

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Lékařská biofyzika

Studijní obor: Lékařská biofyzika



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Gabriela Grusová

Anastomóza v periferním tepenném řečišti a možnosti její konstrukce s ohledem na průchodnost a remodelaci

*Anastomosis in the peripheral arterial bed and its construction
with regard to patency and remodeling*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Lukáš Lambert, PhD.

Praha, 2023

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 1.6.2023

MUDr. Gabriela Grusová

Identifikační záznam:

GRUSOVÁ, Gabriela. *Anastomóza v periferním tepenném řečišti a možnosti její konstrukce s ohledem na průchodnost a remodelaci. [Anastomosis in the peripheral arterial bed and its construction with regard to patency and remodeling]*. Praha, 2023. Počet stran 103, počet příloh 0. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, IV. Interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie. Školitel Lambert, Lukáš.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkovat bych chtěla především mému školiteli, prof. MUDr. Lukáši Lambertovi, PhD., který mě po celou dobu studia podporoval a umožnil mě se podílet na dílčí části výzkumného projektu. Dále děkuji II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie pod vedením prof. MUDr. Jaroslava Lindnera, CSc., kde byly provedeny cévní rekonstrukce u pacientů zahrnutých ve studii. Dále bych chtěla poděkovat prof. MUDr. Radanu Brůhovi, CSc. a prof. MUDr. Alešovi Žákovi, DrSc., kteří mě v průběhu celého studia nemalou měrou podporovali a pomohli mě sloučit odbornou práci s výzkumem a studiem. V neposlední řadě patří poděkování i mé rodině za podporu při vědecké práci, mé dceři Kláře, za výtvarnou práci. Za technickou pomoc bych ráda podělovala paní Stanislavě Eichlerové.

Seznam použitých zkratk

ABI	ankle-brachial index
ACE	antiongenzin-kovertující enzym
ACe	arteria carotis externa
ACI	arteria carotis interna
ACC	arteria carotis communis
ADP	arteria dorsalis pedis
AH	arteriální hypertenze
ATP	arteria tibialis posterior
BASIL	Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (studie)
BMI	body mass index
CMP	cévní mozková příhoda
CT	výpočetní tomografie
CTA	CT angiografie
DM	diabetes mellitus
DSA	digitální subtrakční angiografie
FiS	fibrilace síní
HDL	high-density lipoprotein
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IH	intimální hyperplázie
IQR	mezi-kvartilové rozpětí
LDL	low-density lipoprotein
MCP-1	monocytový chemotaktický protein-1
MR	magnetická rezonance
MW	Mann-Whitney test
NO	oxid dusnatý

PDGF	destičkový růstový faktor
PG I2	prostaglandin I 2
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
PTFE	polytetrafluorethylen
TF	tkáňový faktor
VLDL	very low-density lipoprotein
VSM	vena saphena magna
WSS	wall shear stress
VSP	vena safena parva
vWF	von Willebrandův faktor

Obsah

Seznam použitých zkratek	5
Souhrn.....	9
Summary.....	11
1 Současné poznatky	13
1.1 Ischemická choroba dolních končetin	13
1.1.1 Rizikové faktory.....	14
1.1.2 Příznaky ICHDK.....	15
1.1.3 Diagnostika ICHDK.....	20
1.1.4 Léčba.....	21
1.2 Intimální hyperplázie v oblasti cévního spojení.....	36
1.2.1 Intimální hyperplázie	36
1.2.2 Vliv toku	37
1.2.3 Konfigurace napojení distální end-to-side anastomózy.....	41
1.3 Materiály používané k provedení femoropopliteálního bypassu	43
1.3.1 Autologní žíla.....	43
1.3.2 Protetické grafty	44
1.3.3 Autologní štěpy	44
1.4 Použití žilní manžety v oblasti distální anastomózy protetického bypassu ...	45
1.5 Intimální hyperplázie.....	49
1.6 Remodelace a plasticita cévního řečiště.....	52
1.6.1 Vliv krevního toku a tonu cévní stěny	52
1.6.2 Kontraktilní plasticita.....	53
1.6.3 Plasticita cytoskeletu buněk hladké svaloviny.....	54
1.6.4 Organizace buněk hladké svaloviny	55
1.6.5 Diferenciace a exprese buněčných epitopů.....	55
1.6.6 Úloha adventicie v remodelaci cévní stěny	56
1.6.7 Úloha endotelu	56
1.6.8 Remodelace cévní stěny a shear stress.....	57

1.6.9	Tonus cévní stěny	57
2	Vlastní práce	59
2.1	Cíle práce.....	59
2.2	Hypotézy	59
2.3	Remodelace distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu dle CT angiografie tepen dolních končetin.....	60
2.3.1	Úvod.....	60
2.3.2	Metodika	61
2.3.3	Výsledky	65
2.3.4	Diskuse.....	70
2.3.5	Závěr	71
2.4	Vliv průběhu distálního femoropopliteálního bypassu v oblasti kolene na jeho průchodnost	72
2.4.1	Úvod.....	72
2.4.2	Pacienti a metody	72
2.4.3	Chirurgická technika	75
2.4.4	Farmakoterapie	79
2.4.5	Sledování v pooperačním období.....	79
2.4.6	Statistická analýza.....	80
2.5	Výsledky.....	80
2.6	Diskuse	84
2.7	Závěr.....	86
3	Závěr.....	87
3.1	Hypotézy	87
3.2	Souhrn	87
4	Literatura	89
5	Články in extenso	103

Souhrn

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) postihuje ve vyspělých zemích více jak pětinu populace nad 65 let, zhoršuje kvalitu života, může vést ke ztrátě končetiny nebo až ze smrti nemocného. Byla popsána řada rizikových faktorů, které se překrývají s rizikovými faktory ischemické choroby srdeční (ICHS) a cévní mozkové příhody (CMP). Chronické formy klasifikujeme dle Fontainovy klasifikace. Diagnostika ICHDK vychází z klinického obrazu, fyzikálního vyšetření (včetně měření rozdílu krevního tlaku) a potvrzují jí zobrazovací metody. Léčba ICHDK spočívá v ovlivnění rizikových faktorů, léčbě symptomů a revaskularizaci metodami intervenční radiologie nebo cévní chirurgie.

Při chirurgické revaskularizaci je nejčastějším výkonem provedení femoropopliteálního bypassu. Konduitem může být jak žíla, tak i protéza. Preferovaným napojením na a. poplitea je end-to-side anastomóza, která nese riziko uzávěru na podkladě trombózy, intimální hyperplázie, nebo progresse aterosklerózy. Intimální hyperplázie je fyziologickou odpovědí cévní stěny na anomálie krevního proudu - turbulentní proudění, stagnace, oscilační proudění, recirkulace. Rozvoj intimální hyperplázie lze ovlivnit tvarováním anastomózy s ohledem na její hemodynamiku - především se jedná o úhel anastomózy, poměr šíře konduitu a cílové tepny, otazné je použití žilních límců. Za remodelaci cévní stěny je kromě intimální hyperplázie odpovědná i adaptace buněk hladké svaloviny ve stěně cévy, která předchází její strukturální změny. Remodelaci podléhají všechny vrstvy cévní stěny.

V naší práci jsme ukázali, že anastomóza proximálního femoropopliteálního bypassu podléhá remodelaci nejspíše brzy po jejím vytvoření. Dochází k posunu původního průběhu

a. poplitea tak, že se v místě anastomózy přiblíží k bypassu. Tím dochází i k napřímení toku z bypassu do výtokového segmentu a. poplitea.

V druhé práci jsme provedli porovnání pacientů s distálním femoropopliteálním bypassem, u kterých byl bypass veden na mediální straně kolene a u kterých byl veden mezi kondyly. Ukázali jsme, že interkondylární průběh je spojen s lepší primární, asistovanou a sekundární průchodností, zatímco rozdíl v zachování končetiny není významný. Domníváme se, že mediální průběh bypassu vede k napojení distální anastomózy pod větším úhlem což je jeden z faktorů, který ovlivňuje vznik a progresi intimální hyperplázie.

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, bypass, anastomóza, intimální hyperplázie, remodelace, ischémie, CT angiografie

Summary

Peripheral arterial disease (PAD) of the lower limbs affects more than a fifth of the population over the age of 65 in the developed countries. PAD decreases the quality of life. It can lead to the loss of the limb or even death. Various risk factors that overlap with the risk factors for CHD and CMP have been identified. Chronic forms of PAD are staged according to Fontain's classification. Diagnosis of PAD is based on the clinical presentation, physical examination (including measurement of blood pressure difference) and confirmed by imaging methods. Treatment of PAD consists of influencing risk factors, treating symptoms and revascularization.

Femoropopliteal bypass is the most common surgical procedure performed for revascularization. The conduit can be either a vein or a prosthesis. The preferred connection to the popliteal artery is an end-to-side anastomosis. It carries the risk of occlusion due to thrombosis, intimal hyperplasia, or progression of atherosclerosis. Intimal hyperplasia is a physiological response of the vessel wall to abnormal blood flow - turbulent flow, stagnation, oscillating flow, recirculation. The development of intimal hyperplasia can be influenced by constructing the anastomosis with regard to its hemodynamics - mainly the angle of the anastomosis, the ratio of the diameters between the conduit and the target artery; the use of venous collars is questionable. In addition to intimal hyperplasia, the adaptation of smooth muscle cells in the vessel wall, which precedes its structural changes, is also responsible for the remodeling of the vessel wall.

In our work, we have shown that the anastomosis of the proximal femoropopliteal bypass undergoes remodeling probably soon after its formation. The original course of the

popliteal artery is shifted so that it approaches the bypass at the site of the anastomosis. This also straightens the flow from the bypass to the outflow segment of the popliteal artery.

In the second work we compared the clinical characteristics of distal femoropopliteal bypass between patients where the bypass was created on the medial side of the knee and where it was embedded between the condyles. We showed that intercondylar course is associated with better primary, assisted and secondary patency, while the difference in limb preservation is not significant. We believe that the medial course of the bypass leads to the connection of the distal anastomosis at a greater angle, which is one of the factors that affect the onset and progression of intimal hyperplasia.

Key words: peripheral arterial disease, bypass, anastomosis, intimal hyperplasia, remodeling, ischemia, CT angiography

1 Současné poznatky

1.1 Ischemická choroba dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je závažná civilizační choroba, která společně s onemocněním srdečních a mozkových cév postihuje významnou část populace a je zodpovědná za její zvýšenou morbiditu a mortalitu. Poměr mezi symptomatickými a asymptomatickými formami ICHDK je 1:4, s častějším postižením mužské populace.

Prevalence tohoto onemocnění vzrůstá s věkem. ICHDK postihuje ve vyspělém světě více než 20 % populace starší 65 let (Duff et al., 2019). Často se jedná o asymptomatický průběh choroby, kde nejsou přítomny žádné varovné signály a pacienti tak nejsou nijak léčeni.

Postupná progresse onemocnění s přechodem do symptomatického stádia zhoršuje kvalitu života nemocných a může vést ke ztrátě končetiny, nebo dokonce až ke smrti nemocného.

Pětileté přežití u pacientů s ICHDK je kolem 50 %.

Nejčastější etiologií ICHDK je ateroskleróza, která vede k postupnému zúžení až uzávěru tepen. Postiženy mohou být jak magistrální cévy velkého či středního kalibru, tak i mikrocirkulace, což je typické zejména pro pacienty i diabetem II. typu. V případě diabetu vzrůstá mnohonásobně riziko manifestní ICHDK a pravděpodobnost vzniku defektu oproti pacientům s normálními hladinami glykémie (Freisinger et al., 2017). Riziko manifestní ICHDK je u diabetiků až 20krát vyšší. Výskyt ICHDK u pacientů s DM 2 typu se pohybuje kolem 30 %. Rovněž výrazně vzrůstá riziko amputace končetiny (40-60%) (Spreen et al., 2016). Z těchto důvodů je nutná včasná a správná diagnostika včetně následné léčby díky níž dochází ke snížení rizika ischemických komplikací. Zcela zásadní je v případě diabetiků těsná kompenzace diabetu, antiagregační léčba, léčba statiny a dalšími hypolipidemiky,

inhibitory antiotenzin-kovertujícího enzymu (ACE), či vazodilatancia nebo prostaglandiny – které především indikujeme v pokročilých stádiích onemocnění.

1.1.1 Rizikové faktory

Mezi nejvýznamnější rizikové faktory vzniku ICHDK patří následující (Shu & Santulli, 2018).

1.1.1.1 *Kouření*

Kouření zvyšuje riziko vzniku ICHDK 2 až 6krát, riziko se zvyšuje s množstvím vykouřených cigaret (Ding Ning et al., 2019). Při abstinenci kouření bylo prokázáno zlepšení kaudikací ve srovnání s aktivními kuřáky.

1.1.1.2 *Diabetes mellitus*

Dominantním problémem je inzulínová rezistence a kumulace dalších rizikových faktorů (arteriální hypertenze, obezita, porucha metabolismu lipidů, a další). Kromě cévního postižení vede diabetes mellitus k dalším nežádoucím jevům jako jsou snížená odolnost vůči infekcím, diabetická neuropatie, které ve svém důsledku vedou ke zvýšenému riziku amputace (Conte & Vale, 2018).

1.1.1.3 *Poruchy metabolismu lipidů*

Rizikovým faktorem jsou zvýšené hladiny celkového cholesterolu, triacylglycerolů, LDL (low-density lipoprotein), VLDL (very low-density lipoprotein) a nízkými hladinami HDL (high-density lipoprotein) (Martinez-Aguilar et al., 2017).

1.1.1.4 Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze jako rizikový faktor ICHDK se více se uplatňuje u ženské části populace zejména v případě intermitentních klaudikačních obtíží. Obecně má však menší význam než ostatní výše uvedené rizikové faktory.

1.1.2 Příznaky ICHDK

1.1.2.1 Akutní formy

Příčinou akutní formy ICHDK je náhlý uzávěr tepenného řečiště na podkladě embolie, trombózy v místě exulcerovaného plátu, nebo traumatem, kdy dojde k disekci a uzávěru či útlaku tepny zvenčí. Závažnost a symptomy ischemie závisí na výši uzávěru (anatomickém uložení), rychlosti vzniku, rozsahu uzávěru a kolaterální cirkulaci v oblasti uzávěru. Obecně je však akutní uzávěr charakterizován těmito pěti příznaky („5P“):

- Absence pulzací distálně pod uzávěrem
- Paresteziemi, pálením
- Bolestí, jejíž intenzita záleží na (ne)přítomnosti kolaterálního řečiště
- Bledost končetiny
- Poruchy hybnosti končetiny (nejčastěji v area nervina n. fibularis)

Akutně ischemická končetina je bledá, chladná, výrazně bolestivá, z počátku se zachovalým citím a hybností. Vyžaduje i.v. podání bolusu heparinu (5-10 tisíc jednotek) a transport na specializované pracoviště cévní chirurgie (Obara, Matsubara & Kitagawa, 2018).

1.1.2.2 Chronické formy

Chronické formy dělíme na asymptomatické, obvykle náhodně diagnostikované u pacientů s kumulací rizikových faktorů, a formy s různou škálou klinických projevů.

Nejběžnějším projevem u symptomatických forem jsou ischemické klaudikační bolesti, kdy dochází k nedostatečnému prokrvení svalových skupin pod místem uzávěru při jejich zvýšeném zatížení (chůze do kopce, běh). Pacient tyto klaudikace pociťuje buď jako trvalé, nebo jen při zátěži, jako svíravé nebo křečovitě bolesti v určité svalové skupině o etáž níže, než je uzávěr cévního řečiště - nejčastěji při uzávěru tepen v oblasti stehna, kdy pacient udává klaudikace v oblasti lýtka. Námahou obtíže progredují a nutí pacienta zastavit, kdy po dokrvení svalů tyto obtíže do několika minut mizí.

Významná stenóza nebo uzávěr v oblasti pánevních tepen vede k hýžd'ovým nebo stehenním klaudikacím, ale může imitovat i bolesti v oblasti kyčle (vysoké klaudikace). Postižení femoro-popliteálního úseku vede k lýtkovým klaudikacím a při postižení bércevého řečiště dochází ke klaudikacím v oblasti lýtka nebo planty. U pacientů, kde dochází k progresi ischemie, se můžeme setkat s klidovými bolestmi, které jsou zpočátku intermitentní a souvisí často s krevního krevního tlaku nebo polohou končetiny. Bolest u těchto pacientů zesiluje v horizontální poloze, a naopak se zlepšuje při svěšení končetiny z lůžka. Nejtěžší stadium v důsledku poruchy mikrocirkulace tkání je vznik defektu kůže (suchá nebo vlhká gangréna)

1.1.2.2.1 Klasifikace chronických forem ICHDK

Klasifikaci ICHDK používáme, podobně i jako u jiných onemocnění, ke zhodnocení závažnosti choroby. Od toho se také odvíjí doporučení následné léčby pro jednotlivá stadia onemocnění. Nejčastěji používaná klasifikace je Fontainova klasifikace je preferována

především v Evropě. V anglosaských zemích včetně USA je nejvíce používanou klasifikací ICHDK Ruthefordova klasifikace, která je o něco detailnější oproti Fontainově klasifikaci (Tabulka 1).

Tabulka 1. Klasifikace ischemické choroby dolních končetin dle Fontaina a Rutherforda.

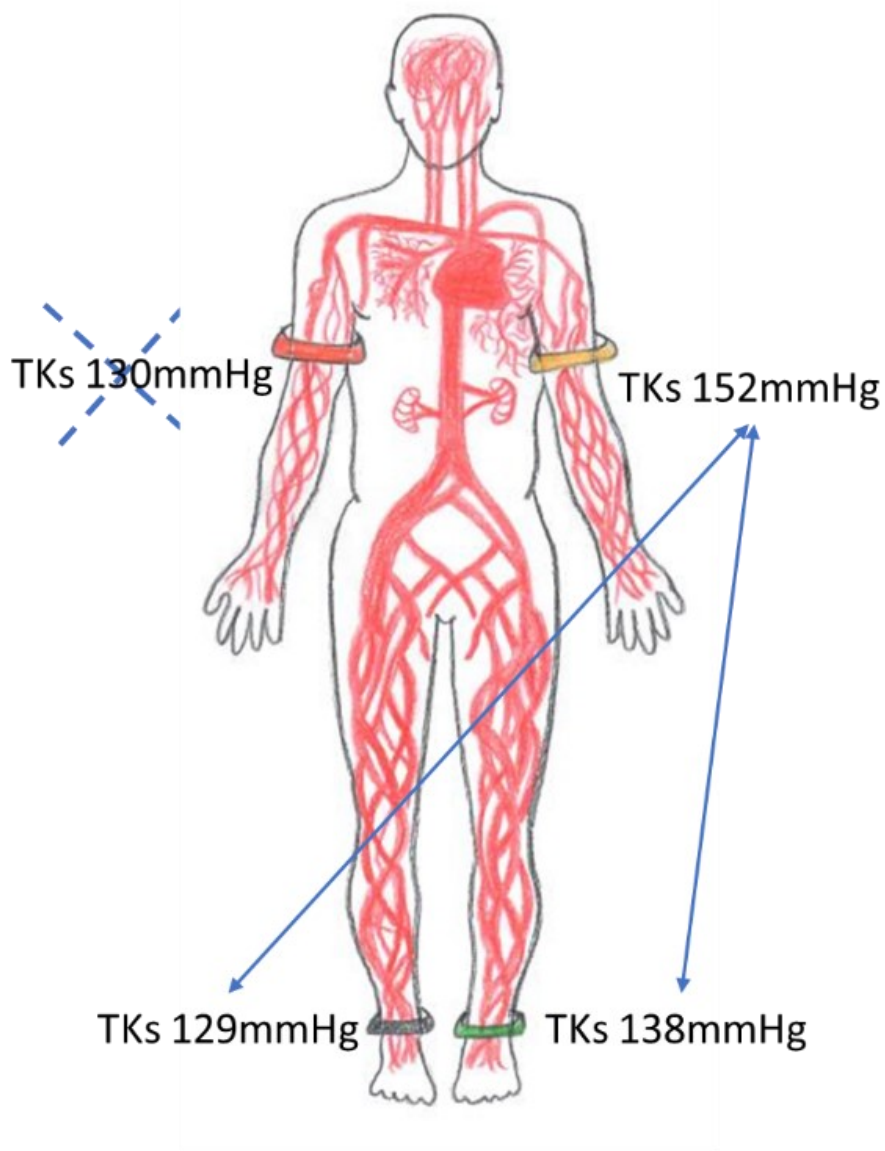
Fontaine		Ruterford		
Stádium	Klinika	Stupeň	Kategorie	Klinika
I	asymptomatický	0	0	asymptomatický
IIa	mírné klaudikace	I	1	mírné klaudikace
IIb	středně těžké klaudikace	I	2	středně těžké klaudikace
		I	3	těžké klaudikace
III	klidové bolesti	II	4	ischemické klidové bolesti
		III	5	malá ztráta tkáně
IV	ulcerace nebo gangréna	III	6	velká ztráta tkáně

Prognóza pacientů s ICHDK závisí na lokalizaci, rozsahu postižení tepen, rychlosti vzniku ischemie a také na schopnosti kompenzace sníženého prokrvení končetiny díky významnému zúžení nebo uzávěru hlavního cévního řečiště končetiny. Tato kompenzace spočívá především v otevření nebo vytvoření kolaterálního řečiště, metabolické adaptaci svalů dolní končetiny, zvýšeným zatěžováním nepostižených svalových skupin dané dolní končetiny.

Určitým prediktorem průběhu choroby je sledování ankle-brachial indexu (ABI), který vyjadřuje poměr mezi systolickým tlakem na a. dorsalis pedis (ADP) nebo a. tibialis posterior (ATP) a systolickým tlakem, který měříme na horní končetině (Obrázek 1).

