

**ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ :
ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΟΥ ΜΙΛΑΝΟΥ ΒΙCΟCCA**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΧΡΗΣΗ ΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΜΕ
ΡΑΠΑΜΥΚΙΝΗ (sirolimus - eluting stents), ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ
ΑΠΛΕΣ ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ (bare metal stents)
ΣΤΑ ΚΝΗΜΙΑΙΑ ΑΓΓΕΙΑ, ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΗ
ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΡΙΣΙΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ.**

**ΚΑΛΚΑΝΔΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2015**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Καλκανδρή Χρήστου

Εξεταστική Επιτροπή

- Καθηγητής Χρήστος Λιάπης
- Αν. Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης
- Αν. Καθηγητής Χρήστος Κλωνάρης

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της 13^{ης} Ιανουαρίου 2010 για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Καλκανδή Χρήστου συνεδρίασε σήμερα 16/01/2015.

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του Καλκανδή Χρήστου με τίτλο «**Χρήση καλυμμένων ενδοπροθέσεων με ραπαμυκίνη (sirolimus – eluting stents), σε σχέση με απλές μεταλλικές ενδοπροθέσεις (bare metal stents) στα κνημιαία αγγεία, μετά από μη ικανοποιητική αγγειοπλαστική, σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων**» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Καθηγητής Χρήστος Λιάπης Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Αν. Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης (Υπογραφή) _____
- Αν. Καθηγητής Χρήστος Κλωνάρης (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πολλές ευχαριστίες στον καθηγητή **κ. Χρήστο Λιάπη** και τους εκπαιδευτές του μεταπτυχιακού προγράμματος **«Ενδαγγειακές Τεχνικές»** για το εξαιρετικό επίπεδο του προγράμματος, το ενδιαφέρον τους και την άψογη καθοδήγησή τους στον χώρο της ενδαγγειακής χειρουργικής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΚΝΗΜΙΑΙΩΝ ΑΓΤΕΙΩΝ	7
2.1. ΠΡΟΣΘΙΑ ΚΝΗΜΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ (ΠΚΑ)	7
2.2. ΟΠΙΣΘΙΑ ΚΝΗΜΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ (ΟΚΑ)	9
2.3. ΠΕΡΟΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ	10
3. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	12
3.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	12
3.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	14
3.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	15
4. ΚΡΙΣΙΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	17
4.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	17
4.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	19
4.3. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	20
5. ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	21
5.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	22
6. ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ (STENT)	27
7. ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗ	28
8. ΚΑΛΥΜΜΕΝΟΙ ΜΕΤΑΛΛΙΚΟΙ ΕΝΔΟΝΑΡΘΗΚΕΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ (DRUG - ELUTING STENT)	32
9. ΡΑΠΑΜΥΚΙΝΗ (SIROLIMUS)	33
10. ΣΚΟΠΟΣ	38
11. ΜΕΛΕΤΕΣ	39
12. ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	48
13. SUMMARY	50
14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	52

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα ιδιαίτερο συχνό αίτιο νοσηρότητας είναι η αθηρωμάτωση των αγγείων. Η κυριότερη εκδήλωση της αθηρωμάτωσης που είναι γνωστή στον πληθυσμό, είναι η στεφανιαία νόσος.

Όμως εξίσου συχνή είναι και η αθηρωματική νόσος των περιφερικών αγγείων των κάτω άκρων που συχνά οδηγεί στην διαλείπουσα χωλότητα, το άλγος ηρεμίας και την γάγγραινα με αποτέλεσμα την απώλεια του άκρου.

Η αντιμετώπιση της περιφερικής αρτηριακής νόσου, όταν ξεπερνιούνται τα όρια της συντηρητικής αγωγής είναι η ανοιχτή χειρουργική επέμβαση για την επαναγγείωση των αρτηριών.

Η αντιμετώπιση αυτή άλλαξε με την εφαρμογή της ενδαγγειακής χειρουργικής με την αγγειοπλαστική με χρήση μπαλονιού εντός του αυλού του αγγείου για την απόθεση της αθηρωματικής πλάκας και την διάνοιξη του αυλού του.

Στην συνέχεια δοκιμάστηκαν οι ενδονάρθηκες (stents) για να διατηρούν ανοικτό τον αυλό του αγγείου.

Όμως τότε η τοποθέτηση αυτή ανέδειξε ακόμη περισσότερο το πρόβλημα της ενδοθηλιακής υπερπλασίας με αποτέλεσμα την επαναστένωση του αγγείου. Η ενδοθηλιακή υπερπλασία είναι εντονότερη στα μικρής διαμέτρου αγγεία, όπως είναι τα κνημιαία αγγεία με αποτέλεσμα η επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική και stent να αποτελεί μείζον θεραπευτικό πρόβλημα.

Τα τελευταία χρόνια εμφανίσθηκαν για τα στεφανιαία αγγεία ενδοπροθέσεις (stents) καλυμμένες με φαρμακευτικές ουσίες (drug – eluting stents), τα οποία και έδειξαν καλά αποτελέσματα στην

θεραπευτική των στεφανιαίων αγγείων για την αποφυγή των επαναστενώσεων με κύρια ουσία την ραπαμυκίνη (sirolimus).

Λόγω της αποτυχίας των απλών μεταλλικών ενδοναρθήκων (bare metal – stents) να διατηρήσουν την βατότητα του αυλού του αγγείου, λόγω της ενδοθηλιακής υπερπλασίας, υπήρξε η σκέψη να χρησιμοποιηθούν οι νέοι καλυμμένοι με φάρμακο ενδονάρθηκες (DES) και με μελέτες να φανεί η αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με τους απλούς ενδονάρθηκες, στον περιορισμό της ενδοθηλιακής υπερπλασίας και την επαναστένωση των κνημιαίων αγγείων.

2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΚΝΗΜΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Τα κνημιαία αγγεία εκκινούν κάτωθεν της ιγνυακής, με 3 κλάδους την πρόσθια κνημιαία αρτηρία, την οπίσθια κνημιαία αρτηρία και την περονιαία αρτηρία.

2.1. ΠΡΟΣΘΙΑ ΚΝΗΜΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ (ΠΚΑ)

Η πρόσθια κνημιαία αρτηρία (*a. tibialis anterior*) αρχίζει στο διχασμό της ιγνυακής αρτηρίας, στο κατώτερο όριο του ιγνυακού μυός. Στη συνέχεια πορεύεται προς τα εμπρός, ανάμεσα στις δύο κεφαλές του οπίσθιου κνημιαίου μυός. Εν συνεχεία προχωρά διά μέσω του ανοίγματος (διαφράγματος), πάνω από το ανώτερο όριο του μεσόστεου υμένα, προς το εν τω βάθει τμήμα του πρόσθιου διαμερίσματος της κνήμης. Σε αυτό το σημείο βρίσκεται σε στενή επαφή με το έσω τμήμα της κεφαλής της περόνης.

Στην συνέχεια κατέρχεται στην πρόσθια επιφάνεια του μεσόστεου υμένα, πλησιάζοντας προοδευτικά το κνημιαίο οστό. Στο κατώτερο τμήμα της κνήμης βρίσκεται έμπροσθεν της ποδοκνημικής άρθρωσης, όπου και βρίσκεται σε πιο επιπολής θέση και μετατρέπεται στην ραχιαία του ποδός αρτηρία.

