ФП бајпас су лезије тип С и D по TASC класификацији (2). Код пацијената са ИК примењује се преоперативно третман шетњом или тренинг на покретној траци у циљу повећања клаудикационе дистанце уз одговарајућу медикаментозну терапију (25). Неопходно је елиминисање или модификовање фактора ризика који погоршавају основну болест. Уколико 6 месеци након конзервативног третмана ИК нема побољшања или уколико је болест узнапредовала и онеспособљава пацијента у свакодневним животним активностима примењује се реваскуларизација екстремитета (26). Код пацијената са ХКИЕ реваскуларизација екстремитета уколико је технички могућа је третман избора ради превенције велике ампутације екстремитета и треба је предложити пацијентима који је могу толерисати (26-28).

Циљ реваскуларизације екстремитета је обезбедити довољан доток крви и омогућити губитак исхемијског бола, зарастање исхемијских рана и очување екстремитета. Периферна бајпас реконструкција доњих екстремитета подразумева ФП или феморокрурални бајпас. У САД-у се у току 2004. године урадило преко 100.000 ФП бајпас процедура због ПАОБДЕ (28).

ФП бајпас има добру пролазност графта и омогућава спашавање угроженог екстремитета од ампутације (29). У току прве постоперативне године очување екстремитета је 83%, а у току пет година и до 76% пацијената са ПАОБДЕ (30). Након ФП бајпаса због ХКИЕ ампутација екстремитета није потребна у току прве године код

68-79% пацијената (31, 32). Примарну ампутацију екстремитета као третман избора треба размотрити код пацијената где није могућа реконструкција, код узнапредовалог стадијума ПАОБДЕ и ограниченог животног века пацијента.

Уколико се не уради реваскуларизација екстремитета, код око 40% пацијената са ХКИЕ у року од 6 месеци је неопходна велика ампутација екстремитета (8). Током времена код већине пацијената са ХКИЕ је неопходна велика ампутација екстремитета ако се не уради реваскуларизација (1, 33, 34). Пацијентима са ХКИЕ, Finnvasc score-ом 3-4 и преоперативним серумским нивоом креатинина  $> 150 \mu\text{mol/L}$  треба предложити примарну ампутацију екстремитета, због лоше прогнозе у смислу преживљавања, проходности графта и периода без ампутације (35).

#### 1.4. ОПЕРАТИВНА ТЕХНИКА ФП БАЈПАСА

ФП бајпас је реваскуларизациона техника доњих екстремитета са одличним исходом. Припрема пацијента за операцију захтева да се размотри преоперативни статус пацијента, анатомија крвних судова екстремитета и могућност извођења процедуре, врста ФП бајпаса и адекватан одабир врсте графта. Услед атеросклеротске оклузије феморалне и/или поплитеалне артерије, ФП бајпас се изводи да би се заобишао оклудирани део артерије и омогућио суфицијентан проток крви у доњем екстремитету.

Основни корак пре доношења одлуке о извођењу ФП бајпаса је одредити да ли су донорски и реципијентни крвни судови адекватног квалитета. Донорска артерија је најчешће заједничка феморална артерија (*arteria femoralis communis-AFC*) због њене величине, протока и споријег развоја болести. И друге артерије са адекватним протоком могу се користити као донорске артерије као што су дубока феморална артерија (*arteria profunda femoris-APF*) и површинска феморална артерија (*arteria femoralis superficialis-AFS*). Уколико постоји значајно обољење донорских крвних судова и недовољан доток крви, примењује се ендартеректомија и ангиопластика у виду закрпе, на којој се формира проксимална анастомоза. У току бајпас реконструкције неопходно је проверити и кориговати пролазност APF. У случају настанка акутне оклузије графта, пролазна APF ће умањити исхемијске последице на екстремитету.

Одређивање места дисталне анастомозе је захтевно и комплексно. За реципијентну артерију треба изабрати најпроксималнију артерију која је пролазна целом дужином. Пролазна поплитеална артерија (*arteria poplitea – AP*) са бар једном пролазном круралном артеријом узима се за дисталну анастомозу. Уколико су од

потенцијалних реципијентних артерија пролазне само тибијалне, перонеалне и педалне артерије тада се узима најпроксималнија пролазна тибијална артерија, која је у континуитету са стопалом и изводи се феморокрурална бајпас реконструкција .

Инцизијом у пределу препоне експлорише се феморална артерија у пределу бифуркације (AFC, AFS, AFP). AP се експлорише са медијалне стране натколени или потколени. Реконструкција почиње имплантирањем графта и креирањем проксималне термино-латералне анастомозе, затим се премошћава оклудирани део и завршава се термино-латералном анастомозом дистално на AP. ФП бајпас може бити у форми натколениг или потколениг бајпаса у зависности да ли је дистална анастомоза на поплитеалној артерији изнад или испод колена. У току експлорације лимфни судови малог лумена се коагулишу, а велики се лигирају. При реконструкцији примењује се рутинска системска примена хепарина. ФП бајпас се изводи у општој или спиналној анестезији.

Интраоперативно је неопходно проверити пролазност доворских и реципијентних артерија, проксималне и дисталне анастомозе и графта након бајпас реконструкције. Код одређеног броја бајпас реконструкција услед интраоперативно утврђене техничке грешке је неопходна корекција. Интраоперативни мониторинг се изводи колор доплер ултрасонографијом и дигиталном субтракционом ангиографијом.

При извођењу ФП бајпас реконструкције могу се употребити аутовенски, хомовенски, хомоартеријски, синтетски и биосинтетски графтови. Успешност ФП бајпаса подразумева адекватну пролазности графта, функционалност бајпаса и зарастање исхемијских рана, губитак преоперативних тегоба, без неопходних накнадних реинтервенција и без ампутације екстремитета, уз самосталност пацијента у свакодневним животним активностима.

## 1.5. ПРОТОКОЛИ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ПАОБДЕ

При доношењу одлуке о реваскуларизацији екстремитета ФП бајпасом неопходно је применити резултате релевантних клиничких испитивања. TASC протокол (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the management of Peripheral Arterial Disease) је настао 2000.године договором 14 репрезентативних удружења васкуларних хирурга, кардиоваскуларних хирурга, радиолога и кардиолога Европе и Северне Америке (36). Овај протокол је допуњен 2007. године TASC II протоколом (2, 6). Према TASC II протоколу спасавање екстремитета је примарни циљ реваскуларизације (6). Код TASC тип А и В лезије најбоље је применити

ангиопластику, док код TASC тип C и D лезије треба применити бајпас (6). Према препоруци ACC/AHA (Удружење америчких кардиолога, кардиоваскуларних хирурга и интервентних радиолога) и TASC-II протоколу агресивни третман је неопходан код пацијената са ХКИЕ и поред повећаног кардиоваскуларног ризика (10, 37). CoCaLis студија даје упутства за третман пацијената са ХКИЕ и пратећом коронарном и/или каротидном болешћу (38).

У мултицентричној рандомизираној BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg) студији упоређиван је третман периферним бајпасом и ендоваскуларним процедурама код 452 пацијента са ХКИЕ доњих екстремитетима. ФП бајпас је процедура избора код пацијената релативно доброг општег стања и очекиваног животног века дуже од 2 године. Препоручује се употреба велике сафенске вене (VSM) уколико је доступна. Код пацијената код којих вена није доступна, препоручује се ангиопластика пре бајпаса вештачким графтом. Вештачки графт треба применити као последњу опцију. Ангиопластика се препоручује код пацијената са очекиваним животним веком краћим од 2 године услед пратећих узнатредовалих обољења, с обзиром да од бајпаса нема дугорочне користи код ових пацијената. Такође ова процедура је значајно јефтинија и мање ризична (31, 39).

Dosluoglu и сарадници су приказали студију на 514 екстремитета код којих је вршено поређење пацијената реваскуларизованих класично и ендоваскуларно због ХКИЕ (40). Пацијенти третирани ендоваскуларно су били високо ризични пацијенти, старије животне доби, са узнатредовалим клиничким стадијумом болести, са реналном инсуфицијенцијом, дијабетесом и неопходним потколеним интервенцијама. И поред тога смртност до тридесетог постоперативног дана је нижа након ендоваскуларних интервенција у односу на класичну хирургију (2,8%, 6,0%;  $p = 0,079$ ). Ови резултати показују да високоризичне пацијенте уколико је могуће треба третирати ендоваскуларно (40).

## 1.6. ОКЛУЗИЈА ГРАФТА НАКОН ФП БАЈПАСА

Најзначајнија компликација након реваскуларизације екстремитета ФП бајпасом је оклузија графта. Оклузија графта се дешава без упозоравајућих симптома. Због тога су рано откривање стенозе графта и ревизија бајпаса пре оклузије графта основа превенције настанка оклузије. Дугорочна пролазност графта је један од највећих проблема у васкуларној хирургији. На основу преоперативних карактеристика могуће је одредити пацијенте код којих је повећан ризик за настанак оклузије графта након ФП

бајпаса, што олакшава хирургу да донесе одлуку о корисности примене бајпаса за пацијента (41). Такође значајан утицај имају технички аспекти ФП бајпаса, адекватно лечење пратећих хроничних обољења и елиминисање фактора ризика. Ако постоји сумња на оклузију графта на основу клиничког статуса оперисаног екстремитета или уколико повећање АБИ индекса постоперативно није веће од 0,15 треба урадити колор доплер ултрасонографију или дигиталну субтракциону ангиографију (42). Колор доплер ултрасонографијом се лако и једноставно верификује стеноза и оклузија графта. Неопходна је рана контрола ФП бајпаса и идентификовање графта са ниским брзинама протока због увођења антикоагулантне терапије (АК) (43).

Ризик за настанак оклузије графта после ФП бајпаса повезан је са старошћу (44), полом (45, 46), расом (44), клиничким стадијумом болести по Радерфорду (28, 43, 45, 47), врстом ФП бајпаса (потколени/натколени) (28, 43), врстом графта(вештачки/венски) (45, 48, 49), претходним васкуларним интервенцијама и узнапредовалошћу васкуларне болести (47, 50-52), врстом АК и антиагрегационе (АА) терапије (43), бројем проходних реципијентних круралних артерија (19, 43, 49, 53). У литератури су приказани различити и недовољни резултати утицаја преоперативне вредности хематокрита и хемоглобина (44), параметара коагулације (активирано парцијално тромбoplastинско време (аПТТ) и протромбински однос (интернационални нормализовани однос-(ИНР)) (54), пратећих хроничних обољења пацијената (2, 44, 55, 56), медикаментозне терапије (44, 51, 55), трансфузије крви периперативно, вредности АБИ индекса (57), конзумирања алкохола и никотина (44, 47), прогностичког значаја Finnvasc score-a (58).

Оклузија графта након ФП бајпаса се јавља код око 15–35% пацијената у двогодишњем постоперативном периоду (28, 29, 59, 60) и код око 30-50% пацијената у петогодишњем постоперативном периоду (61). Оклузија графта се класификује на рану (< 30 дана), интермедијарну (30 дана-2 године) и касну (> 2 године) (28, 62). Након оклузије ФП бајпаса преживљавање екстремитета је веома лоше.

Рана оклузија графта је узрокована неадекватном селекцијом пацијената, лошим донорским и реципијентним артеријским крвним судовима, неадекватно урађеним анастомозама и врстом употребљеног графта (44, 63). Рана оклузија графта се према подацима из литературе јавља код 3,7-7,5% пацијената ( confidence interval(CI) 5,5, 11,7) (29, 61). Неопходно је интраоперативно препознати техничку грешку и кориговати је. Оштећење ендотела и хиперкоагубилни статус могу довести до настанка ране оклузије графта (64). Петогодишња пролазност графта након реинтервенције је око 23%, са

очувањем екстремитета од око 31% (63). Очување екстремитета након ране оклузије у току две године је  $25\% \pm 10\%$  (28). Велика ампутација екстремитета у раном постоперативном периоду ( $\leq 30$  дана) након ФП бајпаса је неопходна код 4,2% пацијената (CI 2,6, 7,1) (29). Примарна пролазност у раном постоперативном периоду након ФП бајпаса је 92,5%.

Према NSQIP студији на 14788 пацијената код којих је урађен периферни бајпас доњих екстремитета рана оклузија графта је утврђена код 4,9% (44). Фактори ризика ране оклузије графта су пацијенти са ниским вредностима хематокрита, млађи од 60 година, афроамериканци, недијабетичари (44). Проспективном студијом која је обухватила 211 болница и 9217 бајпас процедура на доњим екстремитетима закључено је мултиваријантном анализом да су фактори ризика ране оклузије графта женски пол ( $p = 0,0054$ ), унапредовали клинички стадијум болести (ХКИЕ) ( $p < 0,0001$ ), потколена анастомоза ( $p < 0,0001$ ), примена вештачког графта ( $p = 0,0436$ ), активно пушење ( $p = 0,0007$ ), претходни васкуларни поступци ( $p = 0,0005$ ), тромбоцити  $> 400$  ( $p = 0,0019$ ), поремећен сензоријум ( $p = 0,0075$ ), ургентност процедуре ( $p < 0,0001$ ). Ова кохорта пацијената има око 98 пута повећан ризик за настанак ране оклузије графта (47).

Интермедијарна и касна оклузија графта су последица неоинтималне хиперплазије (НХ) и напредовања атеросклерозе са захватањем донорских и реципијентних артерија проксимално и дистално од анастомозе и развојем НХ на месту анастомозе и/или тромбозе у пределу дисталне анастомозе (44). НХ настаје пролиферацијом и мигрирањем глатких мишићних ћелија и фибробласта из медије у интиму (65), као ћелијски одговор медије на васкуларно оштећење хемодинамским и механичким факторима (66). Интеракција артеријског зида и крви врши се преко ендотела који продукује вазодилататоре и вазоконстрикторе и тако регулише вазомоторни тонус. Ендотел регулише и активност инфламаторних ћелија, тромбозу и тромболизу. Тако настају стенозе које уколико се не коригују доводе до оклузије графта (67). Оклузија графта је најчешће у пределу дисталне анастомозе (68). НХ се развија најчешће на пети и прсту у пределу дисталне али и проксималне анастомозе, артеријског зида наспрам графта и на реципијентним артеријама (69, 70). Услед неприлагођености конфигурације, угла и ширине природних крвних судова и графта, могу се створити вртложни токови и неприродна сила смицања зида (wall shear stress) на месту анастомозе (71). Постоји инверзна асоцијација између сила смицања зида и ширине графта. Силе истезања (tensile stress) и стварања вртложних кретања су такође

важни фактори за настанак и развој НХ (72). Висок механички стрес у артеријском зиду доводи до настанка НХ. Комплијанса је механичка одлика која представља способност промене пречника у зависности од промене притиска (68) и описује савитљивост крвног суда. Услед неслагања комплијансе између артерије и вештачког графта настаје турбуленција и осцилација на месту анастомозе. Разлика у комплијанси између графта и артерије доводи до ниске силе смицања зида и високог механичког стреса што доводи до настанка и развоја НХ и повећава ризик за настанак оклузије графта (68). На основу претходних резултата може се закључити да аутологи графтови чије су вредности комплијансе и силе смицања зида приближне артеријама, имају бољу пролазност од синтетичких графтова. Интимална хиперплазија на месту сугурне линије повезана је са хируршком техником и неусклађеношћу (73). У двогодишњем постоперативном периоду оклузија графта након ФП бајпаса је 15-35% (28, 29, 59, 60). Након интермедијарне и касне оклузије графта после ФП бајпаса спашавање екстремитета је веома лоше ( $50\% \pm 5\%$ ,  $79\% \pm 10\%$ ) (28).

### 1.7. АМПУТАЦИЈА ЕКСТРЕМИТЕТА НАКОН ФП БАЈПАСА

Ампутација екстремитета после ФП бајпаса на било ком нивоу, утиче на функционалне резултате после реваскуларизације екстремитета. Само 12-13% пацијената након велике ампутације екстремитета (потколена, натколена) прохода са вештачком ногом (59). Велика ампутација екстремитета услед исхемије након ФП бајпас реваскуларизације неопходна је код око 8% (62), а након оклузије графта код око 42-50% пацијената у току прве године (28, 62).

Фактори ризика за настанак велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса су старост (30, 35), пол (46), претходни васкуларни поступци (52), клинички стадијум болести по Радерфорду (30, 59), оклузија графта после ФП бајпаса (28). Постоје различити резултати у литератури о значају утицаја врсте графта (вештачки, венски) (26, 42, 51, 59), врсте вештачког графта (58, 74), пратећих хроничних обољења (13, 30, 75, 76). Недовољно је у литератури испитан утицај преоперативних вредности фактора коагулације (54), броја проходних реципијентних круралних артерија (49, 53), врсте ФП бајпаса (потколени/натколени) (28, 59), пролазности предње тибисјалне артерије (*arteria tibialis anterior*-АТА), пролазности задње тибисјалне артерије (*arteria tibialis posterior*-РТА) (53), врсте АА терапије (59), пратеће медикаментозне терапија (55) и употребе никотина.



Студијом Pulli-ја и сарадника приказано је 425 пацијената са ХКИЕ код којих је урађен ФП бајпас са polytetrafluoroethylene (ПТФЕ) графтом обложеним хепарином. Трогодишња примарна и секундарна пролазност, очување екстремитета и преживљавања су 61%, 70%, 83%, 83% (29). Фактори ризика за очувања екстремитета су узнапредовали преоперативни клинички стадијум болести (присуство исхемијског улкуса или гангрене) ( $p = 0,02$ ; 95% CI 1,1, 3,1; OR 1,8), једна пролазна тибјална артерија ( $p < 0,001$ ; 95% CI 2,5, 9,1; OR 4,7), реинтервентна хирургија ( $p = 0,02$ ; 95% CI 1,1, 3,1; OR 1,8) (29). Goodney PP и сарадници су проучавали резултате периферних бајпас процедура на доњим екстремитетима код 2031 пацијента. Оклузију графта је имало 12%, а ампутацију екстремитета након бајпаса 8% пацијента (62). Након оклузије графта велика ампутација екстремитета је била неопходна код 42% пацијената (62). Преоперативни фактори ризика за оклузију графта и ампутацију екстремитета након ФП бајпаса су пацијенти млађи од 50 година, непокретни, који живе у старачком дому, у стадијуму ХКИЕ, на хемодијализи, диабетичари. Пацијенти без фактора ризика имали су једногодишњи проценат оклузија и ампутација  $< 1\%$ , док су пацијенти са 3 или више фактора ризика имали око 30% учесталост ампутације или оклузије графта постоперативно.

Suckow и сарадници су приказали студију на 3198 пацијената са ХКИЕ код којих је урађен периферни бајпас (41). После бајпаса урађена је код 24,1% потколена, а код 24,5% пацијената натколена ампутација екстремитета. Код 72,8% натколених и 70,6% потколених ампутација постојала је оклузија графта. Мултиваријантном анализом утврђено је да пацијенти са више пратећих хроничних обољења имају мању вероватноћу за добар функционални резултат (41). Baldwin и сарадници су проучавали 631 периферни бајпас на доњим екстремитетима и утврђена је оклузија графта код 26% пацијената. Након оклузије графта очување екстремитета у току две године након оклузије је било лоше ( $50\% \pm 5\%$ ) (28). Према овој студији фактори значајни за ампутацију екстремитета након оклузије графта су клинички стадијум болести на основу којег је индиковано извођење бајпаса (ИК, ХКИЕ), потколени ФП бајпас, терапија оралним АК (ОАК) (28).