ABI index je nezávislým ukazatelem rizika rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Čím je hodnota ABI indexu nižší, tím je vyšší riziko kardiovaskulární morbidity a mortality. Nízká hodnota ABI není tedy pouze indikátorem přítomnosti ICHDK, ale i významným prediktorem zvýšeného kardiovaskulárního rizika (mortality, ischemické choroby srdeční či cévní mozkové příhody). Těžké formy ICHDK s výrazně sníženou hodnotou ABI indexu (pod 0,5) bývají doprovázeny až 15násobným zvýšením rizika mortality, a to zejména z důvodů ICHS, ale i cévní mozkové příhody.

Na tuto diagnostickou metodu se však nemůžeme spolehnout v případě diabetiků, kde je tepenné bércové řečiště postiženo mediokalcinózou a hodnota ABI je falešně vysoká.



$$\text{ABI } 129:152=0,85$$

$$\text{ABI } 138:152=0,91$$

Obrázek 1. Měření a výpočet ankle-brachial indexu. Při rozdílu systolického tlaku na horních končetinách musí být měření provedeno na všech čtyřech končetinách.

1.1.3 Diagnostika ICHDK

Diagnostika ICHDK spočívá jednak v anamnéze, klinickém vyšetření, ale také v pomocných neinvazivních nebo invazivních diagnostických metodách.

Nezastupitelnou úlohu v diagnostice ICHDK mají především duplexní ultrasonografie, CT angiografie eventuálně MR angiografie a invazivní metoda digitální subtrakční angiografie (DSA), která byla donedávna zlatým standardem k hodnocení lokalizace a stanovení rozsahu postižení tepenného řečiště. V dnešní době se především uplatňují neinvazivní diagnostické metody, a to duplexní sonografie a CT angiografie.

Duplexní sonografie je neinvazivní metodou, která dokáže určit místo významné stenózy nebo uzávěru, ale také i diagnostikovat další patologie jako jsou například aneurysmata, disekce, cysty, nebo entrapment syndrom. Její výhodou je, že se jedná o dynamické vyšetření, které má v rukou zkušeného sonografisty vysokou hodnotu a minimálně zatěžuje pacienta. Používá se i v pooperačním sledování pacientů k hodnocení průchodnosti cévních rekonstrukcí (po PTA nebo po provedeném bypassu). Pomocí duplexní sonografie můžeme stanovit hodnoty významnosti pooperační stenózy či vyjádřit se k uložení, zalomení či k jiným morfologickým patologiím cévní rekonstrukce.

Druhou zcela zásadní diagnostickou metodou je CT angiografie, která však vyžaduje intravenózní aplikaci kontrastní látky. CT angiografie dolních končetin velmi dobře zobrazí tepny velkého a středního kalibru. Díky zdokonalování software je možné u novějších CT přístrojů validně zobrazit i infragenikulární tepny malého kalibru. Další výhodou je i zobrazení vztahu cévní rekonstrukce k okolním tkáním.

1.1.4 Léčba

Léčbu ICHDK můžeme rozdělit do tří kategorií:

1. Kompenzace ovlivnitelných rizikových faktorů
2. Symptomatická léčba
3. Intervenční revaskularizační léčba (endovaskulární, chirurgická, hybridní)

1.1.4.1 Kompenzace ovlivnitelných rizikových faktorů

Kompenzace ovlivnitelných rizikových faktorů spočívá zejména v ukončení kouření, které vede k progresi aterosklerózy, dostatečná kompenzace glykémie u diabetiků, kteří jsou ohroženou skupinou, léčba dyslipidemií a indikace antiagregační léčby, která je považována za základní medikaci u tohoto onemocnění.

1.1.4.2 Symptomatická léčba

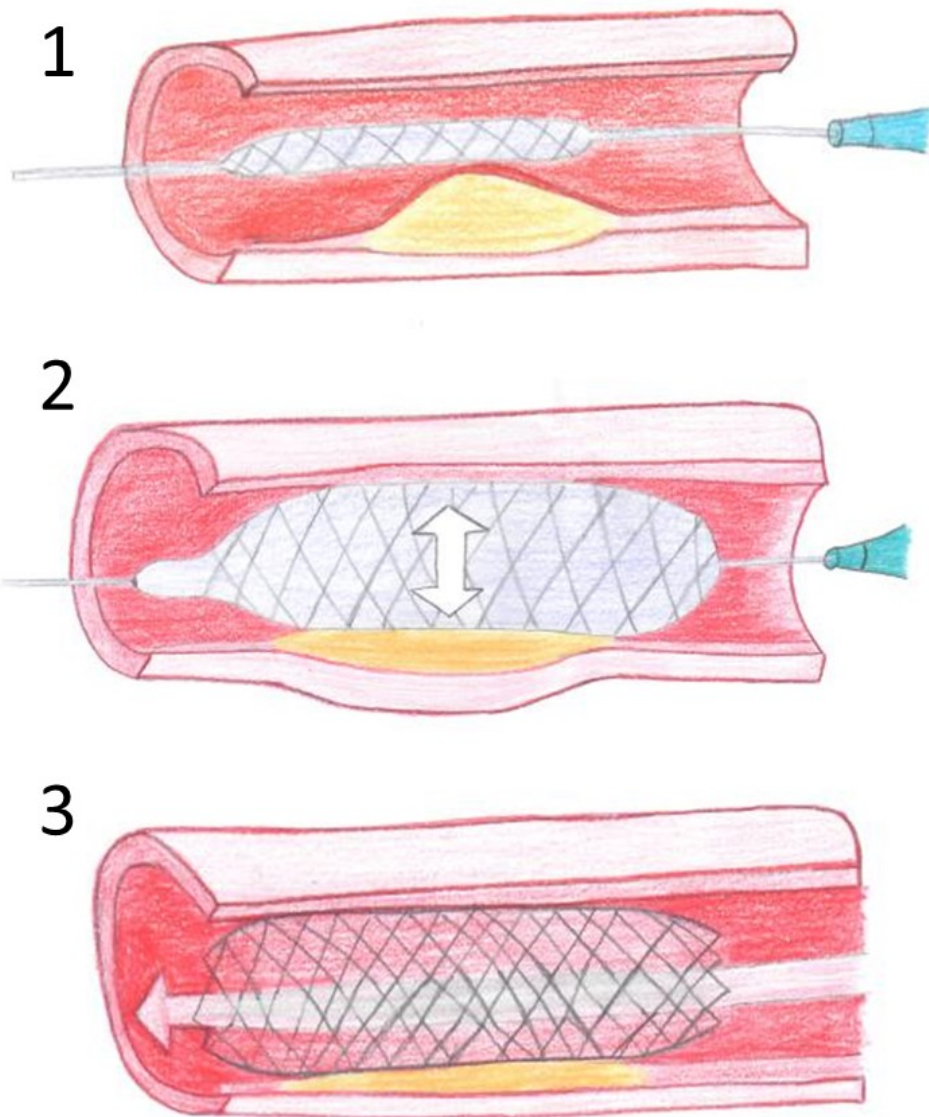
Symptomatickou léčbu můžeme rozdělit na dvě velké skupiny - farmakologickou léčbu a rehabilitaci. Cílem farmakoterapie je jednak prodloužení klaudikační vzdálenosti, která však nemá vliv na celkovou prognózu nemocných (Cilostazol, Naftidrofuryl, Sulodexidi, Prostaglandiny), léčba bolesti (analgetika), léčba základního onemocnění (viz kompenzace ovlivnitelných rizikových faktorů) a jednak zlepšení reologických vlastností krve (antiagregancia, antikoagulancia).

1.1.4.3 Intervenční revaskularizační léčba

Intervenční léčbu můžeme rozdělit na dvě velké skupiny: endovaskulární a chirurgickou. Cílem obou je zlepšení cévního zásobení končetiny a opětovné přivedení dostatečného množství krve pod místo stenózy nebo uzávěru.

1.1.4.3.1 Endovaskulární léčba

Principem perkutánní transluminální angioplastiky (PTA) je dilatace postiženého místa tepny balonkem spolu s implantací stentu, aby nedošlo k časně restenóze (Obrázek 2). Při tomto způsobu léčby lze na tepny malých kalibrů v oblasti bérce použít i drug-eluting balonky, kde dojde jednak k dilataci, ale i k vtlačení léčiva do postiženého úseku tepny z povrchu balonku, které zpomaluje rozvoj intimální hyperplázie. V případě kalcifikované léze u tepen středního kalibru je možné například lumen vyfrézovat, či v subintimálním prostoru vytvořit nové průtočné lumen, a tím zajistit dodatečný průtok do distálních partií končetiny.

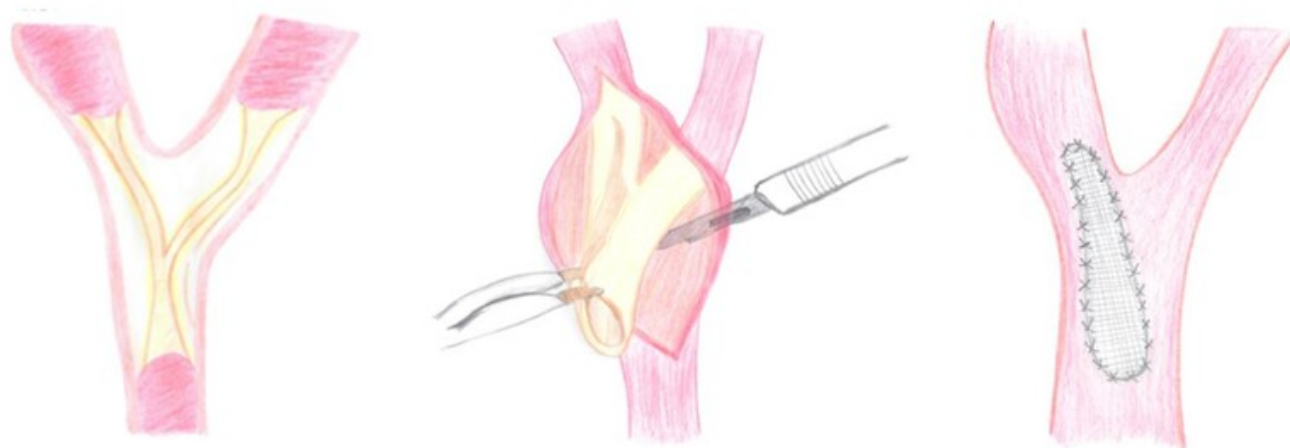


Obrázek 2. Implantace stentu do stenózy. Zavedení stentu (1), dilatace stentu balonkem (2), desuflace balonku a jeho vytažení (3)

1.1.4.3.2 Chirurgická léčba

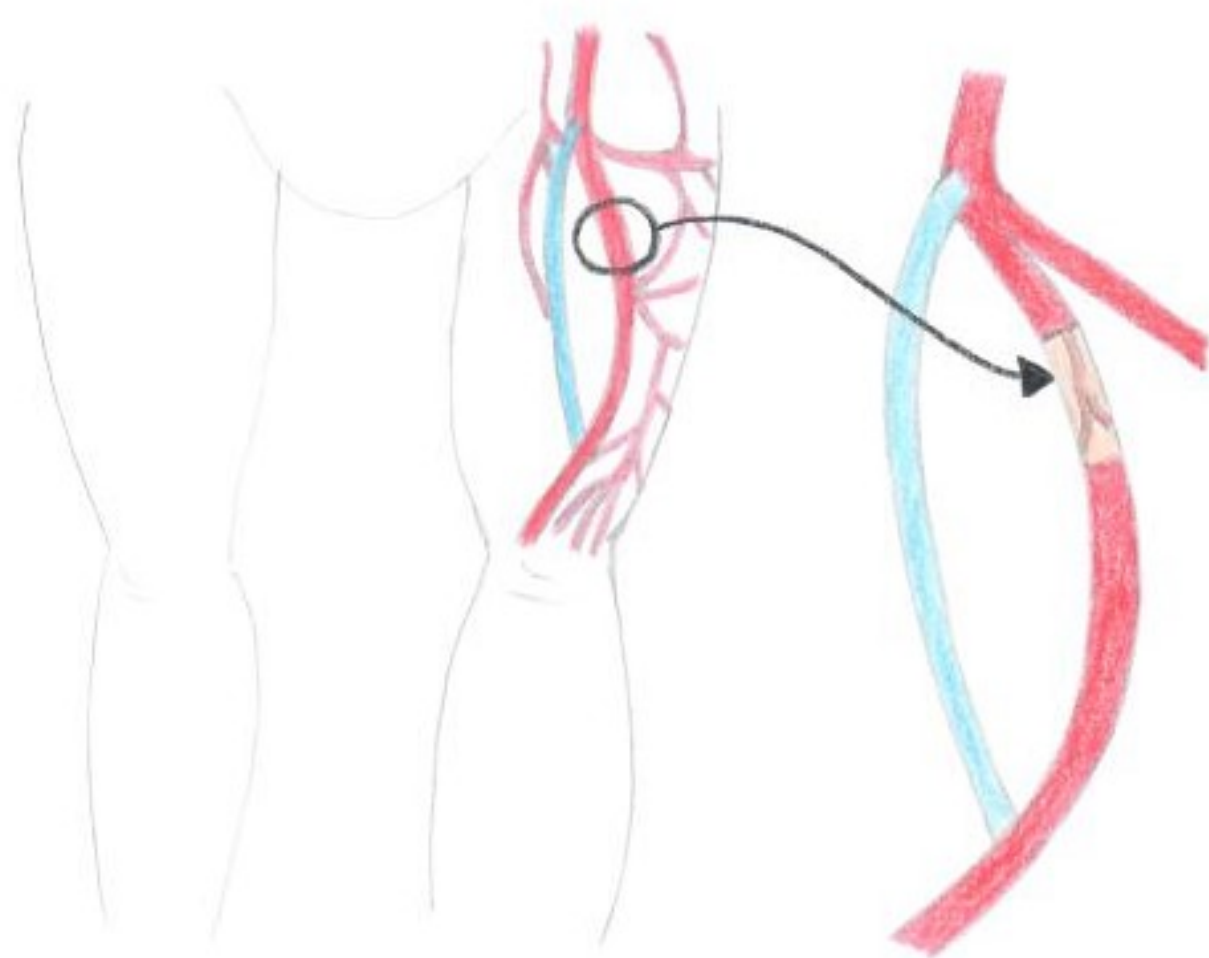
Chirurgická léčba je další léčebnou modalitou, která se používá zejména pro řešení delších postižených úseků tepenného řečiště (obvykle nad 10 cm). Používané jsou v zásadě dvě metody: chirurgická endarterektomie a provedení bypassu.

Principem chirurgické endarterektomie je odstranění aterosklerotického plátu, který vede ke zúžení tepny spolu s částí cévní stěny (intima obvykle s částí medie) a sutura tepny pomocí plastiky protetickou nebo žilní záplatou. Tato metoda se používá zejména při postižení tepen v oblasti větvení (Obrázek 3).



Obrázek 3. Endarterektomie

Další možností je provedení bypassu, kdy překlenujeme postižený úsek tepny pomocí žilní nebo protetické náhrady, která přivádí krev za postižené místo (**Error! Reference source not found.**). Výhodou bypassu je především to, že spojení s nativním řečištěm se provádí ve zdravém úseku tepny, jak nad, tak pod stenózou/uzávěrem, na rozdíl od PTA, kde působíme v místě nemocné tepny.

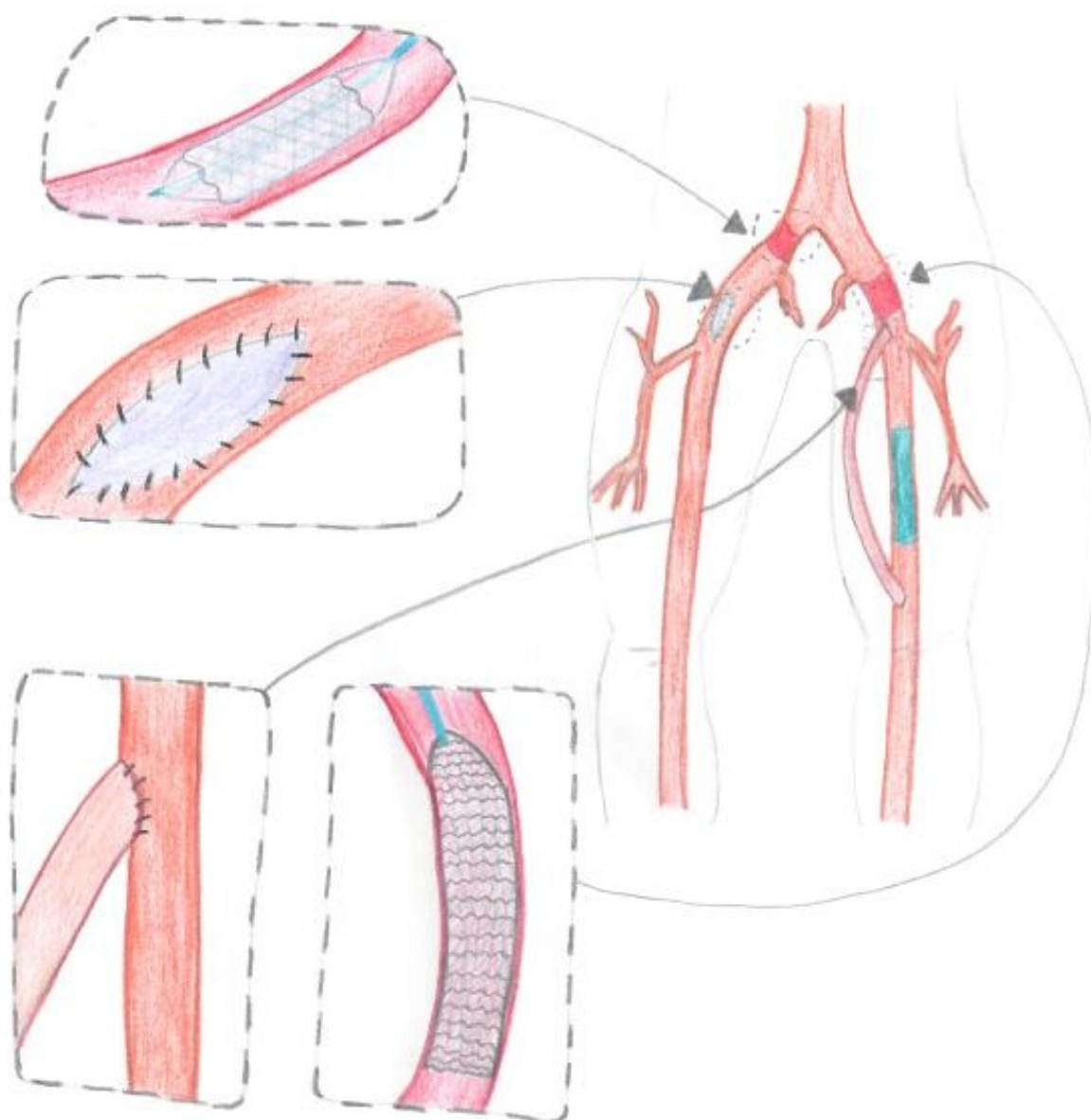


Obrázek 4. Femoropopliteální bypass

Achilovou patou bypassu jsou oblasti napojení na cévní řečiště a zejména oblast distální anastomózy. Dlouhodobou průchodnost rekonstrukce ovlivňuje několik faktorů: velikost výtokového řečiště, která souvisí s rychlostí a velikostí průtoku bypassem (obecně platí, že čím větší průtok, tím lepší průchodnost), délka bypassu (čím kratší bypass, tím lepší průchodnost) a v neposlední řadě způsob napojení bypassu na tepenné řečiště, které bezprostředně souvisí se vznikem a rozvojem intimální hyperplázie, která bývá velmi častou příčinou uzávěru rekonstrukce ve střednědobém a dlouhodobém horizontu.

1.1.4.3.3 Hybridní léčba

Hybridní léčba kombinuje léčbu endovaskulární s léčbou chirurgickou (využívá výhody obou metod), což vede k urychlení výkonu, zmenšení operačního traumatu a celkovému zlepšení průchodnosti rekonstrukce (Obrázek 5).



Obrázek 5. Hybridní léčba ischemické choroby dolních končetin

1.1.4.4 Chirurgická vs. endovaskulární léčba

V pokročilých stádiích ICHDK (dle Fontainovy klasifikace od stupně IIb do stupně IV) mají zcela nezastupitelné místo revaskularizační výkony v podobě endovaskulárních metod (PTA), chirurgického výkonu (endarterectomie + plastika, bypass) nebo kombinace obou (hybridní výkony) (Karetová, Hirmerová & Matuška, 2018).

Existuje celá řada studií včetně metaanalýz porovnávající efektivitu chirurgických a endovaskulárních možností léčby ICHDK. Hinchliffe a kol. publikovali metaanalýzu založenou na 49 studiích porovnávajících efektivitu revaskularizačních technik v léčbě ICHDK (Hinchliffe et al., 2012). Závěrem bylo lepší jednoleté zachování končetiny (85 %) u diabetiků při provedení chirurgického bypassu než při použití endovaskulárních metod (78 %), při srovnatelné úspěšnosti hojení defektů (60 %) během prvního roku. Z metaanalýzy však není jednoznačný závěr, kterou metodu u pacientů s diabetem mellitem II. typu je nejlépe upřednostnit.