Σχέσεις – Τοπογραφική ανατομική : Στα άνω δύο τρίτα της έκτασης της βρίσκεται πάνω στο μεσόστεο υμένα. Στο κάτω τριτημόριο βρίσκεται πάνω στο κνημιαίο οστό και στον πρόσθιο σύνδεσμο της ποδοκνημικής. Στο ανώτερο τριτημόριο της πορείας της βρίσκεται ανάμεσα στον πρόσθιο κνημιαίο και τον μακρό εκτείνοντα τους δακτύλους μυ. Στο μέσο τριτημόριο, μεταξύ του πρόσθιου κνημιαίου και του μακρού εκτείνοντα τον μεγάλο δάκτυλο. Στην ποδοκνημική

διασταυρώνεται από έξω προς τα μέσα με τον τένοντα του μακρού εκτείνοντα τον μεγάλο δάκτυλο μυ και βρίσκεται ανάμεσα σε αυτόν και τον πρώτο τένοντα του μακρού εκτείνοντα τους δακτύλους μυ. Καλύπτεται στα ανώτερα δύο τριτημόρια της πορείας της από μυς, που βρίσκονται εκατέρωθεν καθώς και από την εν τω βάθει περιτονία. Στο κάτω τριτημόριο της καλύπτεται από το δέρμα και την περιτονία (*integument and fascia*) και τους εγκάρσιους και χιαστούς κνημιαίους συνδέσμους. Η ΠΚΑ συνοδεύεται από ένα ζεύγος δορυφόρων φλεβών (*venae comitantes*), που βρίσκονται η κάθε μια εκατέρωθεν της αρτηρίας. Το εν τω βάθει περονιαίο νεύρο περνά γύρω από το έξω τμήμα του αυχένα της περόνης, έρχεται σε σχέση με το έξω τμήμα του ποδιού. Στη μεσότητα της κνήμης το νεύρο βρίσκεται μπροστά από την αρτηρία. Στο κατώτερο τμήμα βρίσκεται γενικά και πάλι επί τα εκτός αυτής.

Ανατομικές παραλλαγές : Η ΠΚΑ μπορεί να έχει μικρότερο εύρος, να είναι υποπλαστική, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, ή να απουσιάζει πλήρως. Η αιμάτωση γίνεται τότε από διατιτραίνοντες κλάδους, από την οπίσθια κνημιαία ή την περονιαία αρτηρία. Η αρτηρία ενίοτε αποκλίνει προς την πλευρά της περόνης, ξαναπαίρνοντας την συνηθισμένη της θέση στο ύψος της ποδοκνημικής. Σε σπάνιες περιπτώσεις το αγγείο μπορεί να είναι εντελώς επιφανειακό, στο ύψος της μεσότητας του ποδιού, όπου και καλύπτεται μόνο από το δέρμα και την περιτονία (*integument and fascia*), κάτωθεν αυτού του σημείου.

2.2. ΟΠΙΣΘΙΑ ΚΝΗΜΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ (ΟΚΑ)

Η οπίσθια κνημιαία αρτηρία (*a. tibialis posterior*) ξεκινά από το κατώτερο όριο του ιγνυακού μυός, απέναντι από το διάστημα ανάμεσα στην κνήμη και την περόνη. Εκτείνεται λοξά προς τα κάτω και καθώς κατεβαίνει πλησιάζει την κνημιαία πλευρά του ποδιού, ευρισκόμενη όπισθεν της κνήμης και στο κατώτερο τμήμα της πορείας της βρίσκεται στη μεσότητα, ανάμεσα στο έσω σφυρό και την έσω απόφυση της πτέρνας. Σε αυτό το σημείο διχάζεται κάτω από την έκφυση του προσαγωγού του μακρού δακτύλου μυ, σε έσω και έξω πελματιαίες αρτηρίες.

Σχέσεις : Η ΟΚΑ βρίσκεται διαδοχικά πάνω στον οπίσθιο κνημιαίο μυ, τον μακρό καμπτήρα των δακτύλων μυ, την κνήμη και το οπίσθιο τμήμα της ποδοκνημικής. Καλύπτεται από την εν τω βάθει εγκάρσια περιτονία του ποδιού, που την διαχωρίζει προς τα πάνω από τον γαστροκνήμιο και τον υποκνημίδιο μυ. Στο τελικό της τμήμα καλύπτεται από τον απαγωγό του μακρού δακτύλου μυ. Στο κατώτερο τριτημόριο του ποδιού, όπου είναι περισσότερο επιπολής, καλύπτεται μόνο από το δέρμα και την περιτονία (*integument and fascia*) και πορεύεται παράλληλα με το έσω όριο του πτερνικού τένοντα (*tendo calcaneus*). Συνοδεύεται από δύο φλέβες και το κνημιαίο νεύρο, που βρίσκεται αρχικά στο έσω τμήμα της αρτηρίας, αλλά σύντομα διασταυρώνεται μαζί της προς τα πίσω, ευρισκόμενο στο μεγαλύτερο μέρος της πορείας του, επί τα εκτός αυτής. Όπισθεν του έσω σφυρού, οι τένοντες, τα αγγεία και το νεύρο βρίσκονται κάτω από τον κροσσωτό (*laciniate*) σύνδεσμο με την παρακάτω σειρά από τα εντός προς τα εκτός: (1) οι τένοντες του οπίσθιου κνημιαίου μυ και του μακρού καμπτήρα των δακτύλων μυ, που βρίσκονται στην ίδια αύλακα όπισθεν του

σφυρού, με τον πρώτο να βρίσκεται επί τα εντός. Στη συνέχεια βρίσκεται η ΟΚΑ, με μια φλέβα εκατέρωθεν αυτής και επί τα εκτός των αγγείων το κνημιαίο νεύρο. Περίπου 1,25 cm πιο κοντά στην πτέρνα βρίσκεται ο τένοντας του μακρού καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου μυ.

Ανατομικές παραλλαγές : Η ΟΚΑ είναι σπανίως μικρότερη από το συνηθισμένο, ή απούσα, με τη περιοχή της να αρδεύεται από μια μεγάλη περνιαία αρτηρία, που είτε ενώνεται με μια μικρότερη ΟΚΑ, είτε συνεχίζει μόνη της προς το πέλμα.

2.3. ΠΕΡΟΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ

Η περνιαία αρτηρία (*a. peronea*) βρίσκεται εν τω βάθει, πίσω από την περνιαία πλευρά της γαστροκνημίας. Προέρχεται από την ΟΚΑ, περίπου 2,5 cm κάτω από το κατώτερο όριο του ιγνυακού μυός, πορεύεται λοξά προς τη περόνη και μετά κατέρχεται προς την έσω πλευρά της περόνης, μέσα σε ένα ινώδες κανάλι, ανάμεσα στον οπίσθιο κνημιαίο και τον μακρό καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου μυ ή εντός του τελευταίου μυ. Εν συνεχεία πορεύεται όπισθεν της κνημοπερνιαίας συνδέσμου και διαιρείται σε έξω περνιαίους κλάδους, που διακλαδίζονται στις έξω και οπίσθιες επιφάνειες της πτέρνας. Καλύπτεται στο ανώτερο τμήμα της πορείας της από τον υποκνημίδιο και την εν τω βάθει περιτονία του ποδιού και στο κατώτερο τμήμα της από τον μακρό καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου μυ.

Ανατομικές παραλλαγές : Η περνιαία αρτηρία μπορεί να ξεκινά 7 ή 8 cm κάτω από τον ιγνυακό ή από τον οπίσθιο κνημιαίο μυ αρκετά ψηλά ή ακόμα και από την ιγνυακή αρτηρία. Το μέγεθός της είναι συχνότερα μεγαλύτερο παρά μικρότερο και τότε είτε ενδυναμώνει την οπίσθια κνημιαία, αφού ενωθεί με αυτήν, ή αναλαμβάνει το ρόλο

της ΟΚΑ στο κατώτερο τμήμα της κνήμης και του άκρου ποδός, με την ΟΚΑ να υπάρχει μόνο ως βραχύς μυϊκός κλάδος. Στις σπάνιες περιπτώσεις όπου η περνιαία αρτηρία είναι μικρότερη από το φυσιολογικό, ένας κλάδος από την ΟΚΑ αρδεύει την περιοχή της και ένας κλάδος από την ΠΚΑ αντιρροπεί για το μικρότερο πρόσθιο τμήμα της περνιαίας αρτηρίας.

3. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Περιφερική αρτηριακή νόσος ονομάζεται η ελάττωση ή η διακοπή της αιμάτωσης του αρτηριακού δικτύου που αιματώνει τα άκρα λόγω της μείωσης του εύρους ή απόφραξης του αρτηριακού αυλού, με συνέπεια την διαταραχή της ανταλλαγής οξυγόνου και άλλων στοιχείων αναγκαίων για την διατήρηση της δομής και ορθής λειτουργίας των ιστών.

Το αποτέλεσμα αυτής της παθολογίας είναι η λειτουργική ανεπάρκεια του μυϊκού ιστού με συμπτώματα όπως η διαλείπουσα χωλότητα, το άλγος ηρεμίας, την κρίσιμη ισχαιμία του άκρου, την γάγγραινα.

Η επίπτωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου υπολογίζεται ότι φτάνει στις Η.Π.Α. το 20% σε άτομα πάνω των 60-70 ετών^[1].

3.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αθηροσκλήρυνση, μέρος της οποίας είναι και η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, αποτελεί μια σοβαρότατη συστηματική πολυεστιακή νόσο, η οποία συνιστά την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως με ποσοστό 28,7%. Ακολουθούν οι μεταδοτικές νόσοι και ο καρκίνος με 11,8% και 12,6%^{[2][3][4]} αντίστοιχα, ενώ έχει υπολογιστεί ότι ασθενείς άνω των 60 ετών με ιστορικό ενός καρδιαγγειακού συμβάντος έχουν μειωμένο προσδόκιμο ζωής κατά 7,7 έτη. Ο αριθμός των ανθρώπων που πάσχουν από περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια παγκοσμίως δεν είναι γνωστός και το πρόβλημα αυτής της καταγραφής έγκειται στο γεγονός ότι το 70 με 80% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί με αποτέλεσμα η νόσος συνεχίζει να

υποδιαγιγνώσκεται^{[5],[6]}. Παρά τις διαγνωστικές δυσκολίες, υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 20 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη πάσχουν από ΠΑΝ των κάτω άκρων, ενώ η ετήσια επίπτωση έχει υπολογιστεί περί το 2,5% σε ανθρώπους ηλικίας 40 - 59 ετών και περίπου 20% σε άτομα άνω των 70 ετών^{[7],[8],[9],[10]}. Ομοίως, ο επιπολασμός της ΠΑΝ έχει υπολογιστεί στο περίπου 7% όσον αφορά στις ηλικίες άνω των 70 ετών^[11]. Η ΠΑΝ, είτε συμπτωματική, είτε ασυμπτωματική, θεωρείται σήμερα δείκτης συστηματικής πολυεστιακής αθηροσκληρυντικής νόσου, καθώς οι πάσχοντες ενέχουν 4-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από ένα μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν ένα συνολικό κίνδυνο θνησιμότητας 2-3 φορές μεγαλύτερο από τους μη πάσχοντες^{[4],[12],[13]}. Χαρακτηριστικό είναι ότι περίπου 50% των ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων πάσχουν από στεφανιαία νόσο ή/και αθηροσκλήρυνση των τραχηλικών εγκεφαλικών αγγείων, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται ολιστικά, ως παναγγειοπαθείς, δεδομένου, ότι η ΠΑΝ χαρακτηρίζεται από παρόμοιο προφίλ παραγόντων κινδύνου με την καρδιαγγειακή νόσο^{[2],[14],[15],[16]}.

Αντίθετα από τα πρώιμα στάδια της νόσου, το τελικό στάδιο της ασθένειας, δηλαδή η κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων είναι ευκολότερα αναγνωρίσιμο και η επίπτωση του σε ΗΠΑ και Ε.Ε. έχει υπολογιστεί σε 500 - 1000 νέους ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος, ενώ περίπου 220.000 - 240.000 ακρωτηριασμοί πραγματοποιούνται ετησίως, προσδίδοντας στην ασθένεια διαστάσεις επιδημίας και ανεβάζοντας το κόστος της γενικότερης αντιμετώπισής της σε 10 - 20 δισεκατομμύρια δολάρια το χρόνο. Παρά την

εντυπωσιακή εξέλιξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσελάσεων ένα ποσοστό 25% των ασθενών με CLI θα αποβιώσουν στους πρώτους 6 μήνες από την εμφάνισή της και 25% θα υποστούν ακρωτηριασμό εντός του πρώτου έτους, με αποτέλεσμα τη περαιτέρω υποβάθμιση της ποιότητας ζωής αλλά και της επιβίωσής τους, καθώς ο μείζων ακρωτηριασμός συνοδεύεται από μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας. Συνολικά μετά 2 έτη το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με μείζονα ακρωτηριασμό κάτωθεν του γόνατος αγγίζει το 35%, ενώ στη 5ετία το ποσοστό θνησιμότητας υπολογίζεται περίπου στο 50%, κυρίως λόγω της βαρύτητας της διάχυτης αγγειακής νόσου^{[2],[11],[12],[17],[18]}.

Οι παράγοντες κινδύνου της ΠΑΝ είναι κοινοί με αυτούς της καρδιαγγειακής νόσου, δηλαδή το κάπνισμα και η υπερλιπιδαιμία, ενώ η νόσος σχετίζεται άμεσα με την ηλικία, το φύλο, την αρτηριακή υπέρταση, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, την υπερ-ομοκυστεϊναιμία, την C-reactive protein (CRP) και το σακχαρώδη διαβήτη. Είναι σαφές ότι η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη CRP και το κάπνισμα είναι οι παράγοντες που συσχετίζονται περισσότερο με την ανάπτυξη της νόσου. Αντιθέτως η λελογισμένη κατανάλωση αλκοόλ προσδίδει μια μέτρια προστατευτική δράση από την νόσο^{[2],[12],[14]}.

3.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας φαίνεται ότι έχει τρία στάδια^[19] :

Στην αρχική φάση υπάρχει αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου σε λιποπρωτεΐνες και μετανάστευση λευκοκυττάρων στο τοίχωμα του αγγείου.

Εν συνεχεία μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται λεία μυϊκά κύτταρα, με σχηματισμό λιπιδίων ραβδώσεων (*fatty streaks*).

Κατά τη δεύτερη φάση, η συνεχιζόμενη φλεγμονή προκαλεί αύξηση των μακροφάγων (*foam cells*), εντός της βλάβης. Η περαιτέρω έκλυση μεσολαβητών φλεγμονής μπορεί να προκαλέσει επιπλέον βλάβη και εστιακή νέκρωση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση και αναδιαμόρφωση (*remodeling*) της βλάβης, που περιβάλλεται από μια ινώδη πλάκα / κάψα (*fibrous plaque/cap*)^{[19][20]}. Η βλάβη αυτή εντοπίζεται στον έσω χιτώνα του αγγείου αλλά μπορεί να επεκτείνεται και στον μέσο χιτώνα και προβάλλει εντός του αυλού του αγγείου. Μπορεί έτσι να δημιουργηθεί στένωση ή απόφραξη αυτού.

Στην τρίτη φάση συμβαίνει περαιτέρω οργάνωση της ινώδους κάψας με παρουσία αποτιτανώσεων, αιμορραγικών στοιχείων, καθώς και τοιχωματικού θρόμβου, που ονομάζεται σύμπλοκη βλάβη (*complicated lesion*). Τελικά, η ινώδης κάψα μπορεί να λεπτυνθεί και να εξελκωθεί ή να ραγεί αποτελώντας έτσι αίτιο αρτηριακής απόφραξης^[19].