Мултицентричном рандомизираним Dutch ВОА студијом у циљу утврђивања фактора ризика оклузије графта и ампутације екстремитета, укључено је 2690 пацијената са урађеним периферним бајпасом на доњим екстремитетима. Ампутација екстремитета по овој студији зависи од индикације за ФП бајпас операцију и резултати реваскуларизације су лошији код ХКИЕ у односу на ИК (59). Ампутација екстремитета

након оклузије ФП бајпаса урађеног због ИК је према претходним студијама око 0,5–1,4% годишње. У овој студији је код 1240 оперисаних пацијената ФП бајпаса због ИК, урађено 14 ампулација са учесталашћу ампулације од 1,1% у току 21 месеца. Према овој студији ампулација екстремитета не зависи од врсте графта тј. подједнак је ризик и код венског и код вештачког графта за средњу и касну ампулацију екстремитета након оклузије ФП графта (59). Предност примене вештачког графта код периферне бајпас реваскуларизације је краће време операције и мања дисекција. У току пет година након велике ампулације екстремитета 50% пацијената умире, код око 30% је неопходна контралатерална ампулација, док преживи око 20% (59). Према Smeets-у код 1164 пацијента са ХКИЕ ампулација је неопходна код 82 (7%) пацијената у току 21 месеца (59). Учесталост ампулације је слична између polyethylene terephthalate (Дакрон) (16,7%) и ПТФЕ (16%) графта (59).

John и Jackson су приказале резултате према којима је ампулација екстремитета после ФП бајпаса неопходна код 22% односно 18% пацијената у току 20 месеци (42, 77). Ретроспективном студијом Jackson-а и сарадника анализирано је 189 ФП бајпасева од којих је код 57 утврђена оклузија графта. Пролазност графта је боља код венског у односу на вештачки графт. Поређењем вештачког (ПТФЕ) графта у односу на венски исхемијске последице су теже, а велика ампулација екстремитета након оклузије графта је чешћа код вештачког графта (42).

## 1.8. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ОКЛУЗИЈЕ ГРАФТА НАКОН ФП БАЈПАСА

### 1.8.1 СТАРОСТ

Старост пацијената је значајан фактор ризика за оклузију графта (30). Особе млађе животне доби код којих је неопходан ФП бајпас сматрају се ризичнијом групом пацијената за оклузију графта због агресивнијег облика атеросклерозе. Због тога код пацијената са ПАОБДЕ старости < 50 година треба одредити праву индикацију за ФП бајпас (44, 47).

### 1.8.2 ПОЛ

Испитивањем Tangelder-а и сарадника проспективном студијом на 2650 пацијената, закључено је да је женски пол фактор ризика за настанак оклузије графта након ФП бајпаса (49). Студијом Henke-а на 338 пацијената утврђено је да је значајан фактор који повећава пролазност графта мушки пол (OR 2,8; 95% CI 1,6, 5,0) а да је

женски пол фактор ризика оклузије графта и лошијег исхода лечења (46, 55). Потколени ФП бајпас урађен код жена има лошији исход (61).

### 1.8.3 ВРСТА ГРАФТА

При извођењу ФП бајпаса користе се аутологе вене (велика сафенска вена (*vena saphena magna*–VSM); мала сафенска вена (*vena saphena parva* – VSP); умбиликална вена; базилична вена; цефалична вена;), аутологе артерије, синтетички материјали (Дакрон, ПТФЕ) и биосинтетички матерјали (9, 26). Када је могуће увек треба урадити ФП бајпас реконструкцију аутологим венским графтом јер има боље резултате у односу на синтетички графт (26, 42, 45, 78-80). Врста графта је значајан фактор ризика за настанак оклузије графта и за потколени и за натколени ФП бајпас (32, 45). Постоје и супротна мишљења која показују да оклузија графта није статистички значајно зависна од врсте графта (44). Ишемија након оклузије графта после ФП бајпаса је израженија код примене синтетичког у односу на аутологи венски графт (26).

### ВЕНСКИ ГРАФТ

Први ФП бајпас са аутологом VSM урадио је Kunlin 1949. године и презентовао га је 1951. године (81). Венски ФП бајпас има бољу пролазност код натколениг (82), а посебно је ефикасан код потколениг бајпаса (34, 83, 84). Значајни фактори за пролазност венског графта су врста, квалитет и дијаметар вене (48). Вене треба да буду меке, компресибилне, довољне ширине и дужине. Недостатак венског графта је склоност ка компресији. VSM је најбољи графт за ФП бајпас са одличном пролазношћу и очувањем екстремитета (78, 79). Уколико је одговарајућег квалитета, истострану VSM треба користити као графт избора и за натколени и потколени бајпас. Може се користити и VSM супротне ноге уколико је одговарајућих карактеристика. Ако су обе VSM уклоњене или лошег квалитета, може се користити VSP или вене руке (базилична или цефалична вена). VSP доброг квалитета има добру пролазност и погодна је за кратки бајпас. Вене руку такође имају добру пролазност, али су танког зида, са честим абнормалностима и са предиспозицијом за настанак ектазије, анеуризматског проширења, стеноза и оклузија (85). VSM има боље петогодишње резултате пролазности графта у односу на друге алтернативне венске графтове ( $68,5\% \pm 6,0\%$  према  $48,3\% \pm 10,5\%$ ;  $p = 0,09$ ), као и боље очување екстремитета ( $77,8\% \pm 7,4\%$  према  $54,2\% \pm 11,8\%$  ( $p = 0,046$ )) (86). Петогодишња пролазност ФП бајпаса урађеног са VSM је значајно боља у односу на ПТФЕ (73%, 39%) (42). Пролазност венског ФП

бајпаса са VSM након пет година је од 60-85% (43). Према Robinson-у и сарадницима ФП бајпас применом VSM има боље резултате у односу на ПТФЕ, али они нису статистички значајни (49). Место оклузије венског графта код ФП бајпаса је најчешће у пределу дисталне анастомозе (87). Нема значајне разлике у пролазности између реверзног и неревверзног „in situ“ ФП бајпаса са VSM (88-90).

Неопходно је применом колор доплер ултрасонографије изабрати квалитетан венски графт. Уколико су вене малог дијаметра и дужине, варикозне, са постфлебитичним променама, калцификоване и склеротичне не треба их користити (34). Венски графт лошег квалитета је склон стенозама и постепеном настанку оклузије (91). Мали дијаметар вене (< 3,0 mm), у поређењу са великим дијаметром вене (> 3,0 mm) значајно смањује пролазност графта и независни је фактор ризика за оклузију графта (92). VSM (< 3,5 mm) има двоструко већи ризик за настанак ране оклузије графта (48). У току прве постоперативне године постоји значајна разлика пролазности графта између VSM < 3,5 mm и VSM > 3,5 mm) (42,4% према 68,4%,  $p < 0,0001$ ) (48). Алтернативне венске графтове треба употребљавати ако је VSM (< 3,5 mm) (67). Алтернативни венски графт код потколених бајпаса има задовољавајуће резултате (93).

#### ВЕШТАЧКИ ГРАФТ

Услед недостатка VSM због претходних ФП и аортокоронарних бајпасева, аблације варикозне VSM, као и неадекватног квалитета венског графта као алтернатива се може користити вештачки графт. Вештачки графт је фактор ризика за оклузију графта (45, 55). Пролазност вештачког графта и очување екстремитета је задовољавајуће за натколени ФП бајпас (50, 94), док је код потколених ФП бајпаса пролазност графта и очување екстремитета лоше (50, 95). У циљу побољшања пролазности примењују се методе облагања графта хепарином (94) и модификације анастомозе (96). Од вештачких графтова код ФП бајпаса користе се најчешће Дакрон и ПТФЕ графт.

Оклузија вештачког графта је најчешће узрокована лошим квалитетом донорских и реципијентних артерија, тромбозом, прогресијом васкуларне болести и неоинтималном хиперплазијом на месту анастомозе и реципијентним и донорским артеријама. Вештачки графт је тромбогенији у односу на венски, а оклузија се развија брзо, без симптома стенозе, кратко је време за развој колатерала и метаболичког прилагођавања организма па је исхемија обично тежег степена. Лоша дугорочна

пролазност вештачких графтова након ФП бајпаса изазвана је НХ у пределу дисталне анастомозе (45).

Такаги и сарадници наводе да ако је VSM недоступна, примена вештачког Дакрон или ПТФЕ графта код ФП бајпаса није статистички значајно различита у петогодишњој пролазности графта (49,2% према 38,4%) (97). Неки аутори приказују одличну пролазност графта и очување екстремитета за натколени ФП бајпас вештачким графтом наводећи петогодишњу примарну пролазност од 47% (98). Према Robinsson-у и сарадницима пролазност ПТФЕ и Дакрон графта за натколени ФП бајпас је подједнака (99-101). Постоје студије које показују да употреба Дакрон графта за натколени ФП бајпас омогућава бољу и дугорочнију пролазност графта у односу на ПТФЕ (102).

Постоје различита мишљења о значају употребе врсте графта код потколеног ФП бајпаса. Примена ПТФЕ графта код потколеног ФП бајпаса има пролазност од 50% (29). Потколени ФП бајпас са ПТФЕ графтом има веома ниску пролазност графта од 12% до 40% у току 3 до 5 година (43, 93). Хепарином обложен ПТФЕ графта је добра замена за аутологу VSM јер смањује тромбогеност, инхибише формирање неоинтималне хиперплазије и има низак проценат касних ампутација екстремитета (29). Скандинавском рандомизираним мултицентричном студијом приказано је да хепарином обложен ПТФЕ графт значајно смањује оклузију графта у односу на обичан ПТФЕ графт, посебно код ФП бајпаса урађеног због ХКИЕ (103). Трогодишња пролазност графта је 61%, а очување екстремитета је 83% након потколеног ФП бајпаса ПТФЕ графтом (29). Очување екстремитета након 3 године применом ПТФЕ и VSM је 59% и 78% ( $p < 0,05$ ) (104). Уколико венски графт није доступан, ПТФЕ графт треба рутински применити јер даје задовољавајуће резултате у третману ХКИЕ (29).

Резултати указују да су исхемијске последице након оклузије ФП бајпаса теже код пацијената са уграђеним вештачким (ПТФЕ) графтом у односу на венски графт (26, 42). АБИ индекси након оклузије ФП бајпаса значајно су нижи код пацијената са уграђеним вештачким (ПТФЕ) графтом у односу на венски графт (0,28, 0,45;  $p = 0,001$ ) (42). Учесталост натколених и потколених ампутација екстремитета је значајно већа код примене ПТФЕ у односу на Дакрон графт. Хепарином обложен ПТФЕ графт има добре ране и касне резултате са ниском учесталошћу касних ампутација (44).

#### 1.8.4 ВРСТА ФП БАЈПАСА

ФП бајпас може бити натколени и потколени. Натколени ФП бајпас у односу на потколени ФП бајпас има бољу пролазност графта према неким студијама (28, 44, 45), док према другим студијама врста ФП бајпаса није значајна за пролазност графта (29, 30, 55). Примарна трогодишња пролазност код натколениог ФП бајпаса за Дакрон графт је 64%, а за ПТФЕ је 61% (44). Натколени ФП бајпас са VSM има најбољу пролазност, са малим процентом реоперација (83). Пролазност натколениог вештачког ФП бајпаса у односу на венски је нижа (78, 79). Инциденца оклузије графта за натколени ФП бајпас у току прве године је 12% до 18%, када се користи аутолога вена, а 20% до 25% када се користи ПТФЕ графт (44). Према неким ауторима код натколениог венског и вештачког бајпаса пролазност је слична (39). Потколени ФП бајпас је значајан фактор ризика за оклузију графта и губитак екстремитета (28, 45). Лоша пролазност и највећи проценат ране оклузије графта (8,2%) заступљен је код потколениог вештачког ФП бајпаса (44). Оклузија графта након потколениог ФП бајпаса у току прве године износи 30% до 40% (44).

Söderström и сарадници испитивали су 636 пацијента са ХКИЕ код којих је урађен потколени ФП бајпас. Спашавања екстремитета, преживљавање и период без ампутације били су након једне године 83%, 71% и 55%, а након пет година 76%, 38% и 30%. Утврђено је да су старост, КАБ, клинички стадијум болести и ренална инсуфицијенција независни фактори ризика за очување екстремитета. Okazaki и сарадници приказују резултате на основу урађена 63 венска потколена ФП бајпаса због ХКИЕ. Венски потколени ФП бајпас код ХКИЕ је сигуран, ефикасан, са добром пролазношћу и периодом без ампутације. Примарна и секундарна пролазност, период без ампутације и преживљавање након 1 године су 73,7%, 82,4%, 84,7%, 88,1%, а након 3 године су 65,4%, 76,3%, 71,0%, 74,6% (105). Према Bradbury-ју код потколениог ФП бајпаса секундарна пролазност након примене вештачког графта је 20%, а након венског 75% у току 4 године (39).

#### 1.8.5 СТАЊЕ ПРОЛАЗНОСТИ РЕЦИПИЈЕНТНИХ АРТЕРИЈА ПОТКОЛЕНИЦЕ

Недостатак одговарајућих реципијентних крвних судова чини реваскуларизацију ФП бајпасом немогућом. Број и врста пролазних артерија потколенице је важан фактор ризика за оклузију графта и прогнозу исхода лечења након ФП бајпаса и очување екстремитета (45, 106, 107). Код пацијената са проходном

једном у односу на две или три реципијентне артерије исход је лошији ( $p < 0,01$ ) (49). Студија Грау-ја и сарадника је обухватила 446 пацијената са ХКИЕ код којих је урађена реваскуларизација. Пацијенти са ХКИЕ обично имају ПАОБДЕ на више нивоа (М-ПАОБ), или изоловану тибијалну болест (ИТБ) код којих је оклудирана једна или више тибијалних артерија. Код око 36% пацијената је утврђена ИТБ а код 64% пацијената М-ПАОБ (108). Након реваскуларизације због ХКИЕ, пацијенти са ИТБ у односу на М-ПАОБ имају лошију прогнозу након 3 године: период без ампутације (35,1% према 50,2%;  $p = 0,0062$ ; HR 0,595), самосталност пацијента (79,0% према 84,8%;  $p = 0,0403$ ; HR 0,599), секундарна пролазност (66,8% према 74,8% ;  $p = 0,0309$ ; HR 0,665). Мултиваријантне анализе приказују да ИТБ није независан фактор ризика лошег резултата, али указује на високоризичне пацијенате (108).

#### 1.8.6 АА И АК ТЕРАПИЈА

У лечењу и секундарној превенцији атеросклерозе примењују се мале дозе ацетилсалицилне киселине (75-160 mg), чија примена је сигурна у смислу ризика од крварења. Постоје различити резултати о значају АА и АК терапије на пролазност графта и очување екстремитета након ФП бајпаса. Према Conte-у и сарадницима АА терапија побољшава пролазност графта и редукује ампутацију екстремитета (1). Према Ненке-у и сарадницима терапија АА смањује ризик оклузије (HR 0,52; 95% CI 0,32, 0,83;  $p < 0,05$ ) и смртност (HR, 0,43; 95% CI 0,19, 0,98;  $p < 0,05$ ) (55). Brown и сарадници сматрају да примена АА терапије ацетилсалицилном киселином има благу корист у односу на пролазност графта, која је већа код вештачког у односу на венски графт (19, 55). Супротне резултате наводе Abbryzzese и сарадници који приказују да нема разлике у учесталости оклузије графта у зависности од примењене АА терапије (61).

Проспективном мултицентричном рандомизираним студијом која је обухватила 402 пацијента код којих је урађен ФП бајпас испитивана је ефикасност примене ОАК и АА терапије на пролазност графта у дужем временском периоду (42). ОАК терапија је ординирана према вредностима ИНР-а у терапијском опсегу (ИНР 1,4-2,8 ), а АА терапија (ацетилсалицилна киселина) у дози од 325 mg/дневно. Jackson и сарадници су закључили на основу 233 ПТФЕ ФП бајпаса, да код примене ПТФЕ графта треба применити ОАК и АА терапију. Примена ОАК и АА терапије у односу на примену само АА терапије у времену настанка оклузије ПТФЕ графта није статистички значајно различита, али двоструко смањује ризик од настанка исхемије након оклузије, што је

клинички значајно (28% према 55%;  $p = 0,057$ ). Ишемија је мања услед смањења пропагације тромба у суседне крвне судове и колатерале (42). Код оклузије венског графта примена АА и АК у односу на АА има исту учесталост ишемије и није статистички, нити клинички значајна (42).

Vrumbert и сарадници су проучавали 130 вештачких ФП бајпас процедура. Терапијске дозе нискомолекуларног хепарина ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) примењиване су до увођења пацијента у терапијски опсег (43). ОАК (Warfarin) примењивана је према вредностима ИНР-а (2-3) (43). Периоперативно, уколико није било крварења, рутински је ординирана АА терапија ацетилсалицилном кеселином (81-325 mg дневно) или клопидогрелом (75 mg дневно) (43). Код 27% пацијената са оклузијом графта утврђена је субтерапијска доза ОАК Warfarin-ом (ИНР < 2) (43). Код пацијената у терапијском опсегу пролазност графта је 89%, док је код пацијената који су субдозирани или без ОАК терапије пролазност графта 55%, што је статистички значајно ( $p < 0,01$ ) (43). Закључено је да од примене ОАК нема користи код вештачких графтова са високим брзинама протока код којих је низак проценат настанка оклузије графта. Код ниских брзинама протока кроз графт (< 45 cm/s ) према овој студији оклузија се јављају код око 47% ПТФЕ ФП бајпасева. Вештачки (ПТФЕ) потколени ФП бајпасеви са ниским брзинама протока (< 45 cm/s ) имају шест пута већи ризик за настанак оклузије у односу на графтове са високим брзинама протока (> 45 cm/s ) (43). Препоручује се да се ОАК примењује код високоризичних графтова са ниским брзинама протока као и потколених бајпасева са вештачких графтом (43).

#### 1.8.7 КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ ПАОБДЕ

Значајан фактор ризика за настанак оклузије графта након ФП бајпаса је клинички стадијум ПАОБДЕ на основу којег је индиковано оперативно лечење (45, 55). Такође очување екстремитета и ризик од ампутације након оклузије графта зависи од клиничког стадијума ПАОБДЕ (100% код ИК,  $55\% \pm 8\%$  код бола у миру и  $34\% \pm 6\%$  код губитка ткива ( $p < 0,001$ )) (28). Уколико је урађен ФП бајпас у циљу спасавања екстремитета (ХКИЕ), оклузија графта је повезана са лошијим исходом очувања екстремитета (44).

Nasr и сарадници приказали су различите петогодишње резултате након ФП бајпаса у зависности од клиничког стадијума ХКИЕ (за гангрену, улцерацију и бол у миру) где је примарна пролазност 33%, 52% и 51% ( $p = 0,04$ ), и секундарна пролазност 48%, 76% и 75% ( $p = 0,003$ ) (109).



Студија Engelhardt-а и сарадника урађена на 115 екстремитета са ХКИЕ у току 3 године показује да је унапредовали преоперативни клинички стадијум ПАОБДЕ повезан са лошијим очувањем екстремитета. ( $p = 0,02$ ; 95% CI 1,1, 3,1; OR 1,8) (13).

#### 1.8.8 ПРЕТХОДНИ ВАСКУЛАРНИ ПОСТУПЦИ

Brian и сарадници су у циљу утврђивања значаја претходних васкуларних поступака проучавали 1880 пацијената са урађеним ФП бајпасом због ХКИЕ. Код пацијената са претходним истостраним ФП бајпасом једногодишња оклузија и ампутација је значајно већа у односу на пацијенте без претходног истостраног ФП бајпаса (оклузија графта, 33% према 18%;  $p = 0,001$ ; велика ампутација, 29% према 20%;  $p = 0,022$ ) (110).

Varil и сарадници су проучавали 2636 пацијената са периферним бајпасом доњих екстремитета, од којих је контралатералну ампутацију имало 228 (8,6%). Мултиваријантном анализом утврђено је да су пацијенти са претходним контралатералним ампутацијама високоризична група пацијената. У току прве постоперативне године пацијенти са претходним васкуларним поступцима имају повећану једногодишњу оклузију графта (OR, 1,93; CI 1,39, 2,68;  $p < 0,0001$ ) и велику ампутацију екстремитета (OR 1,73; CI 1,06, 2,83;  $p = 0,027$ ) у односу на групу без контралатералне ампутације (52). Према Robinson-у и сарадницима претходни васкуларни поступци нису значајни за очување екстремитета након ФП бајпаса (49).

