

Chronická končetinu ohrožující ischemie (CLTI)

Miroslav Chochola

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

Chronická končetinu ohrožující ischemie (CLTI – chronic limb threatening ischemia) je považována za nejzávažnější typ onemocnění periferních tepen. Je definována přítomností chronické ischemické klidové bolesti, ulcerací nebo gangrény, v důsledku uzávěru periferních arteriálních cév. Je spojena s vysokým rizikem velkých amputací, kardiovaskulárních příhod a úmrtí. Léčba pacientů s CLTI výrazně ekonomicky zatěžuje zdravotnické systémy po celém světě. Je předkládán přehled o epidemiologii, patofyziologii, diagnostice a léčbě CLTI.

Klíčová slova: onemocnění periferních tepen, chronická končetinu ohrožující ischemie, nerevaskularizační léčba, chirurgická a endovaskulární léčba.

Chronic critical limb ischemia (CLTI)

Chronic critical limb ischemia (CLTI – chronic limb threatening ischemia) is considered the most serious type of peripheral artery disease. It is defined by the presence of chronic ischemic rest pain, ulceration or gangrene, due to occlusion of peripheral arterial vessels. It is associated with a high risk of major amputations, cardiovascular events and death. Treatment of patients with CLTI places a significant economic burden on healthcare systems worldwide. An overview of the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of CLTI is presented.

Key words: peripheral artery disease, chronic, chronic limb-threatening ischemia, nonrevascularization treatments, surgical and endovascular treatment.

Úvod

Výskyt ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) se v průběhu let zvýšil především v důsledku stárnutí populace a celosvětové epidemie diabetu. Někteří pacienti progredují až do konečného stadia chronické končetinu ohrožující ischemie (Chronic Limb Threatening Ischemia, CLTI). Oproti klaudikantům je toto stadium spojené se zvýšenou mortalitou, rizikem amputace, zhoršením kvality života, ale i zvýšením nákladů na zdravotní péči (1). Časná identifikace vaskulárního postižení u nemocných s trofickým defektem, často jeho infekcí a bolestí jsou imperativem pro semiurgentní odeslání k vaskulárnímu specialistovi. CLTI je bohužel často diagnostikována nedostatečně a pacienti se dostávají do vaskulárních center pozdě. Z naší zkušenosti víme, že toto se bohužel děje napříč medicínskými obory. Tento stručný přehled problematiky CLTI má seznámit lékaře s možnostmi diagnostiky a revaskularizační léčby. Problematika lokální léčby defektů by překročila svým rozsahem možnosti sdělení a je zmiňována jen okrajově.

Definice

Podle TASC II (2) je CLTI definována přítomností chronické ischemické klidové bolesti, ulcerací nebo gangrény. Diagnóza CLTI je určena klinickým nálezem spolu s objektivním periferním vyšetřením, jako je index kotník/paže (ABI), index palec/paže (TBI) a transkutánní tlak kyslíku ($TcPO_2$). CLTI je zvažována v případě ischemické klidové bolesti, resp. trofických defektů při $ABI < 50$ mm Hg nebo $TBI < 30$ mm Hg nebo $TcPO_2 < 30$ mm Hg. Mezi subjekty s CLTI můžeme řadit i podskupinu zdánlivě asymptomatických pacientů – diabetiky s periferní neuropatií, se sníženým vnímáním bolesti a chronickými defekty. CLTI odpovídá stadiu III. a IV. Fontainovy klasifikace a kategorii IV. – VI. Rutherfordovy klasifikace ICHDK (3).

Epidemiologie

V roce 2015 mělo ICHDK na celém světě asi 236 milionů lidí (nárůst z 202 milionů v roce 2010). Incidence stoupá převážně v nízkopříjmových oblastech. ICHDK je před 50. rokem života neobvyklá, ale její míra se

dramaticky zvyšuje s věkem až na 29,4 % ve věku > 80 let. Odhaduje se, že v USA, Evropě a Japonsku je asi 6,5 milionu pacientů s CLTI. Nejméně 75 % těchto pacientů (cca 4,8 milionu pacientů) je vhodných k endovaskulární léčbě (EVL). Nemocní s ICHDK jsou více ohroženi kardiovaskulární (KV) morbiditou a mortalitou než závažnou končetinovou ischemií či amputací. Zhruba 20–50 % osob s ICHDK je asymptomatických, 40 % má klaudikační obtíže a 10 % CLTI. Nemocní s CLTI mají vysoké riziko amputace a nefatálních a fatálních KV komplikací. Více než 50 % pacientů s ICHDK má diabetes. Odhaduje se, že rok po stanovení diagnózy CLTI 25 % pacientů bude potřebovat velkou amputaci a přibližně 20 % pacientů zemře. Po 5 letech je mortalita až 50 %. CLTI je po právu považována za nejzávažnější formu onemocnění periferních tepen a mortalita je často srovnávána s některými malignitami (3, 4). Vysoká mortalita souvisí se systémovými KV a cerebrovaskulárními (CV) arteriálními chorobami (5). CLTI je tak výrazným indikátorem generalizované závažné aterosklerózy s trojnásobně vyšším rizikem IM, CMP a úmrtí z KV příčin ve srovnání s pacienty bez projevů CLTI (6, 7). Pacienti s CLTI jsou často frustrováni svým bezvýchodným zdravotním stavem, upadají do těžkých depresí, životní beznaděje a hlavně sociální izolace, zvláště pak ti, kteří nemohou podstoupit revaskularizační léčbu. Tento stav pak dále zhoršuje stávající onemocnění (8).

Patofyziologie

CLTI je výsledkem multisegmentového aterosklerotického (AS) postižení periferních tepen s významnou poruchou průtoku krve v periferních tkáních, která může být navíc zhoršena snížením srdečním výdejem. Snížená oxygenace a výživa periferních tkání způsobuje klidovou bolest (u diabetiků nemusí být vyjádřena). S nárůstem epidemie diabetu velkou skupinu CLTI tvoří právě diabetici (> 50 %), kteří mají obvykle distální postižení cév (bérce, chodidla) (3, 4). Prvním příznakem u těchto pacientů může být defekt v oblasti nohy. K faktorům zvyšujícím prevalenci CLTI u diabetiků patří delší trvání diabetu, suboptimální kompenzace diabetu, současný výskyt dalších KV rizikových faktorů a/nebo přítomnost jiného orgánového poškození (např. proteinurie). Dobrá kompenzace diabetu v době časné manifestace vede v horizontu 20 let ke snížení KV projevů. K redukci mikrovaskulárních komplikací je optimální dosáhnout cílového HbA1c < 53 mmol/mol (9). Defekty, pokud nejsou včas léčeny ATB, jsou velkým rezervoárem mikroorganismů, což zhoršuje hojení defektu a prohlubují se i ischemické změny. Typickým nálezem u diabetiků a chronicky dialyzovaných je mediokalcinóza, kdy dochází k ukládání vápníku do medie tepny se zhoršením pružnosti cévy. Zvápenatělé tepny představují problém při zobrazovacích metodách, endovaskulární léčbě (EVL) a měření kotníkových tlaků (měříme falešně vyšší tlaky).