3.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η ταξινόμηση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας (*Peripheral Arterial Disease: PAD*) γίνεται με βάση την ταξινόμηση κατά Fontaine (**Πίνακας 1**), που έχει τέσσερα στάδια καθώς και κατά Rutherford (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 1 : Ταξινόμηση PAD κατά Fontaine	
Στάδιο	Συμπτώματα - Κλινική εικόνα
I	Ασυμπτωματικός
IIa	Ήπια διαλείπουσα χωλότητα
IIb	Μέτρια προς σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα
III	Άλγος ανάπαυσης
IV	Απώλεια ιστού / εξέλκωση
<i>Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Intersociety Consensus (TASC). J. Vasc Surg 2000; 31 (1pt2) : S39</i>	

Η ταξινόμηση κατά Rutherford (**Πίνακας 2**) έχει τέσσερις βαθμούς και έξι κατηγορίες, και είναι λίγο πιο αναλυτική από την ταξινόμηση κατά Fontaine, με την απώλεια ιστού να διακρίνεται σε ελάσσονα (μικρή) και μείζονα (μεγάλη)^{[19],[21]}.

Πίνακας 2 : Ταξινόμηση PAD κατά Rutherford		
Βαθμός	Κατηγορία	Συμπτώματα - Κλινική εικόνα
0	0	Ασυμπτωματικός
I	1	Ήπια διαλείπουσα χωλότητα
I	2	Μέτρια διαλείπουσα χωλότητα
I	3	Βαριά διαλείπουσα χωλότητα
II	4	Άλγος ανάπαυσης
III	5	Μικρή απώλεια ιστού
III	6	Μεγάλη απώλεια ιστού / γάγγραινα
<i>Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Intersociety Consensus (TASC). J. Vasc Surg 2000; 31 (1pt2) : S39</i>		

4. ΚΡΙΣΙΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Ως κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων ορίζεται από την Transatlantic Inter Society Conference (TASC) η κατάσταση που χαρακτηρίζεται :

1) Από επίπονο άλγος ηρεμίας για περισσότερο από 14 ημέρες σε συνδυασμό με συστολική πίεση στα σφυρά < 50 mm Hg και στα δάκτυλα < 30 mmHg ή 2) από εξέλκωση ή γάγγραινα του άκρου ποδός ή των δακτύλων σε συνδυασμό με συστολική πίεση < 50 mmHg στα σφυρά και < 30 mmHg στα δάκτυλα. Στο μεταξύ έχουν προστεθεί και άλλα κριτήρια καθορισμού της κρίσιμης ισχαιμίας όπως το ύψος του σφυροβραχιόνιου δείκτη, η ποιότητα του σήματος Doppler, η διαθερμική οξυμετρία και η πυκνότητα των τριχοειδών στην μικροσκοπική τριχοειδοσκόπηση.

4.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων έχει επίπτωση που υπολογίζεται στους 400 - 1000 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού, ανά έτος^{[16],[19]}.

Παράγοντες κινδύνου^[22] για την ανάπτυξη της αποτελούν ο διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, το κάπνισμα, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η υπέρταση και η υπερχοληστεριναιμία. Σπάνια αίτια αποτελούν η αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα (νόσος Buerger), η αγγειίτιδα και η αρτηρίτιδα.

Αναλυτικότερα πρέπει να σημειωθεί για τους παράγοντες κινδύνου ότι :

- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα πάνω από τα 80 έτη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων.
- Το κάπνισμα τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης της^[23].
- Ο διαβήτης τετραπλασιάζει αντίστοιχα τον κίνδυνο^[23]. Ο διαβήτης μάλιστα επιταχύνει τις αθηρωματικές αλλοιώσεις από νεαρή ηλικία, με προτίμηση στα κνημιαία αγγεία. Όταν οι διαβητικοί ασθενείς προσέρχονται με κρίσιμη ισχαιμία έχουν συνήθως σοβαρή και εκτεταμένη νόσο τριών αγγείων και μόνο το 20 – 30% έχει μονήρη απλή εστιακή βλάβη με καλές απορροές^{[24],[25]}. Οι ασθενείς αυτοί κατά κύριο λόγο χαρακτηρίζονται από πιο εκτεταμένη νόσο, με αποτιτανώσεις και λιγότερο ενδοτικά κνημιαία αγγεία^{[26],[27]}. Η διάχυτη αυτή νόσος στα κνημιαία αγγεία προκαλεί ιδιαίτερα προβλήματα στην χειρουργική ή ενδοαγγειακή αντιμετώπιση με αποτέλεσμα ένας διαβητικός ασθενής με κρίσιμη ισχαιμία να έχει 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστεί ακρωτηριασμό από έναν μη διαβητικό. Υπολογίζεται μάλιστα ότι το 40 – 45% των ασθενών που υποβάλλονται σε ακρωτηριασμό είναι διαβητικοί.
- Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) : Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ΧΝΑ), η αθηροσκληρυνση είναι μια χαρακτηριστική επιπλοκή. Έτσι η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιάλυση^{[19],[29],[30]}. Οι εκδηλώσεις της αθηροσκληρυνσης στα περιφερικά αγγεία, στα πλαίσια ΧΝΑ δείχνουν ιδιαίτερη προτίμηση για διάχυτη, και αποτιτανωμένη αθηροσκληρυντική νόσο, καθώς και συμμετοχή των κνημιαίων αγγείων και των αρτηριακών τόξων του άκρου ποδός^{[19],[31],[32],[33]}.

Η κλινική πορεία είναι πτωχή λόγω των περιορισμένων χειρουργικών επιλογών και του κινδύνου αποτυχίας της χειρουργικής παράκαμψης^{[19],[34],[35]}.

Έτσι οι ασθενείς με ΧΝΑ που έχουν έντονα αποτιτανωμένες βλάβες και αποφραγμένα αρτηριακά τόξα στον άκρο πόδα, παραμένουν η πιο δύσκολη ομάδα, ασθενών με κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων, όσον αφορά στην αντιμετώπισή τους^[36].

Η χειρουργική παράκαμψη με μόσχευμα, στη ΧΝΑ, έχει ιδιαίτερες τεχνικές δυσκολίες λόγω των έντονα αποτιτανωμένων περιφερικών αγγείων.

Τα ποσοστά ακρωτηριασμού στον 1 χρόνο μετά από χειρουργική παράκαμψη είναι υψηλά και φτάνουν το 4%, ενώ η θνησιμότητα στις 30 ημέρες φτάνει το 13% σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται χειρουργικά για αυτή την νόσο.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής στα κνημιαία είναι επίσης περιορισμένη σε ασθενείς με ΧΝΑ, λόγω της έντονης νόσου στα αρτηριακά τόξα του άκρου ποδός^{[19],[31]}.

4.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση των μηρο-ιγνυακών αποφράξεων περιλαμβάνει γενικά και ειδικά μέτρα. Στα γενικά μέτρα είναι : **1)** Έλεγχος των παραγόντων κινδύνου για αθηρωμάτωση, **2)** Βελτίωση της καρδιακής παροχής και **3)** αλλαγή του τρόπου ζωής του ασθενούς (άσκηση, αποφυγή θερμότητας και κρύου στο πάσχων άκρο, τοπική φροντίδα του άκρου). Τα ειδικά μέτρα διακρίνονται σε μέτρα συντηρητικής ή χειρουργικής θεραπείας. Η συντηρητική αντιμετώπιση είναι επαρκής για την πλειονότητα των ασθενών. Συνιστάται ελεγχόμενη άσκηση,

βάδιση καθημερινά (στάδιο II), χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών φαρμάκων για δευτερογενή πρόληψη των ασθενών. Η αγγειοχειρουργική παρέμβαση ενδείκνυται στο στάδιο IIb κατά Fontaine (κατηγορία 2 – 3 κατά Rutherford) κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις (σχετική ένδειξη). Το στάδιο III και IV κατά Fontaine (κατηγορία 4 – 6 κατά Rutherford) αποτελούν απόλυτη ένδειξη για την διενέργεια επεμβάσεων επαναιμάτωσης. Στις περιπτώσεις που η ενδαγγειακή αντιμετώπιση έχει ισάξια ή καλύτερα αποτελέσματα από την ανοιχτή αποκατάσταση, τότε αυτή πρέπει να προτιμάται. Συχνά επιβάλλεται ο συνδυασμός των δύο τεχνικών με σκοπό την μείωση της περιεχειρητικής θνητότητας και νοσηρότητας. Η μορφολογία των στενώσεων αποτελεί ένα επιπρόσθετο βασικό κριτήριο επιλογής της μεθόδου επαναιμάτωσης. Αποφρακτικές βλάβες τύπου TASC A και B αντιμετωπίζονται καλύτερα ενδαγγειακά, ενώ TASC C βλάβες αποκαθίστανται συχνά χειρουργικά και οι TASC D σχεδόν πάντα ανοιχτά χειρουργικά^{[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[47],[48],[49],[50]}.