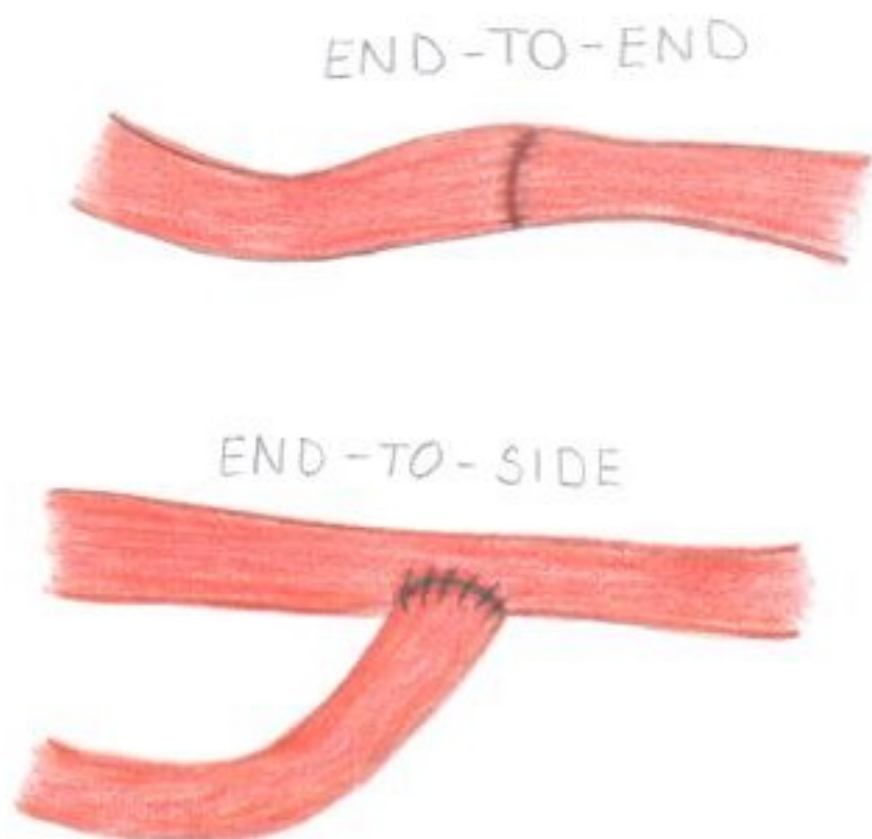
Multicentrická randomizovaná studie BASIL (Bradbury et al., 2010) porovnávala efekt PTA vs. periferního cévního bypassu v terapii ICHDK. Z celkového počtu pacientů s těžkou ICHDK podstoupilo 228 pacientů chirurgické provedení bypassu a 222 pacientů PTA. V obou skupinách bylo stejné množství diabetiků II typu. Výsledkem byl statisticky nevýznamný rozdíl v úmrtnosti a ztrátě končetiny mezi oběma skupinami v tříletém sledování. Provedení bypassu má nezastupitelné místo v léčbě ischemické choroby cévního řečiště, které má oproti endovaskulárním metodám jednu nespornou výhodu. Při provádění PTA působíme balonem, který dilatuje zúženou část tepny v postiženém úseku cévy. Zatímco při provádění bypassu zcela obcházíme nemocný úsek tepny. Proximální i distální anastomóza, pokud je to možné, je prováděna do relativně zdravých úseků tepny.

Dlouhodobá průchodnost bypassů závisí na celé řadě faktorů (velikost výtokového řečiště, velikost průtoku bypassem, charakter napojení v místě anastomózy bypassu, délka bypassu, a další), které můžeme rozdělit na ty, co můžeme ovlivnit a na ty, co ovlivnit nemůžeme. Jedním z ovlivnitelných faktorů a zcela zásadním pro dlouhodobou průchodnost je hemodynamika. Achilovou patou bypassu z pohledu hemodynamiky je právě cévní anastomóza. Její tvar může významně ovlivnit charakter proudění, a tak může vést k nefyziologickému dráždění cévní stěny s následným rozvojem intimální hyperplázie (IH), která postupně vede k selhání rekonstrukce.

To, že se jedná o aktuální téma, dokládá poměrně časté provádění cévní anastomózy v celé řadě chirurgických oborů: cévní, všeobecná, plastická, maxilofaciální, transplantační chirurgie. V těchto jednotlivých chirurgických oborech se řeší uzávěry či stenózy cévního řečiště, traumatické poškození cév a zásobených orgánů, transplantace orgánů, a používá se cévní anastomóza nebo přenosy vaskularizovaných laloků.

1.1.4.5 Typy cévního spojení

Nejčastěji se v případě periferního cévního řečiště setkáváme s cévními anastomózami typu end-to-side a end-to-end (Obrázek 6).



Obrázek 6. Nejčastější typy cévních anastomóz v periferním cévním řečišti.

Oba způsoby spojení sebou mají své výhody a nevýhody. Mohlo by se nám zdát, že spojení end-to-end je výhodnější z hlediska hemodynamiky, což lze do jisté míry připustit, nicméně při tomto způsobu rekonstrukce si zcela uzavřeme cestu k eventuálnímu

intervenčnímu řešení (například při selhání rekonstrukce, při infekci) přes nativní řečiště, které přerušíme a proximálně nebo distálně podvážeme. Dochází tak k uzavěru tepny až k první průchodné větvi na podkladě intraluminální trombózy. V některých případech je tento způsob napojení doporučený nebo dokonce nevyhnutelný, například v případě řešení aneuryzmatu podkolenní tepny. V tomto případě nemocný úsek tepny vytňeme a nahradíme obvykle žilním interponátem z v. saphena magna (VSM) nebo cévní protézou, kterou napojujeme na oba konce nativního řečiště koncem ke konci. I zde je však určité riziko selhání bypassu. Pokud pomineme riziko technické chyby, i zde dochází k vzniku a progresi intimální hyperplázie, která může vést ke zúžení až uzavěru v oblasti cévního spojení. Rizikovější z hlediska uzavěru v oblasti anastomózy, ale podstatně šetrnější a technicky méně náročné, je napojení end-to-side, tedy koncem protézy / bypassu ke straně tepny. Zde nejsme nuceni nenávratně přerušovat nativní řečiště a pracujeme na zdravé části nebo obvodu tepny. Určitou nevýhodou tohoto spojení, přestože je používán řadu desetiletí, je negativní vliv na hemodynamiku krevního proudění v důsledku suboptimálního úhlu napojení anastomózy, zejména v distální anastomóze. Vzniklé víření krevního proudu vede buď k poškození endotelu tepny krevním proudem pod místem distální anastomózy, nebo ke vzniku a progresi intimální hyperplázie. Při správně zvoleném úhlu napojení a chirurgické technice můžeme dosáhnout takového vlivu hemodynamiky na cévní stěnu pod místem spojení, které má naopak protektivní vliv, což zajistí dlouhodobou průchodnost rekonstrukce a potlačení rozvoje intimální hyperplázie (IH).

1.1.4.6 *End-to-end vs. end-to-side*

Za většinou střednědobých a pozdních selhání cévního bypassu bývá IH v oblasti distální anastomózy bypassu. K rozvoji IH dochází zejména v přímé souvislosti s hemodynamickými a humorálními faktory. Jak již bylo zmíněno výše, významnou roli z hlediska negativního působení hemodynamiky hraje charakter cévního spojení koncem ke konci nebo konce ke straně. Zcela nezanedbatelnou roli hraje úhel napojení (s tím související i délka a velikost anastomózy), který významně ovlivní charakter krevního proudu a tím pádem buď fyziologické nebo nefyziologické zatěžování cévní stěny. Chronické nefyziologické dráždění endotelových buněk krevním proudem vede k uvolnění celé řady humorálních působků, které ve svém důsledku vedou k vzniku a progresi IH.

Zásadní roli v podobě spouštěcího mechanismu, kromě operačního traumatu při vytváření anastomózy, kterému se nelze vyhnout, má z celé řady veličin smykové napětí na stěně (wall shear stress, WSS). Inzulaty vedoucí k nastartování IH můžeme rozdělit do dvou velkých skupin.

1.1.4.6.1 *Krátkodobé, intenzivní poškození*

Krátkodobé, intenzivní poškození je důsledkem provádění anastomózy, traumatu stěny při PTA balonkem či implantaci stentu.

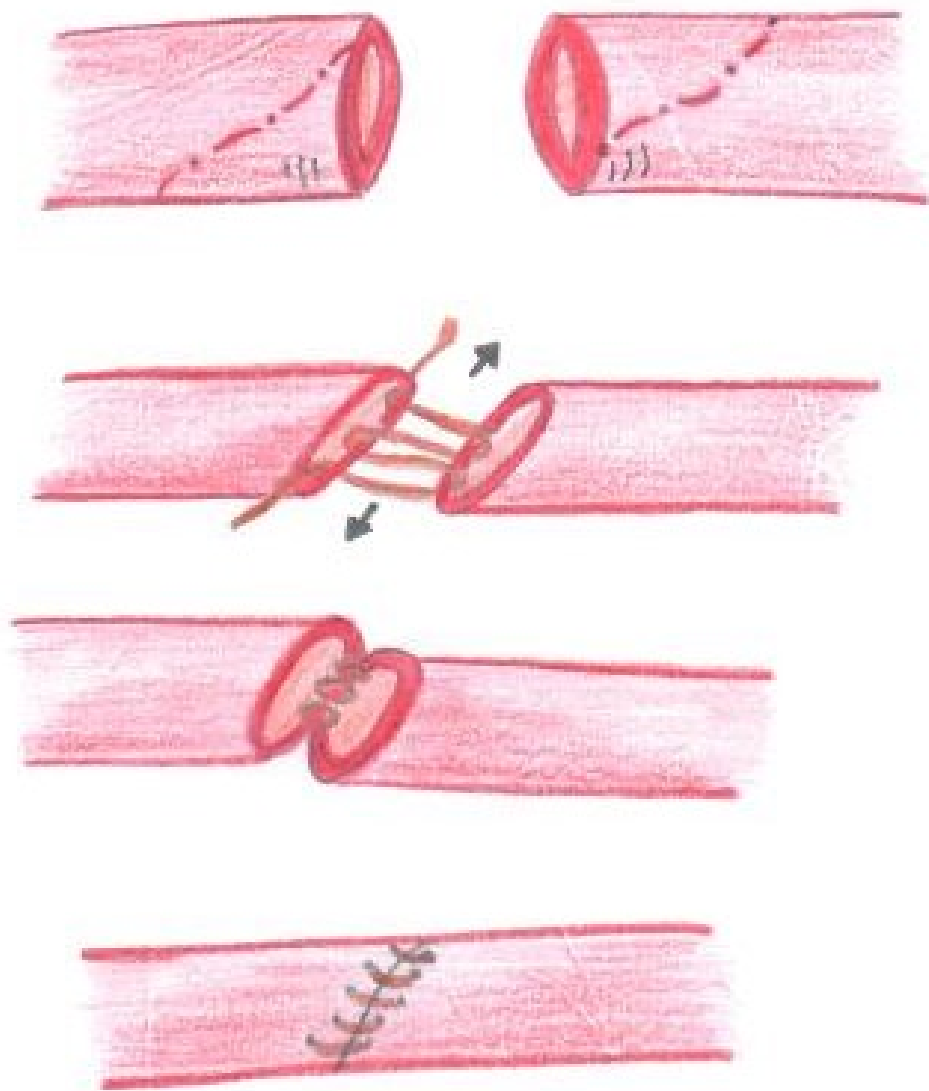
1.1.4.6.2 *Chronické nefyziologické dráždění*

Chronické nefyziologické dráždění (hemodynamické charakteristiky krevního proudu) vede k dlouhodobému působení na endotelové buňky. V důsledku toho dochází ke spuštění humorálních a buněčných kaskád.

Minimalizaci některých negativních vlivů můžeme dosáhnout například fyziologickým operováním (minimalizovat operační trauma – způsob nakládání svorek, typy

použitých svorek, velikost šicího materiálu, minimalizace zhmoždění stěny tepny) a také způsobem provedení anastomózy. Některé hemodynamické veličiny můžeme ovlivnit správným provedením cévní anastomózy. Distribuci WSS na cévní stěně v oblasti distální anastomózy a v krátkém úseku za ní ovlivňujeme prostřednictvím různých operačních technik, ale i dostatečným uvolněním přilehlých úseků cévy k usnadnění tvarování cévního spojení prostřednictvím působení vlastního krevního proudu.

Optimální hemodynamické parametry předpokládáme při cévním spojení koncem ke konci. Nicméně i zde je velmi obtížné, ne-li nemožné, provedení téměř hladkého přechodu, bez hrany na stěně cévy, která se nachází po celém obvodu v místě spojení a vede k zavírání proudnic krve při cévní stěně. Abychom co nejvíce minimalizovali tento negativní faktor, snažíme se při provádění tohoto typu spojení sestříhnout co nejvíce šikmo stěny sešíváných konců cév nebo cévy a protézy (Obrázek 7). To do určité míry eliminuje i rozdílnost průměrů spojovaných cév (cílová tepna + cévní protéza).



Obrázek 7. Chirurgická technika cévní anastomózy end-to-side.

1.1.4.7 Biomechanické výhody end-to-end anastomózy.

Kritickými místy v případě end-to-side anastomózy z hlediska vzniku IH jsou pata (nízké hodnoty WSS), špička (nízké až negativní hodnoty WSS) a dno anastomózy (oscilující WSS). Pro každou oblast cévního řečiště však existuje i určitý fyziologický interval hodnot WSS. Výchyly do nižší hodnot vedou k aktivaci endotelových buněk s rozsáhlou humorální reakcí vyúsťující v tvorbu IH, naopak vysoké hodnoty WSS vedou k mechanickému poškození endotelových buněk s následným reparativním procesem, kde se opět může podílet vznik IH.

End-to-end anastomóza nemá tyto kritické oblasti (patu, špičku a dno anastomózy). Má pouze oblast napojení end-to-end, která činí určitou překážku nebo schod v krevním proudu, což vede opět k zavírání krve za místem spojení a různému rozložení WSS, kde však nedochází k takovému kolísání hodnot WSS jakou při spojení end-to-side (Schouten et al., 2005; Hoedt et al., 2015).

1.1.4.8 Typ použitého štěpu k provedení bypassu

Průchodnost rekonstrukce také záleží na použitém cévním konduitu. Nejhorší průchodnost mají protetické bypassy. Při použití autologní žíly nebo tepny je jejich střednědobá a zejména dlouhodobá průchodnost výrazně lepší. Ani použití alograftu z mrtvého dárce jakožto biologického materiálu však nezaručuje dobrou dlouhodobou průchodnost. Některé studie poukazují na to, že průchodnost alograftu je dokonce horší než protetického graftu. V některých případech se však použití alograftu nelze vyhnout. Příkladem je jeho použití v infekčním terénu, kdy, pokud nemáme autologní štěp, nemáme jinou možnost volby. Průchodnost také záleží na velikosti průtoku anastomózou. Pro tepny s vysokými průtoky například v aortoilické oblasti je daná statisticky významně lepší

průchodnost bypassů oproti oblastem s nízkými průtoky jako jsou infragenikulární či dokonce krurální rekonstrukce. Také lze obecně konstatovat, že čím kratší je bypass, tím je pozorována jeho lepší průchodnost.

Například v kardiochirurgii, kde střednědobá a dlouhodobá průchodnost žilních bypassů také není optimální (až 50 % bypassů se do deseti let uzavře), je určitým řešením provedení sekvenčních bypassů (Ji et al., 2018; Li & Liu, 2019). Sekvenční bypass má výrazně větší průtok krve než monobypass (jeden žilní štěp na jednu cílovou tepnu), tím že je na něj napojeno více koronárních arterií, a tím se zlepšuje i jeho střednědobá a dlouhodobá průchodnost. Je zde však riziko selhání v důsledku technické chyby nebo IH v oblasti cévních anastomóz.

1.2 Intimální hyperplázie v oblasti cévního spojení

1.2.1 Intimální hyperplázie

Intimální hyperplázie (IH) je způsobena nadměrnou odpovědí cévní stěny na poškození intimy (Bassiouny et al., 1992; Haruguchi & Teraoka, 2003). Vznik a vývoj IH je komplikovaný děj, na kterém se podílí celá řada faktorů. Zejména se jedná o typ použitého materiálu napojovaného na nativní řečiště (protetický versus biologický – autogenní nebo allogenní štěp), typ spojení (end-to-end, end-to-side, side-to-side), operační zátěž (mechanické poškození stěny cévy), buněčné a humorální faktory, charakter průtoku a s tím i související rychlost a velikost průtoku krve anastomózou. Z fyzikálních veličin je za jeden z nejdůležitějších faktorů považováno smykové napětí na stěně (WSS). IH je spojována s oblastmi nízkých hodnot WSS nebo oblastmi, kde se setkáváme s vysokými hodnotami změn WSS v prostoru a čase (vysoké hodnoty prostorového a časového gradientu WSS),

kteře se obvykle nachází v místech nízkého průtoku nebo v místech stagnace krevního toku a recirkulace.

1.2.2 Vliv toku

Vliv WSS na endotel hraje klíčovou roli ve vzniku IH. Fyziologické hodnoty WSS pro femoropopliteální oblast se pohybují v intervalu 10-70 dyn / cm² (Kamiya & Togawa, 1980; Ene-Iordache & Remuzzi, 2012). Pokud se hodnoty WSS nachází v tomto intervalu, mají dokonce protektivní účinek proti vzniku IH (Malek, Alper & Izumo, 1999; Passerini, Milsted & Rittgers, 2003; Wu et al., 2004).

Vliv průtoku krve na tvorbu IH v oblasti cévní stěny je komplexní proces, kde dochází k celé řadě dějů jako je stimulace mechanoreceptorů v oblasti glykokalyxu cévní stěny s následnou produkcí růstových faktorů, cytokinů, dochází k syntéze a uvolňování vazoaktivních látek (NO, prostacyklin I2) a mezibuněčných adhezivních molekul (Haruguchi & Teraoka, 2003).

Makrofágy infiltrují z krevního oběhu do medie cévní stěny v blízkosti anastomózy již za 6 hodin od vytvoření anastomózy (Bassiouny et al., 1992). Dochází k proliferaci buněk hladké svaloviny cévní stěny, syntéze extracelulární matrix a všechny tyto děje vedou postupně k rozvoji IH s následným zúžením cévního lumen.

Výrazně zvýšené hodnoty WSS vedou k přímému mechanickému poškození endotelových buněk včetně glykokalyxu. Naopak nízké až nulové hodnoty WSS vedou ke stimulaci endoteliálních buněk, proliferaci hladkých svalových buněk, jejich migraci do intimy a syntéze extracelulární matrix (Wang et al., 2020). Vztah mezi nízkými hodnotami WSS a IH byl popsán již v roce 2006 u žilních štěpů v roce 1997.

Na mikroskopické úrovni je IH charakterizovaná proliferací a migrací buněk hladkého svalstva z oblasti medie do oblasti intimy spolu s tvorbou extracelulární matrix, která ve svém důsledku vede ke vzniku stenózy (Newby & Zaltsman, 2000).

Geometrie cévního spojení má zcela zásadní vliv na hodnoty WSS a jejich rozložení podél stěny cévy v oblasti anastomózy a samotný charakter krevního proudění. Úhel napojení konduity výrazně ovlivňuje charakter krevního toku zejména v případě anastomózy end-to-side. Tento jev byl detailně popsán v in vitro studiích, které prokázaly přímou souvislost mezi průchodností bypassu v oblasti distální anastomózy a její bezprostřední blízkosti a různým charakterem krevního toku (Hughes & How, 1996; Kute & Vorp, 2001).

Problematickému zavírání krevního toku v oblasti distální anastomózy, které je pro cévní stěnu nefyziologické, lze do jisté míry zabránit použitím cévního spojení end-to-end. End-to-end napojení anatomicky blíže napodobuje původní stav, protože zde neexistuje úhel napojení. K víření dochází jen v místě sutury, při stěně tepny za anastomózou. Tento pozitivní efekt na hemodynamiku prokázal ve své studii Szilagy už v roce 1960 (Szilagy et al., 1958).

Zajímavou prací byla prospektivní multicentrická studie Schoutena a spoluautorů, kteří srovnávali end-to-end a end-to-side anastomózu na vzorku 328 pacientů s femoropopliteálním bypassesem. Rozdíl v primární průchodnosti mezi end-to-side and end-to-end anastomózou nebyl významný. Nicméně v neprospěch end-to-end anastomózy hovořil vysoký počet amputací (n=20) při selhání anastomózy oproti anastomóze end-to-side (n=9). Ačkoliv má end-to-end anastomóza hemodynamicky příznivější profil, z klinického pohledu je ve většině případů výhodnější provádět anastomózu end-to-end (Schouten et al., 2005) .

V oblastech nízkého krevního průtoku (tedy nízkými hodnotami WSS) dochází k agregaci a adhesi krevních destiček na cévní stěnu. Humorální faktory, které se z destiček uvolňují, vedou ke stimulaci endoteliálních buněk cévní stěny a dále pak i ke stimulaci hladké svaloviny ve stěně cévy. Dochází tak postupně ke vzniku a progresi IH. Pomalý krevní tok, který vytváří při stěně tepny nízkou třecí sílu vede ke stimulaci endotelových buněk a spuštění humorální kaskády. K nízkým hodnotám WSS dochází zejména ve fázi diastoly. Hodnoty WSS jsou závislé na rychlosti průtoku, směru toku krve a také na laminárním toku krve, aby docházelo k co nejmenšímu víření v blízkosti anastomózy.

V oblastech s vysokým průtokem krve (v oblasti anastomózy a její blízkosti) nedochází k agregaci a adhesi krevních destiček ke stěně. Faktory, které destičky uvolňují jsou vymývány krevním proudem. Dochází tak ke snížení rizika tvorby IH. Dostatečný laminární průtok bez zavření během diastoly je omezuje agregaci destiček a spuštění humorální kaskády, která je jinak zodpovědná za IH. K tomuto ideálnímu stavu lze přispět konstrukcí anastomózy s ohledem na hemodynamiku cévního spojení (Chiu & Chien, 2011).