Rizikové faktory (RF)

Rizikové faktory CLTI jsou tradiční RF AS postižení cévního systému; vyšší věk, kouření, DM, hypertenze, dyslipidemie. Souvislost mezi obezitou a ICHDK je nekonzistentní kvůli kontroverzním studiím. Nedávný narativní přehled (10) ale prokázal, že výživa a strava jsou možnými RF, když jejich modifikace vedla ke snížení výskytu ICHDK a redukci KV příhod (MACE – major adverse cardiovascular events – úmrtí, IM,

CMP) a MALE (major adverse limb events – hospitalizace pro závažnou ICHDK, amputace) (10). Chronické onemocnění ledvin (CKD) je silným RF pro CLTI, především ve spojení s DM (11). Skutečnost, že ICHDK je často poddiagnostikována a neléčena (zvláště u diabetiků), podtrhuje nutnost včasného pátrání po RF jako prevenci vzniku CLTI. Mezi netradiční RF lze zařadit i sarkopenii (generalizovaná a progredující ztráta svalové hmoty, svalové síly a fyzického výkonu ovlivněná věkem, která klesne pod definovanou hranici). Je dobře známo, že tento stav je spojen s nepříznivými výsledky po cévní operaci (12). RF je i glykemická variabilita (GV). Kolísání glykemie s chronickou hyperglykemií může vyvolat zánětlivou reakci se zvýšením trombogenicity a rozvojem makrovaskulárního onemocnění (13).

Diagnostika CLTI

Diagnostika ICHDK, resp. CLTI většinou není složitá. Je výsledkem klinického hodnocení spojeného s instrumentálním vyšetřením. Je potřeba identifikovat RF a provést kompletní fyzikální vyšetření se zhodnocením periferních pulzů a měkkých tkání periferie končetin. Mezi vyšetření I. stupně zahrnujeme i změření ABI, TBI, TcPO₂. ABI < 0,9 definuje stav sníženého průtoku končetinou. Hodnota < 0,4 označuje těžkou ischemii. ABI > 1,3 může souviset s mediokalcinózou a ICHDK nelze vyloučit. TBI < 0,50 identifikuje CLTI. TcPO₂ se dnes používá i k určení hranice vitální tkáně nohy před zvažovanou amputací. Duplexní ultrazvuk (DUS) je indikován jako první zobrazovací metoda k potvrzení rozsahu cévního postižení. DUS a/nebo CTA a/nebo MRA jsou indikovány k upřesnění anatomických poměrů tepenného systému pro rozhodování o optimální revaskularizační strategii (identifikace cílových lézí pro revaskularizaci a možných přítokových a odtokových cév pro bypass). Digitální subtrakční angiografie (DSA) je stále považována za zlatý standard zobrazení, především intrapopliteálního řečiště a v jedné době umožňuje i EVL. Nevýhodou je použití jodové kontrastní látky a invazivní povaha metody spojená s rizikem komplikací a nutností hospitalizace.

Systém Wifi (Tab. 1, 2) byl vytvořen na základě konsensu odborníků a následně byl ověřen v mnoha studiích. Poskytuje pragmatický prostředek k posouzení pravděpodobnosti hojení ran, potenciální přínos revaskularizace a rizika amputace u pacientů se spektrem ischemie CLTI. Systém je založen na kombinaci třech faktorů: a) hodnocení stavu rány (Wound), b) ischemie (Ischemia) a c) infekce (Foot Infection – tzv. SVS WIFI clinical stages). Na rozdíl od původní limitované definice kritické končetinové ischemie (CLI) není těžká ischemie jediným RF. Při rostoucí incidenci diabetu je častá i neuroischemická etiologie. Mikroangiopatie byla dříve považována za příčinu neuspokojivého hojení ulcerací u diabetiků. V současné době neexistují žádné důkazy, které by podporovaly tento názor. Zhoršení perfuze nohy je nejčastější příčinou ischemie nohy. Na základě Wifi klasifikace se doporučuje, aby pacient s defektem (i bez defektu) s ABI pod 0,8 nebo mediokalcinózou s ABI nad 1,3 nebo TBI a/nebo TcPO₂ pod 60 mm Hg byl odeslán k cévnímu specialistovi (6).

Pacienti s CLTI mohou mít ischemickou klidovou bolest, většinou lokalizovanou v oblasti prstů, zhoršující se při elevaci končetiny s úlevou při svěšení končetiny. Bolest v průběhu času postupně progreduje. Z různých důvodů (obezita, dušnost, radikulopatie, neuropatie) nemá mnoho pacientů s ICHDK potřebu delší chůze a netrpí klaudikacemi.

Tab. 1. Stanovení rizika amputace dle WIFI klasifikace (6)

Komponenta	Skóre	Popis		
W rána (wound)	0	Bez ulcerací (ischemická klidová bolest)		
	1	Malá povrchová ulcerace distálního bérce nebo nohy bez gangrény		
	2	Hlubší ulcerace s odhalenou kostí, kloubem nebo šlachou ± gangrenózní změny omezené na prstce		
	3	Extenzivní hluboká ulcerace, ulcerace paty v celé hloubce ± zasažení kalcaneu ± extenzivní gangréna		
I ischemie (ischaemia)		ABI	Kotníkový tlak (mm Hg)	TBI nebo TcPO ₂
	0	≥ 0,80	> 100	≥ 60
	1	0,60–0,79	70–100	40–59
	2	0,40–0,59	50–70	30–39
	3	< 0,40	< 50	< 30
FI infekce nohy (foot infection)	0	Bez symptomů či známek infekce		
	1	Lokální infekce zasahující jenom kůži a podkožní tkáň		
	2	Lokální infekce zasahující tkáň hlubší než kůže a podkoží		
	3	Systémová zánětlivá reakce		

ABI – index kotník/paže; TcPO₂ – transkutánní tenze kyslíku**Tab. 2.** Skórovací tabulky CLTI pomocí WIFI klasifikace (6)

Riziko amputace

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				H	Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3		FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3

Nutnost revaskularizace

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				H	Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		H	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3		FL-0	FL-0	FL-1	FL-1	FL-2	FL-2	FL-3	FL-3

W – defekt; FI – infekce; VL – velmi nízké riziko; L – nízké riziko; M – střední riziko; H – vysoké riziko amputace