#### 1.8.9 ПРАТЕЋА ХРОНИЧНА ОБОЉЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА ПАОБДЕ

Пацијенти са ПАОБДЕ углавном имају значајна пратећа хронична обољења (кардиваскуларна, цереброваскуларна, дијабетес, хронична ренална инсуфицијенција). Зато је неопходна процена утицаја преоперативних фактора ризика, селекција пацијената за оперативно лечење и одговарајућа преоперативна припрема. Према резултатима Robinson-а и Henke-а није нађен статистички значајан утицај хроничних обољења пацијента на пролазност графта (49, 55).

#### КАРДИОВАСКУЛАРНА ОБОЉЕЊА

Код око 40-80% пацијената са ХКИЕ доњих екстремитета присутна је КАБ (18, 56). Периоперативно је код пацијената са ХКИЕ повећан ризик од кардиваскуларног догађаја, са инфарктом миокарда који се јавља код 4,7-40 % након ФП бајпаса (111, 112).

Према Conte-у и сарадницима КАБ (OR 2,3; 95% CI 1,8, 2,9;  $p < 0,0001$ ) и артеријска хипертензија (OR 2,6; 95% CI 1,9, 3,6;  $p < 0,0001$ ) утичу на оклузију графта и ампутацију екстремитета након ФП бајпаса (1). Одговарајућим лечењем кардиоваскуларних обољења и анемије постиже се адекватна оксигенација крви (8).

### ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

На основу Framingham Heart студије дијабетес повећава ризик настанка ИК 3,5 пута код мушкараца и 8,6 пута код жена (113). Код ПАОБДЕ дијабетес 7-15 пута повећава ризик за настанак велике ампутације екстремитета (10). Постоје различити резултати о утицају дијабетеса на пролазност графта, очување екстремитета и преживљавање.

Поједини аутори наводе да пацијенти са ХКИЕ и дијабетесом имају подједнаку пролазност графта након ФП бајпаса (49, 114-116), преживљавање (60, 107, 117) и спасавање екстремитета (49, 117, 118) као и особе са ХКИЕ без дијабетеса. Међутим према резултатима Singh-а и сарадника проучавањем 14788 пацијената са периферним бајпасом доњих екстремитета утврђено је да пацијенти са дијабетесом у односу на особе без дијабетеса имају нижу учесталост ране оклузије графта (OR 0,72; 95% CI 0,58, 0,89;  $p = 0,002$ ) (44). Према Hertzger-у и сарадницима дијабетес је један од фактора који утиче на преживљавања и очувања екстремитета, али не утиче значајно на пролазност графта (60). Према Seeger-у и Luther-у очување екстремитета након ФП бајпаса је значајно лошије код дијабетичара (119, 120). Постоје и студије по којима је дијабетес независни фактор ризика лошег преживљавања пацијента (118). Ризик од постоперативних компликација је повећан код инсулин зависног дијабетеса (121).

#### 1.8.10 ХРОНИЧНА РЕНАЛНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

Према Biancari-ју пацијенти са хроничном реналном инсуфицијенцијом (ХРИ) након ФП бајпаса због ХКИЕ имају значајно ниже трогодишње очување екстремитета (57,7% према 83,0%,  $p < 0,0001$ ) и ниже преживљавање (27,1% према 59,7%,  $p < 0,0001$ ) у односу на пацијенте без ХРИ (56).

Резултати након ФП бајпаса код пацијената са ХКИЕ и ХРИ су лоши, са примарном и секундарном пролазношћу графта, очувањем екстремитета и преживљавањем у току пет година од 50%, 51%, 67% и 23%. Код ових пацијената кратак је животни век и велика смртност, па је неопходна преоперативна селекција пацијената и процена дугорочне користи од реваскуларизације ФП бајпасом (56). Према појединим ауторима пролазност графта је подједнака као и код нормалне

функције бубрега (122), али је код ХРИ висок проценат ампутације екстремитета (10-37%) (123-125). Albers и сарадници су истраживали 1027 пацијената (964 зависни од хемодијализе, 58 са трансплантацијом бубрега и 5 са реналном инсуфицијенцијом без неопходне хемодијализе) код којих је урађена реваскуларизација. Петогодишња примарна и секундарна пролазност и очување екстремитета су 50,4%, 50,8%, 66,6% (125).

О'Наре и сарадници су приказали да су пацијенти са ПАОБДЕ који се хемодијализирају због ХРИ са високим ризиком за губитак екстремитета након реваскуларизације у поређењу са пацијентима са нормалном бубрежном функцијом (126). Мултиваријантном анализом утврђено је да пацијенти са истовременом срчаном и реналном слабошћу имају лошије преживљавања екстремитета (HR 3,68; 95% CI 1,51, 8,94;  $p < 0,001$ ).

#### 1.8.11 МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА

Ненке и сарадници су код 338 периферних бајпас процедура на доњим екстремитетима испитивали утицај ангиотензинконвертирајућих ензим (АЦЕ) инхибитора и бета-блокатора на пролазност графта и ампутацију екстремитета након ФП бајпаса (55). Није утврђено да бета-блокатори и АЦЕ инхибитори имају независни протективни ефекат на дужину преживљавања екстремитета (55).

Артеријска хипертензија 2-3 пута повећава ризик за настанак и прогресију ПАОБДЕ. Примена АЦЕ инхибитора код пацијената са артеријском хипертензијом и ПАОБДЕ смањује ризик за 22% (6). Примена АЦЕ инхибитора је корисна за прилагођавање артеријског зида промени притиска, за лечење хипертензије и смањења ризика кардиваскуларних обољења и смртности код пацијената са системском атеросклерозом (ПАОБДЕ и КАБ) (55). Код свих пацијената са ИК и ХКИЕ неопходно је примењивати АЦЕ инхибиторе (55). Због кардиопротективне улоге АЦЕ инхибитори се препоручују код високоризичних пацијената (6).

Према Ненке-у бета блокатори немају значајан ефекат на пролазност графта и ампутацију екстремитета (55). Бета-блокатори имају кардиопротективни ефекат код високоризичних пацијената са КАБ (OR 2,1; 95% CI 1,7, 2,6;  $p < 0,0001$ ) и артеријском хипертензијом (OR 2,4; 95% CI 1,8, 3,1;  $p < 0,0001$ ) (1, 6). Код пацијената са КАБ који нису третиран бета-блокаторима 3,9 пута је већи ризик кардиваскуларног догађаја (95% CI 2,0, 7,5;  $p < 0,0001$ ) (1). Бета-блокатори су основа кардиопротективне терапије пацијената са артеријском хипертензијом и КАБ (1). Периоперативна примена бета-

блокатора код пацијената са кардиоваскуларним обољењима смањује ризик настанка кардиоваскуларног догађаја и смртог исхода.

Код пацијената са ПАОБДЕ код којих је неопходна ФП бајпас процедура, неопходна је примена кардиопротективних лекова (127-129). Они значајно продужавају живот пацијената и дужину пролазности графта након ФП бајпаса (1). Медикаментозна терапија применом АЦЕ инхибитора, бета блокатора и АА су основа лечења атеросклерозе (1).

По НОРЕ (Heart Outcomes Prevention Evaluation) студији приказан је кардиопротективни ефекат код 22% пацијената са ПАОБДЕ код којих је ординирани АЦЕ инхибитор рамиприл у третману артеријске хипертензије у односу на плацебо (130). Због кардиопротективне улоге рамиприл се примењује код високо ризичних пацијената са ПАОБДЕ, поготово код пацијената са ХКИЕ.

#### 1.8.12 ПУШЕЊЕ

Употреба никотина у зависности од година конзумирања и броја цигарета дневно убрзава развој атеросклерозе периферних и коронарних артерија (6, 10, 131). Код пушача је повећан 2-6 пута ризик за настанак ПАОБДЕ (10), а 3 пута ризик за развој ХКИЕ код пацијената са ПАОБДЕ (6). Услед употребе никотина настаје вазоспазам, хипоксија и губитак ендотелних ћелија (132, 133), активација тромбоцита (134) и стимулација пролиферације глатких мишићних ћелија (132). Никотин повећава ризик за настанак стенозе и оклузије графта након ФП бајпаса (135). Више од 80% болесника са ПАОБДЕ су садашњи или бивши пушачи (10, 136).

У студијама Robinson-а и сарадника пушење није значајно за оклузију графта и очување екстремитета. Такође према Singh-у пушење није значајно за настанак ране оклузије графта (44). Willigendael и сарадници су приказали мета-анализом 29 студија (4 рандомизирани, 12 проспективних и 13 ретроспективних студија) да континуирано пушење након ФП бајпаса три пута повећава ризик за настанак оклузије графта (137).

#### 1.8.13 ХЕМАТОКРИТ

Пацијенти са ниским вредностима хематокрита су високоризични за настанак ране оклузије графта (44). Свако смањење хематокрита за 1% у односу на средњу вредност од 38%, повећава ризик за настанак оклузије графта за 2% (OR 0,98; 95% CI 0,98, 0,99;  $p < 0,001$ ) (44).

#### 1.8.14 ХИПЕРКОАГУБИЛНОСТ

Постоји повезаност настанка оклузије графта са хиперкоагубилним статусом пацијената. Стање хиперкоагубилности може бити узроковано коагулопатијом, неоплазијом, стресом и инфламацијом (64). Пацијенти са хиперкоагубилним статусом имају већи број оклузија графта, реопарација и лошији исход очувања екстремитета (44). Због тога треба преоперативно испитати стање хиперкоагубилности пацијента (44). Код млађих пацијената са агресивном формом атеросклеротске болести који је повезан са хиперкоагубилним статусом повећан је ризик за настанак оклузије графта, реопарације и ампутације екстремитета (44). Сиги и сарадници су приказали у студији на 456 пацијената код којих је урађен ФП бајпас, да пацијенти са хиперкоагубилним статусом имају лошију примарну пролазност (28% према 35%;  $p = 0,004$ ), секундарну пролазност (41% према 53%;  $p = 0,0001$ ), очување екстремитета (55% према 67%;  $p = 0,009$ ) и преживљавање (61% према 74%;  $p = 0,02$ ) у току 5 година (54).

#### 1.8.15 РАСА

Афроамериканци имају повишен ризик за развој ПАОБДЕ, са агресивним обликом оклузивне болести круралних артерија. У односу на белце афроамериканци имају повећан ризик и за рану оклузију графта (OR 1,4; 95% CI 1,3, 1,5) која је око 12% (44). Код афроамериканаца је повећан ризик оклузије графта и након венског ФП бајпаса (138).

#### 1.8.16 АБИ ИНДЕКСИ

Прогностички значај АБИ индекса за настанак оклузије графта након ФП бајпаса је противречан. Постоје резултати који указују на значај преоперативних АБИ индекса (139), као и супротни резултати који показују да преоперативни АБИ индекси нису поуздани предиктори оклузије графта (140). АБИ индекси су значајни у предвиђању оклузије графта код само око 12–34% пацијената (141). Код високоризичних пацијената са ПАОБДЕ постоји корелација АБИ индекса и смртности пацијената (142). EDINBURGH ARTERY STUDY је показала да је АБИ индекс добар линеарни предиктор фаталног и нефаталног кардиоваскуларног догађаја и смртности опште популације. Што је вредност АБИ индекса нижа, већи је ризик за настанак кардиоваскуларног догађаја. Свако смањење АБИ индекса за 0,10, повећава релативни ризик од кардиоваскуларног догађаја за 10% (2).

## СКОРИНГ СИСТЕМИ

Finnvasc score (143) и модификовани Prevent III score (58, 144) предвиђају исход лечења и преживљавање након реваскуларизације екстремитета због ХКИЕ. Finnvasc score предвиђа непосредни исход очувања екстремитета (RR 1,43, 95% CI 1,32, 1,55), период без ампутације (RR 1,42; 95% CI 1,32, 1,53) и преживљавање (RR 1,23; 95% CI 1,12, 1,36) (143). Модификовани Prevent III risk score (mPIII скор) предвиђа исход очувања екстремитета (RR 1,19, 95% CI 1,11, 1,28), период без ампутације (RR 1,22; 95% CI 1,18, 1,27) и преживљавање (RR 1,24, 95% CI 1,19, 1,30), код пацијената са ХКИЕ након ФП бајпаса (58, 144).

Ретроспективном студијом Kechagias-а и сарадника приказана су 274 периферна бајпаса доњих екстремитета због ХКИЕ. Пацијенти са Finnvasc score-ом 3-4 у односу на пацијенте са Finnvasc score-ом 0-2 су имали статистички значајно ниже трогодишње очување екстремитета (53,7%, 70,6%;  $p = 0,004$ ), период без ампутације (27,7%, 53,1%;  $p < 0,0001$ ) и преживљавање (49,7%, 69,7%;  $p < 0,0001$ ) (35). Код пацијената са Finnvasc score-ом 3-4 и преоперативним серумским нивоом креатинина  $> 150 \mu\text{mol/L}$ , једногодишњи период без ампутације је 12,5%, на супрот пацијентима са ниским серумским креатинином код којих је је 53,1% ( $p = 0,028$ ) (35).

## 1.9. ПЕРИОПЕРАТИВНА СМРТНОСТ

Периоперативна смртност код пацијената са ХКИЕ је око 2-2,7% (1, 55, 60, 61, 78), са порастом и до 11,6% код пацијената са узнатредовалим пратећим хроничним обољењима (145). Старост  $> 75$  (OR 2,2; 95% CI 1,3, 3,5;  $p = 0,0022$ ), КАБ (OR 2,3; 95% CI 1,5, 3,6;  $p = 0,0001$ ) и ренална инсуфицијенција (OR 1,8; 95% CI 1,1, 3,0;  $p = 0,0289$ ) су повезани са повећаним ризиком за кардиоваскуларни догађај (1). Повећана периоперативна смртност је повезана са конгестивном срчаном слабашћу (OR 6,5; 95% CI 2,5, 17) и ХРИ (OR 2,9; 95% CI 6,1, 140) (55). Обично су то особе старије од 75 година које имају значајно већу једногодишњу смртност (OR 4,92, 95% CI 1,32, 18,36) (56). Најчешћи узрок смрти код пацијената са ПАОБДЕ је КАБ (40-60%) и цереброваскуларна болест (10-20%) (2). Смртност је већа код пацијената са нижим вредностима АБИ индекса, старије животне доби пацијената, са пратећим дијабетесом и цереброваскуларном болешћу.

CAPRIE студијом је показано да је клопидогрел ефикаснији у односу на ацетилсалицилну киселину код пацијената са симптоматском ПАОБДЕ и да смањује

релативни ризик за инфаркт миокарда, инфаркт мозга и васкуларну смрт за 24% у односу на ацетилсалицилну киселину. Антиагрегациона терапија у дужем временском периоду смањује ризик од кардиоваскуларног догађаја и смрти (18). Употреба АЦЕ инхибитора, бета блокатора и антилипидне терапије смањује смртност код пацијената са системском атеросклерозом (1, 55).

## 2. ЦИЉЕВИ, ХИПОТЕЗЕ И ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

### 2.1. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

Циљ истраживања је анализа значајних фактора ризика за настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса урађеног због узнапредовале ПАОБДЕ. У истраживању су примењене две студије "случај-контрола" са циљем утврђивања значаја појединих фактора ризика (познатих, недовољно испитаних и новооткривених), њихове међусобне интеракције (синергистички утицај потенцијалних фактора ризика) и предлога превентивних мера да би се спречиле наведене компликације.

Одређивана је учесталост оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса урађеног код ПАОБДЕ.

Анализиран је утицај АК и АА терапије на пролазност графта и потребу за великом ампутацијом екстремитета после ФП бајпаса урађеног код ПАОБДЕ.

### 2.2. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Постоји статистички значајна повезаност између вредности лабораторијских анализа крви (хематокрита, броја еритроцита, хемоглобина, броја тромбоцита, гликемије, концентрације урее, креатинина, електролита и фактора коагулације) и настанка оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса.
2. Постоји статистички значајна повезаност између пратећих хроничних обољења пацијената (кардиоваскуларна обољења, дијабетес мелитус, цереброваскуларна обољења, ХРИ, бронхијална астма, хронична опструктивна болест плућа, болест јетре, пептичка улкусна болест, малигне болести) и врсте медикаментозне терапије (антихипертензивна, АА, АК,...) са настанком оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса.
3. Постоји статистички значајна повезаност између претходних васкуларних интервенција, клиничког стадијума ПАОБДЕ, врсте ФП бајпаса

(потколени/натколени), врсте графта (вештачки/венски), стања пролазности рецепијентних круралних артерија, врсте анестезије, пратећих компликација и дужине болничког лечења са настанком оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса.

4. Постоји статистички значајна повезаност између дужине конзумирања алкохола и никотина и настанка оклузије графта, преживљавања екстремитета и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса.

### 2.3. ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

Значај истраживања је у испитивању утицаја познатих, недовољно испитаних и новооткривених фактора ризика за настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса. Елиминацијом, смањењем и модификацијом утицаја фактора ризика на настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета побољшава се квалитет живота пацијената, смањује инвалидитет, омогућава бржи повратак свакодневним животним активностима и смањују трошкови здравствене заштите.

С обзиром на тешке последице које оклузија графта има на екстремитет који је реваскуларизован и на опште здравље пацијената, њена превенција има велики здравствени значај. Резултати ове студије ће допринети бољем планирању превенције оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса.

## 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Дизајн студије је планиран у облику две ретроспективне опсервационе клиничке студије типа случај-контрола. На основу добијених података анализирали смо факторе ризика за настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса.

### 3.1. ИСПИТАНИЦИ

Студијску популацију чинили су сви пацијенти који су од јануара 2008. до децембра 2011. године лечени ФП бајпасом због узнапредовале ПАОБДЕ у Центру за васкуларну хирургију Клиничког центра Крагујевац. Ова студија је ретроспективна, неинтервентна и сваки од хирурга је независно одлучивао о индикацији за оперативно лечење. Примењиван је венски графт (VSM) и вештачки графт (Дакрон (InterGard))



импрегниран колагеном и који није обложен хепарином; ПТФЕ (VascuGraft) који није обложен хепарином). Код свих пацијената је преоперативно ангиографски анализирана пролазност артерија доњих екстремитета. Праћење пацијената је обављано редовним контролама које су вршене клиничким и ултразвучним прегледом. Оклузија графта након ФП бајпаса је утврђивана на основу клиничког, ултразвучног и ангиографског налаза код пацијената који су долазили на редовне контроле. Код пацијената након оклузије графта код којих је исхемија унапредовала рађена је велика ампутација екстремитета. Подаци су прикупљени из медицинске документације пацијената. У студију нису укључени пацијенти са некомплетним подацима у историји болести. Извођење студије „Анализа фактора ризика за настанак оклузије графта после феморопоплитеалног бајпаса” одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (одлука број 01/686, од 19.01.2012. године). Испитаници су били различите полне структуре и старосне доби.

Величина група израчуната је на основу програма G power, на основу следећих почетних параметара: вероватноће грешке типа 1 од 5% ( $\alpha = 0,05$ ) за двосмерно тестирање, снаге студије од 80%, тј. вероватноће грешке типа 2 од 20% ( $\beta = 0,2$ ).

#### УЗОРКОВАЊЕ У СТУДИЈИ I

Случајеви су пацијенти са оклузијом графта после ФП бајпаса урађеног због ПАОБДЕ. Контролну групу чине пацијенти без оклузије графта после ФП бајпаса, а који су према полу и старости усклађени са случајевима. Уколико за сваког пацијента из групе случајева постоји више контрола, по случајном принципу изабране су по две, коришћењем RANDBETWEEN функције у програму Microsoft Excel. На основу документације обе групе испитаника анализирали смо у којој мери су били изложени посматраним факторима ризика (независне варијабле).