Dalším faktorem, který ovlivňuje průchodnost end-to-side anastomóz, je průchodnost nativního řečiště proximálně nad místem cévní rekonstrukce. Přívod dostatečného množství krve do anastomózy ovlivňuje hodnoty WSS. Pomalý tok zvyšuje riziko vzniku IH a ve svém důsledku může vést ke vzniku stenózy v oblasti anastomózy. Pomalý tok může být příčinou stenózy a uzávěru v oblasti přívodné tepny nativního řečiště nad distální anastomózou. Tím dochází k přirozenému vytvoření podobné hemodynamické situace, jako při konstrukci anastomózy end-to-end (Giordana et al., 2005).

K recirkulaci a zavření v oblasti anastomózy může docházet při různých průměrech tepny a konduitu. To je patrné zejména podél laterální stěny nativní tepny při velkém

průměru bypassu, který je napojen na tenkou nativní tepnu. K zavírání krevního toku dochází periodicky i v průběhu pulzové vlny, a to zejména v místech, která jsou predilekční pro vznik IH – tento jev byl dobře zdokumentován v in-vitro modelech (Grus et al., 2016a). Nízké hodnoty WSS můžeme sledovat v těchto modelech zejména v oblasti paty a špičky anastomózy. V těchto místech dochází k separaci krevního proudu od stěny a k recirkulaci. V místě tzv. stagnačního bodu se v určité fázi srdečního cyklu průtok krve téměř zastaví nebo má obrácený směr (zde dochází ke kmitání hodnot WSS). Snížením úhlu napojení bypassu na tepnu u end-to-side anastomózy dochází k vymizení stagnačního bodu a proudění nabývá téměř laminárního charakteru. Dochází k optimalizaci hodnot WSS a jejich prostorového a časového gradientu a tím i ke snížení rizika vzniku IH.

Ačkoliv by se teoreticky v end-to-side anastomóze nemělo zavírání vůbec vyskytovat, v praxi vznikají nerovnosti stěny a dochází k vychýlení osy konduity a cílové tepny a k nepoměru šíře konduity a cílové tepny. Vzniká stagnační bod, oscilatorní tok a zvyšuje se riziko vzniku IH a selhání rekonstrukce.

Vzhledem k tomu, že end-to-end anastomóza má kvůli obvykle suboptimálnímu napojení podobné hemodynamické charakteristiky krevního toku jako end-to-side anastomóza (víření, recirkulace, stagnační bod), je zde riziko vzniku IH podobné, jako u anastomózy end-to-side. Zřejmě proto je v klinické praxi průchodnost těchto dvou typů anastomóz srovnatelná. Teoreticky ideální anastomózou by bylo spojení end-to-end s dokonale hladkým místem v oblasti spoje. V reálné chirurgické praxi je však tohoto nemožné dosáhnout.

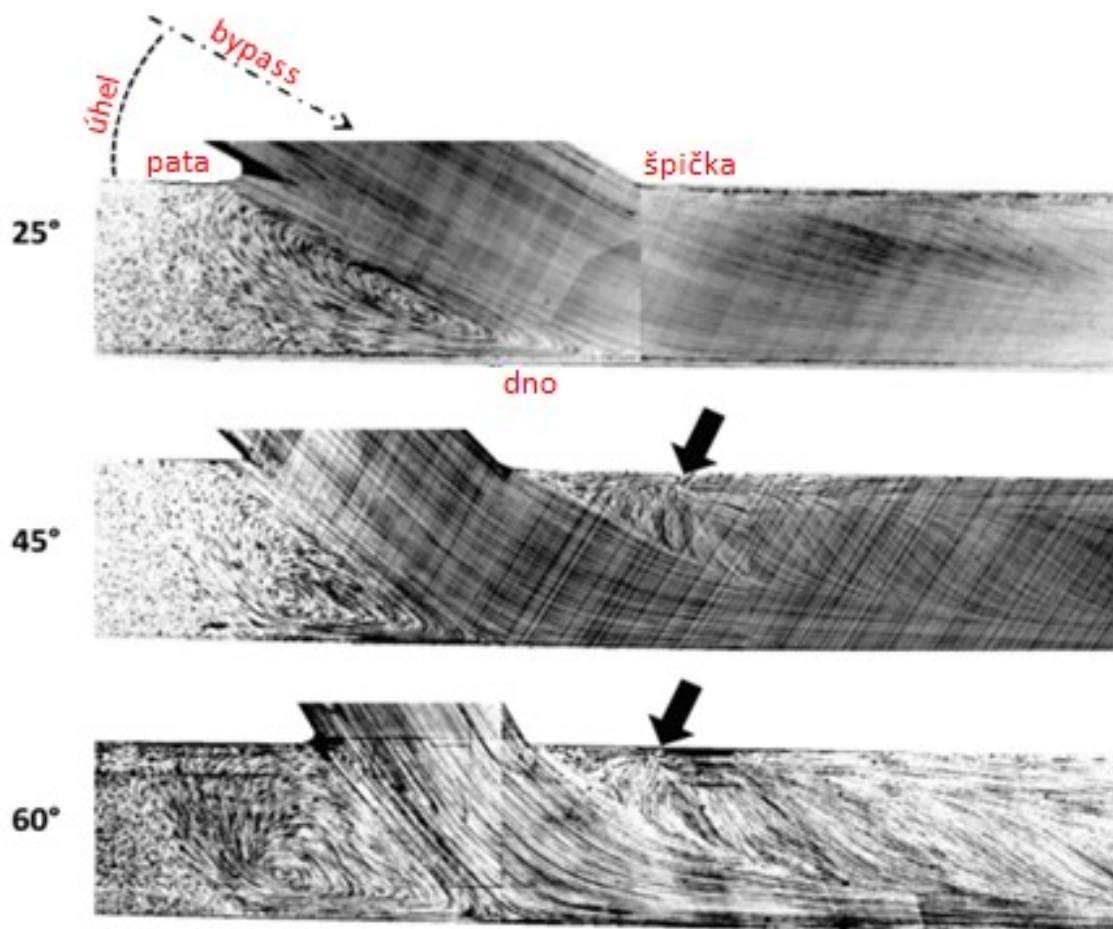
1.2.3 Konfigurace napojení distální end-to-side anastomózy

1.2.3.1 Velikost a úhel anastomózy

Úhel napojení anastomózy a s tím bezprostředně související délka anastomózy jsou další faktory, které ovlivňují průchodnost cévních rekonstrukcí v oblasti distální end-to-side anastomózy (Neville et al., 2011). Kritickými místy v oblasti cévního spojení, kde dochází k víření krevního proudu, jsou oblast paty špičky a dna anastomózy (Grus et al., 2009a, 2016a,c).

V jedné z našich prací (Grus et al., 2016a) jsme porovnávali tři různé úhly napojení (25° , 45° a 60°) distální end-to-side anastomózy v in vitro modelu. Sledovali jsme hemodynamické charakteristiky v anastomóze a její bezprostřední blízkosti u jednotlivých úhlů napojení. Předpokládali jsme, že ostřejší úhel anastomózy povede k toku krve s minimem víření, a k eliminaci nepříznivých hodnot WSS, které vedou ke vzniku IH.

Ukázali jsme, že napojení distální end-to-side anastomózy pod nižším úhlem vytváří příznivější hemodynamické poměry (nedochází k víření, proudění se přibližuje laminárnímu) včetně hodnot WSS, které vedou k minimalizaci vzniku IH. Ostřejší úhel anastomózy vede k lepší hemodynamice krevního toku v oblasti anastomózy a její bezprostřední blízkosti (Obrázek 8). Tím se snižuje riziko IH a časného selhání štěpu na jejím podkladě (Grus et al., 2009a). Snižování úhlu anastomózy vede k vymizení stagnačního bodu i dalších míst víření v anastomóze a tím dochází i k zachování fyziologických hodnot



Obrázek 8. Tok v anastomóze s různými úhly napojení – při ostrém úhlu napojení (25°) mizí oblast zavření při špičce anastomózy (Grus et al., 2016a).

Abychom co nejvíce optimalizovali průtok anastomózou s minimem víření krevního proudu je vhodné, pokud to technicky lze, zachovat podobný poměr průřezu protézy a cílové tepny (Grus et al., 2016c), které napojíme pod ostrým úhlem. Konstrukce takového anastomózy s sebou nese i nevýhody. Vyžaduje delší arteriotomii a suturu, což může být technicky obtížné, vyžaduje větší operační ránu, a prodlužuje délku operace.

1.3 Materiály používané k provedení femoropopliteálního bypassu

K provedení bypassu v infrainguinální oblasti používáme tři druhy konduktů:

1. autologní žíla
2. protetické grafty
3. allogenní žíla

1.3.1 Autologní žíla

Z autologních materiálů je nejpoužívanějším štěpem s nejlepší dlouhodobou průchodností v. safena magna (VSM). Čtyřletá průchodnost u autologních žil činí 68 % oproti 47 % u protéz z polytetrafluorethylenu (PTFE) (Klinkert et al., 2004). Její použití je doporučované především k provedení infragenikulárních rekonstrukcí nebo k provedení bypassu se špatným výtokovým řečištěm (jedna bérková tepna). Tyto autologní žíly jsou schopny tolerovat průtoky i pod 50ml/min, aniž by došlo k jejich uzávěru. Rovněž autologní žíla je vhodný materiál k provedení bypassu do oblastí s rizikem infekce. Ne vždy však je VSM dostupná k provedení bypassu v dostatečné délce nebo kvalitě. Často se setkáváme s tím, že již byla použita k provedení jiné rekonstrukce, nejčastěji k provedení aortokoronárních bypassů. V této lokalizaci jsou žíla spolu s arteriálními štěpy jedinými možnými konduity, které lze pro intermitentně nízký průtok použít, aniž by došlo k časnému uzávěru. V. saphena magna ale i v. saphena parva, která je určitou alternativou k VSM, často podléhá degeneraci, žilní insuficienci a bývá při operaci varixů odstraněna nebo uzavřena.

1.3.2 Protetické grafty

Při nedostupnosti autologního materiálu je v některých případech možné použít protetický graft v podobě pletené nebo lité cévní protézy (obvykle z PTFE nebo z Dacronu). Lité cévní protézy tolerují o něco nižší průtoky než pletené protézy. Jejich nevýhodou je však obtížnější vhojování a často periprotetický lem tekutiny, který může vyvolávat dojem infekce protézy. Je však nutné si uvědomit, že protetický graft toleruje průtoky jen kolem 150ml/min. Pokud průtok krve klesá pod tuto hodnotu, dochází k nástěnné trombóze a postupnému uzávěru. Cévní protézy se proto používají k náhradě cév s vyššími průtoky, jako například u proximálního femoropopliteálního bypass, kdy je distální anastomóza napojena na proximální část arteria poplitea. Pokud ale nemáme vhodný žilní štěp a máme dostatečné výtokové řečiště (průchodné alespoň dvě bérkové tepny), nezbývá nám než sáhnout k provedení distálního femoropopliteálního po cévní protéze, která má podstatně horší střednědobou i dlouhodobou průchodnost v porovnání se štěpy žilními. Míra průchodnosti v prvním roce a ve čtvrtém roce po provedení bypassu je 82 % a 68 % v případě autologní žíly oproti 58% a 41% při použití PTFE (Faries et al., 2000). Plecha a kol. ve svém souboru pozorovali čtyřletou průchodnost 95% při použití autologní žíly oproti 50% při použití PTFE (Plecha, Lee & Hye, 1996). Při absenci vhodné autologní žíly však jsou protetické bypassy poslední možností pro pacienty s kritickou končetinovou ischemií před amputací končetiny.

1.3.3 Autologní štěpy

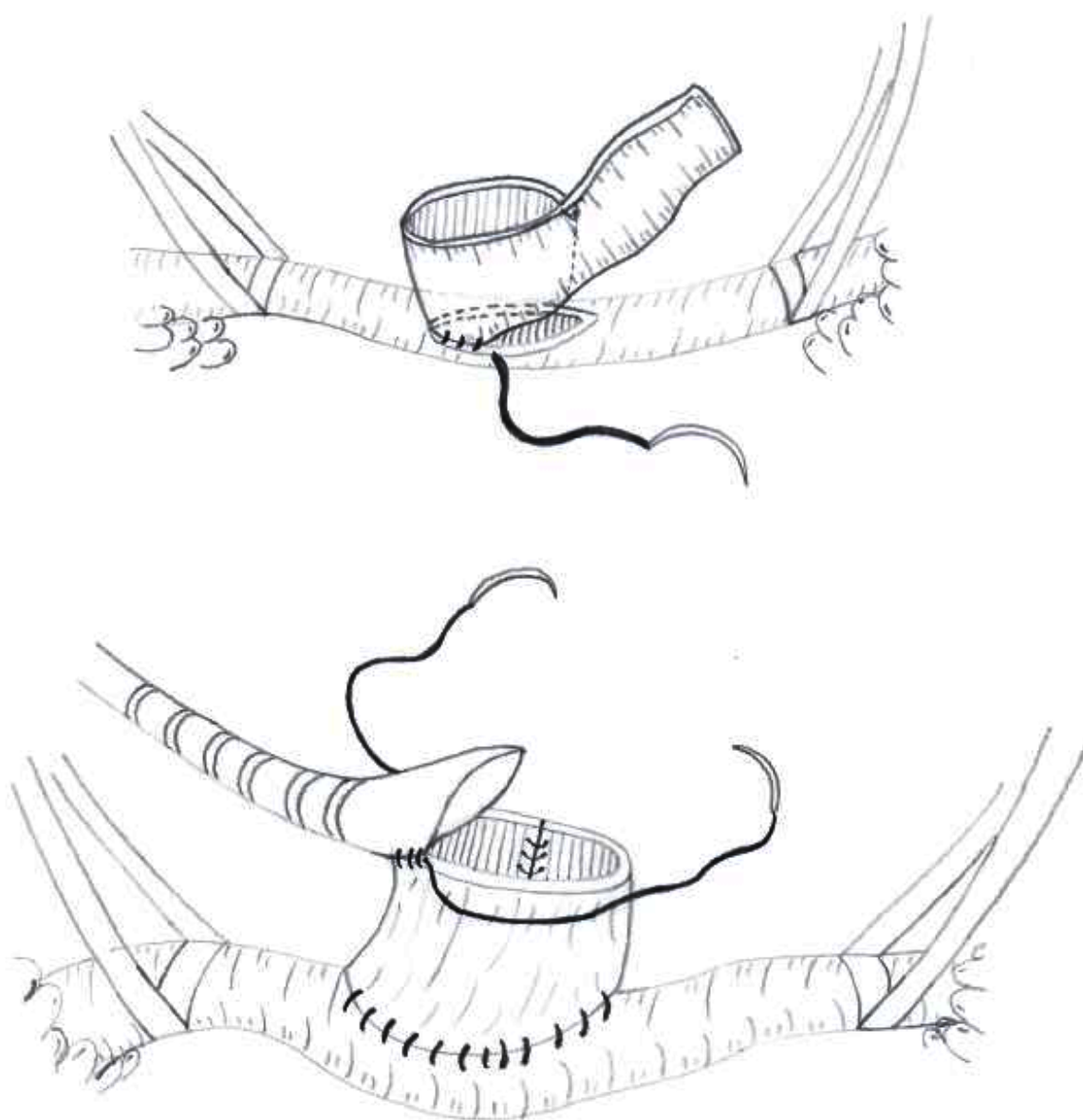
Použití cévní protézy není možné v infekčním terénu, kde hrozí vysoké riziko dehiscence anastomózy s masivním krvácením, nebo vytvořením pseudoaneurysmatu. Jedná se například o infekce původního protetického bypassu, rekonstrukce v potenciálně infikovaných oblastech (oblast dehiscenčního infikovaného třísla) nebo u pacientů

s defektem. V tomto případě je možné použít autologní materiál v podobě VSM a pokud není dostupný je možné ho nahradit žilním allograftem (od mrtvého dárce). Tito pacienti musí mít k chronické medikaci po zbytek života zařazenou imunosupresivní léčbu.

Střednědobá i dlouhodobá průchodnost těchto allograftů však není optimální, protože i přes imunosupresivní léčbu dochází poměrně často k časně degeneraci těchto štěpů (Harlander-Locke et al., 2017; Lejay et al., 2017; Lee et al., 2020).

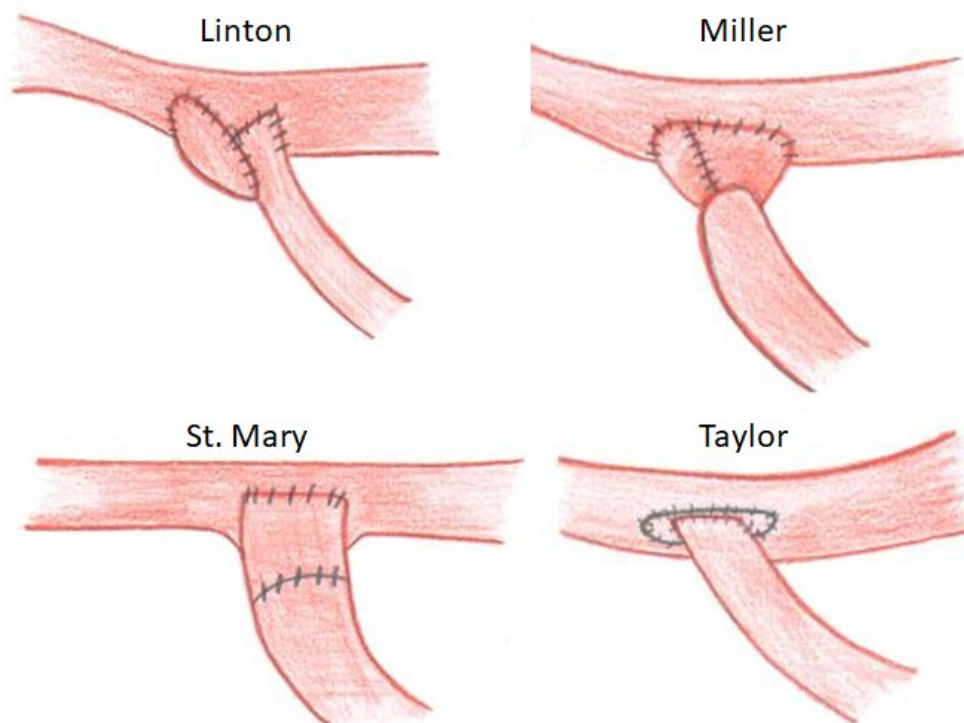
1.4 Použití žilní manžety v oblasti distální anastomózy protetického bypassu

Průchodnost infragenikulárních cévních konstrukcí při použití protetického konduitu je podmíněna nejen nedostatečným průtokem cévní protézou v důsledku malého výtokového řečiště, ale i hemodynamikou v oblasti distální anastomózy v důsledku vysokého úhlu napojení, nepoměru šíře konduitu a bérkové tepny. Obvyklý průměr bérkové tepny se pohybuje kolem 3 mm a nejmenší průměr standartně vyráběné cévní protézy je 6 mm. Setkávají se zde dvě různé šíře lumen („prothesis mismatch“), ale i materiály s různou poddajností (cévní protéza a pružná stěna tepny). To opět vede k ovlivnění krevního proudu a tím i k negativnímu působení hemodynamiky (víření, změny WSS a jeho prostorovému a časovému gradientu) na rozvoj IH. Do určité míry můžeme tato negativa eliminovat použitím žilního límce. Žilní límec se našívá v místě tomie tepny a teprve do něj našíváme protetický graft (Obrázek 9. Technika konstrukce žilního límceObrázek 9).



Obrázek 9. Technika konstrukce žilního límce

Možností uspořádání žilního interponátu mezi nativní tepnou a protetickým grafem byla popsána celá řada. Nejpoužívanější je Millerův límec (Obrázek 10).



Obrázek 10. Typy žilních límeců distální anastomózy femoropopliteálního bypassu.

Žilní límce byly poprvé použity v roce 1979 Dr. Siegmanem k usnadnění spojení protézy s malými tepnami. Později, v roce 1984, Dr. Miller tuto techniku upravil a v této podobě je užívaná dodnes (Miller et al., 1984). Od té doby proběhla řada studií zaměřujících se na sledování primární i sekundární průchodnosti těchto protetických bypassů při použití žilního límce a bez něj. Tato technika používá jakoukoli dostupnou žílu, kterou vsíváme do příslušné arteriotomie a do ní poté vsíváme distální konec cévní protézy (Obrázek 10).

Zlepšení průchodnosti bylo přičítáno posunu negativního působení krevního proudu do oblasti manžety z vlastní cévy. Zdá se, že širší průřez v oblasti žilní manžety lépe absorbuje negativní působení hemodynamiky v místě spojení (Kissin et al., 2000).

Miller ukázal že při použití žilního límce v oblasti distální anastomózy dochází ke zlepšení primární průchodnosti u PTFE protězy (Miller et al., 1984). Během následujícího období proběhlo několik randomizovaných studií zaměřených na použití techniky žilního límce. Studie hodnotící střednědobou průchodnost těchto protetických bypassů s interponovaným žilním límcem v porovnání ke skupině napojení protězy přímo na nativní cévu příliš optimistické nejsou, a to zejména s ohledem na sekundární průchodnost a záchranu končetiny (Ambler & Twine, 2018). Totic a kol. v roce 2013 publikovali studii, která zahrnovala 60 infragenikulárních protetických rekonstrukcí ve dvou skupinách – s použitím žilního límce a bez něj (Totic et al., 2013). Studie neprokázala statisticky významný rozdíl ve dvouleté primární průchodnosti mezi skupinou s žilním límcem a kontrolní skupinou bez něj (50% oproti 53%). Rovněž nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ani v záchraně končetiny (77% oproti 77%) či přežití pacientů mezi skupinami (89% oproti 93%).