4.3. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η φυσική εξέλιξη της νόσου σχετίζεται με υψηλά ποσοστά ακρωτηριασμού ιδιαίτερα όταν πρόκειται για αποφρακτικές βλάβες κάτωθεν του γονάτου. Όσον αφορά την πρόγνωση των ανοιχτών χειρουργικών επεμβάσεων, η βατότητα των μηροπεριφερικών επεμβάσεων κυμαίνεται μεταξύ 60 – 85% στα 5 χρόνια και 40 – 60% στα 10 χρόνια ανάλογα με το ύψος της περιφερικής αναστόμωσης, το υλικό του μοσχεύματος και την κατάσταση των αγγείων απορροής. Τα αποτελέσματα της ενδαγγειακής θεραπείας είναι λιγότερο ενθαρρυντικά και παρουσιάζουν μεγάλες υποτροπές της αποφρακτικής νόσου λόγω επαναστένωσης και θρόμβωσης^{[38],[39],[40],[41],[42],[48],[49]}.

5. ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική (Percutaneous Transluminal Angioplasty, PTA) είναι μια επέμβαση για την αντιμετώπιση της αθηρωματικής νόσου των αγγείων. Πρωτοεφαρμόστηκε από τους Dotter και Judkins το 1964, ενώ βελτιώθηκε τεχνικά από τον Gruntring το 1974.

Για τα κνημιαία αγγεία ακόμη και σήμερα δεν υπάρχουν μεγάλες σειρές και εκτενείς αναφορές στην βιβλιογραφία. Έως και πριν μια δεκαετία αναφερόταν ως «ξεχασμένη περιοχή», λόγω των πτωχών αποτελεσμάτων που υπήρξαν με την τότε τεχνολογία (καθετήρες – σύρματα κ.ά.).

Σε ασθενείς με σοβαρά συνοδά νοσήματα, η απουσία φλεβών ή μη επαρκείς θέσεις για άπω αναστομώσεις (αγγειογραφικά δεν υπάρχουν κνημιαία αγγεία, ή αυτά εμφανίζουν διάχυτη νόσο ή είναι μικρότερα του 1 χιλιοστού σε διάμετρο) η μέθοδος αυτή μπορεί να αποτελεί την μοναδική επιλογή για τον ασθενή.

Στόχος για τον γιατρό είναι να μειώσει την νοσηρότητα και την θνησιμότητα. Η διάνοιξη μιας ευθείας οδού μέχρι τον άκρο πόδα σε μία ή περισσότερες κνημιαίες αρτηρίες είναι πολύ σημαντική. Η διάνοιξη μόνο μιας εγγύς βλάβης ενώ υπάρχουν αποφράξεις σε πιο περιφερικές θέσεις δεν είναι αρκετή για την επούλωση των ιστών.

Σημαντική είναι και η κατάσταση των αρτηριακών τόξων του άκρου ποδός που θα πρέπει να εξετάζονται με αγγειογραφία υψηλής ευκρίνειας.

Η πρόσβαση για τα κνημιαία αγγεία γίνεται συνήθως από την κοινή μηριαία αρτηρία. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ιγνυακή και η βραχιόνιος αρτηρία.

Για την πρόσβαση χρησιμοποιείται θηκάρι, με την τεχνική Seldinger, μέσα από το οποίο προωθούνται σύρματα και καθετήρες που έχουν ως σκοπό να περάσουν περιφερικότερα της βλάβης. Πάνω στο σύρμα οδηγό τοποθετούμε μπαλόνι, το οποίο το διατείνουμε, όταν φθάσει στην βλάβη για να αυξήσουμε την διάμετρο του στενωμένου αγγείου. Εν συνεχεία με νέα αγγειογραφία πρέπει να δούμε αν το αποτέλεσμα είναι ικανοποιητικό. Τέλος γίνεται αφαίρεση των συρμάτων, των καθετήρων και του θηκαριού και ασκείται πίεση στο σημείο εισόδου για αιμόσταση.

5.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Παρόλες τις λίγες προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, υπάρχουν πράγματι προοπτικές και αναδρομικές μελέτες που αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα, μόνο με αγγειοπλαστική στα κνημιαία, για τη διάσωση του άκρου. Η ενδοαγγειακή αντιμετώπιση για την κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων έχει τεχνική επιτυχία 92 - 96% με διάσωση του άκρου στα 3 έτη από 77 - 94%. Η τοποθέτηση stent στις κνημιαίες αρτηρίες γίνεται σε περιπτώσεις bail-out και τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι περιορισμένα, ωστόσο η εμπειρία της χρήσης των stent στα κνημιαία αγγεία συνεχίζει να αυξάνει^{[16],[19],[51],[52],[53],[54],[55]}.

Η σύγκριση ωστόσο ανάμεσα σε σειρές αγγειοπλαστικής στα κνημιαία αγγεία είναι δύσκολη, επειδή στις περισσότερες μελέτες οι ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία αναμειγνύονται με ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα και δεν υπάρχει διαστρωμάτωση του μήκους των βλαβών και των απορροών^[56]. Άλλο ένα πρόβλημα με τη σύγκριση της αρτηριακής βατότητας ανάμεσα σε σειρές είναι ότι οι

αιμοδυναμικοί δείκτες, όπως ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ΣΒΔ) και οι μελέτες με duplex υπερηχοτομογραφία είναι συχνά μη αξιόπιστοι σε διαβητικούς ασθενείς, που έχουν έντονα αποτιτανωμένα αγγεία και σε αυτές τις περιπτώσεις η μόνη αξιόπιστη μέθοδος για την ανίχνευση της επαναπόφραξης είναι η αγγειογραφία^[57].

Oi Dorros et al ανέφεραν σε μια προοπτική, μη-τυχαιοποιημένη μελέτη αγγειοπλαστικής κνημιαίων αγγείων ότι αντιμετώπισαν με (95%) τεχνική επιτυχία 270 από το 284 άκρα με κρίσιμη ισχαιμία, με κνημοπερονιαία αγγειοπλαστική^[54].

Το συνολικό ποσοστό διάσωσης των άκρων έφτασε το 91% κατά τη διάρκεια μέσου follow-up 5 ετών. Η συνολική επιβίωση της ομάδας ήταν 56% κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ ιδιαίτερα χαμηλό ήταν το ποσοστό επιβίωσης των πιο βαριά ασθενών 33% (για Fontaine class IV).

Oi Balmer et al πραγματοποίησαν μια ανασκόπηση 60 ασθενών με κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων εκ των οποίων 65% είχαν νόσο που περιελάμβανε ή ήταν αποκλειστικά εντοπισμένη στα κνημιαία αγγεία. Παρόλο που η πρωτογενής επαναστένωση ήταν υψηλή, η διάσωση του άκρου επετεύχθη σε 90% των επιζώντων, με θνησιμότητα 25% στην ομάδα στο 1 έτος^[58].

Oi Kudo et al σε μια ανασκόπηση 10 ετών σε αγγειοπλαστικές κάτωθεν των βουβωνικών χωρών, περιέλαβαν 52 ασθενείς με αγγειοπλαστική κάτωθεν του γόνατος. Ανέφεραν συνολική διάσωση άκρου 77% σε αυτούς τους ασθενείς σε 36 μήνες. Αυτό το εξαιρετικό αποτέλεσμα ωστόσο επετεύχθη με έναν σημαντικό αριθμό δευτερογενών επεμβάσεων (υποβοηθούμενη πρωτογενής και δευτερογενής βατότητα)^{[19][53]}.