Варијабле које су мерене у студији

Независне варијабле (узроци):

Преоперативне лабораторијске вредности крви, клинички стадијум болести по Радерфорду, врста ФП бајпаса (потколени/натколени), врста графта (вештачки/венски), претходне васкуларне интервенције, стање проходности рецепијентних круралних артерија, медикаментозна терапија (антиагрегациона, антикоагулантна, антихипертензивна и друга терапија), конзумирање алкохола и никотина.

Зависна варијабла (исход): Оклузија графта после ФП бајпаса.

Збуњујуће варијабле: пол, старост, пратећа хронична обољења (кардиоваскуларна, дијабетес мелитус и друге).

### УЗОРКОВАЊЕ У СТУДИЈИ II

Случајеви су пацијенти са великом ампутацијом екстремитета после ФП бајпаса урађеног због ПАОБДЕ. Контролну групу чине пацијенти без велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса, а који су према полу и старости усклађени са случајевима. Уколико за сваког пацијента из групе „случаја“ постоји више „контрола“, по случајном принципу изабране су по две, коришћењем RANDBETWEEN функције у програму Microsoft Excel. На основу документације обе групе испитаника анализирали смо у којој мери су били изложени посматраним факторима ризика (независне варијабле).

### ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ

Независне варијабле (узроци):

Клинички стадијум болести по Радерфорду, врста ФП бајпаса (потколени/натколени), врста графта (вештачки/венски), број проходних реципијентних круралних артерија, пролазност АТА, пролазност РТА, претходне васкуларне интервенције, медикаментозна терапија (АА, АК, антихипертензивна и друга терапија).

Зависна варијабла (исход): велика ампутација екстремитета после ФП бајпаса.

Збуњујуће варијабле: пол, старост, пратећа хронична обољења (кардиоваскуларна, дијабетес, и друге).

## 3.2 КРИТЕРИЈУМИ СТУДИЈЕ

Критеријуми за укључивање у студију: сви пунолетни пацијенти код којих је урађен ФП бајпас због ПАОБДЕ.

Критеријуми за искључивање из студије: пацијенти са некомплетном медицинском документацијом.

## 3.3 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

У статистичкој обради података, континуалне варијабле су презентоване као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користили смо Студентов t-тест за мале независне узорке,

односно алтернативни непараметријски тест уколико резултати нису пратили нормалну расподелу, на основу Колмогоров-Смирнов теста. Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) тест је коришћен за упоређивање разлика у учесталости категоријских варијабли, односно Фишеров тест ако је учесталост појединих категорија била мала. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на испитивани дихотомни исход (оклузија графта после ФП бајпаса; велика ампутација екстремитета после ФП бајпаса), као и међусобна интеракција потенцијалних предикторских варијабли, испитани су бинарном логистичком регресијом, а резултати приказани као кориговани однос могућности (Adjusted Odds ratio) са припадајућим 95% интервалом поверења. Примењена су искључиво двосмерна статистичка тестирања. Статистички значајним сматрани су сви резултати где је вероватноћа хипотезе била мања од 5% ( $p < 0,05$ ). За клинички значајну повезаност узрока и исхода узета је вредност  $OR > 1$  и  $OR < 1$ , а да при томе његовим 95% интервалом поверења (95% confidence interval-CI) није обухваћена јединица. Сви статистички прорачуни су урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS, верзија 18.0 (SPSS software V.18.0).

Значај појединих фактора ризика за појаву праћеног исхода и њихове међусобне интеракције анализиране су методом бинарне логистичке регресије, а резултати приказани сировим и коригованим (за утицај збуњујућих варијабли) односом могућности (шанси) – Odds Ratio, са припадајућим 95% интервалом поверења (95 % CI). Статистички значајним вредностима сматрани су они резултати у којима је вероватноћа нулте хипотезе ( $H_0$ ) била мања од 0,05.

Резултате које смо добили у истраживању приказали смо табеларно и графички у зависности од група испитаника.

### 3.4 ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА:

За континуалне (нумеричке) варијабле израчуната је средња вредност (аритметичка средина) као мера централне тенденције и стандардна девијација као мера варијабилитета:

- старост испитаника у годинама;
- преоперативна вредност аПТТ-а;
- преоперативна вредност ИНР-а;
- преоперативна вредност хемоглобина (g/l);
- преоперативна вредност хематокрита;

- хронично конзумирање никотина (у годинама);
- вредности натријума: снижене вредности (< 130 mmol/L), нормалне вредности (130-152 mmol/L), повишене вредности (> 152 mmol/L);
- вредности калијума: снижене вредности (< 3,7 mmol/L), нормалне вредности (3,7-5,6 mmol/L), повишене вредности (> 5,6 mmol/L).

За атрибутивне карактеристике (квалитативне, категоријске) одређена је процентуална учесталост испитаника са одређеном категоријом:

- Пол (дистрибуција испитаника различитог пола у обе групе);
- Клинички стадијум болести по Радерфорду (дистрибуција испитаника по стадијумима болести);
- Врста ФП бајпас (дистрибуција испитаника према потколеном и натколеном ФП бајпасу);
- Врста графта (дистрибуција испитаника према вештачком и венском ФП бајпасу);
- Употреба ОАК и АА (дистрибуција испитаника према употреби ОАК и АА);
- Врста хепарина (дистрибуција испитаника према врсти хепарина);
- Број проходних реципијентних круралних артерија (дистрибуција испитаника према броју проходних артерија);
- Пролазна предња тибијална артерија (АТА) (да, не);
- Пролазна задња тибијална артерија (РТА) (да, не);
- Претходне васкуларне интервенције (да, не);
- Аортоилијачна стеноза (да, не);
- Пратећа хронична кардиоваскуларна обољења (да, не);
- Пратећа хронична бубрежна инсуфицијенција (да, не);
- Дијабетес мелитус (да, не);
- Малигнитет (да, не);
- Пептичка улкусна болест (да, не);
- Периоперативна трансфузија крви (да, не);
- Употреба аце инхибитора (да, не);
- Употреба алфа адренергичких блокатора (да, не);
- Употреба бета адренергичких блокатора (да, не);
- Употреба блокатора калцијумских канала (да, не);

- Употреба инсулина (да, не);
- Употреба метформина (да, не);
- Употреба диуретика (да, не);
- Хронично конзумирање алкохола (да, не);
- Оклузија графта након ФП бајпаса (да, не);
- Ампугација екстремитета након ФП бајпаса (да, не);

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 СТУДИЈА I - „АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ОКЛУЗИЈЕ ГРАФТА ПОСЛЕ ФП БАЈПАСА”

Основне карактеристике случајева и контрола и разлике између њих, приказане су у Табели 1. Статистички значајан утицај за настанак оклузија графта после ФП бајпаса утврђен је за врсту ФП бајпаса (потколени/натколени) ( $OR_{adjusted}$  115,34; 95% CI 4,02, 3306,55;  $p = 0,006$ ), врсту графта (вештачки/венски) ( $OR_{adjusted}$  81,62; 95% CI 1,03, 6486,32;  $p = 0,049$ ), пратећа кардиоваскуларна обољења ( $OR_{adjusted}$  55,64; 95% CI 2,63, 1176,94;  $p = 0,010$ ), претходне васкуларне интервенције ( $OR_{adjusted}$  51,61; 95% CI 1,10, 2425,14;  $p = 0,045$ ), преоперативни клинички стадијум болести по Радерфорду ( $OR_{adjusted}$  22,21; 95% CI 2,62, 188,39;  $p = 0,004$ ), преоперативну вредност хематокрита ( $OR_{adjusted}$  0,34; 95% CI 0,13, 0,98;  $p = 0,028$ ).

Резултат логистичке регресионе анализе (Coh & Snell R square 0,534, Nagelkerke R square 0,740, Hosmer-Lemeshow Chi square 4,713,  $df = 8$ ,  $p = 0,788$ ) приказан је у Табели 2.

Интеракцијом између фактора ризика значајан синергистички утицај на испитивани исход утврђен је за комбинацију врсте ФП бајпаса и врсте графта ( $OR_{adjusted}$  140,95; 95% CI 5,47, 3632,14;  $p = 0,003$ ), врсте графта и претходних васкуларних поступака ( $OR_{adjusted}$  75,96; 95% CI 1,14, 5060,94;  $p = 0,043$ ), врсте ФП бајпаса и пратећих кардиоваскуларних обољења ( $OR_{adjusted}$  68,03; 95% CI 3,14, 1472,69;  $p = 0,007$ ), врсте графта и пратећих кардиоваскуларних обољења ( $OR_{adjusted}$  25,71; 95% CI 1,69, 391,30;  $p = 0,019$ ), врсте графта и преоперативног клиничког стадијума болести по Радерфорду ( $OR_{adjusted}$  2,83; 95% CI 1,28, 6,24;  $p = 0,010$ ), врсте ФП бајпаса и преоперативног клиничког стадијума болести по Радерфорду ( $OR_{adjusted}$  2,58; 95% CI 1,47, 4,51;  $p = 0,001$ ) (Табела 3).

Табела 1. Основне карактеристике случајева и контрола

Варијабле		Случајеви (n=35)	Контроле (n=70)	Вредност теста и значајност нулте хипотезе	Сирови однос могућности са интервалом поверења (SE) 1.96 *
Пол (М/Ж)		27/8 (77%/23%)	53/17 (76%/24%)	$\chi^2 = 0.26$ p = 0.871	1.08 (0.41, 2.83)
Старост (године, средња вредност $\pm$ SD <sup>‡</sup> )		65.00 $\pm$ 7.92	63.79 $\pm$ 10.02	T = 0.626 p = 0.533	1.01 (0.97, 1.06)
Клинички стадијум болести по Радерфорду	I	0 0%	0 0%	$\chi^2 = 25.848$ p < 0.001*	2.82 (1.77, 4.48)
	II	0 0%	23 32%		
	III	6 17%	21 30%		
	IV	11 31%	13 19%		
	V	15 43%	13 19%		
	VI	3 9%	0 0%		
Број проходних реципијентних круралних артерија 1/2/3 <sup>†</sup>		16/9/8 (49%/27%/24%)	15/28/21 (23%/44%/33%)	$\chi^2 = 6.359$ p = 0.042*	1.75 (1.01, 3.06)
Преоперативна вредност аПТТ-а <sup>•</sup>		28.12 $\pm$ 5.11	27.92 $\pm$ 6.27	U = 1157.500 p = 0.646	1.01 (0.94, 1.08)
Преоперативна вредност ИНР-а <sup>§</sup>		1.14 $\pm$ 0.30	1.08 $\pm$ 0.38	U = 1067.000 p = 0.283	1.57 (0.51, 4.89)
Преоперативна вредност хематокрита		38.57 $\pm$ 6.36	40.18 $\pm$ 5.67	T = -1.323 p = 0.189	0.95 (0.891, 1.023)
Преоперативна вредност хемоглобина		128.91 $\pm$ 20.85	133.67 $\pm$ 19.98	T = -1.134 p = 0.260	0.99 (0.97, 1.01)
Претходне васкуларне интервенције		9/26 (26%/74%)	13/57 (19%/81%)	$\chi^2 = 0.719$ p = 0.397	1.52 (0.58, 4.00)
Аортоилијачна стеноза		6/29 (17%/83%)	18/52 (26%/74%)	$\chi^2 = 0.972$ p = 0.324	0.60 (0.21, 1.67)
Врста ФП бајпаса (потколени/натколени)		25/10 (71%, 29%)	22/48 (31%, 69%)	$\chi^2 = 15.099$ p < 0.001*	5.45 (2.24, 13.28)
Врста графта (вештачки/венски)		32/3 (91%/9%)	61/9 (87%/13%)	$\chi^2 = 0.423$ p = 0.515	1.57 (0.40, 6.22)
ОАК <sup>  </sup> и АА <sup>#</sup> терапија	ОАК+АА	23 66%	34 49%	$\chi^2 = 4.001$ p = 0.261	0.58 (0.31, 1.11)
	ОАК	11 31%	29 41%		
	АА	0 0%	4 6%		
	Без АА&ОАК	3 3%	3 4%		
Врста хепарина	СХ <sup>  </sup>	28 80%	54 77%	$\chi^2 = 0.274$ p = 0.872	0.85 (0.42, 1.71)
	НМХ <sup>**</sup>	5 14%	10 14%		
	СХ+НМХ	2 6%	6 9%		
Периоперативна трансфузија крви		6/29 (17%/83%)	9/61 (13%/87%)	$\chi^2 = 0.350$ p = 0.554	1.40 (0.46, 4.31)
АЦЕ инхибитори		24/11 (69%/31%)	50/19 (71%/29%)	$\chi^2 = 0.677$ p = 0.713	0.80 (0.33, 1.94)
Алфа блокатори		2/33 (6%/94%)	2/68 (3%/97%)	$\chi^2 = 0.520$ p = 0.471	2.06 (0.28, 15.28)
Бета блокатори		16/19 (46%/54%)	28/42 (40%/60%)	$\chi^2 = 0.313$ p = 0.576	1.26 (0.56, 2.86)

Диуретици	11/24 (31%/69%)	24/46 (34%/66%)	$\chi^2 = 0.086$ p = 0.770	0.88 (0.37, 2.09)
Блокатори калцијумских канала	6/29 (17%/83%)	17/53 (24%/76%)	$\chi^2 = 0.696$ p = 0.404	0.64 (0.23, 1.82)
Метформин	2/33 (6%/94%)	14/56 (20%/80%)	$\chi^2 = 3.687$ p = 0.055	0.24 (0.05, 1.13)
Инсулин	5/30 (14%/86%)	9/61 (13%/87%)	$\chi^2 = 0.041$ p = 0.839	1.13 (0.35, 3.67)
Кардиоваскуларна обољења	20/15 (57%/43%)	26/44 (37%/63%)	$\chi^2 = 3.791$ p = 0.052	2.26 (0.98, 5.16)
Хронична ренална инсуфицијенција	5/30 (14%/86%)	4/66 (6%/94%)	$\chi^2 = 2.188$ p = 0.156	2.75 (0.69, 10.97)
Пептичка улкусна болест	5/30 (14%/86%)	5/65 (7%/93%)	$\chi^2 = 1.382$ p = 0.295	2.17 (0.58, 8.05)
Дијабетес мелитус	11/24 (31%/69%)	23/47 (33%/67%)	$\chi^2 = 0.022$ p = 0.883	0.94 (0.39, 2.24)
Малигнитет	0/35 (0%/100%)	5/65 (7%/93%)	$\chi^2 = 2.625$ p = 0.167	0.00
Дужина конзумирања никотина (године, средња вредност $\pm$ SD)	28.03 $\pm$ 16.08	26.51 $\pm$ 17.03	U=1213,000 P = 0.934	1.01 (0.98, 1.03)
Употреба алкохола	8/27 (23%/77%)	18/52 (26%/74%)	$\chi^2 = 0.102$ p = 0.749	0.86 (0.33, 2.22)
Finnvasc score	5/30 (14%/86%)	5/65 (7%/93%)	$\chi^2 = 1.382$ P = 0.295	2.17 (0.58, 8.05)

\* Значајна разлика

‡ SD – Стандардна девијација

† 1/2/3-једна/две/три проходне круралне реципијентне артерије

• aПТТ– Активирано парцијално тромбoplastинско време (Activated Partial Thromboplastin Time); § ИНР-а -International Normalized Ratio; протромбински однос (интернационални нормализовани однос)

¶ ОАК – Постоперативна орална антикоагулантна терапија (warfarin или асенокумарол) према ИНР-у (2-3)

# АА – Постоперативна антиагрегациона терапија (ацетилсалицилна киселина, клопидогрел или тиклопидин )

|| СХ– Стандардизовани хепарин

\*\* НМХ (Low Molecular Weight Heparin)-Нискомолекуларни хепарин

## АЦЕ (Angiotensin Converting Enzyme)– ангиотензин конвертирајући ензим

Табела 2. Сирови и кориговани однос могућности фактора ризика за настанак оклузије графта после ФП бајпаса

Фактори ризика	Сирови OR (95% CI)	Кориговани OR (95% CI)
Врста ФП бајпаса (потколени/натколени)	5.45 (2.24, 13.28)	115.34 (4.02, 3306.55)
Врста графта (вештачки/венски)	1.57 (0.40, 6.22)	81.62 (1.03, 6486.32)
Кардиоваскуларно обољење	2.26 (0.98, 5.16)	55.64 (2.63, 1176.94)
Претходне васкуларне интервенције	1.52 (0.58, 4.00)	51.61 (1.10, 2425.14)
Клинички стадијум болести по Радерфорду	2.82 (1.77, 4.48)	22.21 (2.62, 188.39)
Преоперативне вредности хематокрита	0.95 (0.89, 1.02)	0.34 (0.13, 0.98)

\* Због јасноће само су значајне асоцијације приказане у табели (95% CI коригованог OR не укључује вредност 1)

† OR (Odds Ratio)-однос могућности;

‡ CI (Confidence Intervals)–интервал поверења;

Табела 3. Синергистички ефекат фактора ризика за оклузију графта након ФП бајпаса

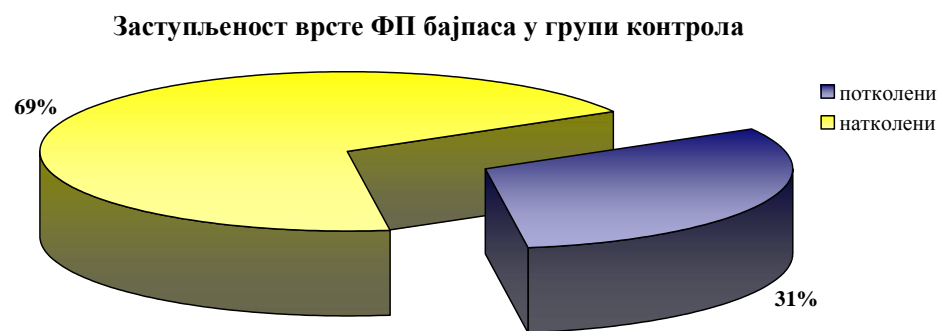
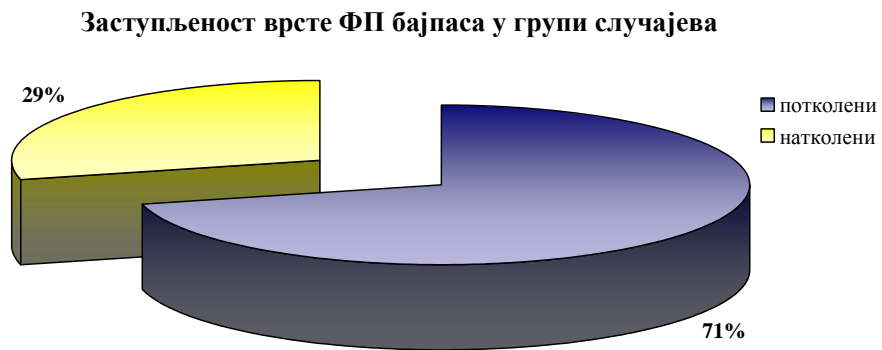
Фактори ризика	Сирови OR § (95% CI#)	Кориговани OR (95% CI)
Врста ФП бајпаса (потколени/натколени) и Врста графта (вештачки/венски)	5.54 (2.30, 13.35)	140.95 (5.47, 3632.14) * p = 0.003
Врста графта (вештачки/венски) и Претходне васкуларне интервенције	1.50 (0.52, 4.35)	75.96 (1.14, 5060.94)* p = 0.043
Кардиоваскуларно обољење и Врста ФП бајпаса (потколени/натколени)	4.50 (1.75, 11.60)	68.03 (3.14, 1472.69)* p = 0.007
Врста графта (вештачки/венски) и Кардиоваскуларно обољење	2.03 (0.89, 4.64)	25.71 (1.69, 391.30)* p = 0.019
Врста графта (вештачки/венски) и Клинички стадијум болести по Радерфорду	1.86 (1.39, 2.61)	2.83 (1.28, 6.24)* p = 0.010
Клинички стадијум болести по Радерфорду и Врста ФП бајпаса (потколени/натколени)	1.65 (1.32, 2.05)	2.58 (1.47, 4.51) * p = 0.001