Klidová bolest a vznik defektu se projeví, až když klidová perfuze nestačí podporovat metabolismus tkání. Různé nevaskulární stavy mohou napodobovat ischemickou bolest (neuropatie, artróza a dny) a je třeba je vyloučit. Bolest chodidla nebo palce u pacienta s chybějícími pulzy a abnormálním ABI by měla být považována za ischemickou bolest. Jedinci s diabetem mohou mít kvůli neuropatii necitlivost plosky a nemusí si být vědomi vzniku ran nebo vředů. Pacienti s CLTI často prosedí celou noc, stav zhoršuje i otok končetiny. Léčba bolesti je nezbytná pro zlepšení kvality života a funkce. Ischemická ulcerace se často nachází na prstech a nártách, u pacientů s diabetickou neuropatií mohou být postiženy i jiné oblasti. Gangréna se obvykle vyskytuje na přední části nohy. Svalová atrofie, vypadávání ochlupení na prstcích, dystrofické nehty

jsou často pozorovány právě u nemocných s CLTI. Diabetici s CLTI, mají často senzickou, motorickou neuropatii spojenou s brněním, necitlivostí a palčivou bolestí nohou a periferního edému. Přítomnost neuropatie je hlavním RF ztráty tkáně a měla by být pečlivě vyhledána a vyhodnocena pomocí ladičky (ztráta vnímání vibrací). Neuropatie vede k abnormální biomechanice a deformaci nohy (Charcotova osteoartropatie) s rozvojem neuropatických (neuroischemických) vředů v místech abnormálního tlaku (plosky) s možností vzniku osteomyelitidy. Mnoho diabetiků s CLTI má málo příznaků, ale už mají rozsáhlé defekty. To může souviset s přítomností neuropatie a ztráty pocitu bolesti. Teplota nohy může být nespolehlivou známkou kvůli arteriovenózním anastomózám, které mohou zapříčinit relativně vyšší teplotu nohy. Je tedy důležité u diabetiků diagnostikovat

počínající ulceraci v co nejčasnějším stadiu, protože tato ve spojení s CLTI představuje zvýšené riziko nehojících se ulcerací, infekcí a amputací (14).

Léčba CLTI

Cílem léčby CLTI je zmírnit bolest, umožnit hojení ran, zlepšit nebo udržet funkci končetiny, zabránit její amputaci a snížit mortalitu. Pacienti mají být léčeni v multidisciplinárním týmu (angiolog, cévní chirurg, intervenční specialista, diabetolog, podiater, specialista na hojení ran, rehabilitační lékař, praktický lékař). Důležitá je i edukace rodinných příslušníků. U všech pacientů je nutná modifikace RF, zejména úprava glycidového metabolismu, pokud je nezbytné i inzulinem. U KV rizikových nemocných je vhodné zvážit antidiabetickou léčbu s prokázaným KV benefitem (SGLT2, GLP-1 RA). Je třeba zabránit malnutrici, přestat kouřit, udržovat TK podle příslušných doporučených postupů (ESC 2019). Pacienti mají užívat statiny a antiagregační léčbu. U hospitalizovaných s CLTI zahajujeme vždy systémovou antikoagulaci (kontinuální infuze s heparinem), aby se omezilo šíření trombózy zvláště při akutních okluzích chronických lézí. Ve většině případů adekvátní revaskularizace zmírňuje periferní bolest. U pacientů bez možnosti revaskularizace je medikamentózní terapie povinná. Paracetamol a nesteroidní protizánětlivé léky jsou obvykle léčbou první volby, i když jsou často vyžadovány opioidy. Kontinuální infuze s analgetiky je účinnější než léčba na vyžádání. U pacientů po intervenční léčbě, ambulantně sledovaných, je indikace pro kombinaci léčbu (studie Compass) rivaroxaban 2x 2,5 mg + ASA 100 mg, která snižuje incidenci velkých amputací (o 70 %), vede k redukci rizika MACE (úmrť, IM, CMP) a redukci MALE (hospitalizace pro CLTI, amputace) o 26 % (u statinu jen o 21 %) (15).

Péče o defekty

Defekty mohou vzniknout spontánně nebo být výsledkem chirurgických zákroků (např. po amputaci) či traumatu. Operační rána se může začít hojit, ale často se hojení při nedostatečné perfuzi zastaví. Ochrana chodidel a prstů u pacientů s CLTI je prvořadá. Je třeba se vyvarovat chůze naboso kvůli možnosti poranění nohy. Špatně padnoucí obuv může způsobit otlaky, má být před nošením kontrolována, aby neobsahovala malé předměty, které mohou způsobit defekt. Je třeba se vyhnout zraněním souvisejícím se stíháním nehtů. Pacienti s defekty by měli být pravidelně sledováni v ambulanci léčby chronických ran (podiatrie). Dlouhodobě ležící jsou při špatném prokrvení končetin vystaveni vysokému riziku vzniku defektu. Potenciální místa tlaku (nejčastěji paty) musí být pečlivě a kontinuálně odlehčovány. Nekrotické rány vyžadují často mechanické odstranění nekrotických hmot (debridment). Suchou gangrénu lze lehce zabalit objemnou suchou gázou a tím se vyhnout nadměrnému tlaku, který by mohl zhoršit ischemii. U pacientů s vlhkou gangrénou nebo abscesem je nutný urgentní chirurgický zákrok k odstranění rány a vyprázdnění hnisavých ložisek. Empirická antibiotická léčba se zahajuje k léčbě infekce měkkých tkání nebo osteomyelitidy. Definitivní terapie je zaměřena na organismy kultivované ze vzorků tkáně a kostní biopsie získaných během chirurgického debridementu.

Konzervativní léčba končetiny

Konzervativní postup je vyhrazen pro pacienty s nejasným poměrem rizika a přínosu revaskularizace s nepředvídatelným benefitem.

Zatímco pro některé z těchto pacientů může být vhodná amputace, existuje významný počet těch, kteří mohou mít prospěch i z revascularizační léčby. Chybí silné důkazy o efektivitě této léčby. Většina publikovaných studií je nekvalitních a nekontrolovaných, v kombinaci se značnou heterogenitou, což ztěžuje nebo dokonce znemožňuje systematický přehled a metaanalýzu. Neexistují žádné důkazy o významném snížení rizika velkých amputací u pacientů s CLTI. Navíc některé procedury jsou výrazně ekonomicky náročné. Efekt na zlepšení kontroly bolestí nebo hojení vředů u pacientů s CLTI je rovněž nejasný (11).