Oi Clair et al παρουσίασαν μια ανασκόπηση 19 μη χειρουργικών υποψηφίων με κρίσιμη ισχαιμία και επαπειλούμενο άκρο. Αυτοί οι

ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική των κνημιαίων αγγείων, συμπεριλαμβάνοντας την χρήση υπενδοθηλιακής και με laser επανασηραγγοποίησης, πριν από την αγγειοπλαστική για μακρές αποφράξεις. Η αγγειογραφική επιτυχία ήταν 96%, με 84% διάσωση άκρου σε μια βραχεία μέση περίοδο 3 μηνών follow-up^[59].

Στη μελέτη των *Soder et al* η θνησιμότητα μετά από αγγειοπλαστική ήταν 1,7% που είναι συγκρίσιμο με την περιεγχειρητική θνησιμότητα 1,8% - 6% για την άπω χειρουργική παράκαμψη^{[16],[19]}.

Επιπλοκές : Η διάτρηση της αρτηρίας μπορεί να συμβεί στο 3,7% και είναι πιο συχνή σε διαβητικούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτή η επιπλοκή αντιμετωπίζεται με επιπωματισμό με μπαλόνι ή χρήση καλυμμένου stent ή εμβολισμό^[19].

Άλλες μείζονες επιπλοκές συμβαίνουν στο 2 - 6% και περιλαμβάνουν το αιμάτωμα στην θέση παρακέντησης, την οξεία αρτηριακή απόφραξη από έμβολα, τα οποία μπορούν να αποφευχθούν με τη χρήση ειδικών φίλτρων και τον ακρωτηριασμό^[19].

Η ιατρογενής αρτηριακή απόφραξη μπορεί να οφείλεται σε σπασμό, διαχωρισμό ή άπω εμβολή. Οι σπασμολυτικοί παράγοντες, τα stent και η θρομβόλυση με ή χωρίς θρομβεκτομή, με αναρρόφηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση των επιπλοκών^{[16],[19]}.

Τα αποτελέσματα των ενδοαγγειακών επεμβάσεων ποικίλουν, εξαρτώμενα κατά πολύ από τους παράγοντες νοσηρότητας στους συγκεκριμένους ασθενείς, το μήκος και την πολυπλοκότητα των βλαβών κ.λπ. Πρέπει να τονιστεί πάντως, ότι μεγάλου μήκους αποφράξεις γενικά δεν απαντούν καλά στην αγγειοπλαστική. Η

επίδραση ωστόσο των διαφορετικών πιθανών παραγόντων κινδύνου στο αποτέλεσμα της αγγειοπλαστικής δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί^[19].

Ειδικότερα οι διαβητικοί στην πλειοψηφία των μελετών έχουν μικρότερα ποσοστά διάσωσης άκρου^{[19],[60]}. Τα μικρότερα ποσοστά επούλωσης των ελκών στους διαβητικούς πιστεύεται ότι οφείλονται στην εμμένουσα αιμοδυναμική εξασθένηση στα άπω κνημιαία αγγεία, παρόλη την επιτυχή αποκατάσταση της ροής στα εγγύς τμήματα των κνημιαίων αγγείων.

Ωστόσο, μερικές αναφορές αμφισβητούν το γεγονός ότι ο διαβήτης είναι κακός προγνωστικός παράγοντας για την κλινική επιτυχία^[19].

Άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η νεφρική ανεπάρκεια^{[19],[60]}, η αυξημένη λιποπρωτεΐνη a >30 mg/dl^[60], η παρουσία εξέλκωσης ή γάγγραινας, και η απουσία αγγειογραφικής βελτίωσης μετά την αγγειοπλαστική στο σημείο της πιο βαριάς ισχαιμίας^[37].

Σύμφωνα με ορισμένες αναφορές, η εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση έχει αρνητική επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα. Αντίθετα υπάρχουν αναφορές ότι ο βαθμός και το μήκος της στένωσης ή η ποιότητα των απορροών δεν αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για το αποτέλεσμα^{[19],[56]}.

Από τεχνικής άποψης, η αποκατάσταση μιας ευθείας γραμμής ροής μέχρι το πελματιαίο τόξο με αγγειοπλαστική σε μια ή περισσότερες κνημιαίες αρτηρίες είναι απαραίτητη για την κλινική επιτυχία σύμφωνα με την πλειοψηφία των ερευνητών. Ασθενείς με αγγειακή νόσο μόνο στα κνημιαία αγγεία μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, λόγω του εξαιρετικού παράπλευρου δικτύου, που αναπτύσσεται ανάμεσα στις κνημιαίες αρτηρίες. Μια μόνο βατή κνημιαία αρτηρία είναι συχνά

αρκετή για να είναι ο ασθενής ελεύθερος συμπτωμάτων. Η διάνοιξη μιας εγγύς βλάβης δεν είναι αρκετή για να διασώσει το άκρο με χρόνια κρίσιμη ισχαιμία, όταν το άπω τμήμα της αρτηρίας έχει σοβαρή νόσο^{[19],[61]}.

Οι *Soder et al* ανέφεραν στην προοπτική τους μελέτη ότι η αγγειογραφική βελτίωση με αρτηριακή πλήρωση στο πιο ισχαιμο σημείο, μετά από αγγειοπλαστική είναι πιο σημαντική από την αποκατάσταση μιας συνεχούς αρτηρίας μέχρι το επίπεδο του σφυρού. Πράγματι, βρήκαν ότι η επανασηραγγοποίηση των βλαβών στο ανώτερο ή μέσο τριτημόριο των κνημιαίων αρτηριών είναι συχνά αρκετή, ειδικά όταν αντιμετωπίζονται δύο ή τρεις αρτηρίες^{[19],[37]}.

Επιπλέον η κατάσταση του πελματιαίου τόξου είναι ιδιαίτερα σημαντική στον καθορισμό του αποτελέσματος της αγγειοπλαστικής και πρέπει να απεικονίζεται κατά την επέμβαση. Περίπου το 20% των ασθενών που χρήζουν διάσωσης άκρου έχουν πελματιαία τόξα με βαριά νόσο και σε αυτή την περίπτωση κάθε προσπάθεια επανασηραγγοποίησης θα έχει περιορισμένη επιτυχία^{[19],[37]}.

6. ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ (STENT)

Η μεταλλική ενδοπρόθεση είναι μια μορφή «υποστήριξης – ικριώματος» για την ενίσχυση και την βατότητα ενός βιολογικού αγωγού, κρατώντας τα τοιχώματα του μακριά το ένα από το άλλο.

Βέβαια η αγγλική λέξη stent προέρχεται από το όνομα ενός Βρετανού οδοντιάτρου, του Charles Stent, ο οποίος τον 19^ο αιώνα εφηύρε ένα υλικό για να βοηθήσει υποστηρικτικά δερματικά μοσχεύματα.

Προσπάθειες να κατασκευαστούν τα νέα stents έγιναν από τον Charles Dotter το 1969, από τον Maas το 1982, από τον Hans Wallsten το 1982. Περίπου την ίδια εποχή ασχολήθηκαν με το θέμα αυτό και άλλοι με αποτέλεσμα να έχουμε το Palmaz stent, το Gianturco stent και το Strecker stent.

Τα stents βρήκαν μεγάλη εφαρμογή στα στεφανιαία αγγεία από το 1977 από τον Gruetzig et al.

Τα νέα stent πλέον είναι στην υπηρεσία μας, είτε σε αυτοδιατεινόμενη, είτε σε διατεινόμενη με μπαλόνι μορφή, από ανοξείδωτο χάλυβα, ταντάλιο και νιτινόλη (Nitinol) που είναι κράμα τιτανίου και νικελίου. Επίσης υπάρχουν και μεταλλικοί ενδονάρθηκες από χρώμιο – κοβάλτιο.