§ OR = Odds Ratio-однос могућности ;

# CI = Confidence Interval–интервал поверења;

\* Клинички значајна интеракција





*График 1.* Разлика између групе случајева и групе контрола према врсти ФП бајпаса

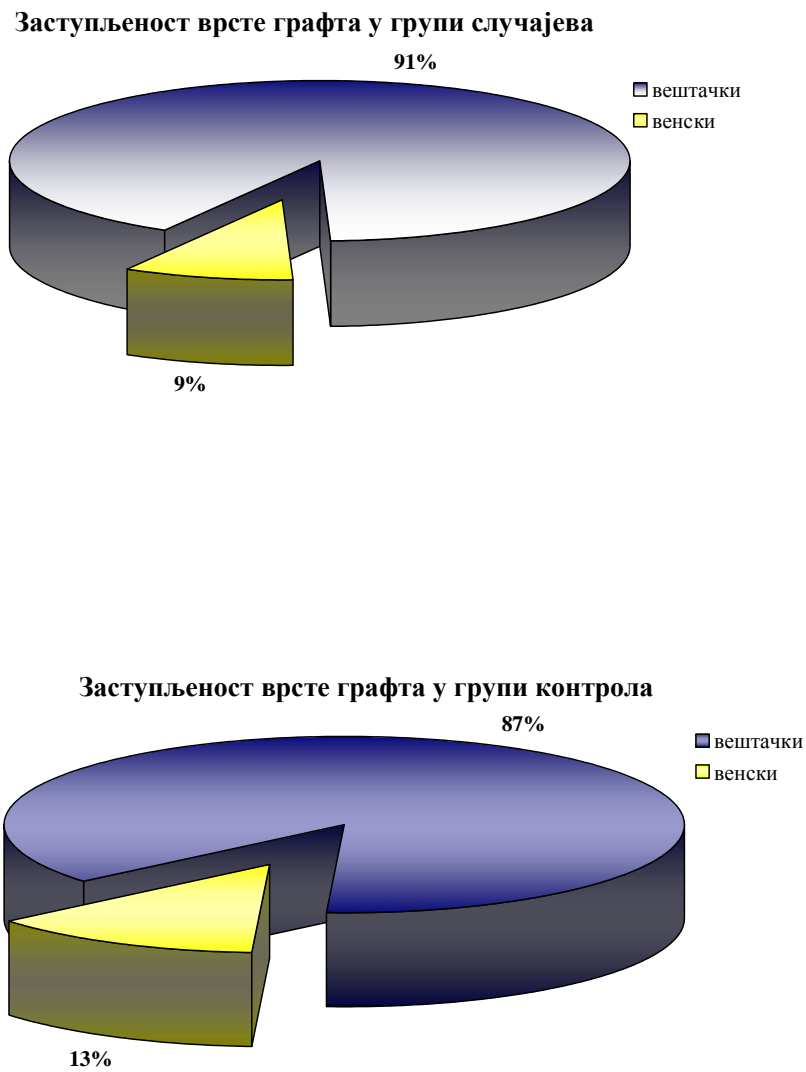
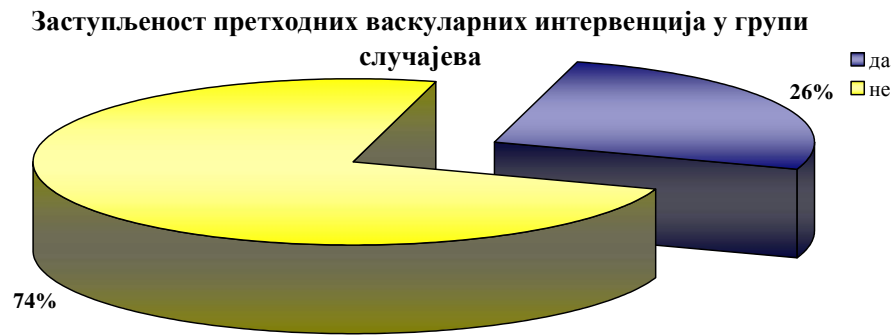


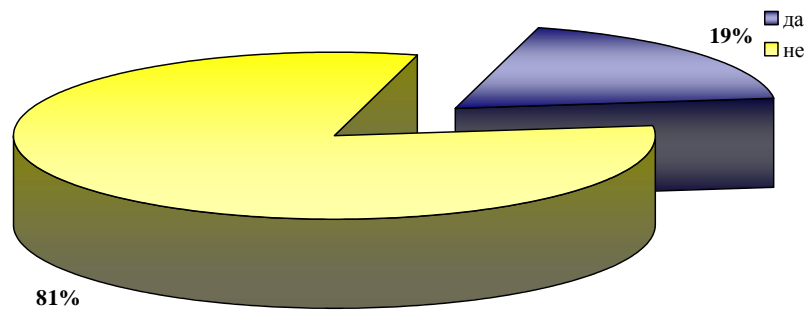
График 2. Разлика између групе случајева и групе контрола према врсти графта



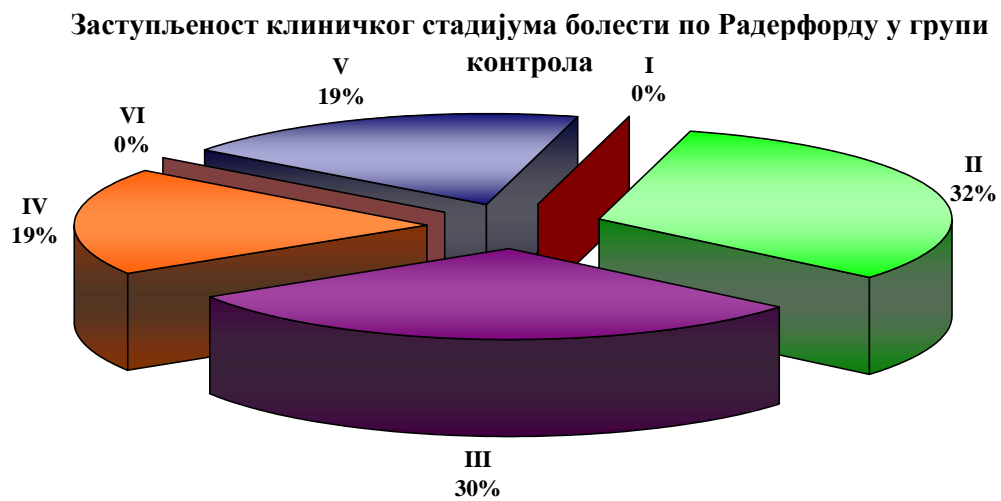
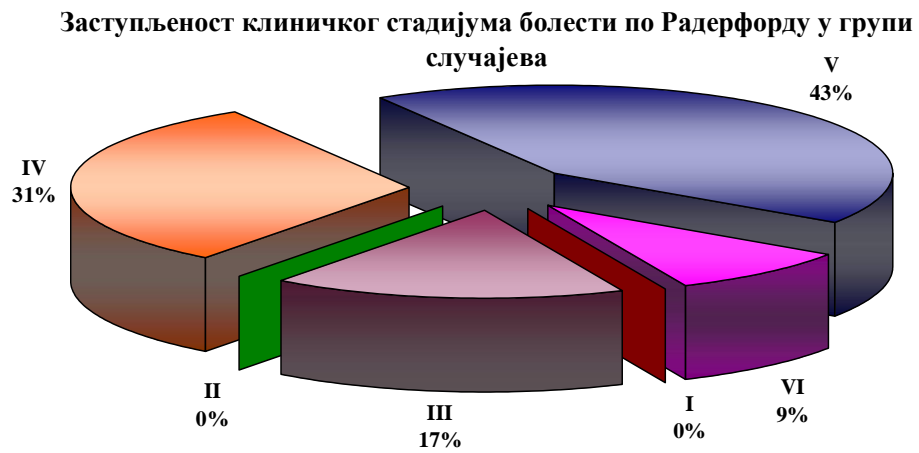
*График 3.* Разлика између групе случајева и групе контрола према заступљености кардиоваскуларних обољења



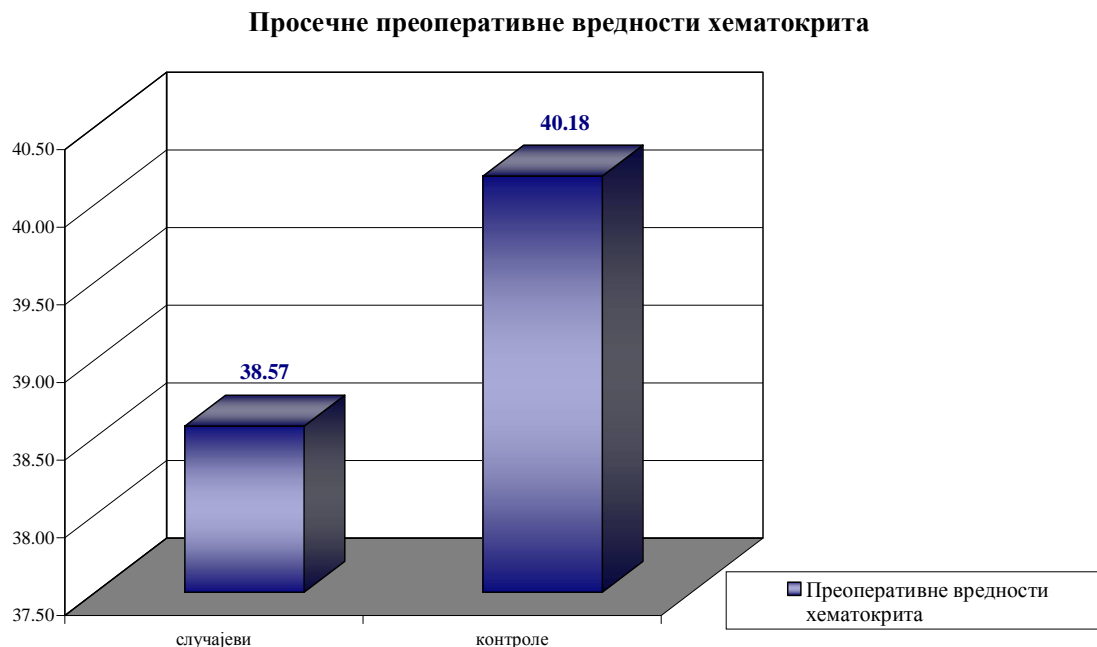
**Заступљеност претходних васкуларних интервенција у групи контрола**



*График 4.* Разлика између групе случајева и групе контрола према претходним васкуларним интервенцијама



*График 5.* Разлика између групе случајева и групе контрола према клиничком стадијуму болести по Радерфорду



*График 6.* Разлика између групе случајева и групе контрола према преоперативним вредностима хематокрита.

За следеће наведене варијабле у мултиваријантној анализи није нађена статистичка значајност: преоперативне вредности лабораторијских анализа крви (еритроцита, тромбоцита, гликемије, уреје, креатинина, натријума, калијума), преоперативних АБИ индекса, пратећих обољења пацијената (цереброваскуларна обољења, бронхијална астма, хронична опструктивна болест плућа, болести јетре), периоперативних компликација и дужине хоспитализације.

Преоперативне вредности лабораторијских анализа крви код групе случајева и групе контрола су следеће: еритроцити ( $4,16 \pm 0,59$ ,  $4,51 \pm 0,59$ ); тромбоцити ( $263,43 \pm 86,85$ ,  $265,71 \pm 93,85$ ); гликемија ( $7,31 \pm 3,92$ ,  $6,99 \pm 2,39$ ); уреа ( $6,38 \pm 2,55$ ,  $7,45 \pm 3,73$ ); креатинин ( $100,97 \pm 56,68$ ,  $96,04 \pm 44,02$ ); натријум (снижене вредности (13,3%, 8,1%), нормалне вредности (86,7%, 90,5%), повишене вредности (0%, 1,4%)); калијум (снижене вредности (6,7%, 5,4%), нормалне вредности (93,3%, 94,6%), повишене вредности (0%, 0%)).

Преоперативне вредности АБИ индекса код групе случајева и групе контрола су: АТА ( $0,30 \pm 0,26$ ,  $0,43 \pm 0,20$ ); РТА ( $0,31 \pm 0,26$ ,  $0,48 \pm 0,23$ ). Улцерација и гангрена су заступљене у групи случајева код 48,6%, а у групи контрола код 20,0% пацијената.

Регионална, општа, регионална и општа анестезија примењене код групе случајева и групе контрола су: (48,6%, 40,0%); (45,7%, 54,3%); (5,7%, 5,7%).

Заступљеност пратећих болести код групе случајева и групе контрола је следећа: цереброваскуларне болести (8,6%, 8,6%); бронхијална астма (0,85%, 0%); хронична опструктивна болест плућа (17,1%, 12,9%); болести јетре (0%, 0%).

Дужина болничког лечења је код групе случајева  $25,14 \pm 15,65$ , а код групе контрола  $20,04 \pm 12,33$ . Заступљеност периперативних компликација у групи случајева и групи контрола је следећа: без компликација (54,1%, 79,5%); инфекција оперативне ране (16,2%, 9,6%); исхемија екстремитета (21,6%, 4,8%); кардиоваскуларне компликације (5,4%, 1,2%); компликације бубрежне функције (0%, 1,2%); компликације плућне функције (0, 1,2%); периперативно крварење (2,7%, 2,4%). Пролазност РТА и АТА код групе случајева и групе контрола: (45,5%, 71,4%); (51,5%, 58,7%).

Оклузија графта након ФП бајпаса пронађена је код 30,83% пацијената (рана оклузија 21%, интермедијарна оклузија 34%, касна оклузија 45%). Просечна дужина пролазности ФП бајпаса код пацијената са оклузијом графта износи  $432,35 \pm 304,54$  дана. Периперативна смртност код пацијената код којих је урађен ФП бајпас је 1,67%. Просечан период праћења пацијената након ФП бајпаса је од 24 до 72 месеца.

## 4.2 СТУДИЈА II - „АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ВЕЛИКЕ АМПУТАЦИЈЕ ЕКСТРЕМИТЕТА ПОСЛЕ ФП БАЈПАСА“

Основне карактеристике случајева и контрола и разлика између њих приказане су у Табели 4. Статистички значајан утицај на настанак велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса пронађен је за врсту графта (вештачки/венски) ( $\text{adjustedOR } 136,71; 95\% \text{ CI } 1,02, 18286,83;$ ), пролазност РТА ( $\text{adjustedOR } 42,03; 95\% \text{ CI } 1,12, 1572,01$ ), претходне васкуларне интервенције ( $\text{adjustedOR } 38,33; 95\% \text{ CI } 1,25, 1173,74$ ), клинички стадијум болести по Радерфорду ( $\text{adjustedOR } 13,06; 95\% \text{ CI } 1,71, 99,58;$ ) и број проходних реципијентних круралних артерија ( $\text{adjustedOR } 0,23; 95\% \text{ CI } 0,01, 0,56$ ).

Резултати логистичке регресионе анализе (Coh & Snell R square 0,546, Nagelkerke R square 0,750, Hosmer-Lemeshow Chi-squared 2,122, df = 8, p = 0,977) приказани су у Табели 5.

Значајан синергизам утврђен је за комбинацију претходних васкуларних интервенција и кардиоваскуларних обољења ( $\text{adjustedOR } 38,95; 95\% \text{ CI } 1,28, 1184,08$ ),

пролазности РТА и врсте графта (вештачки/венски) ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  31,44; 95% CI 1,23, 801,20), пролазности РТА и врсте ФП бајпаса ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  22,58; 95% CI 1,01, 503,20), клинички стадијум болести по Радерфорду и кардиоваскуларних обољења ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  3,11; 95% CI 1,28, 7,56), врсту графта и клинички стадијум болести по Радерфорду ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  2,84; 95% CI 1,26, 6,41), клинички стадијум болести по Радерфорду и врсте ФП бајпаса (потколени/натколени) ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  2,63; 95% CI 1,34, 5,14), пролазности РТА и клиничког стадијума болести по Радерфорду ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  2,45; 95% CI 1,14, 5,24), претходних васкуларних интервенција и клиничког стадијума болести по Радерфорду ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  1,93; 95% CI 1,03, 3,63), броја пролазних рецепијентних круралних артерија и употребе бета блокатора ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  0,19; 95% CI 0,04, 0,99), броја пролазних рецепијентних круралних артерија и употребе АЦЕ инхибитора ( $_{\text{adjusted}}\text{OR}$  0,04; 95% CI 0,01, 0,91). (Табела 6).

Табела 4. Основне карактеристике случајева и контрола

Варијабле		Случајеви (n=19)	Контроле (n=38)	Вредност теста и значајност нулте хипотезе	Сирови однос могућности са интервалом поверења (SE) 1.96 <sup>1</sup>
Пол (М/Ж)		13/6 68.42%/31.58%	26/12 68.42%/31.58%	$\chi^2=0$ p = 1.000	1.00 (0.31,3.27)
Старост (године, средња вредност $\pm$ SD <sup>2</sup> )		66.37 $\pm$ 7.31	62.08 $\pm$ 9.09	T=1.785 p = 0.080	1.06 (0.99,1.14)
Клинички стадијум болести по Радерфорду	I	0 0%	3 7.80%	$\chi^2=18.308$ p = 0.003	3.82 (1.78,8.20)
	II	0 0%	8 21.10%		
	III	1 5.26%	12 31.58%		
	IV	6 31.58%	7 18.42%		
	V	10 52.63%	8 21.10%		
	VI	2 10.53%	0 0.00%		
Врста ФП бајпаса (потколени/натколени)		14/5 73.68%/26.32%	12/26 31.58%/68.42%	$\chi^2=9.052$ p = 0.003	6.07 (1.77,20.74)
Врста графта (вештачки/венски)		17/2 89.47%/10.53%	33/5 86.84%/13.16%	$\chi^2=0.081$ p = 1.000	1.29 (0.23,7.34)
Број проходних реципијентних круралних артерија 1/2/3 <sup>3</sup>	1	5 27.77%	10 29.41%	$\chi^2=1.991$ p = 0.370	1.38 (0.66,2.90)
	2	5 27.77%	15 44.12%		
	3	8 44.46%	9 26.47%		
Проходна РТА <sup>4</sup>		11/8 57.89%/42.11%	11/22 33.33%/66.67%	$\chi^2=2.980$ p = 0.84	2.75 (0.86,8.80)
Проходна АТА <sup>5</sup>		9/10 47.37%/52.63%	12/21 36.36%/63.64%	$\chi^2=0.607$ p = 0.436	1.57 (0.50,4.96)
Претходне васкуларне интервенције		5/14 26.32%/73.68%	7/31 18.42%/81.58%	$\chi^2=0.475$ p = 0.509	1.58 (0.43,5.86)
Кардиоваскуларно обољење		18/1 94.74%/5.26%	33/5 86.84%/13.16%	$\chi^2=0.838$ p = 0.652	2.73 (0.3,25.17)



Дијабетес мелитус		7/12 36.84%/63.16%	15/23 39.47%/60.53%	$\chi^2 = 0.037$ p = 0.847	0.89 ( 0.29,2.79)
Бета блокатори		8/11 42.1%/57.9%	20/18 52.63%/47.37%	$\chi^2 = 0.562$ p = 0.454	0.65 ( 0.21,1.99)
АЦЕ <sup>6</sup> инхибитори		14/5 73.68%/26.32%	26/12 68.42%/31.58%	$\chi^2 = 0.168$ p = 0.682	1.30 ( 0.38,4.42)
Блокатори калцијумских канала		5/14 26.32%/73.68%	10/28 26.32%/73.68%	$\chi^2 = 0.000$ p = 1.000	1.00 ( 0.29,3.49)
АК <sup>7</sup> и АА <sup>8</sup> терапија	АА+АК	13 68.42%	18 47.37%	$\chi^2 = 4.132$ p = 0.25	0.41 ( 0.16,1.05)
	АК	6 31.58%	14 36.83%		
	АА	0 0%	3 7.9%		
	Без АА и АК	0 0%	3 7.9%		