Autologní buněčná terapie (ACT) – v průměru až u 40 % pacientů s CLTI nelze provést revascularizační léčbu („no-option CLTI“) a jsou prediktorem nehojících se defektů (16). U těchto pacientů lze použít ACT, kdy se používá mononukleární frakce buněk kostní dřeně nebo mononukleární frakce buněk z periferní krve nebo mezenchymální kmenové buňky. Dle některých studií tato léčba zlepšuje parametry ischemie a snižuje počet amputací. Výsledky některých studií naznačují, že ACT může být účinnou strategií při záchraně končetiny u vybraných diabetických pacientů s CLTI (17). **Stimulace míchy (SCS)** je metoda, kdy jsou elektrody implantovány do bederního epidurálního prostoru, připojeny ke generátoru pro stimulaci senzorických vláken. Podporuje se aktivace buněčných signálních drah, s uvolněním vazodilatačních molekul se snížením vaskulární rezistence a relaxace hladkého svalstva sledované zlepšením mikrocirkulace (18). **Lumbální sympatektomie (LS)** navozuje vazodilataci kolaterálního oběhu a shunting krve přes kožní arteriovenózní anastomózy a snížením tonu sympatiku. Zlepšuje se okysličení tkání, snižuje poškození tkání. Bolest se snižuje přerušením sympatické nociceptivní vazby a přímým neurolytickým působením na nociceptivní vlákna (19). **Intermitentní pneumatická komprese (IPC)** vede ke zvýšení arteriovenózního tlakového gradientu, který stimuluje endoteliální vazodilatátory, čímž se pozastaví venoarteriální reflex a stimuluje se růst kolaterál. Výsledkem je zvýšení arteriálního průtoku, maximální systolické rychlosti, koncové diastolické rychlosti a pulzního objemu (20). **Hyperbarická oxygenoterapie (HBOT)** zvyšuje transportní kapacitu plazmy pro kyslík, zlepšuje funkci leukocytárního peroxidázového systému, zvyšuje antiedematózní efekt, mobilizuje progenitorové kmenové buňky k angiogenezi. Inhibuje růst bakterií (zejména anaerobů) a vytváří volné radikály, které ničí buněčné struktury bakterií, a zlepšují transport antibiotik závislých na kyslíku. HBOT může hrát pozitivní roli v hojení hlavně neuropatických vředů a ischemií nízkého stupně, které nereagují na konvenční lokální péči. HBOT však nezabrání velké amputaci a neměla by být používána jako alternativa revascularizace u pacientů s CLTI (21). Prostanoidy zahrnují několik zánětlivých mediátorů, zejména prostaglandin E1 (PGE1), prostacyklin (PGI2) a iloprost. **Prostanoidy** inhibují aktivaci trombocytů a leukocytů, inhibují adhezi a agregaci trombocytů, podporují vazodilataci a vaskulární endoteliální cytoprotekci prostřednictvím antitrombotických a profibrinolytických aktivit. Dle Cochranovské databáze z roku 2018 (hodnoceno 33 studií) mají prostanoidy určitou účinnost při léčbě klidové bolesti a hojení vředů. Jako skupina však prostanoidy (snad kromě iloprostu) nemají významný vliv na snížení rizika amputací nebo mortality u pacientů s CLTI, u kterých není revascularizace možná (22).