7. ΕΠΑΝΑΣΤΕΝΩΣΗ

Η επαναστένωση είναι μια τοπική αντίδραση η οποία έχει σκοπό την αποκατάσταση του αγγείου, μετά από τον «τραυματισμό» του από την αγγειοπλαστική. Αυτός ο τραυματισμός μπορεί να περιλαμβάνει τον έσω, καθώς και τον μέσο χιτώνα.

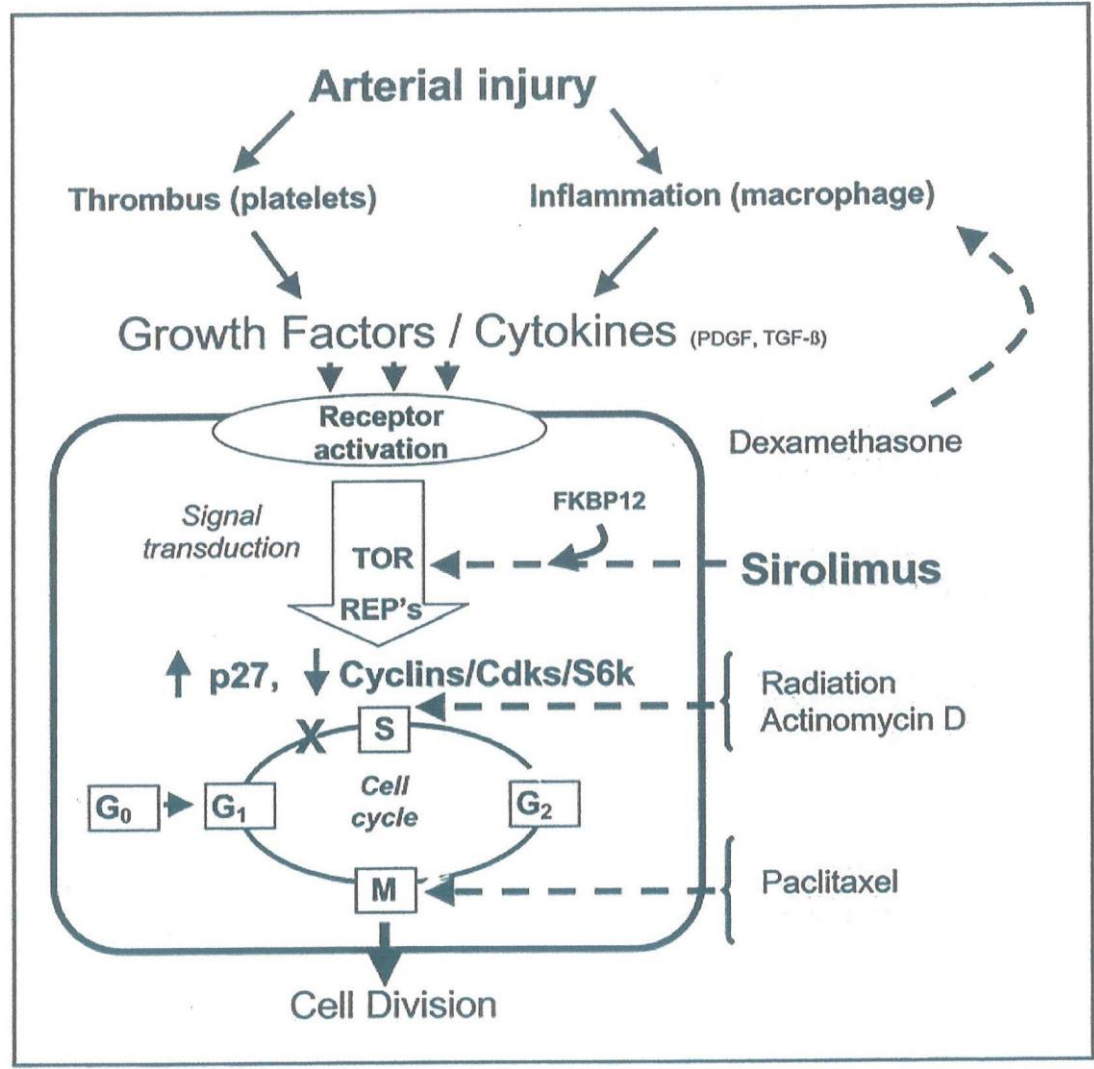
Η όψιμη απώλεια του αυλού είναι το αποτέλεσμα τριών διεργασιών :

- α) της πρώιμης ελαστικής επαναφοράς (elastic recoil)
- β) της όψιμης αναδιαμόρφωσης (remodeling)
- γ) της ενδοθηλιακής υπερπλασίας

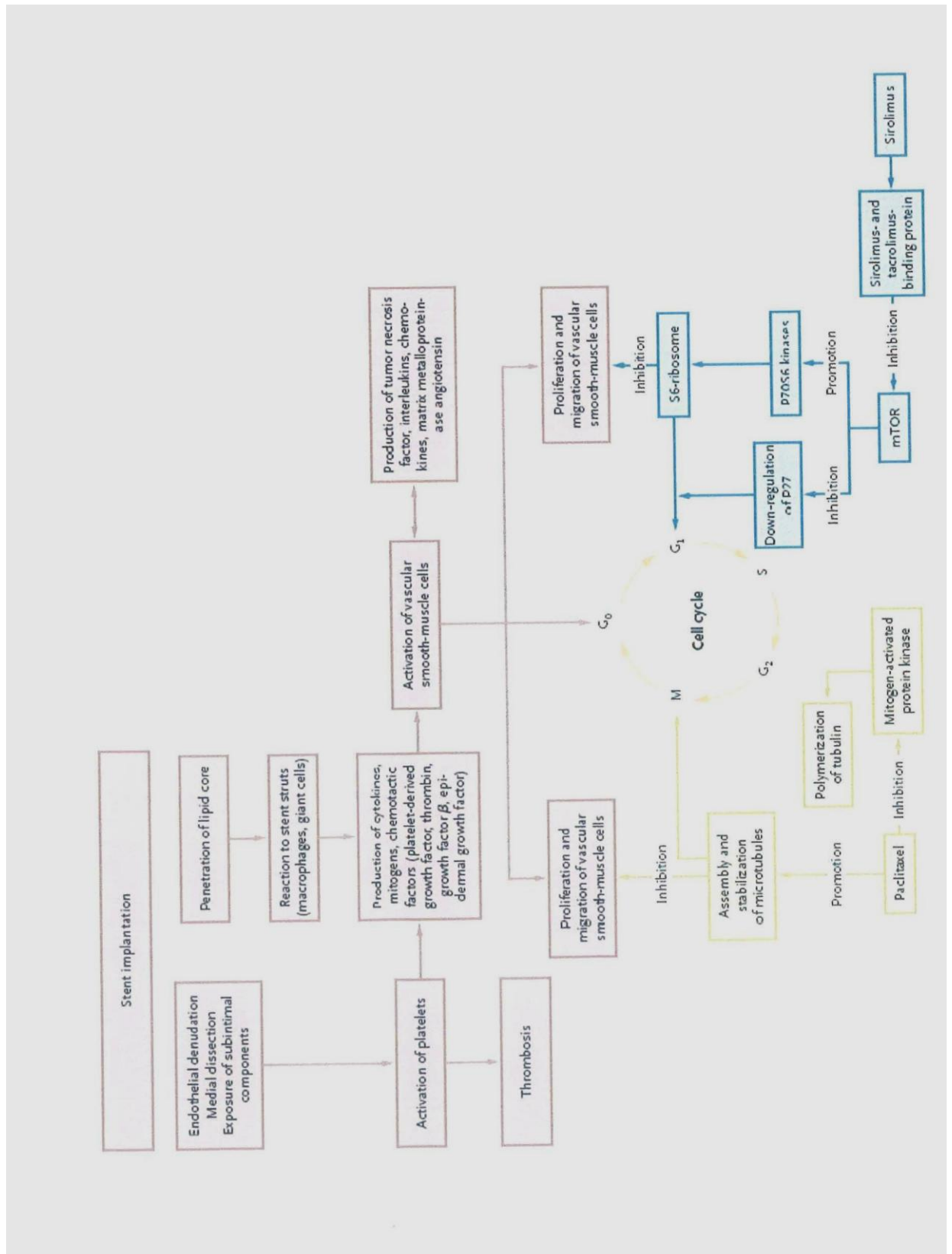
Ο μηχανισμός αποκατάστασης περιλαμβάνει παραγωγή κυτταροκινών, μακροφάγων, λείων μυϊκών κυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων.