Khalil a kol. shrnuli výhody a nevýhody použití límce u protetických bypassů z PTFE a dacronu v infragenikulárních cévních rekonstrukcích (Khalil, Boyd & Griffiths, 2012). Metaanalýza ukázala, že použití PTFE protězy s žilním límcem vede ke zlepšení primární průchodnosti (80% oproti 65% za 12 měsíců a 52% oproti 29% po 24 měsících). Nebyl však zjištěn statisticky významný rozdíl v sekundární průchodnosti (83% oproti 73% a 59% oproti 35%) ani v záchraně končetiny (86% oproti 72% a 83% oproti 62%) po 12, respektive 24 měsících. Použití žilní manžety u protetického graftu nebo protetických graftů s preformovaným límcem sice zlepšuje u infragenikulárních rekonstrukcí primární


průchodnost štěpu, ale nezlepšuje sekundární průchodnost bypassu a ani nesnižuje riziko ztráty končetiny (Khalil, Boyd & Griffiths, 2012).

1.5 Intimální hyperplázie

Nelaminární tok krve vytváří oblasti s nízkými hodnotami smykového napětí, které může mít až záporné hodnoty (reverzní tok krve). V místě větvení, napojení bypassu, zakřivení lumen nebo v místě poststenotické dilatace nacházíme oblasti s pomalým dopředným tokem při stěně cévy a nízkým WSS ($<4 \text{ dyn / cm}^2$). Interakce narušeného proudění vede k aktivaci řady kaskád a humorálních reakcí. Mezi uvolňované látky patří například monocytový chemotaktický protein-1 (MCP-1), který indukuje infiltraci arteriální stěny monocyty, a destičkový růstový faktor (PDGF), který aktivuje migraci hladkých svalových buněk do subintimálního prostoru a indukuje zvýšení produkce extracelulární matrix (Chiu & Chien, 2011). Naproti tomu, v rovné části tepen, kde se setkáváme převážně s laminárním tokem krve, jsou hodnoty WSS ve fyziologickém rozmezí. Experimentální měření prokázala, že u lidí se fyziologické hodnoty WSS pohybují od 1 do 6 dyn/cm^2 v žilním systému a od 10 na 70 dyn / cm^2 v tepenném systému. Tento stav vede k down-regulaci proaterogenních působků (zmiňované MCP-1 a PDGF) a k upregulaci antioxidantních a růstových faktorů v cévní stěně.

Správná funkce endotelu je nezbytná pro vaskulární homeostázu. Hodnocení funkce endotelu u lidského organismu se v poslední době zaměřuje zejména na hodnocení změn, které jsou způsobeny drážděním endotelových buněk s následnou hyperplázií a migrací buněk hladké svaloviny z medie směrem do intimy, které nazýváme IH. Turbulentní krevní průtok v nefyziologickém intervalu WSS vede k aktivaci endotelových buněk s následným uvolněním celé řady signálních látek, které způsobují v řádu týdnů postupnou remodelaci

cévní stěny a vznik IH – zejm. fibroblastový růstový faktor-2, oxid dusnatý (NO), kaveolin-1, tkáňová transglutamináza, heparin vázající epidermální růstový faktor a celá řada dalších. Endoteliální dysfunkce je kritickým patofyziologickým faktorem u cévních onemocnění, vede ke vzniku a progresi chorobných procesů cévní stěny, jako je ateroskleróza a trombóza, která byla popsána již Virchowem (Obrázek 11).

Tok	laminární	turbulentní
Smykové napětí	vyšší	nízké nebo alternující
		
Vazoaktivita	vazodilatace	vazokonstrikce
Metabolický obrat	nízký	vysoký
Exprese chemokinů	nízká	vysoká
Adhese bílých krvinek	inhibice	aktivace
Agregace trombocytů	inhibice	aktivace
Endotelizace	aktivace	inhibice
Ateroskleróza	prevence	podpora

Obrázek 11. Vliv WSS na funkci endoteliálních buněk

Nefyziologické dráždění endotelu vede k uvolňování i celé řady vazoaktivních látek. Jedná se jednak o vasodilatancia (NO a prostacyklin PGI₂), ale také o vazokonstriktory (tromboxan A₂, volné radikály, endotelin a angiotensin II) (Chiu & Chien, 2011).

Endoteliální dysfunkce, která je charakterizována sníženou produkcí vasodilatačních působků vede k postupnému rozvoji aterosklerózy a k:

1. Abnormální cévní reaktivitě a vazospazmu, které mohou způsobit ischemii, anginu pectoris nebo infarkt myokardu;
2. Zvýšené propustnosti pro některé makromolekuly, jako jsou lipoproteiny;
3. Zvýšené expresi chemotaktických molekul (např. MCP-1);
4. Zvýšené akumulace monocytů / makrofágů v intimě v podobě pěnových buněk;
5. Změněné regulaci růstu a přežívání vaskulárních buněk, např. zvýšené množení a migrace buněk hladké svaloviny do intimy;
6. Narušení hemostatické rovnováhy – zvýšení trombotické a fibrinolytické aktivity, exprese prokoagulačních molekul, jako je von Willebrandův faktor (vWF) a tkáňový faktor (TF), zvýšená tvorba trombinu, agregace krevních destiček nebo jejich adheze na cévní stěnu a ukládání fibrinu.

K narušení laminárního průtoku krve v cévním řečišti (např. separace toku, recirkulace, opětovné spojení proudnic, stagnace a recirkulace) přirozeně dochází v nativním řečišti v místech větvení, zakřivení v místech aterosklerotických plátů. Nicméně s narušením hemodynamiky se můžeme setkat i v důsledku provedené intervence jako je balonková angioplastika (PTA), implantace stentu, nebo chirurgického zákroku (anastomóza bypassu), kde predilekčně dochází ke vzniku a progresi IH, intraluminální nástěnné trombóze, akceleraci aterosklerózy, nebo časně restenóze po PTA.

1.6 Remodelace a plasticita cévního řečiště

Anatomie cévního řečiště se po narození podstatněji nemění. Zásadním změnám ale podléhají složení stěny a šíře cév. Dochází k tomu jak v rámci fyziologické adaptace, tak i v důsledku patologických procesů, jako je zánět, ateroskleróza, a traumatizace.

Tyto změny byly detailně popsány v mozkové cirkulaci, v etiopatogenezi plicní hypertenze, ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin. Změny jsou patrné jak na makroskopické, tak i mikroskopické úrovni a úrovni signálních molekul a receptorů. Projevují se změnou kalibru tepny, její reaktivitou (tonem), povrchovými vlastnostmi endotelu.

1.6.1 Vliv krevního toku a tonu cévní stěny

Jednou z determinant remodelace cévní stěny je krevní tok a jeho změny, které vytváří axiální třecí sílu na pomezí endotelu a mezní vrstvy proudnice, jak bylo popsáno výše. Pokles i zvýšení toku vede poměrně časně, již druhý den, k měřitelnému zvýšení zánětlivých elementů (makrofágů) v cévní stěně a zvýšení exprese prozánětlivých působků. Remodelace stěny při omezení krevního toku směřující ke zúžení jejího lumen je však

závislá na cévním toku a tonu stěny. Při snížení cévního tonu překvapivě nedochází k remodelaci stěny, která by jinak v důsledku sníženého toku probíhala. Remodelace stěny probíhá pod silným vlivem zánětlivých elementů, především makrofágů - při jejich odstranění je remodelace stěny při sníženém průtoku minimální (Bakker et al., 2008).

Tuhost cévní stěny je primárně daná složením a organizací komponent extracelulární matrix. Tonus je regulován kontraktilními elementy buněk hladkého svalstva. Účinnost jejich kontrakce je za fyziologických okolností největší v bodě submaximální dilatace cévy. Adaptace buněk hladkého svalstva ve stěně cévy je málo probádána. Plasticita kontraktilních elementů ve cévní stěně je fyziologickým autoregulačním mechanismem. Kolísání cévního tonu cévní stěny, změny tonu a změny charakteru pulzatilního proudění stimulují adaptaci struktury a funkce cévní stěny z dlouhodobého pohledu. Biomechanicky lze změny rozdělit na plasticitu kontraktility cévní stěny (hladkých svalových buněk) a plasticitu uspořádání matrix (Bednarek et al., 2011).

Dlouhodobá kontrakce buněk hladké svaloviny cévní stěny vedoucí k zvýšení tonu cévní stěny snižuje rezervy dynamické adaptace tonu. K jejímu zotavení dochází v řádu minut až hodin. Kromě fosforylace a defosforylace lehkých řetězců myosinu dochází k polymerizaci a depolymerizaci aktinových vláken, která, narozdíl od fosforylace, již představuje plasticitu uspořádání kontraktilních elementů (Syong et al., 2008).

1.6.2 Kontraktilní plasticita

Aktivní kontraktilita cévní stěny se adaptuje déletrvajícím stavu. Při dlouhodobě převládající vasokonstrikci a kontrakci elementů hladké svaloviny dochází jejich celkovému zkrácení a tím i snížení rozsahu vasodilatace cévy na fyziologické podněty, který se ale

postupně, v řádu hodin až dnů, může navrátit k původnímu stavu. Regenerace distenzibility či kontraktility souvisí s polymerací aktinu a nezahrnuje fosforylaci lehkého řetězce myosinu, vstup vápníku nebo aktivitu Rho kinázy, což je dalším důkazem kontraktilní plasticity spíše než pouhé regulace aktivity (Bednarek et al., 2011). Přetrvávající vasokonstrikce a kontraktilní plasticita časově předchází změnám extracelulární matrix a tuhosti cévní stěny (Bakker et al., 2004)

Napětí arteriální cévní stěny v průběhu pulzní vlny rytmicky kolísá. Pulzatilita stimuluje myogenní odpověď buněk hladkého svalstva cévní stěny a celkově snižuje napětí cévní stěny. Tento jev se nazývá "myogenní potenciance". Výraznější pulzatilita cév může vést i k přerušení menšího počtu strukturálních spojení v cévní stěně (Seow, 2000). Pulzatilita toku má rovněž vliv na kontrakci buněk hladké svaloviny a plasticitu cévní stěny (Goto et al., 1996).

1.6.3 Plasticita cytoskeletu buněk hladké svaloviny

Pasivní mechanická odpověď buněk hladké svaloviny na distenzi je zčásti modifikována viskózní povahou extracelulární matrix. Již v horizontu hodin se začíná uplatňovat změna tvaru buněk, která je dána nejen myogenní aktivitou, ale i reorganizací cytoskeletu s prodloužením tvaru buňky (Martinez-Lemus et al., 2004).

Ke kontraktilní plasticitě a adaptaci poddajnosti cévní stěny dochází poměrně rychle, již v řádu hodin a v řádu hodin až dnů dochází k návratu k původnímu stavu. Kontraktilní plasticita je úzce svázána s přestavbou cytoskeletu a extracelulární matrix (Bakker et al., 2008).

Plasticita buněk hladké svaloviny cév je součástí fyziologické adaptace cévní stěny, ale může vést i k patologickému stavu jako je vnitřní remodelace cévní stěny malých tepen u pacientů s hypertenzí nebo u přetrvávajícího vasospasmu. Myogenní odpověď, kontraktilní a cytoskeletální plasticita zřejmě představují kontinuum adaptivních mechanismů (Tuna, Bakker & VanBavel, 2012).

1.6.4 Organizace buněk hladké svaloviny

U arteriál malého kalibru buňky hladké svaloviny ovíjí celý průměr lumen a jsou uspořádány tak, že vytvářejí šroubovici. U pružnickových tepen většího kalibru jsou buňky uspořádány téměř kolmo na proudnici a helikální uspořádání je dáno jejich vzájemným posunem (van den Akker et al., 2010). Toto uspořádání umožňuje nejen průchod pulzní vlny s rozšířením lumen, ale i jeho prodloužení a zkracování. Změny helikálního uspořádání jsou pozorovatelné i při remodelaci cévní stěny při hypertenzi (McGrath et al., 2005).

1.6.5 Diferenciace a exprese buněčných epitopů

Mechanické napětí cévní stěny generované tlakem a pulsilitou se nepodílí jen na regulaci a remodelaci buněk hladké svaloviny a mesenchymálních buněk, ale vedou i k diferenciaci kmenových buněk. Tyto mechanické podněty ovlivňují jejich konečnou morfologii včetně uspořádání cytoskeletu, exprese buněčných epitopů a receptorů (Kurpinski et al., 2006).

1.6.6 Úloha adventicie v remodelaci cévní stěny

Adventicia představuje zevní vrstvu cévní stěny, vytváří oporu cévy a její napojení do okolního vaziva. Ačkoliv se jedná o zevní vrstvu, má rovněž významnou roli v remodelaci cévní stěny a patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. Lze u nich pozorovat již časné změny v buněčném složení, kdy se zvyšuje celková buněčnost (fibroblasty) ale zároveň dochází k úbytku buněk hladkého svalstva. Adventicia se podílí na odpovědi na poranění cévní stěny. U aterosklerózy jeví známky fibrózy a zánětlivých změn. Adventicia reaguje na hypertenzi časně zvýšením buněčnosti s diferenciací fibroblastů na myofibroblasty a jejich migrací do medie (Coll-Bonfill et al., 2015). Ačkoliv adventiciální fibroblasty nemají schopnost kontraktility, exprimují α 1-adrenergní receptory, jejichž stimulace má nejspíše trofický efekt. Tím dochází ke spojení aktivace buněk hladkého svalstva v medii se strukturálními změnami adventicie (McGrath et al., 2005).

1.6.7 Úloha endotelu

Kromě samotné organizace endotelu se v remodelaci uplatňuje i jeho napojení na myocyty medie myoendoteliálními spojeními. Tyto spoje procházejí tenkou elastickou vrstvou vaziva. Myoendoteliální spojení vytváření i propojení organizace a uspořádání intimy a medie, které se uplatňuje při remodelaci cévní stěny (McGrath et al., 2005).

Buňky hladké svaloviny, které se nachází v intimě nejsou plně diferencované. V závislosti na okolních podnětech se mohou dále diferencovat, proliferovat, migrovat a měnit se na pěnité buňky nebo fibroblasty, které se nacházejí v aterosklerotickém plátu nebo zesílené intimální vrstvě. Myocyty v medii, které jsou plně diferencované, mohou do

značené míry dediferencovat a měnit fenotyp z kontraktilního na primárně syntetický typ a vytvářet extracelulární matrix (Allahverdian et al., 2018).

1.6.8 Remodelace cévní stěny a shear stress

Opakovaná fyzická námaha vede k remodelaci cévní stěny. Cvičením dochází nejen k rozšíření kapilárního řečiště, ale i ke kompenzatornímu rozšíření lumen přívodných tepen (Green et al., 2011). Rozšíření probíhá až na úrovni pružnickových tepen a týká se jen oblastí, které vykonávají fyzickou aktivitu. Změny v efektivním průměru lumen aorty prokázány nebyly (Thijssen et al., 2007). Změna klidového průměru tepen je podmíněna repetitivními změnami WSS a funguje oběma směry. Při cvičení (ale i zvýšení toku při periferní vasodilataci např. při zahřátí) dochází k rozšíření lumen, při inaktivitě ke zúžení. Změny axiálního (tlak) a podélného (WSS) napětí stěny se uplatňují v remodelaci s ohledem na charakter a trvání tlakového impulzu. Jejich opakované intermitentní zvýšení (např. při fyzické aktivitě) vede k zeslabení stěny, naopak dlouhodobé zvýšení (např. u hypertenze) vede k zesílení stěny. Tento vztah je ale ovlivněn i systémový účinkem fyzické aktivity (Green et al., 2012).

1.6.9 Tonus cévní stěny

Základní tonus cévy je regulován remodelací. Dlouhodobá vazokonstrikce vede k remodelaci tepen směřující ke zmenšení průřezu. Přetrvávají vazodilatace naopak vede k remodelaci směrem ven. Zvýšení tonu cévní stěny předcházející strukturální remodelaci bylo popsáno u hypertenze. U hypertenze je remodelace cévní stěny samostatným prediktorem kardiovaskulárního rizika a lze ji kvantifikovat poměrem šíře cévní stěny a

lumen. Remodelaci cévní stěny u hypertenze lze pozitivně ovlivnit vasodilatancii a to i v případě vyloučení vlivu na krevní tlak (van den Akker et al., 2010).

2 Vlastní práce

2.1 Cíle práce

Cílem první práce bylo popsat a kvantifikovat remodelaci distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu u pacientů, kteří podstoupili zobrazení CT angiografií.

Cílem druhé práce bylo zhodnotit klinické vlastnosti distálního femoropopliteálního bypassu s ohledem na jeho vedení v oblasti kolene.

2.2 Hypotézy

Stanovili jsme si následující hypotézy:

Hypotéza 1.1. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k posunu průběhu a. poplitea v místě anastomózy.

Hypotéza 1.2. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k napřímení úhlu mezi štěpem a a. poplitea.

Hypotéza 2.1. Není rozdíl v primární průchodnosti v závislosti na vedení femoropopliteálního bypassu interkondylárně nebo na mediální straně kolene.

Hypotéza 2.2. Není rozdíl v zachování končetiny v závislosti na vedení femoropopliteálního bypassu interkondylárně nebo na mediální straně kolene.

2.3 Remodelace distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu dle CT angiografie tepen dolních končetin

2.3.1 Úvod

Femoropopliteální bypass se řadí mezi nejčastější operační výkony v cévní chirurgii u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) (Gerhard-Herman et al., 2017). Konstrukce femoropopliteálního bypassu prodělala vývoj a řada inovací zaměřených na hemodynamické chování anastomózy byla zkoumána pomocí numerických a in vitro modelů a nakonec i in vivo. Výzkum v oblasti geometrie anastomózy se týkal typu napojení (end-to-end, end-to-side), úhlu napojení, průměru cílové tepny nebo cévní náhrady a použití límce (Bellosta et al., 2013; Grus et al., 2016a,c). Jako nejlepším řešením se nakonec ukázala end-to-side anastomóza s použitím nativní žíly, nejčastěji v. saphena magna, s vynikající průchodností 77% po 5 letech, zatímco cévní protézy vykazují nižší průchodnost kolem 57% za 5 let (Pereira et al., 2006).

Jedním z limitujících faktorů životnosti anastomózy je rozvoj intimální hyperplázie v distální end-to-side anastomóze femoropopliteálního bypassu (McGrath et al., 2005; Grus et al., 2009a). Je hlavní příčinou selhání rekonstrukce v prvním roce po jejím vytvoření. Jedná se o komplexní jev, jehož podkladem jsou hemodynamické změny, které lze kvantifikovat pomocí smykové napětí (WSS), které pokud je příliš nízké nebo vysoké, podporuje její vznik (Subbotin, 2007; Grus et al., 2009a, 2016a).

Málo je známo o samotné remodelaci distální end-to-side anastomózy femoropopliteálního bypassu u pacientů. Anastomózu nelze zkonstruovat pod napětím, protože by došlo k dehiscenci a tvorbě pseudoanerymatu. Cílová tepna je proto ponechána na

původním místě a stěp je k ní přiložen. K její případné remodelaci proto nutně musí dojít později.

V rámci této studie jsme předpokládali, že distální anastomóza femoropopliteálního bypassu prochází remodelací, která vede k posunutí původního uložení a. poplitea a změně úhlu anastomózy. Abychom toto prokázali, analyzovali jsme geometrii distální anastomózy na CT angiografii dolních končetin (CTA) u pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem.

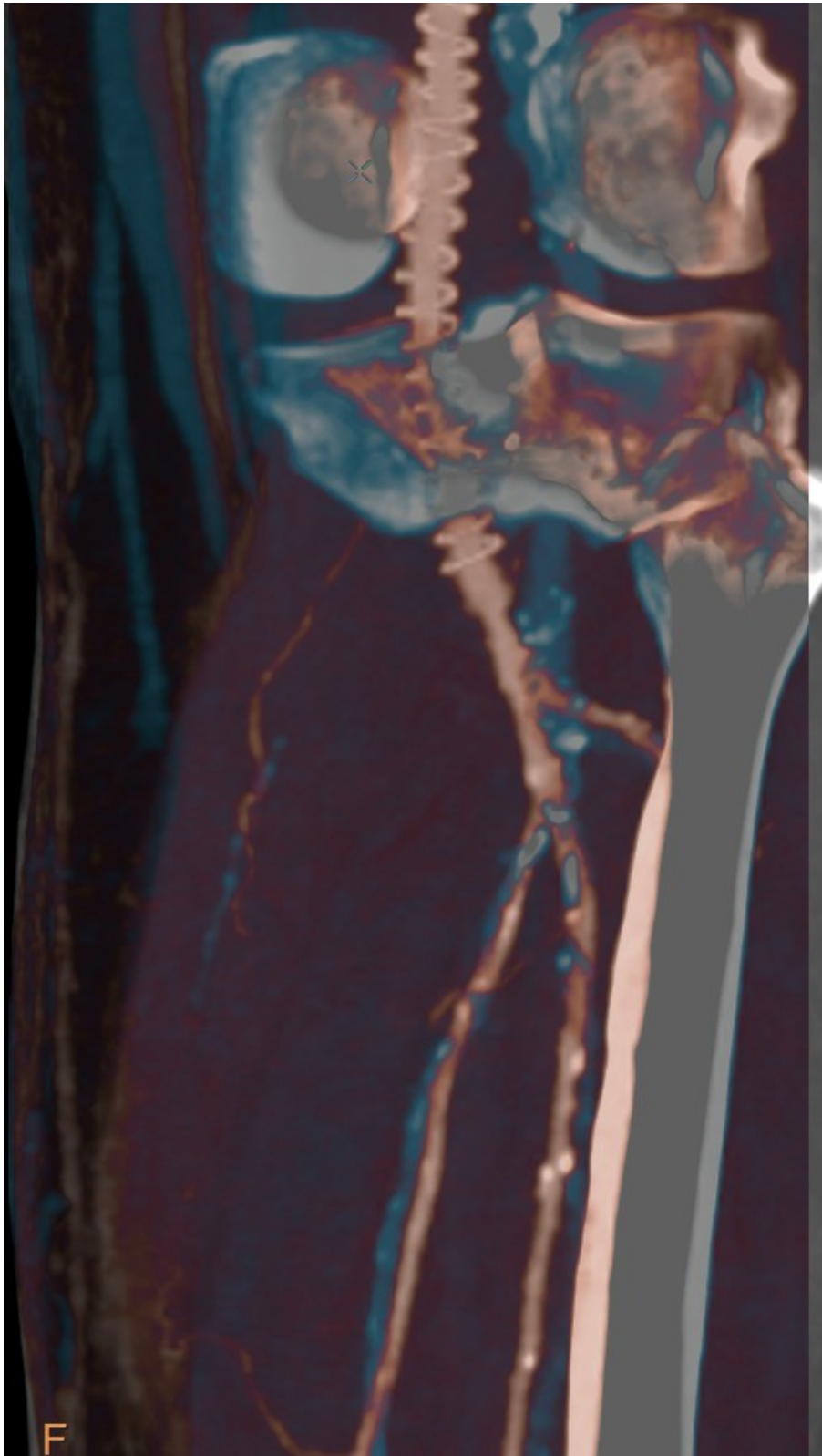
2.3.2 Metodika

Provedení této studie bylo schváleno Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Vzhledem k tomu, že se jednalo o retrospektivní hodnocení již získaných dat, nebyl vyžadován informovaný souhlas.