Revaskularizace

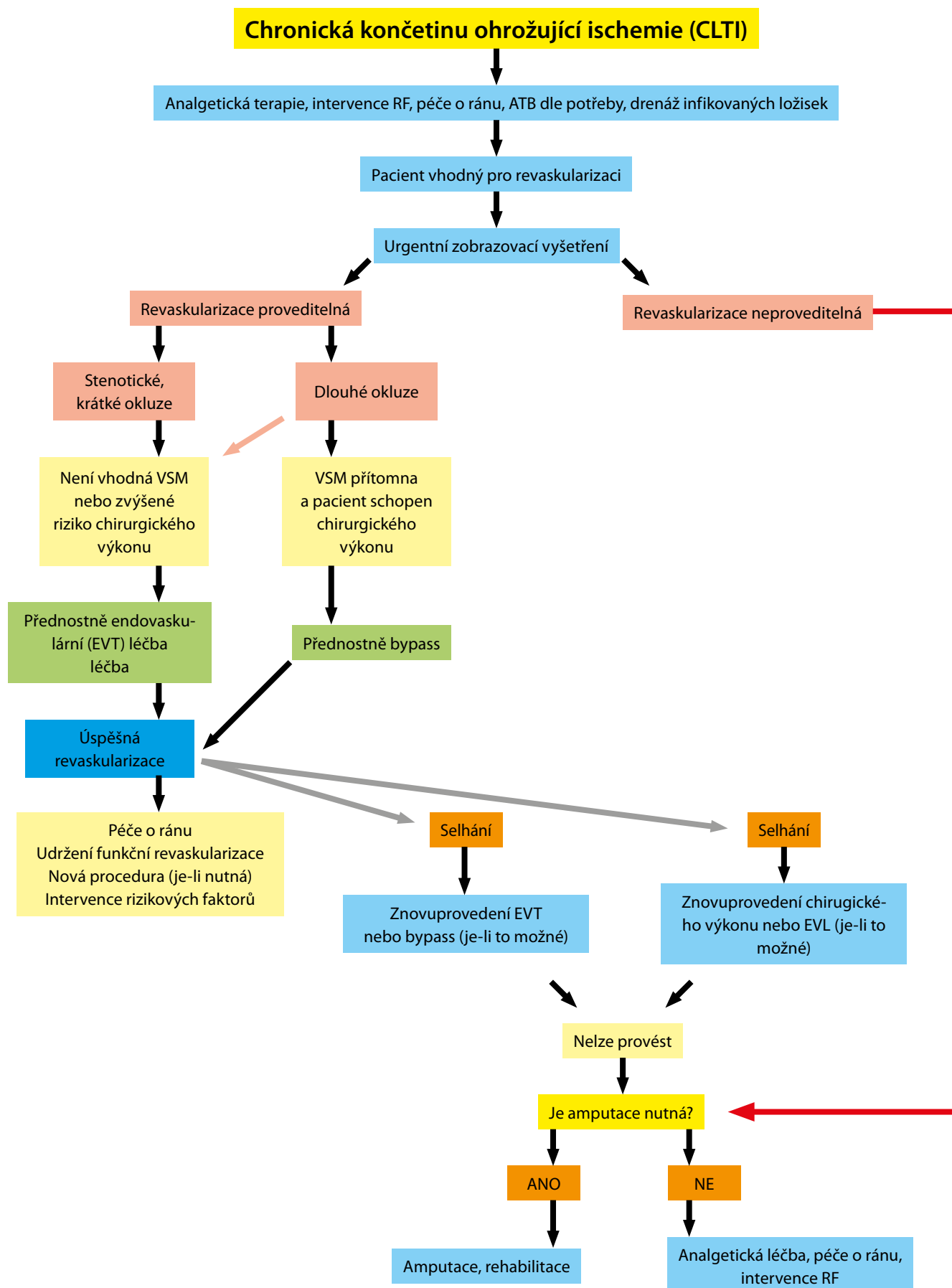
Rozhodnutí, která revaskularizační metoda (endovaskulární, chirurgická, hybridní) je pro pacienta nejvhodnější, by mělo vzejít z konsenzu intervenčního specialisty, cévního chirurga, ev. ošetřujícího lékaře či podiatra, na základě morfologie postižení jednotlivých cév dolních končetin, dostupnosti autologní žíly, komorbidit pacienta a zkušenosti pracoviště (Tab. 3, 4). Pokud se uvažuje o vysoké amputaci (tj. nad kotníkem), vždy je třeba zvážit možnost revaskularizace, která může mít pozitivní vliv na prognózu hojení pahýlu. Během posledních desetiletí došlo k významnému pokroku endovaskulárních technik, ale i zlepšení v anestezii, perioperační péči, což zlepšilo také chirurgické výsledky. Navíc se stále častěji provádí kombinovaný chirurgický a endovaskulární (hybridní) způsob revaskularizace, který se snaží eliminovat nevýhody obou základních přístupů. Centrum zabývající se léčbou pacientů s CLTI musí disponovat širokým spektrem materiálního vybavení pro všechny způsoby revaskularizace. Multidisciplinární konsenzus pak může snadno určit nejlepší způsob léčby. Každá revaskularizace musí být součástí komplexní péče o postiženou končetinu (léčba infekce, debridement, lokální léčba, biomechanické odlehčení, kompenzace diabetu a léčba komorbidit). U septických pacientů s hlubokou infekcí (absces nohou, infekce hlubokého compartmentu) je nutná okamžitá drenáž pod ATB clonou a teprve po zvládnutí sepse provést vyšetření tepen s následnou revaskularizací v řádu dnů. Revaskularizace je léčbou první volby u pacientů s CLTI, kteří tento postup tolerují a když je technicky možná. Efekt revaskularizace vždy kontrolujeme objektivním měřením perfuze (ABI, DUS, TcPO₂). U pacientů s rozsáhlou nekrózou, infikovanou gangrénou a se závažnými komorbiditami je někdy lépe provést velkou amputaci k zabránění celkových komplikací. Rozhodnutí o provedení amputace by ale mělo být až na základě diskuze s pacientem, cévním chirurgem a intervenčním specialistou. Diabetik by měl být indikován k vysoké amputaci až po vyčerpání všech možností chirurgické, intervenční či konzervativní léčby. Diabetici mají po vysokých amputacích podstatně horší prognózu než lidé bez diabetu (pětiletá mortalita je 70–74 %) (23). Revaskularizace by se neměla provádět u pacientů bez reálné šance na zhojení defektu při nevyhnutelné vysoké amputaci, u pacientů s vysokým operačním rizikem, s velmi špatnou životní prognózou, ve velmi špatném funkčním stavu, imobilních, s rozsáhlou destrukcí tkáně, bez možnosti rekonstrukce funkční nohy. Volba revaskularizace nebyla po mnoho let standardizována; bylo založena většinou na osobních zkušenostech a preferencích zkušených chirurgů a intervenčních specialistů. V roce 2019 (11) byl navržen nový koncept revaskularizace založený na důkazech (EBR, evidence-based revascularization). Tento strukturovaný koncept (Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) se skládá a) z odhadu rizika pacienta, b) závažnosti stavu končetiny, c) anatomie tepenného systému. Systém stratifikuje anatomickou závažnost v segmentu femoro-popliteálním, infrapopliteálním a inframalleolárním s ohledem na přítokové cesty aortoiliacké osy, společné a hluboké femorální tepny pomocí třístupňové klasifikace, která přímo koreluje s průchodností preferované cílové arteriální dráhy (TAP – target arterial path) a určením odhadu průchodnosti končetin po provedené intervenci. Úspěšná revaskularizace by tak měla zaručit obnovení dostatečného tepenného průtoku z tepen pánve, oblasti

třísla, stehna do nohy přes cílovou arteriální dráhu, tedy do nejvhodnější bérkové tepny, zajišťující kvalitní přítok do postiženého segmentu na základě angiosomální distribuce (24). Metodou volby u postižení v oblasti bifurkace AFC zůstává endarterektomie (malé perioperační komplikace a dlouhodobou průchodnostlivost) (25). Léčba postižení pánevních tepen je dnes doménou hlavně endovaskulárních technik (PTA/stenting) s kvalitní dlouhodobou průchodností a překonává vysoké chirurgické riziko operace (26). Součástí konceptu GLASS je i hodnocení procedurálního rizika. Odhad rizika pro pacienta zahrnuje kompletní posouzení celkových rizik pacienta z hlediska záchrany končetiny, perioperačního rizika a délky života, protože ne všichni pacienti s CLTI jsou únosní revaskularizace. Vysoké riziko bylo definováno jako 30denní přežití < 95 % a dvouleté přežití < 50 %. Střední riziko definováno jako 30denní přežití 95–97 % nebo dvouleté přežití 50–70 %. Nízké riziko bylo definováno jako 30denní přežití > 97 % nebo dvouleté přežití > 70 % (27). Přínosy revaskularizace jsou spojeny nejen se závažností ischemie, ale také se stadiem WIfI. Vysoký přínos revaskularizace náleží všem symptomatickým pacientům s těžkou ischemií (WIfI stupeň 3), pokud to klinický stav umožňuje. Revaskularizaci je třeba vzít v úvahu i v případě špatného hojení rány, progresivního klinického zhoršování přes cílenou péči po 4–6 týdnech (velikost defektu není zmenšena o ≥ 50 %) (11). Konzervativní léčba by mohla být úspěšná u pacientů s menší ztrátou tkáně nebo infekcí, mírnou až středně těžkou ischemií. Nedávné studie prokázaly, že u těchto pacientů bylo konzervativním přístupem dosaženo 87% hojení ran a 90% záchrany končetiny, s omezenou potřebou odložené revaskularizace (14 %) (28).