<sup>1</sup> Значајна разлика

<sup>2</sup> SD – Стандардна девијација

<sup>3</sup> 1/2/3 - једна/две/три проходне круралне реципијентне артерије

<sup>4</sup> РТА (Posterior Tibial Artery) – Задња тибилална артерија

<sup>5</sup> АТА (Anterior Tibial Artery) – Предња тибилална артерија

<sup>6</sup> АЦЕ (Angiotensin Converting Enzyme) – Ангиотензин конвертирајући ензим

<sup>7</sup> АК – Постооперативна витамин К антагонистичка орална антикоагулантна терапија (warfarin или асенокумарол) према ИНР-у (2-3)

<sup>8</sup> АА – Постооперативна антиагрегациона терапија (ацетилсалицилна киселина, копидогрел или тиклопидин)

Табела 5. Сирови и кориговани однос могућности фактора ризика за настанак велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса \*

Фактори ризика	Сирови OR <sup>1</sup> (95% CI <sup>2</sup> )	Кориговани OR (95% CI)
Врста графта (вештачки/венски)	1.29 ( 0.23,7.34)	136.71 (1.02, 18286.83)
Пролазна РТА <sup>3</sup>	1.38 ( 0.66,2.90)	42.03 (1.12, 1572.01)
Претходне васкуларне интервенције	1.58 ( 0.43,5.86)	38.33 (1.25, 1173.74)
Клинички стадијум болести по Радерфорду	3.82 (1.78, 8.20)	13.06 (1.71, 99.58)
Број проходних реципијентних круралних артерија 1/2/3 <sup>4</sup>	2.75 ( 0.86,8.80)	0.23 ( 0.01, 0.56)

\* Због јасноће само су значајне асоцијације приказане у табели (95% CI коригованог OR не укључује вредност 1)

<sup>1</sup> OR (Odds Ratio)-однос могућности;

<sup>2</sup> CI (Confidence Intervals)-интервал поверења;

<sup>3</sup> РТА (Posterior Tibial Artery) –Задња тибилална артерија

<sup>4</sup> 1/2/3-једна/две/три проходне круралне реципијентне артерије

Табела 6. Синергистички ефекат фактора ризика за настанак велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса

Фактори ризика	Сирови OR <sup>1</sup> (95% CI <sup>2</sup> )	Кориговани OR (95% CI)
Претходне васкуларне интервенције и Кардиоваскуларна обољења	1.58 ( 0.43, 5.86)	38.95 (1.28, 1184.08)
Пролазна РТА <sup>3</sup> и Врста графта (вештачки/венски)	2.22 ( 0.70, 7.06)	31.44 (1.23, 801.20)
Пролазна РТА и Врста ФП бајпаса (потколени/натколени)	7.27 (1.63, 32.46)	22.58 (1.01, 503.20)
Клинички стадијум болести по Радерфорду и Кардиоваскуларна обољења	2.43 (1.39, 4.27)	3.11 (1.28, 7.56)
Врста графта (вештачки/венски) и Клинички стадијум болести по Радерфорду	1.83 (1.15, 2.92)	2.84 (1.26, 6.41)
Клинички стадијум болести по Радерфорду и Врста ФП бајпаса (потколени/натколени)	1.56 (1.18, 2.05)	2.63 (1.34, 5.14)
Проходна РТА и Клинички стадијум болести по Радерфорду	1.42 (1.08, 1.87)	2.45 (1.14, 5.24)
Претходне васкуларне интервенције и Клинички стадијум болести по Радерфорду	1.24 ( 0.89, 1.73)	1.93 (1.03, 3.63)
Број проходних рецепијентних круралних артерија и употреба бета блокатора	0.95 ( 0.44, 2.06)	0.19 ( 0.04, 0.99)
Број проходних рецепијентних круралних артерија и употреба АЦЕ <sup>4</sup> инхибитора	1.32 ( 0.66, 2.64)	0.04 ( 0.01, 0.91)

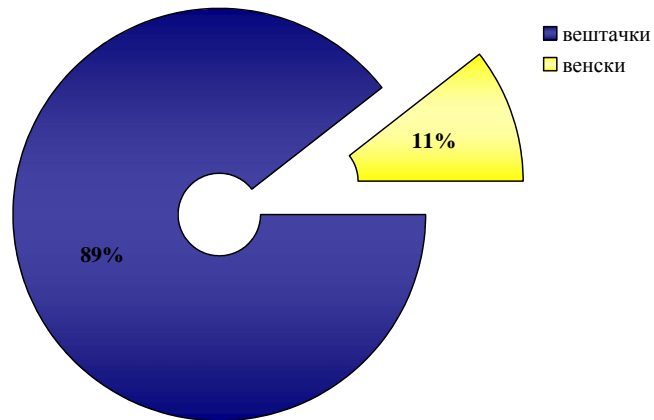
<sup>1</sup> OR (Odds Ratio)-однос могућности;

<sup>2</sup> CI (Confidence Intervals)-интервал поверења;

<sup>3</sup> РТА (Posterior Tibial Artery) –Задња тибидјална артерија

<sup>4</sup> АЦЕ (Angiotensin Converting Enzyme)– ангиотензин конвертирајући ензим

## Заступљеност врсте графта у групи случајева



## Заступљеност врсте графта у групи контрола

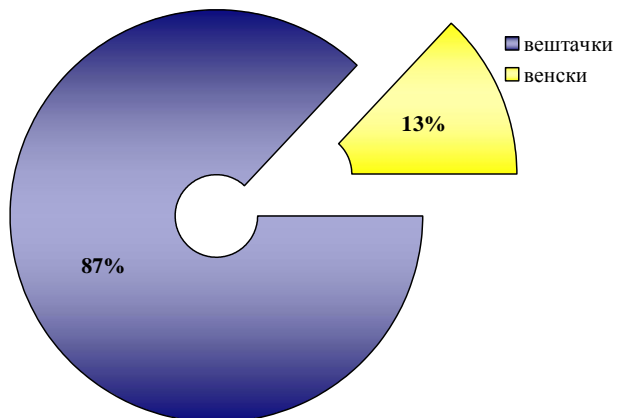
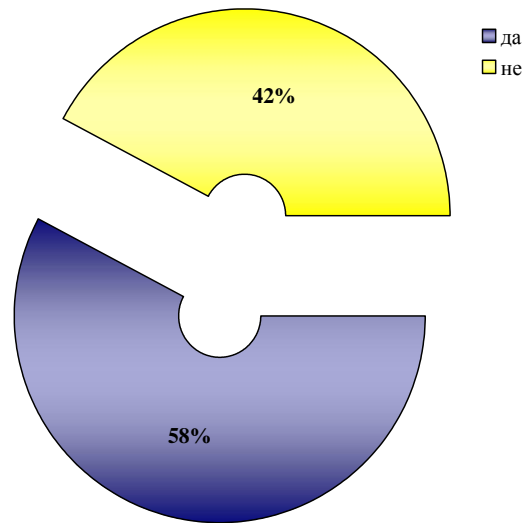
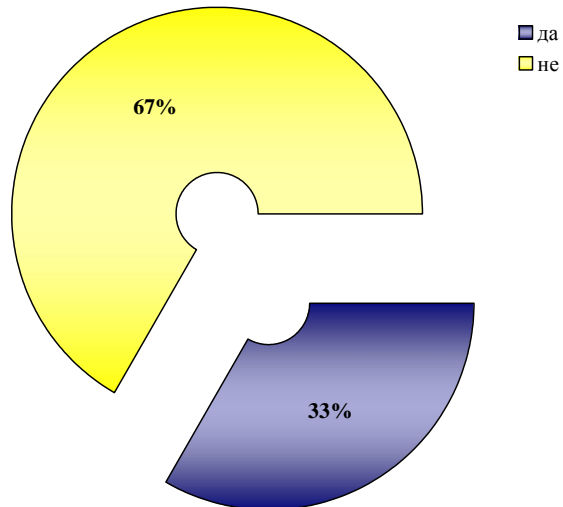
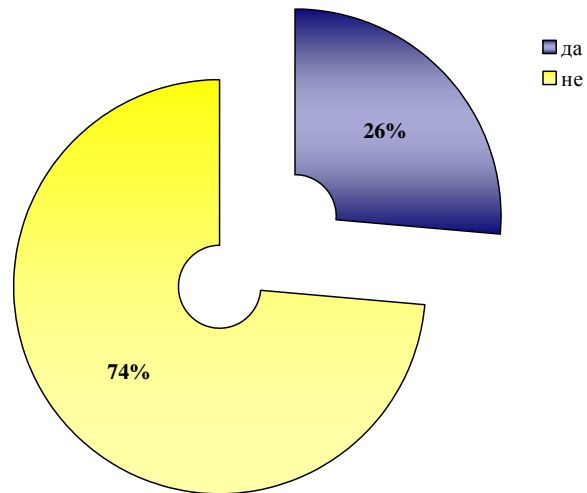
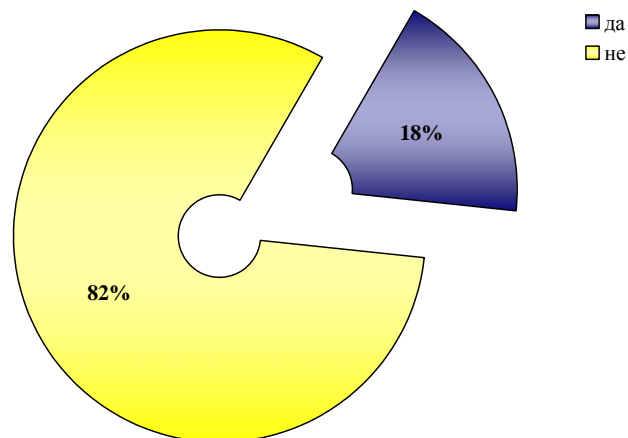


График 7. Разлика између групе случајева и групе контрола према врсти графта

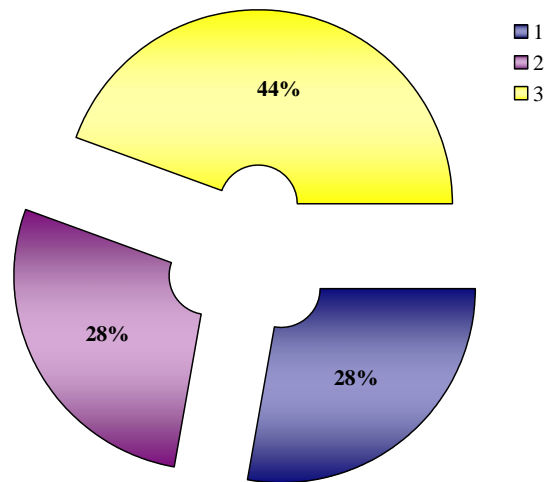
**Проходност задње тибијалне артерије(РТА) у групи случајева****Проходност задње тибијалне артерије (РТА) у групи контрола**

*График 8.* Разлика између групе случајева и групе контрола према пролазности РТА

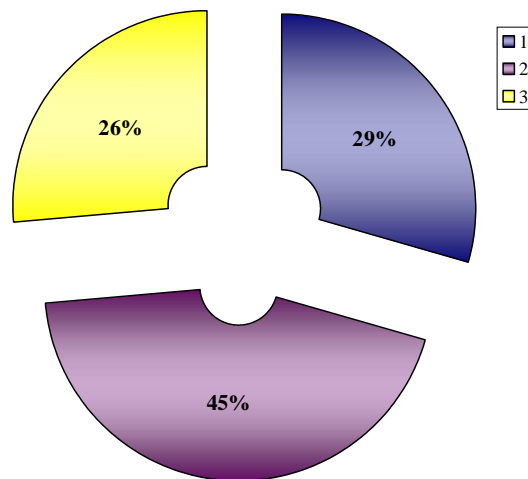
**Претходне васкуларне интервенције у групи случајева****Претходне васкуларне интервенције у групи контрола**

*График 9.* Разлика између групе случајева и групе контрола према претходним васкуларним интервенцијама

**Број ангиографски проходних рецепијентних круралних артерија у групи случајева**

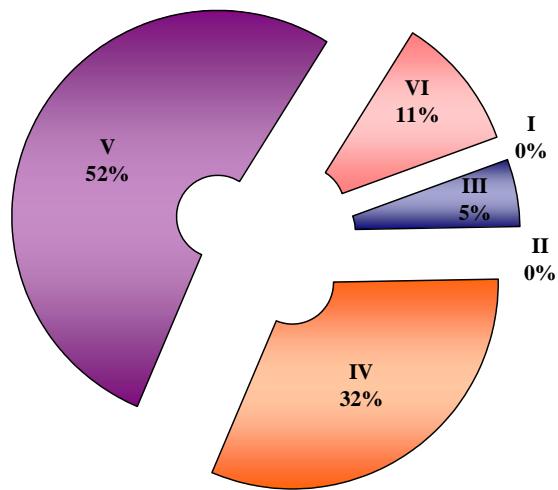


**Број ангиографски проходних рецепијентних круралних артерија у групи контрола**

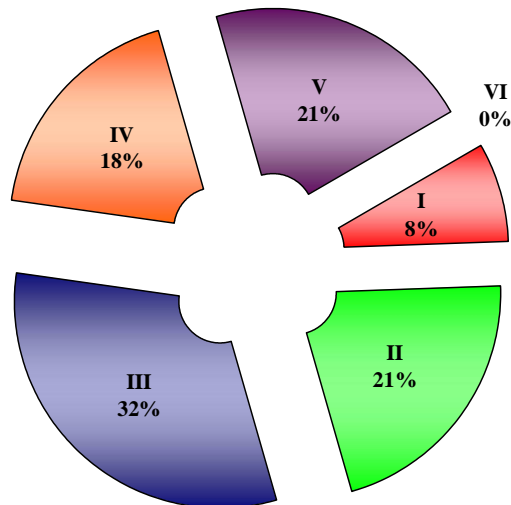


*График 10.* Разлика између групе случајева и групе контрола према броју проходних рецепијентних круралних артерија

**Клинички стадијум болести по Радерфорду у групи случајева**



**Клинички стадијум болести по Радерфорду у групи контрола**



*График 11.* Разлика између групе случајева и групе контрола према клиничком стадијуму болести по Радерфорду

За следеће наведене варијабле у мултиваријантној анализи није нађена статистичка значајност: преоперативне вредности лабораторијских анализа крви (еритроцита, хемоглобина, тромбоцита, гликемије, уреје, креатинина, аПТТ-а, ИНР-а), пратећих обољења пацијената (цереброваскуларна обољења, бронхијална астма, хронична опструктивна болест плућа, ренална инсуфицијенција, болести јетре, пептичка улкусна болест, малигнитет, аортоилијачна стеноза), медикаментозне терапије (алфа блокатори, инсулин, метформин, диуретици), употреба алкохола и никотина.

Преоперативне вредности лабораторијских анализа крви код групе случајева и групе контрола су следеће: еритроцити ( $4.10 \pm 0.70$ ,  $4.39 \pm 0.53$ ), хемоглобин ( $122,74 \pm 21,47$ ,  $125,92 \pm 35,46$ ), тромбоцити ( $272,21 \pm 84,35$ ,  $264,31 \pm 103,37$ ), гликемија ( $7,41 \pm 4,47$ ,  $7,29 \pm 2,87$ ), уреа ( $6,84 \pm 2,97$ ,  $6,79 \pm 3,46$ ), креатинин ( $111,89 \pm 68,57$ ,  $85,32 \pm 46,87$ ), аРТТ ( $28,79 \pm 5,42$ ,  $30,52 \pm 12,01$ ), ИНР ( $1,18 \pm 0,34$ ,  $2,42 \pm 5,62$ ).

Улцерације и гангрена су заступљене у групи случајева код 63,2%, а код групе контрола код 18,4%. Регионална, општа, регионална и општа анестезија код групе случајева и групе контрола: 52,6%, 36,8%, 10,5%; 36,8%, 60,5%, 2,6%. Пратећа хронична обољења код групе случајева и групе контрола: цереброваскуларне болести (10,5%, 10,5%); хронична опструктивна болест плућа (15,8%, 10,5%); бубрежна инсуфицијенција (26,3%, 5,3%); болести јетре (0%, 0%); пептичка улкусна болест (10,5%, 13,2%); малигне болести (0%, 2,6%); аортоилијачна стеноза (15,8%, 15,8%). Употреба медикаментозне терапије код групе случајева и групе контрола: алфа адренергички блокатори (5,3%, 5,3%); инсулин (15,8%, 21,1%); метформин (5,3%, 26,3%); диуретик (47,4%, 34,2%). Конзумирање алкохола и никотина код групе случајева и групе контрола: 15,8%, 15,8%; 73,7%, 76,3%.

Од укупног броја пацијента код којих је била неопходна велика ампутација екстремитета након ФП бајпаса, оклузија графта је утврђена код 45.61% пацијената.



## 5. ДИСКУСИЈА

У свету се јавља годишње око 220 новооткривених особа са ХКИЕ услед ПАОБДЕ на милион становника (2). Реваскуларизациона процедура на доњим екстремитета је неопходна код око 50% пацијената са ХКИЕ. Најчешће се изводи реконструкција ФП бајпасом (2). Оклузија графта после ФП бајпаса је најзначајнија компликација, са учесталашћу од 15-35% у двогодишњем (28, 29, 59, 60) и 30-50% у петогодишњем постоперативном периоду (61).

С обзиром на претходна истраживања у којима је доказан утицај пола (42, 43, 46) и старости (30, 45, 62) на настанак оклузије графта, ускладили смо пацијенте према полу и старости, у циљу мечовања других варијабли. Према резултатима које смо добили главни фактори ризика за оклузију графта после ФП бајпаса су врста ФП бајпаса, врста графта, пратећа кардиоваскуларна обољења, претходне васкуларне интервенције и преоперативни клинички стадијум болести.

У нашој студији утврђено је да је врста ФП бајпаса (потколени/натколени) значајан фактор ризика за настанак оклузије графта после ФП бајпаса. Овај резултат указује да је код пацијената код којих се изводи потколени ФП бајпас повећан ризик настанка оклузије графта. Код натколениог ФП бајпаса ризик оклузије графта је значајно нижи. Ови резултати су у сагласности са резултатима приказаним у другим студијама (28, 42, 44, 45) према којима је потколени ФП бајпас значајан фактор ризика за оклузију графта (28, 45), са високом учесталашћу оклузије у току прве године која износи 30% до 40% (44). Код пацијената са ХКИЕ након извођења потколениог ФП бајпаса период без ампугације екстремитета у току прве године је 55%, односно у току пет година 30% (30).

Врста графта (вештачки/венски) је значајан фактор ризика оклузије графта после ФП бајпаса према нашој студији. Резултат указује да је код ФП бајпаса урађеног са вештачким графтом (Дакрон, ПТФЕ) значајано већи ризик за оклузију графта у односу на венски графт са VSM. Ови резултати су у сагласности са подацима из литературе у којима се наводи предност примене аутологе вене у односу на синтетички материјал (42, 46, 48, 49, 52, 119), према којима је значајно већа оклузија вештачког у односу на венски графт (48%; 18% ;  $p = 0,005$ ) (48). Након венског ФП бајпаса оклузија се јавља код око 15%, а код синтетског и до 35% у току две године (2, 28, 29, 59, 60). Аутогена велика сафенска вена је најбољи материјал за ФП бајпас. Уколико VSM није доступна, код натколениог ФП бајпаса примена Дакрон графта има бољу пролазност у

односу на ПТФЕ графт (146). Постоје студије и са супротним резултатима према којима код натколених ФП бајпаса нема значајне разлике у пролазности између венског и вештачког графта у току четири године (примарна пролазност  $82,2 \pm 8\%$  код венског и  $80,6 \pm 11,8\%$  код ПТФЕ графта ( $p = 0,42$ )) (147). Потколени ФП бајпас урађен са хепарином обложеним ПТФЕ графтом даје добру трогодишњу пролазност код пацијената без реинтервенција након бајпаса, са проходном једном или више артерија и клиничким стадијумом исхемијском бола у миру (29).