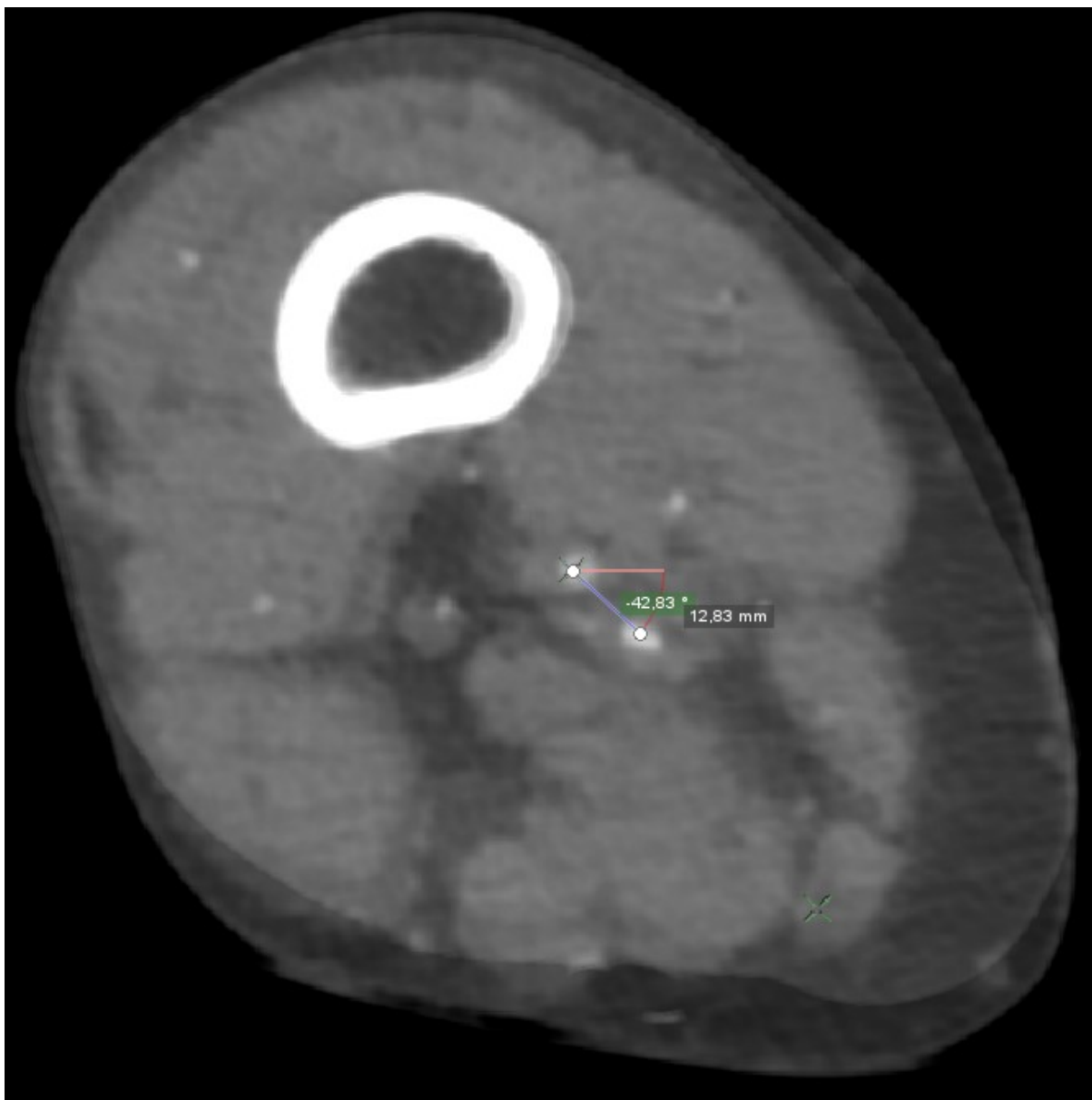
V databázi Radiodiagnostické kliniky VFN a 1. LF UK jsme našli celkem 507 CT angiografických vyšetření dolních končetin provedených mezi lednem 2015 a srpnem 2017. Z těchto vyšetření byla vybrána ta, kde byl přítomen proximální femoropopliteální bypass s distální end-to-side anastomózou na a. poplitea a buď zachovalá a. poplitea na kontralaterální straně nebo předchozí vyšetření před provedením cévní rekonstrukce. Těchto vyšetření bylo nalezeno celkem 43. Všechna vyšetření byla provedena na 256 řadovém CT přístroji (Brilliance iCT 256; Philips Healthcare, Best, Nizozemsko) s napětím na rentgence 100 kV, v arteriální fázi. Klinická data (včetně operačních protokolů) jsme získali z nemocniční databáze.

Na CT vyšetření jsme hodnotili následující: 1) vzdálenost anastomózy od štěrbině kolenního kloubu; 2) průchodnost bypassu, přítokové a odtokové tepny; 3) úhel mezi

bypassem a výtokovou tepnou; 4) úhel mezi přítokovou a odtokovou tepnou; 5) vzdálenost a úhel anastomózy od jejího původního umístění - v porovnání s kontralaterální stranou nebo s vyšetřením před provedením cévní rekonstrukce. Délku posunu jsme měřili jako vzdálenost mezi dnem distální anastomózy a podkolenní tepnou na kontralaterální straně na stejné CTA (n = 40) nebo na ipsilaterální straně na předchozí CTA (n = 3). Za tímto účelem jsme provedli fúzi dvou obrazů na základě podobnosti anatomických struktur (Obrázek 12). Úhel posunu jsme měřili jako úhel mezi směrem posunu a horizontálou (Obrázek 13). U třetiny pacientů (n = 11) jsme změřili úhel a vzdálenost posunu dvakrát za účelem zhodnocení chyby měření. Měření jsme prováděli na diagnostické pracovní stanici (Intellispace Portal, Philips Healthcare, Best, Nizozemsko).



Obrázek 12. Fúze CTA vyšetření v oblasti levého a pravého kolene



Obrázek 13. Měření vzdálenosti a úhlu posunu a. poplitea na fúzovaném vyšetření.

Pro statistické vyhodnocení jsme použili program Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA). Normální rozložení dat jsme otestovali pomocí testu D'Agostina a Pearsona. K testování významnosti vzdálenosti nebo úhlu posunutí jsme použili t-test. Vztah mezi vzdáleností nebo úhlem posunutí a dalšími parametry byl vyjádřen pomocí Pearsonova korelačního koeficientu (r). Binární proměnné byly porovnány pomocí t-testu. Shoda hodnotitele v měření posunu anastomózy byla vyjádřena jako Pearsonův korelační koeficient (r). Hodnota p pod 0,05 byla považována za významnou.

2.3.3 Výsledky

Věk pacientů, kteří byli zařazeni do finální analýzy, byl 68 ± 7 let a většina z nich byla mužů (88 %) (Tabulka 2). Doba mezi operací a CT byla 52 (mezikvartilové rozmezí [IQR] = 76) měsíců. Celkem 35 pacientů (81 %) mělo protetický bypass z PTFE (polytetrafluorethylen) s vnitřním průměrem mezi 6 a 8 mm (Tabulka 3). K uzavěru bypassu došlo u 13 (30 %) pacientů. Stenózu nebo uzavěr přítokové tepny jsme prokázali u 40 (93 %) pacientů. U odtokové tepny to bylo 11 (26%) pacientů.

Tabulka 2. Charakteristika souboru.

Charakteristika	n=43
Pohlaví (muž)	38 (88%)
Věk (let)	68.4±6.7
Ischemická choroba srdeční	20 (47%)
Infarkt myokardu	9 (21%)
Fibrilace síní	2 (5%)
Diabetes	23 (53%)
Arteriální Hypertenze	39 (91%)
Hyperlipidémie	32 (74%)
Kuřák nebo ex-kuřák	38 (88%)
BMI (kg·m⁻¹)	28.7±4.6
Fontainova klasifikace	
II B	18 (42%)
III	14 (33%)
IV	11 (26%)

Tabulka 3. Typy bypassů.

Charakteristika	n=43
Typ bypassu	
PTFE	35 (81%)
reverzní VSM	6 (14%)
in-situ VSM	2 (5%)
Strana (pravá)	
PTFE průměr (mm)	7.2±0.6

PTFE, polytetrafluoroethylén; VSM, v. saphena magna;

Anastomóza se z původní polohy odchýlila o $8,8 \pm 4,9$ mm ($p < 0,0001$) a úhel posunutí byl -1° (IQR = 44° , Tabulka 4, Obrázek 13). Úhel mezi přítokovou a odtokovou tepnou byl $153 \pm 16^\circ$ ($p < 0,0001$). Prokázali jsme inverzní vtaž mezi úhlem posunutí a velikostí úhlu mezi bypassem a výtokovou tepnou ($r = -0,318$, $p = 0,037$). Korelace mezi úhlem anastomózy ($153 \pm 16^\circ$) a vzdáleností anastomózy od štěrbiny kolenního kloubu (103 mm, IQR = 21 mm) nebyla významná ($r = 0,25$, $p = 0,11$, Tabulka 5). U pacientů, kteří měli reverzní štěp z v. saphena magna, došlo k výraznějšímu posunu anastomózy ($14,7$ mm \pm 3,0 mm) než u pacientů s protetickým bypassem ($8,0 \pm 4,5$ mm, $p = 0,0011$). Neproklázali jsme závislost mezi délkou posunu anastomózy a pohlavím pacientů, nebo anamnézou kouření, či okluzí přítokové tepny a bypassu. Shoda opakovaného měření hodnoty úhlu a vzdálenosti posunutí byla 0,79 a 0,80. Shoda měření úhlu anastomózy byla 0,94.

Tabulka 4. Hodnoty naměřené na CT angiografii dolních končetin.

Proměnná	n=43
Vzdálenost od štěrbinu kolenního kloubu (mm)	103 (IQR=21) ¹
Průchodnost	
Bypass (uzavřený)	13 (30%)
Vtoková část tepny (stenóza nebo uzávěr)	40 (93%)
Výtoková část tepny (stenóza nebo uzávěr)	11 (26%)
Geometrie	
Úhel mezi bypassem a výtokovou částí tepny (stupně)	153±16
Úhel mezi vtokovou a výtokovou částí tepny (stupně)	143±18
Délka posunu (mm)	8.8±4.9
Úhel posunu (stupně)	-1 (IQR=44) ¹

¹Hodnoty, které nemají normální rozložení, jsou vyjádřeny jako medián a interkvartilové rozpětí (IQR);

Tabulka 5. Korelace mezi vzdáleností a úhlu posunu s dalšími charakteristikami a hodnotami naměřenými na CTA vyšetření tepen dolních končetin.

	Vzdálenost posunu			Úhel posunu		
	Pearson	95% CI	p	Pearson	95% CI	p
Věk	0.215	-0.092 to 0.484	0.17	-0.039	-0.336 to 0.264	0.80
Výška pacienta	-0.089	-0.379 to 0.218	0.57	-0.011	-0.310 to 0.291	0.95
BMI	-0.033	-0.331 to 0.270	0.83	-0.041	-0.338 to 0.262	0.79
Průměr PTFE graftu	0.026	-0.305 to 0.352	0.88	-0.035	-0.360 to 0.297	0.84
Vzdálenost od kolene	0.080	-0.225 to 0.372	0.61	0.172	-0.136 to 0.449	0.27
Doba mezi operací a CT vyšetřením	0.040	-0.264 to 0.336	0.80	-0.241	-0.505 to 0.064	0.12
Úhel mezi bypassem a výtokovou částí tepny	-0.0165	-0.315 to 0.285	0.92	-0.318	-0.565 to -0.020	0.037
Úhel mezi vtokovou a výtokovou částí tepny	-0.099	-0.388 to 0.207	0.53	0.136	-0.171 to 0.420	0.38

PTFE, polytetrafluoroethylen;

2.3.4 Diskuse

V této studii jsme ukázali, že konstrukce distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu vede k posunu původního průběhu podkolenní tepny směrem k bypassu. Tento jev je více vyjádřen u reverzních autologních žilních štěpů. Úhel anastomózy koreluje s úhlem tohoto posunutí.

Anastomózy cévních štěpů by nikdy neměly být šité pod tahem, aby se minimalizovalo riziko vzniku pseudoaneuryzmatu, dehiscence, nebo časně okluze (Handa, Sharma & Handa, 2014; Feliciano, 2017; Deery & Guzman, 2018). Štěp je přesně upraven na takovou délku, aby bylo možné jeho distální konec snadno připevnit k zamýšlenému místu na cílové (popliteální) tepně, aniž by se změnil její průběh. Jak PTFE, tak reverzní žilní štěpy jsou tunelizovány, a tudíž nejsou pevně ukotveny v okolní pojivové tkáni (Mills, Hinchliffe & Trinidad-Hernandez, 2016). Cílový segment popliteální tepny se uvolňuje z okolního vaziva v délce kolem 2 - 3 cm. Vzhledem k tomu, že jsme neprokázali korelaci mezi stářím anastomózy a jejím posunem, domníváme se, že k posunu dochází v časném pooperačním období.

Posun anastomózy si vysvětlujeme dvěma mechanismy. Prvním jsou změny spojené s hojením chirurgické rány (proliferace a remodelace), ke kterému dochází v horizontu měsíců po operaci. Druhým jsou změny hemodynamických poměrů v rekonstrukci (Diegelmann & Evans, 2004; Young & McNaught, 2011; Reinke & Sorg, 2012). Tyto předpoklady podporuje naše zjištění, že posun v PTFE štěpech je méně výrazný ve srovnání s reverzními venózními štěpy. Ve srovnání s žilními štěpy mají protetické bypassy z PTFE zanedbatelnou axiální roztažnost, což má za následek sníženou amplitudu a šíření pulzní vlny snižující hemodynamickou sílu vyvíjenou na anastomózu (Sarkar et al., 2006). Na

druhé straně se žilní štěpy mohou dilatovat jak v axiální, tak v podélné ose (Zilla et al., 2012).

Ačkoliv protetické štěpy používané k revaskularizaci periferních tepen jsou vyrobeny z umělého materiálu, jejich mechanické a biologické vlastnosti lze modifikovat. Zatímco nízká pórovitost štěpu zpomaluje novotvorbu endoteliální výstelky, která jinak vede ke snížené antitrombogenicitě stěny, vysoká pórovitost podporuje fibrovaskulární infiltraci, která dále snižuje poddajnost štěpu (Sarkar et al., 2006). Protetické štěpy s vrstvenou strukturou stěny kombinují více principů. Zlepšují poddajnost stěny a přenos pulzní vlny a současně snižují trombogenicitu úpravou pórovitosti vnitřní vrstvy (Grus et al., 2018).

Přirozená remodelace anastomózy, kterou jsme v této práci popsali, snižuje úhel anastomózy, a proto zlepšuje hemodynamiku cévní rekonstrukce, podporuje laminární proudění a celkově zlepšuje hemodynamické parametry, které ovlivňují vznik neointimální hyperplázie (Grus et al., 2009a, 2016a,c).

Mezi limitace studie patří malý podíl pacientů se žilním štěpem a morfologická variabilita mezi ipsilaterální a kontralaterální končetinou v objemu a rozložení měkkých tkání (zejména svalů), která je ovlivněna chirurgickým zákrokem.

2.3.5 Závěr

Tato studie ukázala, že remodelace distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu u pacientů in vivo vede k posunu popliteální tepny směrem k bypassu a k její angulaci. Dochází ke zmenšení úhlu anastomózy. K těmto změnám pravděpodobně dochází v časném pooperačním období. Posunutí podkolenní tepny směrem k bypassu je výraznější u reverzních žilních štěpů (Grusova et al., 2018).

2.4 Vliv průběhu distálního femoropopliteálního bypassu v oblasti kolene na jeho průchodnost

2.4.1 Úvod

Femoropopliteální bypass je nejběžnějším typem cévní rekonstrukce na tepnách dolních končetin. Ačkoliv je první volbou použití nativního žilního bypassu z autologní v. saphena magna, není tato žíla u přibližně 20 až 40 % pacientů použitelná (Pereira et al., 2006). Dle předchozích studií, které srovnávaly různé typy protéz a modifikaci provedení distální anastomózy femoropopliteálního bypassu je průchodnost rekonstrukce mezi 24 % a 83 % během prvních dvou až tří let po operaci (Tuchmann & Dinstl, 1989; Lauterbach et al., 2005; Aracil-Sanus et al., 2005; Takagi et al., 2010).

Při konstrukci distálního femoropopliteálního bypassu lze distální část štěpu vést buď subkutánně na vnitřní straně kolene, nebo dorzálně mezi kondyly femuru. O rozdílech v průchodnosti rekonstrukce mezi těmito dvěma přístupy není v literatuře dostatek informací (Sarkar et al., 2006; Grus et al., 2009a).

V této studii jsme proto srovnali primární a sekundární průchodnost, záchranu končetiny u distálních femoropopliteálních bypassů s ohledem na jejich vedení v oblasti kolenního kloubu – mediálně od kolene či v interkondylické (popliteální) jamce.

2.4.2 Pacienti a metody

Tato studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Výzkum byl proveden v souladu s Helsinskou deklarací. Vzhledem k tomu, že studie byla retrospektivní, nebyl zpětně vyžadován informovaný souhlas od pacientů.

Do studie jsme zahrnuli pacienty s ischemickou chorobou dolních končetin ve stadiu IIb až IV Fontaineho klasifikace, u kterých byl v období od července 2009 do září 2015 proveden jednoduchý distální femoropopliteální bypass (bez manžety) pomocí zesílené protézy z polytetrafluorethylenu (PTFE) (Dormandy & Rutherford, 2000).

Bypass byl veden interkondylickou trasou u 52 pacientů (skupina A) a mediálně od kolene u 41 (skupina B). Všichni pacienti měli průchodnou alespoň jednu bérceovou tepnu dle předoperační digitální subtrakční angiografie (DSA) nebo CT angiografie (CTA). Charakteristiky souboru pacientů jsou uvedeny tabulce (Tabulka 6).

Tabulka 6. Charakteristiky souboru pacientů

Charakteristika	Interkondylární průběh bypassu Skupina A	Mediální průběh bypassu Skupina B	<i>p</i> hodnota	test
Počet pacientů	52	41		
Pohlaví (muž)	38	32	0.63	<i>F</i> -test
Věk (roky)	68 ± 8	69 ± 9	0.73	<i>t</i> -test
Ischemická choroba srdeční	2	15	0.67	<i>F</i> -test
Diabetes	22	18	1.0	<i>F</i> -test
Hypertenze	44	33	0.78	<i>F</i> -test
Kuřák nebo ex-kuřák	42	37	0.25	<i>F</i> -test
Body mass index (kg/m ²)	25.8 ± 3.0	27.5 ± 3.9	0.047	<i>t</i> -test
Farmakoterpie před operací				
Antiagregační léčba	41	34	0.79	<i>F</i> -test
Antikoagulační léčba	18	14	1.0	<i>F</i> -test
Fontainova klasifikace			0.20	MW
II B	4	5		
III	21	20		
IV	27	16		
TASC klasifikace			0.43	MW
C	1	2		
D	51	39		

MW: Mann-Whitney test.

2.4.3 Chirurgická technika

Chirurgické zákroky prováděli celkem tři cévními chirurgové. U všech pacientů byla použita cévní protéza z PTFE - VascuGraft SOFT (B. Braun Melsungen, Berlín, Německo) nebo fúzní cévní štěp (Maquet Holding, Rastatt, Německo). Průměr (6 až 8 mm) byl volen tak, aby odpovídal průměru a. poplitea v místě anastomózy (Tabulka 7).

Cévní štěp byl proximálně napojen na a. femoralis com. Distální konec byl napojen end-to-side na a. poplitea pod úrovní kloubní štěrbině kolenního kloubu. U pacientů s dostatečně širokou podkožní vrstvou na mediální straně kolene (subjektivně odhadnuto palpací), byl bypass veden tam (skupina B). Pod kolenem byl průběh štěpu přikloněn laterálně k průběhu a. poplitea (obrázek 1). U ostatních pacientů byl štěp zanořen pod femorální fascii, kde se přiklonil k proximální části podkolenní tepny a pod úrovní kloubní štěrbině kolenního kloubu byl napojen na distální část a. poplitea (skupina A, Obrázek 14 a Obrázek 15).

Tabulka 7. Charakteristika souboru ve vztahu k operaci.

Charakteristika	Interkondylární průběh bypassu	Mediální průběh bypassu	p hodnota	Test
	<i>Skupina A</i>	<i>Skupina B</i>		
Počet pacientů	52	41		
Strana			0.093	<i>F</i> -test
Pravá	26	28		
Levá	26	13		
Průměr cévní náhrady			0.16	MW
6 mm	11	12		
7 mm	37	29		
8 mm	4	0		
Doba operace (min)	120 (IQR 90–159)	130 (IQR 102– 160)	0.38	MW
Doba hospitalizace (dny)	6 (IQR 5–10)	6 (IQR 4–6)	0.065	MW

IQR: interquartile range; MW: Mann-Whitney test.