Nekonvenční endovaskulární výkony u nemocných s CLTI

Distální žilní bypass může vést k výraznému zlepšení perfuze nohy s velmi dobrou dlouhodobou průchodností za předpokladu dobrého přítoku do tepen nohy a výtoku z tepen nohy a kvalitního autologního žilního štěpu. EVL má výhodu v jeho malé invazivitě, mnohočetné opakovatelnosti a menší limitaci při špatném outflow. Dříve bylo cílem revaskularizace u pacientů s ICHDK dosáhnout obnovení periferní pulzace obvykle zprůchodněním nejlépe dostupné tepny. V poslední době se využívá konceptu angiosomů. Noha je rozdělena do tří kompartmentů (angiosomů), které odpovídají zásobení jednotlivých bérkových tepen. Přímá revaskularizace vede k obnovení průtoku a perfuze tepny v oblasti ulcerace. Nepřímá revaskularizace, zaměřená na nejkvalitnější arterii, vede jen k obnovení přítoku prostřednictvím kolaterálních cév ze sousedních angiosomů, což nemusí být z hlediska hojení ulcerace dostatečné. U diabetiků, kteří mají obvykle špatné kolaterály, je přímé obnovení průtoku v tepně zásobující postiženou oblast pravděpodobně nejlepší forma revaskularizace (29). Míra selhání konvenční antegrádní revaskularizace intraluminálním nebo subintimálním způsobem u okluzivních lézí v infrapopliteální oblasti pohybuje mezi 10–40 %, a to i přes použití inovativních technologií a vývoj vyhrazených zařízení (30). V posledních několika letech došlo k velkému vývoji endovaskulárních strategií koncipovaných tak, aby rekanalizovaly některé složité nálezy bérkového řečiště u CLTI a umožnily tak léčbu většího počtu pacientů. Bylo navrženo několik alternativních technik pro zvýšení šance na

Tab. 3. Algoritmus léčby CLTI dle ESC 2019 (3)



Tab. 4. Stručné doporučení pro léčbu CLTI (6) (upraveno dle ESC 2017)

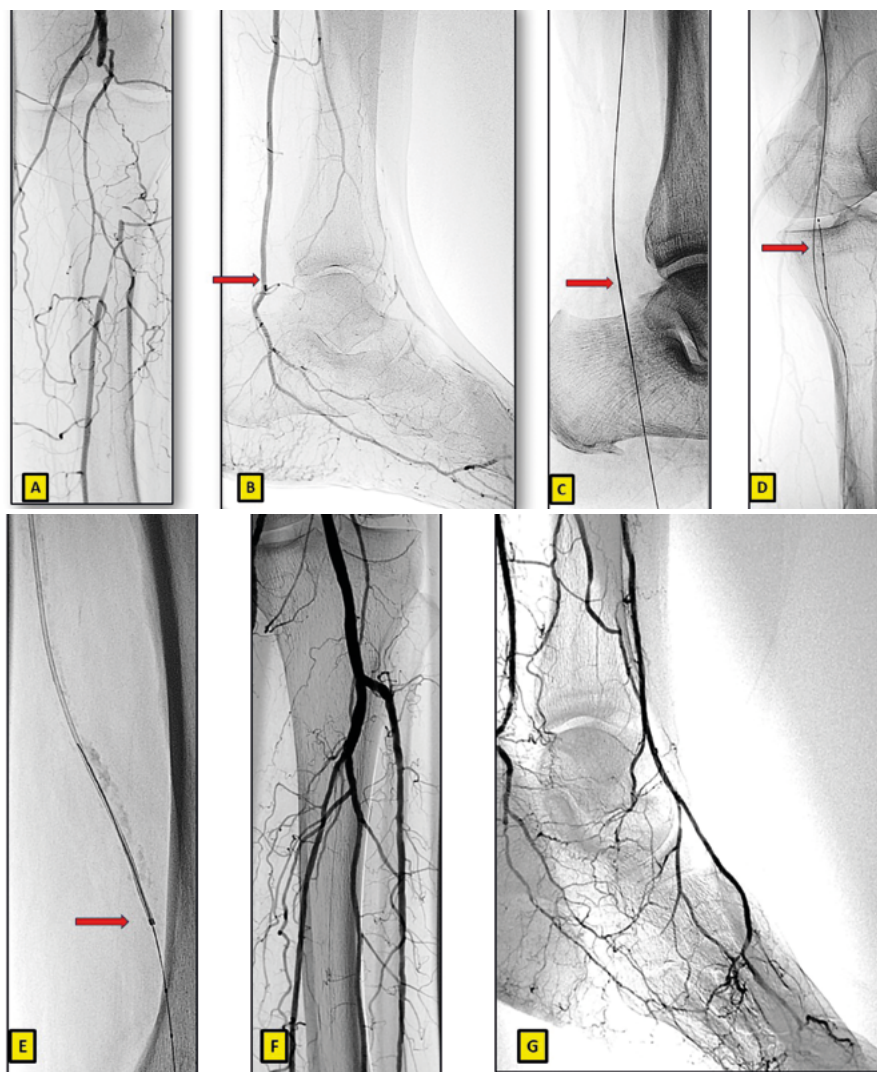
Doporučení pro léčbu CLTI
Časná identifikace ztráty tkáně a případné infekce spolu s následným odesláním k vaskulárnímu specialistovi jsou nutné pro záchranu končetiny.
Urgentně vyšetřete a lečte pacienty se známkami nebo symptomy ICHDK a infekce nohy, protože jsou zvláště ohroženi vysokou amputací končetiny.
U pacientů s CLTI je indikováno stanovení rizika amputace.
Zajistěte intenzivní management KV rizika, včetně odvykání kouření, léčby hypertenze, kompenzace diabetu, léčby statiny a antiagreganci.
Vyhodnoťte arteriální řečiště celé DK s podrobným zobrazením podkolenních a pedálních tepen v anteroposteriorním a laterálním zobrazení.
Indikace typu revaskularizace by měla být konsenzem endovaskulárního, cévně chirurgického a ošetřujícího lékaře.
Neindikujte revaskularizaci u pacientů, u kterých je z hlediska prognózy pacienta poměr rizika a benefitu revaskularizace nepříznivý.
Revaskularizace pro záchranu končetiny je indikována vždy, pokud je uskutečnitelná.
Při revaskularizaci u pacienta s ulcerací je nutné obnovit přímý průtok alespoň v jedné z tepen nohy, přednostně v tepně, která zásobuje anatomickou oblast ulcerace.
Po zákroku vyhodnoťte účinnost revaskularizace objektivním měřením perfuze.

úspěch u tibioperoneálních okluzí: technika pedál-plantární smyčka pro revaskularizaci tepen nohy, retrográdní rekanalizace popliteální tepny (Obr. 1 a 2), subintimální rekanalizace, metoda lithotrypsy, distální venózní arterializace (obrácení venózního toku po arterializaci zachovalého žilního řečiště se může obnovit perfuze distální končetiny) (31).