Према претходним истраживањима о утицају пратећих хроничних обољења пацијента на оклузију графта, постоје контроверзни резултати (2, 49, 55). У нашој студији пронађена је значајност утицаја кардиоваскуларног обољења на оклузију графта после ФП бајпаса. Овај резултат је у складу са Conte-ом и сарадницима према којима КАБ (OR 2,3; 95% CI 1,8, 2,9;  $p < 0,0001$ ) утиче значајно на оклузију графта и ампутацију екстремитета након ФП бајпаса (1). КАБ удружена са ПАОБДЕ је манифестација генерализоване атеросклерозе. Око 40-60% пацијената са ПАОБДЕ има пратеће кардиоваскуларно обољење (2, 17, 18, 56). Код болесника са исхемијском болешћу срца због срчане инсуфицијенције и попуштања леве коморе срца, смањена је периферна перфузија. Услед тога код болесника са истовременом ПАОБДЕ и кардиоваскуларним обољењима чешће настаје оклузија графта.

Утицај претходних васкуларних интервенција на настанак оклузије графта после ФП бајпаса у нашој студији је значајан. Последица је генерализоване атеросклерозе и узрапредовале болести. Претходни аортобифеморални бајпас, истострани ФП бајпас, ревизије графта, контралатералне ампутације и ендоваскуларне процедуре су према резултатима претходних студија значајан фактор ризика оклузије графта (52, 55, 110). Утврђено је да је учесталост једногодишње оклузије графта и ампутације екстремитета код пацијената са претходним васкуларним интервенцијама у односу на оне без васкуларних интервенција значајно већа (31% према 20%;  $p = 0,046$ ; 28% према 18%;  $p = 0,009$ ) (110).

Узрапредовали клинички стадијум болести по Радерфорду као манифестација одмакле васкуларне болести и узрапредовале исхемије према нашим резултатима значајно утиче на настанак оклузије графта, што одговара падацима из литературе (29, 42, 44, 47, 62). Према Nasr-ију (109) и Engelhardt-у (13) клинички стадијум болести значајно утиче на примарну и секундарну пролазност графта и резултат лечења после ФП бајпаса. У стадијуму ХКИЕ ризик оклузије графта и исход лечења је лошији (44). Утврђено је да је код узрапредовалог клиничког стадијума болести лошије стање

донорских и реципијентних крвних судова, места анастомозе, прилагођавање крвних судова хемодинамским факторима је отежано, што убрзава развој НХ и повећава ризик за оклузију графта. С обзиром да АБИ индекси немају валидност код особа са дијабетес мелитусом и реналном инсуфицијенцијом, нисмо могли да утврдимо значајност АБИ индекса за настанак оклузије графта након ФП бајпаса. АБИ индекси имају сензитивност од 41% и специфичност од 84% (7).

Према Tangelder-у просечна вредност хематокрита код испитиваних пацијената је 38%. Пацијенти са вишом вредношћу хематокрита (хематокрит > 38%) имају мањи ризик оклузије графта у односу на пацијенте са нижим вредностима (хематокрит < 38%). (45). Свако смањење хематокрита за 1% испод 38%, повећава ризик оклузије за 2% (45). Наши резултати указују да је вредност хематокрита обрнуто пропорционална ризику за настанак оклузије графта после ФП бајпаса, што одговара и резултатима других аутора (45).

Интеракцијом врсте ФП бајпаса (потколени/натколени) и врсте графта (вештачки/венски) одређен је значајно висок синергистички ефекат са ризиком за оклузију графта после ФП бајпаса. Резултати су у сагласности са претходним истраживањима (45) и указују да је код пацијената код којих је урађен потколени ФП бајпас са вештачким графтом значајно повећан ризик за настанак оклузије графта. Интеракцијом претходних васкуларних интервенција и врсте графта (вештачки/венски) добијена је статистичка значајност синергистичког ефекта. Резултат указује да код пацијената са узнапредовалом васкуларном болешћу код којих се примењује вештачки графт постоји повећан ризик за оклузију графта после ФП бајпаса. Пронађен је значајан адитивни ефекат између врсте графта (вештачки/венски) и претходних васкуларних интервенција што показује да је код пацијената код којих је урађен ФП бајпас вештачким графтом и који су претходно били третирани васкуларним интервенцијама повећан ризик за настанак оклузије графта после ФП бајпаса. Утврђен је синергизам између пратећег кардиоваскуларног обољења и врсте примењеног ФП бајпаса (потколени/натколени). Ова врста синергизма сугерише да код пацијената са узнапредовалом кардиоваскуларном болешћу код којих се изводи потколени ФП бајпас постоји висок ризик оклузије графта после ФП бајпаса. Пронађен је синергизам између врсте графта (вештачки/венски) и пратећих кардиоваскуларних обољења што показује да код пацијената са ФП бајпасом код којих је урађен вештачки графт и пратећом кардиоваскуларном болешћу постоји повишен ризик оклузије графта после ФП бајпаса. Синергистички ефекат између врсте графта (вештачки/венски) и клиничког стадијума

болести по Радерфорду показује да код пацијената са вештаким графтом и узнапредовалијим клиничким стадијумом васкуларне болести постоји повишен ризик оклузије графта након ФП бајпаса (29). Такође је утврђен синергизам између клиничког стадијума болести по Радерфорду и врсте ФП бајпаса (потколени/натколени). Резултат показује да је код пацијената са узнапредовалим клиничким стадијумом васкуларне болести код којих се уради потколени ФП бајпас повишен ризик оклузије графта.

Доказано је претходним студијама да је оклузија графта статистички значајна за очување екстремитета након ФП бајпаса ( $p = 0,04$ ) (28). Такође је у литератури приказан утицај старости (46) и пола (30, 35), на оклузију графта и ампутацију екстремитета након ФП бајпаса. У циљу утврђивања значајности утицаја и адитивног ефекта и за друге варијабле, ускладили смо пацијенте према полу и старости.

У нашој студији утврђено је да је велика ампутација екстремитета након ФП бајпаса статистички значајно зависна од врсте графта (вештачки/венски). Резултати које смо добили су у сагласности са претходним студијама и указују да примена вештачког графта у поређењу са венским, након ФП бајпаса има значајно већи ризик за настанак велике ампутације екстремитета (51, 26). Употреба вештачког графта троструко повећава ризик за ампутацију екстремитета након ФП бајпаса (55). Ишемијске последице по екстремитет након оклузије графта су теже код вештачког у односу на венски графт (48). Постоје и студије према којима врста графта није статистички значајна за настанак велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса (crude hazard ratio 1,17, 95% CI 0,78, 1,75) (59).

Пронађен је статистички значајан утицај пролазности РТА на ризик за настанак велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса. Овај резултат указује да је при извођењу ФП бајпаса код пацијената са оклузијом РТА, повећан ризик за настанак велике ампутације екстремитета.

У нашој студији је пронађен статистички значајан утицај претходних васкуларних интервенција на ризик за настанак велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса. Код пацијената са претходним васкуларним интервенцијама услед узнапредовале васкуларне болести и генеризоване атеросклерозе повећан је ризик оклузије графта, што је у сагласности и са другим истраживањима (51, 52). Реинтервентне бајпас процедуре повећавају ризик за ампутацију екстремитета (55).

Клинички стадијум ПАОБДЕ по Радерфорду значајно утиче на велику ампутацију екстремитета након ФП бајпаса. Ови резултати су одговарајући подацима из литературе, према којима је код пацијената са ПАОБДЕ исход лечења након ФП

бајпаса гори код ХКИЕ у односу на ИК, што указује на значај клиничког стадијума болести (28-30, 59). Такође већа је и учесталост велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса, у стадијуму ХКИЕ са губитком ткива, у односу на само присустан бол у миру. Двогодишње спасавање екстремитета након ФП бајпаса код ХКИЕ је  $34\% \pm 6\%$  (28).

Према нашим резултатима, број проходних реципијентних круралних артерија (једна/две/три) је статистички значајан фактор за велику ампутацију екстремитета после ФП бајпаса, што одговара резултатима других аутора. (95% CI 2,5, 9,1; OR 4,7) (28). Постоји инверзна повезаност тј. што је број проходних реципијентних круралних артерија мањи, већи је ризик за настанак велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса (29). Код пацијената са унапредовалијим клиничким стадијумом ПАОБДЕ и лошијим стањем реципијентних круралних крвних судова, након ФП бајпаса већа је учесталост ампутације екстремитета. Код ових пацијената је неопходна употреба аутологог венског графта за ФП бајпас (29).

Утврђен је значајан синергизам између претходних васкуларних процедура и кардиоваскуларних обољења. То показује да код пацијената са претходним интервенцијама и унапредовалим кардиоваскуларним обољењем постоји повећан ризик за велику ампутацију екстремитета након извођења ФП бајпаса.

Утврђен је синергизам између пролазности РТА и врсте графта (вештачки/венски). Може се закључити да код пацијената са оклузијом задње тибидјалне артерије, код којих се изводи ФП бајпас вештачким графтом постоји повећан ризик за настанак велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса.

Синергизам између пролазности РТА и врсте бајпаса (потколени/натколени) указује да извођење потколени ФП бајпаса код пацијената са оклузијом задње тибидјалне артерије резултује високим ризиком за настанак велике ампутације екстремитета.

Статистички значајан утицај кардиоваскуларног обољења на настанак ампутације екстремитета у интеракцији са клиничким стадијумом болести по Радерфорду пронађен је у студији (30). Према подацима из литературе унапредовала кардиоваскуларна обољења доводе до лошијег очувања екстремитета (HR 3,68, 95% CI 1,51, 8,94) (13). Закључујемо на основу овог синергизма да код пацијената са унапредовалом ПАОБДЕ и пратећим кардиоваскуларним обољењима као последицом унапредовале атеросклерозе и лоше срчане функције постоји значајно висок ризик велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса.

Постоји значајан синергизам између клиничког стадијума болести по Радерфорду и врсте бајпаса (потколени/натколени). Ови резултати указују да код пацијената са узнапредовалим клиничким стадијумом болести код којих се изводи потколени ФП бајпас постоји повећан ризик велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса, што одговара претходним студијама (28, 59).

Утврђен је синергизам између врсте графта (вештачки/венски) и клиничког стадијума болести по Радерфорду. То показује да код пацијената код којих се изводи ФП бајпас вештачким графтом и код узнапредовале ПАОБДЕ постоји повећан ризик настанка велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса.

Пронађен је значајан синергизам између пролазности РТА и клиничког стадијума болести по Радерфорду. Ризик од велике ампутације екстремитета је повећан код пацијената са вишим степеном клиничког стадијума ПАОБДЕ и иницијално оклудираном задњом тибијалном артеријом. Овај резултат јасно показује да код пацијената са ХКИЕ код којих је оклудирана задња тибијална артерија уколико је могуће треба урдити ФП бајпас применом аутологог венског графт материјала (29).

Постоји значајан синергизам између претходних васкуларних интервенција и клиничког стадијума болести по Радерфорду, који показује да код пацијената са претходним васкуларним интервенцијама и вишим степеном клиничког стадијума ПАОБДЕ постоји повећан ризик велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса.

Значајан инверзни синергистички ефекат утврђен је између броја проходних реципијентних круралних артерија и употребе бета блокатора. Овај резултат указује да код пацијената са мањим бројем проходних реципијентних круралних артерија, употреба бета блокатора смањује ризик настанка велике ампутације екстремитета након ФП бајпаса.

Значајан инверзни синергистички ефекат утврђен је између броја проходних реципијентних круралних артерија и употребе АЦЕ инхибитора. На основу синергизма закључујемо да код пацијената са мањим бројем проходних реципијентних круралних артерија, употреба АЦЕ инхибитора смањује ризик настанка велике ампутације екстремитета после ФП бајпаса.

Терапија АЦЕ инхибиторима, бета блокаторима и антиромбоцитна терапија треба да буду основа лечења атеросклерозе (1). На основу ових резултата утврђен је значајан допринос примене АЦЕ инхибитора и бета блокатора код пацијената са ПАОБДЕ након ФП бајпаса на дугорочну пролазност графта и преживљавање екстремитета (55). Резултати показују да коришћење АЦЕ инхибитора и бета блокатора

може имати значајну улогу у превенцији и успоравању процеса атеросклерозе и смањењу учесталости васкуларног догађаја код пацијената после ФП бајпаса.

Код високоризичних особа као што су пацијенти са ПАОБДЕ, поготову у стадијуму ХКИЕ неопходан је мултидисциплинарни приступ у третирању пратећих хроничних обољења и искуство у извођењу ФП бајпаса (75, 148).

Савремени тренд у васкуларној хирургији је примена хибридних интервенција, где код истог пацијента у току исте операције изводимо две процедуре, васкуларну и ендоваскуларну. Примена хибридних метода омогућава истовремену ангиопластику тибикалних артерија у току извођења ФП реконструкције и тако смањује ризик настанка оклузије графта.

Недостатак студије: Основни недостатак студије односи се на сам дизајн истраживања. Иако смо користили неке од корисних стратегија за минимализовање потенцијалних склоности у узорковању испитаника и мерењу исхода, попут усклађивања (мечовања) случајева и контрола, одабира свих испитаника из исте установе уз укључивање двоструко већег броја пацијената у контролну групу и бележења свих података у вези потенцијалних предиктора пре него што се опсервирани исход јавио, због ретроспективног правца истраживања и некомплетних података у медицинској документацији пацијената нисмо могли да анализирамо утицај неких фактора који могу имати значајан утицај на појаву оклузије графта после ФП бајпаса. То су индекс телесне масе испитаника, ниво масноћа у крви, терапија хиполипемцима (пре свега статинима), итд.

Предности дизајна студије: усклађивање пацијената, двоструко већа контролна група, иста оперативна техника пласирања графта и формирања васкуларних анастомоза при извођењу ФП бајпаса, иста здравствена установа, иста екипа васкуларних хирурга.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

- У току планирања реваскуларизационе процедуре на доњим екстремитетима анализом фактора ризика може се предвидети ризик за настанак оклузије графта и велике ампутације екстремитета и упознати пацијент са могућим компликацијама и исходом лечења.
- Врста ФП бајпаса утиче на настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- Врста графта утиче на настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- Пратеће кардиоваскуларно обољење код пацијената са ПАОБДЕ је предиспонирајући фактор ризика за настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- Претходне васкуларне интервенције су фактор ризика за настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- Клинички стадијум болести по Радерфорду је предиспонирајући фактор ризика за настанак оклузије графта и ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- Врста и број пролазних круралних артерија утичу на настанак ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- АЦЕ инхибитори смањују ризик за настанак ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- Бета блокатори смањују ризик за настанак ампутације екстремитета након ФП бајпаса.
- Рана идентификација фактора ризика, њихова елиминација и модификација смањују учесталост оклузије графта, ампутације екстремитета и инвалидитета пацијената након ФП бајпаса.



## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta LG, Namini H, Seely L. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: Observations from the PREVENT III multicenter trial. *Journal of Vascular Surgery* 2005; 42(3): 456-64.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* 2007; 45(1): 567.
3. Rutherford RB, Flanigan DP, Gupta SK, Johnston KW, Karmody A, Whittemore AD, et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 1986; 4: 80-94.
4. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower limb ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
5. Selvin E, Erlinger T. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States (results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000). *Circulation* 2004; 110: 738-43.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(1): 1-75.
7. Caruana MF, Bradbury AW, Adam DJ. The validity, reliability, reproducibility and extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 443-51.
8. Dohmen A, Eder S, Euringer W, Zeller T, Beyersdorf F. Chronic critical limb ischemia. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(6): 95-101.
9. Management of chronic ischemia of the lower extremities. In: Rutherford Vascular Surgery, Elsevier Saunders. 6<sup>th</sup> ed. 2005; 1077-81.
10. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from

the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: 463-654.

11. Cranley JJ. Ischemic rest pain. *Arch Surg* 1969; 98: 187-8.
12. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1995; 25: 1172-81.
13. Engelhardt M, Boos J, Bruijnen H, Wohlgemuth W, Willy C, Tannheimer M, et al. Critical Limb Ischaemia: Initial Treatment and Predictors of Amputation-free Survival. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2012; 43(1): 55-61.
14. Muluk S, Muluk V, Kelley M, Whittle J, Tierney J, Webster M, et al. Outcome events in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2001; 33: 251-8.
15. Feinglass J, Pearce W, Martin G, Gibbs J, Cowper D, Sorensen M, et al. Postoperative and amputation-free survival outcomes after femorodistal bypass grafting surgery (findings from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program). *J Vasc Surg* 2001; 34: 283-90.
16. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. *Am J Med* 2002; 112: 49-57.
17. Feringa HH, Bax JJ, Hoeks S, van Waning VH, Elhendy A, Karagiannis S, et al. A prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2482-9.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038): 1329-39.

19. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8(4): CD000535.
20. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 21: 421-31.
21. Collins T, Peterson N, Suarez-Almazor M, Ashton C. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Internal Medicine* 2003; 163: 1469-74.
22. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Wong J. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 303-9.
23. Yun WS, Rho YN, Park UJ, Lee KB, Kim DI, Kim YW. Prevalence of asymptomatic critical carotid artery stenosis in Korean patients with chronic atherosclerotic lower extremity ischemia: is a screening carotid duplex ultrasonography worthwhile? *J Korean Med Sci* 2010; 25(8): 1167-70.
24. Egorova NN, Guillerme S, Gelijns A, et al. An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety. *J Vasc Surg* 2010; 51(4): 878-85.
25. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000990.
26. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12(5): CD001487
27. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010; 51(1): 230-41.
28. Baldwin ZK, Pearce BJ, Curi MA, Desai TR, McKinsey JF, Bassiouny HS, et al. Limb salvage after graft failure. *J Vasc Surg* 2004; 39: 951-7.
29. Pulli R, Dorigo W, Castelli P, Dorrucchi V, Ferilli F, De Blasis G, et al. Midterm results from a multicenter registry on the treatment of infrainguinal critical limb ischemia using a heparin-bonded ePTFE graft. *J Vasc Surg* 2010; 51(5): 1167-77.

30. Söderström M, Arvela E, Aho PS, Lepäntalo M, Albäck A. High leg salvage rate after infrainguinal bypass surgery for ischemic tissue loss (Fontaine IV) is compromised by the short life expectancy. *Scand J Surg* 2010; 99(4): 230-4.
31. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF et al; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9501):1925-34.
32. Schanzer A, Goodney PP, Li Y, Eslami M, Cronenwett J, Messina L, Conte MS. Vascular Study Group of Northern New England. Validation of the PIII CLI risk score for the prediction of amputation-free survival in patients undergoing infrainguinal autogenous vein bypass for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009; 50: 769-75.
33. Taylor SM, Kalbaugh CA, Gray BH, Mackrell PJ, Langan EM, Cull DL, et al. The LEGS score: a proposed grading system to direct treatment of chronic lower extremity ischemia. *Ann Surg* 2003; 237(6): 812-8.
34. Hosam F El-Sayed. Bypass Surgery for Lower Extremity Limb Salvage: Vein Bypass Methodist DeBakey Cardiovasc J 2012; 8(4): 37-42.
35. Kechagias A, Ylönen K, Kechagias G, Juvonen T, Biancari F. Limits of infrainguinal bypass surgery for critical leg ischemia in high-risk patients (Finnvasc score 3-4). *Ann Vasc Surg* 2012; 26(2): 213-8.
36. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31: 1-296.
37. Mohler E, Giri J. Management of peripheral arterial disease patients: comparing the ACC/AHA and TASC-II guidelines. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(9): 2509-22.
38. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). *Int Angiol* 2000; 19(2): 97-125.
39. Bradbury AW. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial in perspective. *J Vasc Surg* 2010; 51(5 ): 43-51.