Obrázek 14. Vedení distálního femoropopliteálního bypassu interkondylickou cestou (a, b) na CT angiografii dolních končetin.



Obrázek 15. Vedení distálního femoropopliteálního bypassu mediální cestou na CT angiografii dolních končetin.

2.4.4 Farmakoterapie

Jako antibiotickou profylaxi jsme nitrožilně podávali čtyři dávky 1,5 g ampicilinu / sulbaktamu (Haupt Pharma Latina, Borgo San Michele, Itálie) s odstupem 8 hodin. Pooperačně dostávali všichni pacienti kyselinu acetylsalicylovou (Anopyrin, Zentiva, Česká republika, 100 mg denně) a nízkomolekulární heparin (nadroparin, 0,1 ml / 10 kg, Aspen Pharma, Dublin, Irsko). Po mobilizaci a odstranění drénů (obvykle od 3. do 4. pooperačního dne) jsme pokračovali v duální antiagregační léčbě (kyselina acetylsalicylová 100 mg denně a klopidogrel 75 mg denně (Thrombex, Zentiva, Česká republika)), kromě těch, kteří měli předoperačně dostávala antikoagulační terapii a kde bylo nutné opět nasadit perorální antikoagulační léčbu.

Při propuštění měli pacienti v medikaci statin (nejméně 20 mg denně, nejčastěji atorvastatin) a dvojitou antiagregační léčbou, nebo v případě antikoagulační léčby warfarin (Orion Corp., Espoo, Finsko) a kyselinou acetylsalicylovou (100 mg denně).

2.4.5 Sledování v pooperačním období

Kromě klinického vyšetření byla průchodnost rekonstrukce ověřována ultrazvukovým vyšetřením. CT angiografie nebo digitální subtrakční angiografie byla indikována pouze pokud klinické obtíže nebo klinické vyšetření budily podezření na stenózu nebo okluzi. V případě restenózy nebo okluze byla provedena angioplastika, implantace stentu, trombolýza, trombektomie nebo korekce anastomózy, dle konsensu na interdisciplinární úrovni a na základě pacientových obtíží a nálezů na zobrazovacích metodách. U pacientů jsme hodnotili primární, asistovanou a sekundární průchodnost, záchranu končetiny a mortalitu.

2.4.6 Statistická analýza

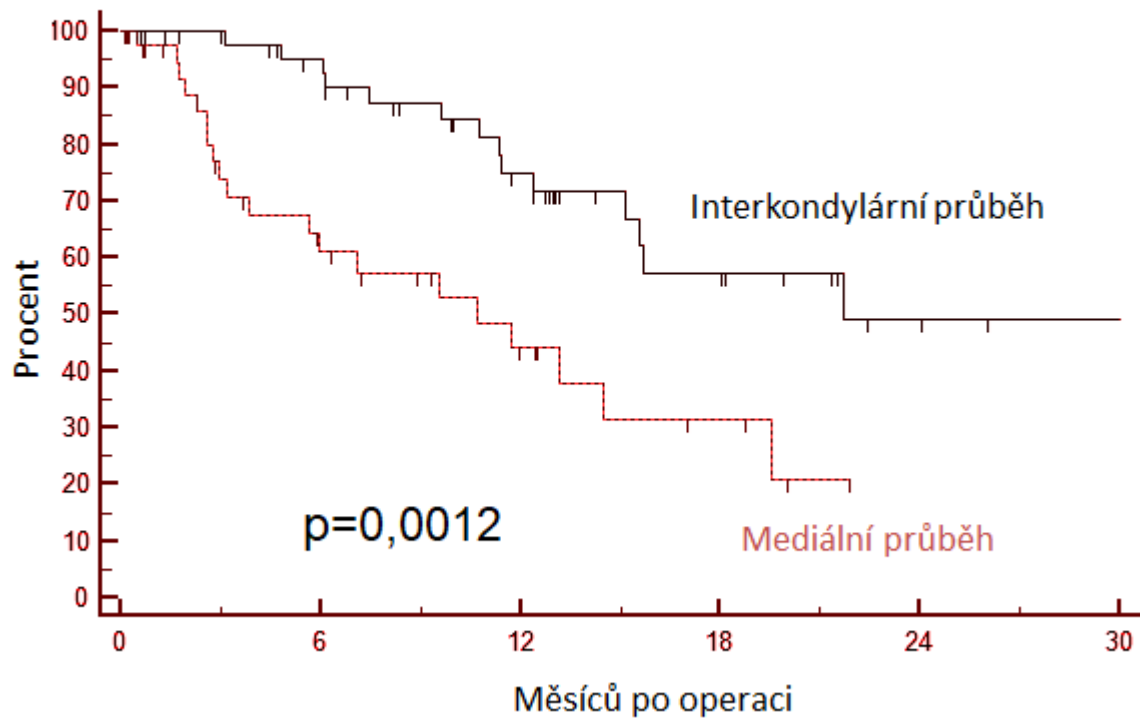
Statistické testy byly provedeny pomocí MedCalc ver. 12 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgie). Statistickou významnost jsme testovali t-testem, Mann-Whitneyovým U testem nebo Fischerovým F-testem. Z dat jsme zkonstruovali Kaplan-Meierovy křivky a tyto jsme porovnali pomocí log-rank testu. Hodnota p menší než 0,05 byla považována za významnou.

2.5 Výsledky

Průměrná doba trvání operace byla 120 (IQR 90–159) min ve srovnání s 130 (IQR 102–160) min ($p = 0,38$) ve skupině B. Průměrná doba pobytu v nemocnici byla 6 dnů (IQR 5–10) ve skupině A a 6 dnů (IQR 4–7, $p = 0,065$) ve skupině B (Tabulka 7). Žádný pacient nezemřel v perioperačním období. Během prvního pooperačního měsíce jsme zaznamenali následující komplikace: časný uzávěr bypassu (1 pacient ve skupině A a 2 pacienti ve skupině B), pseudomembranózní enterokolitida (1 pacient ve skupině A), dehiscence rány (2 pacienti ve skupině A a 1 pacient ve skupině B), sepse (1 pacient ve skupině A), mezenteriální ischemie (1 pacient ve skupině A) a srdeční selhání (1 pacient ve skupině B).

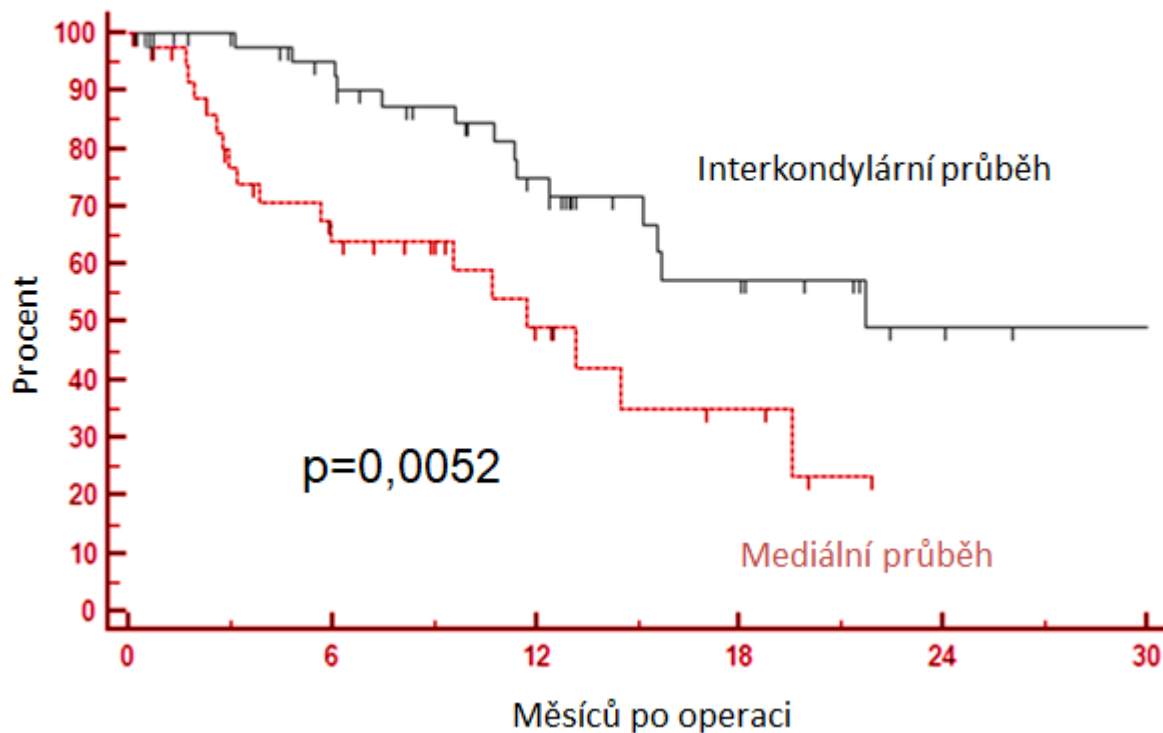
Pacienti byli sledováni po dobu 12,7 (IQR 4,6–18,5) měsíců. Dvacet měsíců od operace byla primární, asistovaná a sekundární průchodnost a míra záchrany končetiny 57%, 57%, 81% a 80% v uvedeném pořadí ve skupině A ve srovnání s 21%, 23%, 55% a 82% v skupině B ($p = 0,0012, 0,0052, 0,022$ a $0,44$, v uvedeném pořadí). Srovnání primární, asistované a sekundární průchodnosti, záchrany končetiny a přežití je znázorněno na obrázku (Obrázek 16, Obrázek 17 a Obrázek 18). K obnovení průchodnosti bypassu bylo provedeno 22, resp. 24 intervenčních nebo chirurgických zákroků (angioplastika, zavedení stentu, trombolýza, trombektomie nebo korekce anastomózy) ve skupině A, respektive B ($p = 0,14$).

Primární průchodnost



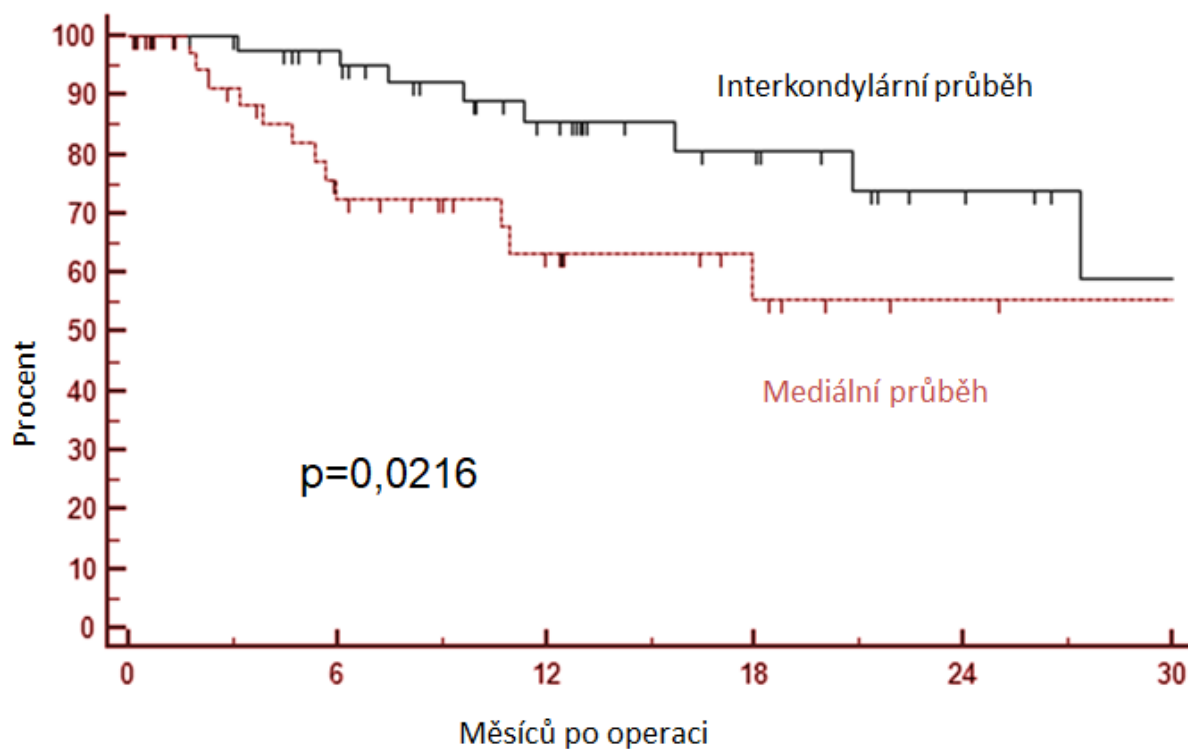
Obrázek 16. Kaplan-Meierova křivka ukazující primární průchodnost ve střednědobém horizontu u pacientů s distálním protetickým femoropopliteálním bypassesem vedeným interkondylicky (skupina A) nebo na mediální straně kolene (skupina B).

Asistovaná průchodnost



Obrázek 17. Kaplan-Meierova křivka ukazující asistovanou průchodnost ve střednědobém horizontu u pacientů s distálním protetickým femoropopliteálním bypassem vedeným interkondylicky (skupina A) nebo na mediální straně kolene (skupina B).

Sekundární průchodnost



Obrázek 18. Kaplan-Meierova křivka ukazující sekundární průchodnost ve střednědobém horizontu u pacientů s distálním protetickým femoropopliteálním bypassem vedeným interkondylicky (skupina A) nebo na mediální straně kolene (skupina B).

2.6 Diskuse

Hlavní nevýhodou protetického femoropopliteálního bypassu je i přes veškerou snahu o jeho optimalizaci horší průchodnost v porovnání s nativním bypassem z v. saphena magna (Daenens et al., 2009; Gregory & Yao, 2013). Hlavní příčiny selhání femoropopliteálního bypassu se liší v závislosti na době od operace: od technické chyby (a hyperkoagulačních stavů) časně po operaci po intimální hyperplázii v prvních dvou letech a později po progresi aterosklerózy (Sterpetti, Sapienza & Cavallaro, 2011). K hyperplázii intimy dochází proliferací extracelulární matrix a migrací buněk hladkého svalstva jako reakce na poškození endotelu a změněnou hemodynamiku (Bassiouny et al., 1992; Haruguchi & Teraoka, 2003; Grus et al., 2016a). Dále se uplatňují hemodynamické veličiny (smykové napětí stěny, bod stagnace), které byly popsány pomocí numerických simulací, in vitro a in vivo modelů, a dokonce i u pacientů (Haruguchi & Teraoka, 2003; Grus et al., 2007; Hoedt et al., 2015; Grus et al., 2016a). V omezené míře je lze ovlivnit morfologií anastomózy, včetně úhlu anastomózy, poměru průměru bypassu a cílové tepny a dalších inovací, jako jsou žilní manžety nebo štěpy s preformovaným límcem (Lauterbach et al., 2005; Khalil, Boyd & Griffiths, 2012; Grus et al., 2016a).

V této studii jsme retrospektivně hodnotili střednědobé výsledky distálního protetického femoropopliteálního bypassu s ohledem na jeho průběh v oblasti kolene. Naše výsledky průchodnosti bypassu ve skupině A jsou v souladu s metaanalýzou od Takagi et al. (Takagi et al., 2010), která zahrnovala převážně proximální bypassy, a dalšími randomizovanými studiemi (Roll et al., 2008). Tuchmann a Dinstl uváděli průchodnost distálního femoropopliteálního bypassu na úrovni 60% za 20 a 30 měsíců po operaci (Tuchmann & Dinstl, 1989). Randomizovaná studie publikovaná Stonebridgem zahrnovala

analýzu distálních rekonstrukcí u srovnatelné skupiny pacientů s mírou průchodnosti 29% za 2 roky a 19% za 3 roky se zlepšením o 23% a 26% při použití Millerova límce used (Stonebridge, Prescott & Ruckley, 1997; Griffiths et al., 2004). Jejich studie bohužel neuvádí počet průchodných bérkových tepen, což podstatně ovlivňuje průchodnost štěpu (Ulus et al., 2001; Dorigo et al., 2011). Podobnou míru průchodnosti uváděl i Loh et al. – u PTFE štěpů s preformovaným límcem dosahovala průchodnost po 3 letech 49% (Loh et al., 2013), Kreienberg et al. primární průchodností mezi 38% a 48% po 3 letech (Kreienberg et al., 2000) a Donker et al. s průchodností 24% rovněž za 3 roky (Donker et al., 2011). Dorigo a kol. uváděl průchodnost 46% za 48 měsíců, přestože 47% pacientů mělo pouze jednu průchodnou bérkovou cévu (Dorigo et al., 2011) a Daenens et al. dokonce 83% po dvou letech (lepší než u autologní v. saphena magna) ve skupině s větším podílem pacientů, u který byl použita ePTFE protéza potažená heparinem (Daenens et al., 2009).

V naší práci jsme předpokládali, že mediální přístup ve skupině B bude vykazovat větší úhel napojení, protože štěp musí projít z mediální strany kolene do popliteální jamky, aby se napojil na podkolenní tepnu (Grus et al., 2009b, 2016a). Tento předpoklad může vysvětlovat, proč byla průchodnost lepší ve skupině A. Avšak kvůli retrospektivní povaze této studie jsme nebyli schopni tuto hypotézu potvrdit, protože úhel nebyl během operace měřen. V této studii se neprokázal rozdíl v záchraně končetiny, který je ale celkově srovnatelný s jinými studiemi (Lauterbach et al., 2005; Takagi et al., 2010). Zřejmě je klinický rozdíl mezi použitím mediálního nebo interkondylického vedení bypassu malý.

Vedení bypassu mediální cestou může být spojeno se zvýšeným rizikem infekce bypassu, komprese proti kostním strukturám a komplikací hojení rány, zejména pokud je podkožní vrstva malá. Interkondylický průběh zase představuje zvýšené riziko poškození neurovaskulárního svazku a zejména okolního žilního plexu. U protetických

femoropopliteálních bypassů se málokdy uchylujeme k vytváření límce či cévní záplaty k modelování distální anastomózy. Výhoda těchto technik je nejistá a jejich konstrukce navíc vyžaduje dalších zhruba 15 minut operačního času.

Mezi limitace této studie patří relativně krátká doba sledování, malý počet pacientů v každé skupině a retrospektivní design studie.

2.7 Závěr

V této práci jsme ukázali, že pokud vedeme distální femoropopliteální bypass interkondylickou cestou, dosahujeme lepší míry primární, asistované a sekundární průchodnosti ve srovnání s mediálním průběhem bypassu. Neprokázáli jsme však rozdíl v klinickém přínosu, tj. záchraně končetiny nebo počtu intervencí potřebných k udržení průchodnosti rekonstrukce (Grus et al., 2016b).

3 Závěr

3.1 Hypotézy

Hypotéza 1.1. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k posunu průběhu a. poplitea v místě anastomózy. *Hypotéza byla zamítnuta.*

Hypotéza 1.2. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k napřimění úhlu mezi štěpem a a. poplitea. *Hypotéza byla zamítnuta.*

Hypotéza 2.1. Není rozdíl v primární průchodnosti v závislosti na vedení femoropopliteálního bypassu interkondylárně nebo na mediální straně kolene. *Hypotéza byla zamítnuta.*

Hypotéza 2.2. Není rozdíl v zachování končetiny v závislosti na vedení femoropopliteálního bypassu interkondylárně nebo na mediální straně kolene. *Hypotéza nebyla zamítnuta.*

3.2 Souhrn

Ischemická choroba dolních končetin postihuje ve vyspělých zemích více jak pětinu populace nad 65 let, zhoršuje kvalitu života, může vést ke ztrátě končetiny nebo až ze smrti nemocného. Byla popsána řada rizikových faktorů, které se překrývají s rizikovými faktory ICHS a CMP. Chronické formy klasifikujeme dle Fontainovy klasifikace. Diagnostika ICHDK vychází z klinického obrazu, fyzikálního vyšetření (včetně měření rozdílu krevního tlaku) a potvrzují ji zobrazovací metody. Léčba ICHDK je spočívá v ovlivnění rizikových faktorů, léčbě symptomů a revaskularizaci.

Při chirurgické revaskularizaci je nejčastějším výkonem provedení femoropopliteálního bypassu. Konduitem může být jak žíla, tak i protéza. Preferovaným napojením na a. poplitea je end-to-side anastomóza, která nese riziko uzávěru na podkladě trombózy, intimální hyperplázie, nebo progresse aterosklerózy. Intimální hyperplázie se fyziologickou odpovědí cévní stěny na anomálie krevního proudu - turbulentní proudění, stagnace, oscilační proudění, recirkulace. Rozvoj intimální hyperplázie lze ovlivnit tvarováním anastomózy s ohledem na její hemodynamiku - především se jedná o úhel anastomózy, průměr konduitu a cílové tepny. Za remodelaci cévní stěny je kromě intimální hyperplázie odpovědná i adaptace buněk hladké svaloviny ve stěně cévy, která předchází její strukturální změny. Remodelaci podléhají všechny vrstvy cévní stěny.

V naší práci jsme ukázali, že anastomóza proximálního femoropopliteálního bypassu podléhá remodelaci nejspíše brzy po jejím vytvoření. Dochází k posunu původního průběhu a. poplitea tak, že se v místě anastomózy přiblíží k bypassu. Tím dochází i k napřímení toku z bypassu do výtokového segmentu a. poplitea.