Revaskularizace založená na důkazech

Chirurgická revaskularizace byla po desetiletí zlatým standardem léčby pacientů s CLTI. Nástup nových endovaskulárních technologií s nárůstem erudice intervencionalistů a počtu úspěšných zákroků využívajících tento přístup vedl k vysoké technické úspěšnosti s dobrými krátkodobými výsledky (32). Většina terapeutických postupů a doporučení v léčbě CLTI se dosud opírala o studii „Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg“ (BASIL) (33), která představovala po mnoho let jedinou randomizovanou studii srovnávající EVL a chirurgickou léčbu. Studie BASIL dospěla k závěru, že u pacientů s CLTI v důsledku infrainguinálního onemocnění byly strategie „bypass-surgery-first“ a strategie „balon-angioplasty-first“ spojeny s podobnými výsledky, pokud jde o přežití bez amputace po dvou letech. Kohorta s chirurg-

Obr. 1. Retrográdní rekanalizace bérce levé dolní končetiny



A, B – Úvodní AG s nálezem uzávěru a. poplitea (AP) a a. tibialis anterior (ATA); C – Retrográdní punkce a. tibialis anterior (ATA) se zavedením vodiče (šipka); D – Antegrádní zavedení vodiče z femorálního přístupu s 6F pouzdrém k distálnímu konci retrográdně zavedeného vodiče z ATP; E – Zachycení vodiče do pouzdra (šipka). Následuje jeho vytažení přes pouzdro vně pacienta a po něm antegrádní zavedení PTA katétru k rekanalizaci uzávěru AP a ATA; F, G – Závěrečná AG ukazuje zprůchodněné všechny tepny bérce a nohy; (AG z archivu MUDr. P. Maštalky, Angio a.s., Kolín)

Obr 2. Technika pedál-plantární smyčky pro revaskularizaci tepen nohy (z archivu MUDr. S. Hellera, Ph.D., Angio a.s., Příbram)

A,B – Úvodní DSA s uzávěry a. tibialis ant. (ATA), stenózami a. fibularis a ATP. Uzávěr a. dorsalis pedis; C – Projití vodičem do uzavřené ATA a ADP a jeho zavedení do a. plantaris s následnou PTA; D – Závěrečná AG po EVL s rekonstrukcí všech 3 bérceových tepen a tepen nohy.

gickou léčbou (bypass) ale vykazovala významně nižší riziko úmrtí, amputace nebo obojího. Studie BASIL se s odstupem nepovažovala za použitelnou v reálném světě, hlavně kvůli vývoji širokého spektra novějších zařízení a technik v EVL. Volba mezi otevřenou operací a EVL jako počáteční léčbou, se mezi chirurgy velmi liší. Většinou závisí na operačním riziku pacienta, postižení tepenného řečiště a dostupnosti vhodného autologního žilního konduitu, stejně jako na preferencích pacienta, preferencích a dovednostech chirurga. Studie BEST-CLI (mezinárodní, randomizovaná, prospektivní, multicentrická, otevřená studie) měla za cíl zjistit, zda je EVL u pacientů s CLTI lepší než chirurgická (34).

Studie zahrnovala dvě paralelní studie založené na předoperačním posouzení dostupnosti autologního žilního konduitu velké safény (VSM) pro bypass. První kohorta zahrnovala pacienty s dostupnou VSM a druhá kohorta pacienty, kteří potřebovali alternativní bypass. Primárním výsledným měřítkem byla kombinace amputace nad kotníkem, velká reintervence nebo smrt z jakékoli příčiny. Do kohorty 1 bylo zařazeno celkem 1434 pacientů s dostupnou VSM, přičemž 718 podstoupilo chirurgický bypass a 716 dostalo EVL. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 42,6 % operační skupiny a u 57,4 % u endovaskulární. Velká reintervence byla provedena u 9,2 % pacientů patřících do chirurgické skupiny a u 23,7 % pacientů patřících do endovaskulární skupiny. Amputace nad kotníkem vyskytly u 10,4 % chirurgické skupiny a u 14,9 % u endovaskulární. Incidence úmrtí z jakékoli příčiny a předoperační úmrtí byly u obou skupin podobné. Do kohorty 2 bylo zařazeno celkem 396 pacientů bez adekvátní VSM, přičemž 197 bylo léčeno chirurgicky a 199 EVL. V chirurgické skupině bylo provedeno 48 bypassů alternativními autologními žilami a 119 bypassů protetickým konduitem. Primární výsledky MALE nebo úmrtí z jakékoli příčiny se vyskytly u 42,8 % pacientů patřících do chirurgické skupiny a u 47,7 % pacientů patřících do skupiny endovaskulární. Chirurgická skupina vykazovala lepší výsledky, pokud jde o dobu do velké reintervence, zatímco mezi těmito dvěma skupinami nebyly zaznamenány žádné

rozdíly v době do amputace nad kotníkem nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Celkové výsledky této studie naznačují, že předoperační plánování u pacientů s CLTI by mělo zahrnovat posouzení rizika pacienta a dostupnost VSM. U pacientů s dobrou kvalitou VSM byl žilní bypass lepší počáteční strategií. Naopak pacienti bez adekvátních žilních konduitů profitovali z EVL. Limitací studie byla skutečnost, že jen 13 % center mělo k dispozici multidisciplinární tým. Ve 28 % centrech prováděl intervence jen cévní chirurg. Až 75 % intervenčních výkonů prováděli lékaři primárně nespecializovaní na EVL s 15 % technickým neúspěchem a převedení na chirurgickou léčbu. Multicentrická randomizovaná studie BASIL-2 (Bypass versus angioplasty for severe ischaemia of the leg) (35) analyzovala 345 pacientů s CLTI s potřebou infrapopliteální revaskularizace, s/nebo bez potřeby FP revaskularizace. Cílem bylo porovnat efektivitu žilního bypassu, jako první léčebné strategie revaskularizace CLTI (n = 172) v porovnání s EVL, jako metodou první volby (n = 173) v prevenci vysoké končetinové amputace a mortality u pacientů s CLTI. Pacienti byli sledováni v průměru 2 roky. Primární cílový parametr – amputation-free survival (čas do první vysoké amputace nebo do úmrtí pacienta z jakékoliv příčiny), byl zaznamenán u 63 % (n = 108) pacientů v chirurgické větvi, v porovnání s 53% (n = 92 %) pacienty v endovaskulární větvi. Chirurgická revaskularizace s paušálním použitím žilního bypassu vedla k 35% nárůstu amputací nebo mortality v porovnání s větvi s EVL jako prvním metodou léčby. Výhoda EVL spočívala v nižší mortalitě a delším přežíváním. Výsledky studie BASIL-2 doporučují EVL léčbu u pacient s CLTI a infrapopliteálním postižením jako první zvolenou možnost. Obě studie (BASIL-2 a BEST-CLI) ukazují na nutnost individuálního přístupu při posuzování určení optimální léčby u konkrétního pacienta v rámci multidisciplinárního rozhodování. Volba nejlepší chirurgické nebo EVL pro určitého pacienta závisí i na zkušenostech jednotlivých center, resp. jednotlivých lékařů, kteří kvalitně a dostatečně provádí léčbu CLTI. Dostatečné a kvalitní materiální vybavení pracoviště je samozřejmě podmínkou.