40. Dosluoglu HH, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Long-term limb salvage and survival after endovascular and open revascularization for critical limb ischemia after adoption of endovascular-first approach by vascular surgeons. *J Vasc Surg* 2012; 56(2): 361-71.
41. Suckow BD, Goodney PP, Cambria RA, Bertges DJ, Eldrup-Jorgensen J, Indes JE, Schanzer A, Stone DH, Kraiss LW, Cronenwett JL. Vascular Study Group of New England. Predicting functional status following amputation after lower extremity bypass. *Ann Vasc Surg* 2012; 26(1): 67-78.
42. Jackson MR, Johnson WC, Williford WO et al. The effect of anticoagulation therapy and graft selection on the ischemic consequences of femoropopliteal bypass graft occlusion: results from a multicenter randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2002; 35(2): 292-8.
43. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, et al. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 2007; 46(6): 1160-6.
44. Singh N, Sidawy AN, DeZee KJ, Neville RF, Akbari C, Henderson W. Factors associated with early failure of infrainguinal lower extremity arterial bypass. *J Vasc Surg*. 2008; 47(3): 556-61.
45. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Eikelboom BC. Risk factors for occlusion of infrainguinal bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20(2): 118-24.
46. Alpagut U, Ugurlucan M, Banach M, Mikhailidis DP, Dayioglu E. Does gender influence the patency of infrainguinal bypass grafts? *Angiology* 2008; 59(3): 278-82.
47. Lancaster RT, Conrad MF, Patel VI, Cambria RP, LaMuraglia GM. Predictors of early graft failure after infrainguinal bypass surgery: a risk-adjusted analysis from the NSQIP. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43(5): 549-55.
48. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Belkin M, Bandyk DF, Clowes AW, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007; 46(6): 1180-90.
49. Robinson KD, Sato DT, Gregory RT, Gayle RG, DeMasi RJ, Parent FN, et al. Long-term outcome after early infrainguinal graft failure. *J Vasc Surg* 1997; 26: 425-38.
50. Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Schroë H, Lauwers G, Lansink W, et al. Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene vascular graft for femoropopliteal and femorocrural bypass grafting: 1-year results. *J Vasc Surg* 2006; 43(2): 313-8.
51. Nolan BW, De Martino RR, Schanzer A, Goodney PP, Walsh DW, Cronenwett JL. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb

- ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2011; 54(3): 730-5.
52. Baril DT, Goodney PP, Robinson WP, Nolan BW, Stone DH, Li Y, et al. Prior contralateral amputation predicts worse outcomes for lower extremity bypasses performed in the intact limb. *J Vasc Surg* 2012; 56(2): 353-60.
53. Treiman GS, Oderich GS, Ashrafi A, Schneider PA. Management of ischemic heel ulceration and gangrene: An evaluation of factors associated with successful healing. *J Vasc Surg* 2000; 31(6): 1110-8.
54. Curi MA, Skelly CL, Baldwin ZK, Woo DH, Baron JM, Desai TR, et al. Long-term outcome of infrainguinal bypass grafting in patients with serologically proven hypercoagulability. *J Vasc Surg* 2003; 37(2): 301-6.
55. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft potency, limb salvage and mortality. *J Vasc Surg* 2004; 39(2): 357-65.
56. Biancari F, Arvela E, Korhonen M, Söderström M, Halmesmäki K, Albäck A, et al. End-stage renal disease and critical limb ischemia: a deadly combination? *Scand J Surg* 2012; 101(2): 138-43.
57. Kalra M, Gloviczki P, Bower TC, Panneton JM, Harmsen WS, Jenkins GD, et al. Limb salvage after successful pedal bypass grafting is associated with improved long-term survival. *J Vasc Surg* 2001; 33(1): 6-16.
58. Arvela E, Söderström M, Korhonen M, Halmesmäki K, Albäck A, Lepäntalo M, et al. Finnvasc score and modified Prevent III score predict long-term outcome after infrainguinal surgical and endovascular revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010; 52(5): 1218-25.
59. Smeets L, Ho GH, Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Eikelboom BC, et al. Outcome After Occlusion of Infrainguinal Bypasses in the Dutch BOA Study: Comparison of Amputation Rate in Venous and Prosthetic Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30(6): 604-9.
60. Hertzner NR, Bena JF, Karafa MT. A personal experience with the influence of diabetes and other factors on the outcome of infrainguinal bypass grafts for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007; 46(2): 271-9.

61. Abbruzzese TA, Xavens J, Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, Liao JK, et al. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass graft. *J Vasc Surg* 2004; 39(6): 1178-85.
62. Goodney PP, Nolan BW, Schanzer A, Eldrup-Jorgensen J, Bertges DJ, Stanley AC et al. Factors associated with amputation or graft occlusion one year after lower extremity bypass in northern New England. *Ann Vasc Surg* 2010; 24(1): 57-68.
63. Lombardi JV, Dougherty MJ, Calligaro KD, Campbell FJ, Schindler N, Raviola C. Predictors of outcome when reoperating for early infrainguinal bypass occlusion. *Ann Vasc Surg* 2000; 14(4): 350-5.
64. Monahan TS, Owens CD. Risk factors for lower-extremity vein graft failure. *Semin Vasc Surg* 2009; 22: 216-26.
65. Davies MG, Hagen PO. Pathophysiology of vein graft failure: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 7-18.
66. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ERM. The Intima: Soil for Atherosclerosis and Restenosis. *Circ Res* 1995; 77: 445-65.
67. Idu MM, Buth J, Hop WC, Cuypers P, van de Pavoordt ED, Tordoir JM. Factors influencing the development of vein-graft stenosis and their significance for clinical management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 15-21.
68. Salacinski HJ, Goldner S, Giudiceandrea A, Hamilton G, Seifalian AM. The mechanical Behavior of Vascular Grafts: A Review, *J. Biomat. Appl* 2001; 15: 241-77.
69. Sottiurai VS. Distal Anastomotic Intimal Hyperplasia: Histocytomorphology, Pathophysiology, Etiology, and Prevention. *Int J Angiol* 1999; 8(1): 1-10.
70. Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. Randomised clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg* 2004; 91: 560-2.
71. Sarkar S, Salacinski HJ, Hamilton G, Seifalian AM. The mechanical properties of infrainguinal vascular bypass grafts: their role in influencing patency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(6): 627-36.
72. Fisher RK, How TV, Toonder IM, Hoedt MTC, Brennan JA, Gilling-Smith GL, Harris PL. Harnessing Haemodynamic Forces for the Suppression of Anastomotic Intimal

Hyperplasia: the Rationale for Precuffed Grafts. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2001; 21: 520-28.

73. Leuprecht A, Perktold K, Prosi M, Berk T, Trubel W, Schima H. Numerical study of hemodynamics and wall mechanics in distal end-to-side anastomoses of bypass grafts. *J Biomech* 2002; 35: 225-36.

74. Devine C, Hons B, McCollum C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypasses grafting: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 2001; 33: 533-9.

75. Awad S, Karkos CD, Serrachino-Inglott F, Cooper NJ, Butterfield JS, Ashleigh R, Nasim A. The impact of diabetes on current revascularisation practice and clinical outcome in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 51-9.

76. Wölfle KD, Bruijnen H, Loeprecht H, Rümnapf G, Schweiger H, Grabitz K et al. Graft patency and clinical outcome of femorodistal arterial reconstruction in diabetic and non-diabetic patients: results of a multicentre comparative analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 229-324.

77. John TG, Stonebridge PA, Kelman J, Murie JA, Jenkins AML, Ruckley CV. Above-knee femoropopliteal bypass grafts and the consequence of graft failure. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 257-60.

78. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoro-popliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 357-62.

79. Pereira CE, Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg* 2006; 44: 510-7.

80. Ballotta E, Renon L, Toffano M, Da Giau G. Prospective randomized study on bilateral above-knee femoropopliteal revascularization: Polytetrafluoroethylene graft versus reversed saphenous vein. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1051-55.

81. Kunlin J. *Rev Chir Paris* 1951.

82. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein and saphenous vein bypass grafts for femoro-popliteal above-knee revascularization. *A*



prospective randomised Department of Veterans affairs Co-operative Study. *J Vasc Surg* 2000; 32: 268-77.

83. Klinkert P, Schepers A, Burger DH, van Bockel JH, Breslau PJ. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2003; 37(1): 149-55.

84. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003; 37(2): 307-15.

85. Armstrong PA, Bandyk DF, Wilson JS, Shames ML, Jonson BL, Back MR. Optimising infrainguinal arm vein bypass patency with duplex ultrasound surveillance and endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2004; 40: 724-31.

86. Belkin M, Conte MS, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD. Preferred strategies for secondary infrainguinal bypass: Lessons learned from 300 consecutive reoperations. *J Vasc Surg* 1995; 21(2): 282-93.

87. H. R. Watson, J. Buth, T. V. Schroeder, M. H. Simms, and M. Horrocks. Incidence of stenoses in femorodistal bypass vein grafts in a multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 67-71.

88. Wengerter KR, Veith FJ, Gupta SK, Goldsmith J, Farrell E, Harris PL, Moore D, Shanik G. Prospective randomized multicenter comparison of in situ and reversed vein infrapopliteal bypasses. *J Vasc Surg* 1991; 13: 189-97.

89. Harris PL, Veith FJ, Shanik GD, Nott D, Wengerter KR, Moore DJ. Prospective randomized comparison of in situ and reversed infrapopliteal vein grafts. *Br J Surg* 1993; 80: 173-6.

90. Watelet J, Soury P, Menard JF, Plissonnier D, Peillon C, Lestrat JP, Testart J. Femoropopliteal bypass: In-situ or reversed vein grafts? Ten-year results of randomised, prospective study. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 510-19.

91. Melliere D, Le Chevillier B, Kovarsky S. Wrapped autologous greater saphenous vein bypass for severe limb ischemia in patients with varicose veins. Preliminary report. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995; 36: 117-20.

92. Slim H, Tiwari A, Ritter JC, Rashid H. Outcome of infrainguinal bypass grafts using vein conduit with less than 3 millimeters diameter in critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2011; 53(2): 421–5.
93. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of alternate autologous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg* 2005; 42(3): 449-55.
94. Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Results with heparin bonded polytetrafluoroethylene grafts for femorodistal bypasses. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47: 407-13.
95. Kashyap MS, Ahn SS, Quinones-Baldrich WJ, Choi B, Dorey F, Reil TD, Freischlag JA, Moore WS. Infrapopliteal-lower extremity revascularization with prosthetic conduit: a 20-year experience. *Vasc Endovasc Surg* 2002; 36: 255-62.
96. Gulkarov I, Malik R, Yakubov R, Gagne P, Muhs BE, Rockman C, Cayne NS, Jacobowitz GR, Lamparello PI, Adelman MA, Maldonado TS. Early results for below-knee bypasses using Distaflow. *J Vasc Endovasc Surg* 2008; 42: 561-6.
97. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2010; 52(1): 232-6.
98. Hunink MGM, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, Harrington DP. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Med Decis Making* 1994; 1471-81.
99. Robnsson PI, Fletcher JP, Tomlinson P, Allen RD, Hazelton SJ, Richardson AJ, Stuchbery K. A prospective randomised multicenter comparison of expanded polytetrafluoroethylene and gelatine-sealed Dacron grafts for femoropopliteal bypass. *J Cardiovasc Surg* 1999; 7: 214-8.
100. Green R, Abbot W. Prosthetic above knee femoropopliteal bypass. A five-year randomised trial. *J Vasc Surg* 2000; 31: 417-25.
101. Post S, Kraus T, Müller-Reinartz U, Weiss C, Kortmann H, Quentmeier A, Winkler M, Husfeldt KJ, Allenberg JR. Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass: A prospective randomised multicenter trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 226-31.

102. Jensen LP, Lepäntalo M, Fossdal JE, Røder OC, Jensen BS, Madsen MS, Grenager O, Fasting H, Myhre HO, Baekgaard N, Nielsen OM, Helgstrand U, Schroeder TV. Dacron or PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A multicenter randomised Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 44-9.
103. Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, Dueholm D, Ravn H, Christensen ED, Viddal B, Flørenes T, Pedersen G, Rasmussen M, Carstensen M, Grøndal N, Fasting H. The Scandinavian Propaten® Trial-1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses-A randomised clinical controlled multi-centre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 668-73.
104. Donker JM, Ho GH, Te Slaa A, de Groot HG, van der Waal JC, Veen EJ, van der Laan L. Midterm results of autologous saphenous vein and ePTFE pre-cuffed bypass surgery in peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45(7): 598-603.
105. Okazaki J, Guntani A, Homma K, Kyuragi R, Kawakubo E, Matsumoto T, Shirabe K, Tsujitani S, Maehara Y. Mid-term clinical outcome of critical limb ischemia after infrapopliteal bypass surgery. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2011; 102(2): 31-9.
106. Albäck A, Biancari F, Saarinen O, Lepäntalo M. Prediction of immediate outcome of femoropopliteal saphenous vein bypasses by angiographic runoff score. *Eur J Endovasc Surg* 1998; 15: 220-4.
107. Varty K, London NJ, Brennan JA, Ratliff DA, Bell PR. Infragenicular in situ vein bypass graft occlusion: a multivariate risk factor analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1993; 7: 567-71.
108. Gray BH, Grant AA, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Langan EM 3rd, Taylor SA, Cull DL. The impact of isolated tibial disease on outcomes in the critical limb ischemic population. *Ann Vasc Surg* 2010; 24(3): 349-59.
109. Nasr MK, McCarthy RJ, Budd JS, Horrocks M. Infrainguinal bypass graft patency and limb salvage rates in critical limb ischemia: influence of the mode of presentation. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 192-7.
110. Brian W. Nolan, Randall R. De Martino, Andres Schanzer et al. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *Journal of Vascular Surgery* 2011; 54(3): 730-6.

111. Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, Dorman T, Fleisher LA, Perler BA, Williams GM, Chan D, Pronovost PJ. Cardiac Troponin predicts short-term mortality in vascular surgery patients. *Circulation* 2002; 106: 2366-71.
112. Hobbs SD, Yapanis M, Burns PJ, Wilkink AB, Bradbury AW, Adam DJ. Peri-operative myocardial injury in patients undergoing surgery for critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 301-4.
113. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 13-8.
114. Biancari F, Kantonen I, Albäck A, Ihlberg L, Lehtola A, Lepäntalo M. Popliteal-to-distal bypass grafts for critical leg ischemia. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41: 281-6.
115. Monahan TS, Owens CD. Risk factors for lower-extremity vein graft failure. *Semin Vasc Surg* 2006; 22: 216-26.
116. Park KM, Park YJ, Yang SS, Kim DI, Kim YW. Treatment of failing vein grafts in patients who underwent lower extremity arterial bypass. *J Korean Surg Soc* 2012; 83(5): 307-15.
117. Bailey CMH, Saha S, Magee TR, Galland RB. A 1 year prospective study of management and outcome of patients presenting with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 131-4.
118. Jamsen T, Tulla H, Manninen H, Raisanen H, Lahtinen S, Aittola V, et al. Results of infrainguinal bypass surgery: an analysis of 263 consecutive operations. *Ann Chir Gynaecol.* 2001; 90: 92-9.
- 
119. Seeger JM, Pretus HA, Carlton LC, Flynn TC, Ozaki CK, Huber TS. Potential predictors of outcome in patients with tissue loss who undergo infrainguinal vein bypass grafting. *J Vasc Surg* 1999; 30: 427-35.
120. Luther M, Lepäntalo M. Femorotibial reconstructions for chronic critical leg ischaemia: influence on outcome by diabetes, gender and age. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 569-77.
121. Wallaert JB, Nolan BW, Adams J, Stanley AC, Eldrup-Jorgensen J, Cronenwett JL, Goodney PP. The impact of diabetes on postoperative outcomes following lower-extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2012; 56(5): 1317-23.

122. Hakaim AG, Gordon JK, Scott TE. Early outcome of in situ femorotibial reconstruction among patients with diabetes alone versus diabetes and end stage renal failure: An analysis of 83 limbs. *J Vasc Surg* 1998; 27: 1049-54.
123. Johnson BL, Glickman MH, Bandyk DF, Esses GE. Failure of foot salvage in patients with end-stage renal disease after surgical revascularization. *J Vasc Surg* 1995; 22: 280-5.
124. Simsir SA, Cabellon A, Kohlman-Trigoboff D, Smith BM. Factors influencing limb salvage and survival after amputation and revascularization in patients with end-stage renal disease. *Am J Surg* 1995; 170: 113-7.
125. Albers M, Romiti M, De Luccia N, Broschado-Neto FC, Nishimoto I, Braganca Pereira CA. An updated meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 2007; 45: 536-42.
126. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1046-51.
127. Burns P, Lima E, Bradbury AW. What constitutes best medical therapy for peripheral arterial disease? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 6-12.
128. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
129. Hiatt WR. Pharmacologic therapy for peripheral arterial disease and claudication. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1283-91.
130. McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC, Bosch J, Yusuf S. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005; 240: 143-56.
131. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 1: 1433-6.
132. Davis JV, Sheltan L, Elganberg DA, Miguite CE, Watanabe IS. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 529-33.
133. Couch NP. On the arterial consequences of smoking. *J Vasc Surg* 1986; 3: 807-12.

134. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature* 1972; 236: 450-2.
135. Cheshire NJ, Wolfe JH, Barradas MA, Chambler AW, Mikhailidis DP. Smoking and plasma fibrinogen, lipoprotein a and serotonin are markers for postoperative infrainguinal graft stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 479-86.
136. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-92.
137. Willigendael EM, Tejjink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 42: 67-74.
138. Oresanya L, Makam AN, Belkin M, Moneta GL, Conte MS. Factors associated with primary vein graft occlusion in a multicenter trial with mandated ultrasound surveillance. *J Vasc Surg* 2014; 59(4): 996-1002.
139. Dean RH, Yao JS, Stanton PE, Bergan JJ. Prognostic indicators in femoropopliteal reconstructions. *Arch Surg* 1975; 110(11): 1287-93.
140. Dolgin C, Collins R, Martin E, Voorhees AB, Nowygrod R. The prognostic value of the noninvasive vascular laboratory in autologous vein bypasses of the lower extremities. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1983; 24(3): 231-4.
141. Bandyk DF. Postoperative surveillance of infrainguinal bypass. *Surg Clin North Am* 1990; 70(1): 71-85.
142. Thatipelli MR, Pellikka PA, McBane RD, Rooke TW, Rosales GA, Hodge D, Herges RM, Wysokinski WE. Prognostic value of ankle-brachial index and dobutamine stress echocardiography for cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007; 46 (1): 62-70.
143. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylönen K, Lepäntalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg* 2007; 31: 217-25.
144. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1464-71.

145. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, De Luccia N, Perreira CAB. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg* 2006; 43: 498-503.
146. van Det RJ, Vriens BH, van der Palen J, Geelkerken RH. Dacron or ePTFE for femoropopliteal above-knee bypass grafting: short and long-term results of a multicentre randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 457-63.
147. Sala F, Hassen-Khodja R, Lecis A, Bouillanne PJ, Declémy S, Batt M. Long-term outcome of femoral above-knee popliteal artery bypass using autologous saphenous vein versus expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 401-7.
148. Akbari CM, Pomposelli FB Jr, Gibbons GW, Campbell DR, Pulling MC, Mydlarz D, LoGerfo FW. Lower extremity revascularization in diabetes: late observations. *Arch Surg* 2000; 135(4): 452-6.

## 8. ПРИЛОГ