V druhé práci jsme porovnáním klinických charakteristik distálního femoropopliteálního bypassu mezi pacienty, kde byl bypass veden na mediální straně kolene a kde byl veden mezi kondyly, ukázali, že interkondylární průběh je spojen s lepší primární, asistovanou a sekundární průchodností, zatímco rozdíl v zachování končetiny není významný. Domníváme se, že mediální průběh bypassu vede k napojení distální anastomózy pod větším úhlem což je jeden z faktorů, který ovlivňuje vznik a progresi intimální hyperplázie.

4 Literatura

- van den Akker J, Schoorl MJC, Bakker ENTP, Vanbavel E. 2010. Small artery remodeling: current concepts and questions. *Journal of Vascular Research* 47:183–202. DOI: 10.1159/000255962.
- Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, Francis GA, Bochaton-Piallat M-L. 2018. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 114:540–550. DOI: 10.1093/cvr/cvy022.
- Ambler GK, Twine CP. 2018. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2:CD001487. DOI: 10.1002/14651858.CD001487.pub3.
- Aracil-Sanus E, Mendieta-Azcona C, Cuesta-Gimeno C, Chinchilla-Molina A. 2005. Infragenicular Bypass Graft for Limb Salvage Using Polytetrafluoroethylene and Distal Vein Cuff as the First Alternative in Patients Without Ipsilateral Greater Saphenous Vein. *Annals of Vascular Surgery* 19:379–385. DOI: 10.1007/s10016-004-0130-6.
- Bakker ENTP, Buus CL, VanBavel E, Mulvany MJ. 2004. Activation of resistance arteries with endothelin-1: from vasoconstriction to functional adaptation and remodeling. *Journal of Vascular Research* 41:174–182. DOI: 10.1159/000077288.
- Bakker ENTP, Matlung HL, Bonta P, de Vries CJ, van Rooijen N, Vanbavel E. 2008. Blood flow-dependent arterial remodelling is facilitated by inflammation but directed by vascular tone. *Cardiovascular Research* 78:341–348. DOI: 10.1093/cvr/cvn050.

- Bassiouny HS, White S, Glagov S, Choi E, Giddens DP, Zarins CK. 1992. Anastomotic intimal hyperplasia: Mechanical injury or flow induced. *Journal of Vascular Surgery* 15:708–717. DOI: 10.1016/0741-5214(92)90019-5.
- Bednarek ML, Speich JE, Miner AS, Ratz PH. 2011. Active tension adaptation at a shortened arterial muscle length: inhibition by cytochalasin-D. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 300:H1166-1173. DOI: 10.1152/ajpheart.00009.2010.
- Bellosta R, Natalini G, Luzzani L, Carugati C, Sarcina A. 2013. Comparison of precuffed expanded polytetrafluoroethylene and heparin-bonded polytetrafluoroethylene graft in crural bypass. *Annals of Vascular Surgery* 27:218–224. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.04.015.
- Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM, BASIL trial Participants. 2010. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *Journal of Vascular Surgery* 51:18S-31S. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.01.074.
- Chiu J-J, Chien S. 2011. Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. *Physiological Reviews* 91:327–387. DOI: 10.1152/physrev.00047.2009.
- Coll-Bonfill N, Musri MM, Ivo V, Barberà JA, Tura-Ceide O. 2015. Transdifferentiation of endothelial cells to smooth muscle cells play an important role in vascular remodelling. *American Journal of Stem Cells* 4:13–21.
- Conte SM, Vale PR. 2018. Peripheral Arterial Disease. *Heart, Lung and Circulation* 27:427–432. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.014.

- Daenens K, Schepers S, Fourneau I, Houthoofd S, Nevelsteen A. 2009. Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. *Journal of Vascular Surgery* 49:1210–1216. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.12.009.
- Deery SE, Guzman RJ. 2018. Anastomotic Aneurysms. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences.
- Diegelmann RF, Evans MC. 2004. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 9:283–289.
- Ding Ning, Sang Yingying, Chen Jingsha, Ballew Shoshana H., Kalbaugh Corey A., Salameh Maya J., Blaha Michael J., Allison Matthew, Heiss Gerardo, Selvin Elizabeth, Coresh Josef, Matsushita Kunihiro. 2019. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 74:498–507. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.049.
- Donker JMW, Ho GH, Te Slaa A, de Groot HGW, van der Waal JCH, Veen EJ, van der Laan L. 2011. Midterm results of autologous saphenous vein and ePTFE pre-cuffed bypass surgery in peripheral arterial occlusive disease. *Vascular and Endovascular Surgery* 45:598–603. DOI: 10.1177/1538574411414923.
- Dorigo W, Pulli R, Castelli P, Dorrucchi V, Ferilli F, Blasis GD, Monaca V, Vecchiati E, Pratesi C. 2011. A multicenter comparison between autologous saphenous vein and heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) graft in the treatment of critical limb ischemia in diabetics. *Journal of Vascular Surgery* 54:1332–1338. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.05.046.

- Dormandy J, Rutherford R. 2000. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Journal of vascular surgery* 31.
- Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. 2019. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vascular Health and Risk Management* 15:187–208. DOI: 10.2147/VHRM.S209241.
- Ene-Iordache B, Remuzzi A. 2012. Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 27:358–368. DOI: 10.1093/ndt/gfr342.
- Faries PL, Arora S, Pomposelli FB, Pulling MC, Smakowski P, Rohan DI, Gibbons GW, Akbari CM, Campbell DR, LoGerfo FW. 2000. The use of arm vein in lower-extremity revascularization: results of 520 procedures performed in eight years. *Journal of Vascular Surgery* 31:50–59. DOI: 10.1016/s0741-5214(00)70067-x.
- Feliciano DV. 2017. Pitfalls in the management of peripheral vascular injuries. *Trauma Surgery & Acute Care Open* 2:e000110. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000110.
- Freisinger E, Malyar NM, Reinecke H, Lawall H. 2017. Impact of diabetes on outcome in critical limb ischemia with tissue loss: a large-scaled routine data analysis. *Cardiovascular Diabetology* 16:41. DOI: 10.1186/s12933-017-0524-8.
- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Flowkes FGR, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RAG, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME, Halperin JL. 2017. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Circulation* 135:e726–e779. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000471.

- Giordana S, Sherwin SJ, Peiró J, Doorly DJ, Crane JS, Lee KE, Cheshire NJW, Caro CG. 2005. Local and global geometric influence on steady flow in distal anastomoses of peripheral bypass grafts. *Journal of Biomechanical Engineering* 127:1087–1098. DOI: 10.1115/1.2073507.
- Goto M, VanBavel E, Giezeman MJ, Spaan JA. 1996. Vasodilatory effect of pulsatile pressure on coronary resistance vessels. *Circulation Research* 79:1039–1045. DOI: 10.1161/01.res.79.5.1039.
- Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT, Thijssen DHJ. 2011. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Experimental Physiology* 96:57–70. DOI: 10.1113/expphysiol.2009.048694.
- Green DJ, Spence A, Rowley N, Thijssen DHJ, Naylor LH. 2012. Vascular adaptation in athletes: is there an “athlete’s artery”? *Experimental Physiology* 97:295–304. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058826.
- Gregory R, Yao J. 2013. The first Gore-Tex femoral-popliteal bypass. *Journal of vascular surgery* 58. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.02.246.
- Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. 2004. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *The British Journal of Surgery* 91:560–562. DOI: 10.1002/bjs.4501.
- Grus T, Grusova G, Lambert L, Banerjee R, Matecha J, Mlcek M. 2016a. The Influence of the Anastomosis Angle on the Hemodynamics in the Distal Anastomosis in the Infrainguinal Bypass: an In Vitro Study. *Physiological Research* 65:591–595. DOI: 10.33549/physiolres.933176.
- Grus T, Lambert L, Banerjee R, Grusova G, Rohn V, Vidim T, Mitas P. 2016b. Intercondylar Route of Prosthetic Infragenicular Femoropopliteal Bypass Has Better Primary,

- Assisted, and Secondary Patency but Not Limb Salvage Rate Compared to the Medial Route. *BioMed Research International* 2016:e1256414. DOI: 10.1155/2016/1256414.
- Grus T, Lambert L, Matěcha J, Grusová G, Špaček M, Mlček M. 2016c. The ratio of diameters between the target artery and the bypass modifies hemodynamic parameters related to intimal hyperplasia in the distal end-to-side anastomosis. *Physiological Research* 65:901–908.
- Grus T, Lambert L, Mlcek M, Chlup H, Honsova E, Spacek M, Burgetova A, Lindner J. 2018. In Vivo Evaluation of Short-Term Performance of New Three-Layer Collagen-Based Vascular Graft Designed for Low-Flow Peripheral Vascular Reconstructions. *BioMed Research International* 2018:e3519596. DOI: 10.1155/2018/3519596.
- Grus T, Lindner J, Vidim T, Tosovsky J, Matecha J, Rohn V, Lambert L, Grusova G. 2009a. The anastomosis angle is a key to improved long-term patency of proximal femoropopliteal bypass. *Annals of Vascular Surgery* 23:598–605. DOI: 10.1016/j.avsg.2009.06.008.
- Grus T, Lindner J, Vidim T, Tosovsky J, Matecha J, Rohn V, Lambert L, Grusova G. 2009b. The anastomosis angle is a key to improved long-term patency of proximal femoropopliteal bypass. *Annals of vascular surgery* 23:598–605. DOI: 10.1016/j.avsg.2009.06.008.
- Grus T, Lindner J, Vik K, Tosovský J, Matecha J, Netrebská H, Tůma J, Adamec J. 2007. Particle image velocimetry measurement in the model of vascular anastomosis. *Prague Medical Report* 108:75–86.
- Grusova G, Lambert L, Kavan J, Lambertova A, Burgetova A, Mlcek M, Grus T. 2018. Natural Remodeling of the Distal Anastomosis of an Above-Knee Femoropopliteal Bypass Depicted by CT Angiography of Lower Limbs Improves Geometry of the

Reconstruction. *Physiological Research* 67:857–862. DOI:
10.33549/physiolres.933911.

Handa R, Sharma S, Handa R. 2014. Vascular Graft Failure of Leg Arterial Bypasses - A Review. *Journal of Hypertension and Cardiology* 1:17. DOI: 10.14302/issn.2329-9487.jhc-14-404.

Harlander-Locke MP, Lawrence PF, Ali A, Bae E, Kohn J, Abularrage C, Ricci M, Lemmon GW, Peralta S, Hsu J, Vascular Low-Frequency Disease Consortium. 2017. Cryopreserved venous allograft is an acceptable conduit in patients with current or prior angioaccess graft infection. *Journal of Vascular Surgery* 66:1157–1162. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.03.450.

Haruguchi H, Teraoka S. 2003. Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review. *Journal of Artificial Organs* 6:227–235. DOI: 10.1007/s10047-003-0232-x.

Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Fiedrichs S, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Valk G, Zierler RE, Schaper NC. 2012. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 28 Suppl 1:179–217. DOI: 10.1002/dmrr.2249.

Hoedt M, How T, Poyck P, Wittens C. 2015. Why Patencies of Femoropopliteal Bypass Grafts with Distal End-to-End Anastomosis are Comparable with End-to-Side Anastomosis. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 21:157–164. DOI: 10.5761/atcs.oa.14-00121.

- Hughes PE, How TV. 1996. Effects of geometry and flow division on flow structures in models of the distal end-to-side anastomosis. *Journal of Biomechanics* 29:855–872. DOI: 10.1016/0021-9290(95)00168-9.
- Ji Q, Song K, Xia L, Shi Y, Ma R, Shen J, Ding W, Wang C. 2018. Sequential Saphenous Vein Coronary Bypass Grafting. *International Heart Journal* 59:1211–1218. DOI: 10.1536/ihj.17-639.
- Kamiya A, Togawa T. 1980. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *The American Journal of Physiology* 239:H14-21. DOI: 10.1152/ajpheart.1980.239.1.H14.
- Karetová D, Hirmerová J, Matuška J. 2018. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Angiology. *Cor et Vasa* 60:e183–e204. DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.01.001.
- Khalil AA, Boyd A, Griffiths G. 2012. Interposition vein cuff for infragenicular prosthetic bypass graft. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD007921.pub2.
- Kissin M, Kansal N, Pappas PJ, DeFouw DO, Durán WN, Hobson RW. 2000. Vein interposition cuffs decrease the intimal hyperplastic response of polytetrafluoroethylene bypass grafts. *Journal of Vascular Surgery* 31:69–83. DOI: 10.1016/s0741-5214(00)70069-3.
- Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. 2004. Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature. *European Journal*

- of Vascular and Endovascular Surgery* 27:357–362. DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.12.027.
- Kreienberg PB, Darling RC, Chang BB, Paty PS, Lloyd WE, Shah DM. 2000. Adjunctive techniques to improve patency of distal prosthetic bypass grafts: polytetrafluoroethylene with remote arteriovenous fistulae versus vein cuffs. *Journal of Vascular Surgery* 31:696–701. DOI: 10.1067/mva.2000.104597.
- Kurpinski K, Park J, Thakar RG, Li S. 2006. Regulation of vascular smooth muscle cells and mesenchymal stem cells by mechanical strain. *Molecular & cellular biomechanics: MCB* 3:21–34.
- Kute SM, Vorp DA. 2001. The effect of proximal artery flow on the hemodynamics at the distal anastomosis of a vascular bypass graft: computational study. *Journal of Biomechanical Engineering* 123:277–283. DOI: 10.1115/1.1374203.
- Lauterbach S, Torres G, Andros G, Oblath R. 2005. Infragenicular polytetrafluoroethylene bypass with distal vein cuffs for limb salvage: a contemporary series. *Archives of surgery (Chicago)* 140. DOI: 10.1001/archsurg.140.5.487.
- Lee J, Chan MC, James C, Lantis JC. 2020. Cryopreserved Allograft Use in Vascular Surgery. *Surgical Technology International* 37:237–243.
- Lejay A, Delay C, Girsowicz E, Chenesseau B, Bonnin E, Ghariani M-Z, Thaveau F, Georg Y, Geny B, Chakfe N. 2017. Cryopreserved Cadaveric Arterial Allograft for Arterial Reconstruction in Patients with Prosthetic Infection. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 54:636–644. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.016.
- Li Z, Liu L. 2019. Patency of Individual and Sequential Coronary Artery Bypass in Patients with Ischemic Heart Disease: A Meta-analysis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 34:420–427. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0284.

- Loh SA, Howell BS, Rockman CB, Cayne NS, Adelman MA, Gulkarov I, Veith FJ, Maldonado TS. 2013. Mid- and Long-Term Results of the Treatment of Infrainguinal Arterial Occlusive Disease With Precuffed Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts Compared With Vein Grafts. *Annals of Vascular Surgery* 27:208–217. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.04.018.
- Malek AM, Alper SL, Izumo S. 1999. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 282:2035–2042. DOI: 10.1001/jama.282.21.2035.
- Martinez-Aguilar E, Orbe J, Fernández-Montero A, Fernández-Alonso S, Rodríguez JA, Fernández-Alonso L, Páramo JA, Roncal C. 2017. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery* 66:1527-1533.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.04.056.
- Martinez-Lemus LA, Hill MA, Bolz SS, Pohl U, Meininger GA. 2004. Acute mechanoadaptation of vascular smooth muscle cells in response to continuous arteriolar vasoconstriction: implications for functional remodeling. *FASEB journal* 18:708–710. DOI: 10.1096/fj.03-0634fje.
- McGrath JC, Deighan C, Briones AM, Shafaroudi MM, McBride M, Adler J, Arribas SM, Vila E, Daly CJ. 2005. New aspects of vascular remodelling: the involvement of all vascular cell types. *Experimental Physiology* 90:469–475. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.030130.
- Miller JH, Foreman RK, Ferguson L, Faris I. 1984. Interposition Vein Cuff for Anastomosis of Prosthesis to Small Artery. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 54:283–285. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1984.tb05318.x>.

- Mills JL, Hinchliffe RJ, Trinidad-Hernandez M. 2016. Technical aspects of infra-inguinal revascularization for chronic lower limb ischaemia. In: *Oxford Textbook of Vascular Surgery*. Oxford University Press, 278–291.
- Neville RF, Elkins CJ, Alley MT, Wicker RB. 2011. Hemodynamic comparison of differing anastomotic geometries using magnetic resonance velocimetry. *The Journal of Surgical Research* 169:311–318. DOI: 10.1016/j.jss.2009.12.008.
- Newby AC, Zaltsman AB. 2000. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *The Journal of Pathology* 190:300–309. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3).
- Obara H, Matsubara K, Kitagawa Y. 2018. Acute Limb Ischemia. *Annals of Vascular Diseases* 11:443–448. DOI: 10.3400/avd.ra.18-00074.
- Passerini AG, Milsted A, Rittgers SE. 2003. Shear stress magnitude and directionality modulate growth factor gene expression in preconditioned vascular endothelial cells. *Journal of Vascular Surgery* 37:182–190. DOI: 10.1067/mva.2003.66.
- Pereira CE, Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CAB. 2006. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *Journal of Vascular Surgery* 44:510–517. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.04.054.
- Plecha EJ, Lee C, Hye RJ. 1996. Factors influencing the outcome of paramalleolar bypass grafts. *Annals of Vascular Surgery* 10:356–360. DOI: 10.1007/BF02286779.
- Reinke JM, Sorg H. 2012. Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research* 49:35–43. DOI: 10.1159/000339613.
- Roll S, Müller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, Eidt D, Greiner W, Willich SN. 2008. Dacron® vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery – systematic review and meta-analysis. *BMC Surgery* 8:22. DOI: 10.1186/1471-2482-8-22.

- Sarkar S, Salacinski HJ, Hamilton G, Seifalian AM. 2006. The Mechanical Properties of Infrainguinal Vascular Bypass Grafts: Their Role in Influencing Patency. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 31:627–636. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.01.006.
- Schouten O, Hoedt MTC, Wittens CHA, Hop WCJ, van Sambeek MRHM, van Urk H, VASCAN Study Group. 2005. End-to-end versus end-to-side distal anastomosis in femoropopliteal bypasses; results of a randomized multicenter trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 29:457–462. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.01.010.
- Seow CY. 2000. Response of arterial smooth muscle to length perturbation. *Journal of Applied Physiology (Bethesda)* 89:2065–2072. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.5.2065.
- Shu J, Santulli G. 2018. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis* 275:379–381. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033.
- Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, Sprengers RW, Verhaar MC, Eps RGS van, Vries J-PPM de, Mali WPTM, Overhagen H van. 2016. Diabetes Is Associated With Decreased Limb Survival in Patients With Critical Limb Ischemia: Pooled Data From Two Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 39:2058–2064. DOI: 10.2337/dc16-0850.
- Sterpetti A, Sapienza P, Cavallaro A. 2011. Distal runoff and the development of degenerative changes in autologous reversed saphenous vein femoropopliteal bypass. *Annals of vascular surgery* 25. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.01.006.
- Stonebridge PA, Prescott RJ, Ruckley CV. 1997. Randomized trial comparing infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting with and without vein interposition cuff at the

- distal anastomosis. *Journal of Vascular Surgery* 26:543–550. DOI: 10.1016/S0741-5214(97)70051-X.
- Subbotin VM. 2007. Analysis of arterial intimal hyperplasia: review and hypothesis. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 4:41. DOI: 10.1186/1742-4682-4-41.
- Syyong H, Cheung C, Solomon D, Seow CY, Kuo KH. 2008. Adaptive response of pulmonary arterial smooth muscle to length change. *Journal of Applied Physiology (Bethesda)* 104:1014–1020. DOI: 10.1152/jappphysiol.01203.2007.
- Szilagyi DE, Whitcomb JG, Waibel P, Schenker W. 1958. Hemodynamic factors in arterial grafting: an experimental study of anastomotic types, graft size and graft surface characteristics. *Surgical Forum* 9:319–324.
- Takagi H, Goto S, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. 2010. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *Journal of Vascular Surgery* 52:232–236. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.010.
- Thijssen DHJ, de Groot PCE, Smits P, Hopman MTE. 2007. Vascular adaptations to 8-week cycling training in older men. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 190:221–228. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01685.x.
- Totic D, Rustempasic N, Djedovic M, Solakovic S, Vukas H, Aslani I, Krvavac A, Rudalija D, Ahmetasevic A. 2013. Distal vein patch as a form of autologous modification for infragenicular prosthetic bypass. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)* 67:245–248. DOI: 10.5455/medarh.2013.67.245-248.
- Tuchmann A, Dinstl K. 1989. Below-knee femoropopliteal bypass using externally supported polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts. *Annals of Vascular Surgery* 3:177–180. DOI: 10.1016/S0890-5096(06)62013-X.

- Tuna BG, Bakker ENTP, VanBavel E. 2012. Smooth muscle biomechanics and plasticity: relevance for vascular calibre and remodelling. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 110:35–41. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00794.x.
- Ulus AT, Ljungman C, Almgren B, Hellberg A, Bergqvist D, Karacagil S. 2001. The influence of distal runoff on patency of infrainguinal vein bypass grafts. *Vascular Surgery* 35:31–35.
- Wang G, Kostidis S, Tiemeier GL, Sol WMPJ, de Vries MR, Giera M, Carmeliet P, van den Berg BM, Rabelink TJ. 2020. Shear Stress Regulation of Endothelial Glycocalyx Structure Is Determined by Glucobiosynthesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 40:350–364. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313399.
- Wu SP, Ringgaard S, Oyre S, Hansen MS, Rasmus S, Pedersen EM. 2004. Wall shear rates differ between the normal carotid, femoral, and brachial arteries: An in vivo MRI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 19:188–193. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.10441>.
- Young A, McNaught C-E. 2011. The physiology of wound healing. *Surgery - Oxford International Edition* 29:475–479. DOI: 10.1016/j.mpsur.2011.06.011.
- Zilla P, Moodley L, Scherman J, Krynauw H, Kortsmit J, Human P, Wolf MF, Franz T. 2012. Remodeling leads to distinctly more intimal hyperplasia in coronary than in infrainguinal vein grafts. *Journal of Vascular Surgery* 55:1734–1741. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.11.057.

5 Články in extenso