Závěr

CLTI je nezávažnější forma ICHDK a je spojena s vysokou mortalitou, četností amputací a zhoršenou kvalitou života. Léčba CLTI je stále jednou z nejsložitějších jak pro cévní chirurgy, tak pro intervenční specialisty, podiatry. Je jednou z největších zátěží pro ekonomiku zdravotnického systému na celém světě. Snaha zlepšit způsob léčby pacientů s CLTI pomocí revaskularizace založené na důkazech vede ke změnám v řadě globálních vaskulárních doporučení, kdy je v managementu této patologie zásadní přesná stratifikace s ohledem na všechny rizikové faktory, anatomii cévního systému a možnosti léčby. V řadě studií je zjištěné, že pacienti jsou si zjevně podobní v celkovém riziku, komorbiditách a klinických charakteristikách, ale mají významné

rozdíly ve výsledcích po revaskularizačním postupu. Snahou by mělo být provádět pouze výkony, kde je dobře vyvážený poměr rizika a přínosu pro samotného pacienta. Důrazně se doporučuje multidisciplinární přístup (cévní chirurg, angiolog, intervenční specialista, anesteziolog) pro jednotlivé případy s určením nejlepší revaskularizační léčby s ohledem na výsledky nedávnou publikovaných randomizovaných studií. Všem pacientům s CLTI by měla být poskytnuta nejlepší lékařská terapie, včetně použití antitrombotik, antihypertenziv a nových antidiabetik, jakož i poradenství v oblasti odvykání kouření, diety, cvičení a péče o nohy. Přístupy regenerativní medicíny (např. buněčné, genové terapie) pro CLTI by měly v současnosti být omezeny na přísně prováděné randomizované klinické studie.

LITERATURA

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-1340.
2. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease. TASC II Working Group. *Int Angiol*. 2007;26:81-157.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink, et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Mar;55(3):305-368.
4. Peige S, Rudan D, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis, *The Lancet Glob Health*. 2019 Aug;7(8):e1020-e1030.
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015;62(6):1642-1651.
6. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59:220-234.
7. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015 Apr;61(4):939-944.
8. Mitsuyoshi T, Osamu L, Norihiko O, et al. Social isolation in patients with chronic limb-threatening ischemia: a cross-sectional study *Scientific Reports* volume 13, Article number: 1933(2023).
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
10. Cecchini AL, Biscetti F, Rando MM, et al. Dietary Risk Factors and Eating Behaviors in Peripheral Arterial Disease (PAD) *Int J. Mol. Sci*. 2022;16:10814.
11. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Globální vaskulární směrnice pro léčbu chronické ischemie ohrožující končetiny. *J. Vasc. Surg*. 2019;69:35-125S.
12. Juszczak MT, Taib B, Rai J, Iazzolino L, Carroll N, et al. Impact of sarcopenia in aortoiliac occlusive disease in Mediterranean population *J. Vasc. Surg*. 2018;68:1114-1125.
13. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, et al. Long-Term Visit-to-Visit Glycemic Variability as a Predictor of Major Adverse Limb and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes *J. Am. Heart Assoc*. 2023;7:e025438.
14. Zha ML, Cai JY, Chen HL. A Bibliometric Analysis of Global Research Production Pertaining to Diabetic Foot Ulcers in the Past Ten Years. *J Foot Ankle Surg*. 2019;58(2):253-259.
15. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-229.
16. Yunir E, Kurniawan F, Rezaprasga E, et al. Autologous Bone-Marrow vs. Peripheral Blood Mononuclear Cells Therapy for Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients *Int J Stem Cells*. 2021 Feb 28;14(1):21-32.
17. Husakova J, Bem R, Jirkovska A, et al. Comparison of Three Methods for Preparation of Autologous Cells for Use in Cell Therapy of Chronic Limb-Threatening Ischemia in People with Diabetes: *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Apr 24;15347346221095954
18. Pieri S, Agresti P, Ialongo P, et al. Lumbar sympathectomy under CT guidance: therapeutic option in critical limb ischaemia. *Radiol Med*. 2005;109:430-437.
19. Santema KT, Stoekenbroek RM, Koelemay MJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41:112-119.
20. Naoum JJ, Arbid EJ. Spinal cord stimulation for chronic limb ischemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9:99-102.
21. Karos SJ, Delis KT, Turner NS, et al. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18-month follow-up. *J Vasc Surg*. 2008;47:543-549.
22. Vietto V, Franco JV, Saenz V, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 10;1(1):CD006544.
23. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-2375.
24. Miki Fujii, Hiroto Terashi: Angiosome and Tissue Healing. *Ann Vasc, DiS*. 2019 Jun 25;12(2):147-150.
25. Kuma S, Tanaka K, Ohmine T, et al. Clinical Outcome of Surgical Endarterectomy for Common Femoral Artery Occlusive Disease. *Circ J*. 2016;80(4):964-969.
26. Bracale UM, Giribono AM, Spinelli D, et al. Long-term Results of Endovascular Treatment of TASC C and D Aortoiliac Occlusive Disease with Expanded Polytetrafluoroethylene Stent Graft. *Ann Vasc Surg*. 2019 Apr;56: 254-260.
27. Caro J, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, et al. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005 Jun 22;5:14.
28. Gabel J, Bianchi Ch, Possagnoli I, et al. Multidisciplinary approach achieves limb salvage without revascularization in patients with mild to moderate ischemia and tissue loss. *J Vasc Surg*. 2020 Jun;71(6):2073-2080.
29. Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, et al. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2017;65(4):1208-1219.
30. Popplewell MA, Davies HOB, Meecham L, Bate P, et al. A Comparison of Outcomes in Patients with Infrapopliteal Disease Randomised to Vein Bypass or Plain Balloon Angioplasty in the Bypass vs. Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Aug;54(2):195-201.
31. Schmidt A, Schreve MA, Huizing E, et al. Postprocedural Management in Patients After Percutaneous Deep Venous Arterialization: An Expert Opinion *J Endovasc Ther*. 2020;27(4):658-665.
32. Majmudar M, Patel KN, Doshi R, et al. Comparison of 6-Month Outcomes of Endovascular vs Surgical Revascularization for Patients With Critical Limb Ischemia. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2227746.
33. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Dec 3;366(9501):1925-1934.
34. Farber A, Menard MT, Conte MS, et al. BEST-CLI Investigators. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med*. 2022;387:2305-2316.
35. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, et al. BASIL-2 Investigators. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;S 0140-6736(23)00462-2.