Ο μηχανισμός αποκατάστασης του τραυματισμού του αγγειακού τοιχώματος καθώς και τα στάδια που επιδρούν οι διάφορες φαρμακευτικές ουσίες φαίνονται στις εικόνες 6α και 6β.

Εικόνα 6α



Εικόνα 6β



Επειδή το φαινόμενο της επαναστένωσης λόγω της ενδοθηλιακής υπερπλασίας αποτελεί και την «αχίλλειο πτέρνα» της ενδαγγειακής θεραπείας υπήρξαν διάφορες ιδέες και πρακτικές για την μείωσή του ώστε να διατηρεί ο αυλός του αγγείου την βατότητά του, όπως η χρήση ακτινοβολίας ή κρυοθεραπείας. Μία από τις ιδέες αυτές ήταν και η χρήση εντοπισμένης χορήγησης, για μικρό διάστημα, κάποιου αντιυπερπλαστικού φαρμάκου με τα μπαλόνια με μικρές οπές (microperforated) που όμως μάλλον σχετίζεται με γρήγορη έκπλυση του φαρμάκου. Όμως η χρήση των stent για την μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών επιτυγχάνει μεγάλη συγκέντρωση φαρμάκου, χωρίς συστηματική τοξική δράση και για μεγάλη χρονική περίοδο.

Οι ιδιότητες της επιφάνειας του stent τροποποιούνται λόγω της επικάλυψης του με την φαρμακευτική ουσία με σκοπό τον περιορισμό της επαναστένωσης.

8. ΚΑΛΥΜΜΕΝΟΙ ΜΕΤΑΛΛΙΚΟΙ ΕΝΔΟΝΑΡΘΗΚΕΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ (DRUG - ELUTING STENT)

Να για να αντιμετωπιστεί το φαινόμενο της επαναστένωσης η νέα τεχνολογία δημιούργησε τα drug - eluting stent, τα οποία απελευθερώνουν κάποια φαρμακευτική ουσία, μέσω ενός πολυμελούς στρώματος.

Διάφορα υποστρώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον σκοπό αυτό, όπως πολουρεθάνη-βινυλ-αλκοόλη, σιλικόνη, εστέρες της κυτταρίνης και συμπολυμερή της πολυαιθυλενο-γλυκόζης. Τα υποστρώματα αυτά μπορούν και ελέγχουν την απελευθέρωση της ενσωματωμένης φαρμακευτικής ουσίας σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο που ονομάζεται προφίλ έκπλυσης (elution profile)^[62].

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούμε δρουν κατά της υπερπλασίας των λείων μυϊκών κυττάρων, που είναι και η κύρια αιτία της επαναστένωσης του αυλού του αγγείου, μέσω της παραγωγής ενός εξωκυττάριου στρώματος. Η δράση του φαρμάκου συνήθως πρέπει να διατηρείτε για τέσσερις εβδομάδες από την ενδαγγειακή επέμβαση και πρέπει να δημιουργηθεί μια συρρέουσα ενδοθηλιακή επικάλυψη του ενδονάρθηκα.

Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι φάρμακα κατά του καρκίνου, όπως η πακλιταξέλη, η ακτινομυκίνη - D και η βινκριστίνη. Επίσης χρησιμοποιούνται και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως το sirolimus, το tacrolimus και το everolimus^[63].

Επίσης και άλλες φαρμακευτικές ουσίες είναι σε πειραματικό στάδιο και μελέτες όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, η αγγειοτενσίνη V, ο VEGF και τα οιστρογόνα.

9. ПАПАМЫКИН (SIROLIMUS)

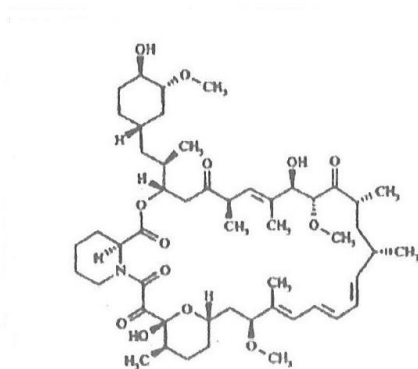
Η ραπαμυκίνη είναι μια ουσία που απομονώθηκε στην δεκαετία του 1970 από τον *Streptomyces hygroscopicus*, σε δείγματα εδάφους από τα νησιά του Πάσχα. Το συγκεκριμένο νησί ονομάζεται Rapa-Nui.

Είναι μια φυσική μακροκυκλική, λιπόφιλη λακτόνη με ανασοκατασταλτική δράση.

Το φάρμακο αυτό εγκρίθηκε για χρήση από το FDA το 1999 ως ανοσοκατασταλτικό Rapamune (Wyeth, Madison, NJ) για την προφύλαξη απόρριψης των νεφρικών μοσχευμάτων^[64].

Η ραπαμυκίνη έχει μοριακό τύπο $C_{15}H_{79}NO_{13}$ με μοριακό βάρος 914.2. Είναι μια λευκή - υπόλευκη σκόνη αδιάλυτη στο νερό, αλλά διαλυόμενη σε ακετόνη, βενζυλαλκοόλη και χλωροφόρμιο.

Εικόνα 8α & β: Μοριακή δομή (α) της ραπαμυκίνης (*sirolimus*) και (β) των συνοδών πολυμερών PEVA, PBMA & Parylene C, στο Cypher stent.



PEVA	PBMA	Parylene C
$\left(-\text{CH}_2\text{CH}_2- \right)_x \left(\text{CH}_2\text{CH} \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array} \right) - \right)_y$	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right)_n$	$\left(\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}) - \text{CH}_2 \right)_n$

Το sirolimus ανήκει στην κατηγορία των μακροκυκλικών ανοσοκατασταλτικών όπως η κυκλοσπορίνη Α. Σταματά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο «σημείο ελέγχου» G1. Δεν καταστρέφει τα κύτταρα, αλλά τα θέτει σε φάση «ανάπαυσης». Όλα αυτά συνδέονται με ειδικές πρωτεΐνες στο κυτταρόπλασμα, τις ανοσοφιλίνες^[19].

Ο υποδοχέας για το sirolimus είναι η πρωτεΐνη FK binding protein 12 (FKBP - 12).

Η κινάση mTOR ρυθμίζει την μεταγωγή του σήματος για την αύξηση των επιπέδων p27 και στη μείωση της ενεργότητας των συμπλοκών CDK4/κυκλίνης D και CDK2/κυκλίνης E και τη φωσφορυλίωση της ριβοσωμικής πρωτεϊνοκινάσης RBS6 που είναι σημαντική για την συνέχιση του κυτταρικού κύκλου. Το αποτέλεσμα είναι η πρόωμη αναστολή της προόδου του κυτταρικού κύκλου από την G1 στην S φάση και αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού^[19].

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι σταματά τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, έτσι ώστε να εμποδίζεται η επαναστένωση του αυλού του αγγείου^{[65],[66]}.

Το cypher stent είναι το επικαλυμμένο stent με sirolimus που έχουν γίνει οι διάφορες μελέτες. Το stent αυτό είναι συνδυασμός δύο στοιχείων : μιας συσκευής (BX velocity stent) και ενός φαρμάκου (sirolimus και επικάλυψη πολυμερούς).

Η συσκευή αποτελείται από ένα διατεινόμενο με μπαλόνι stent πρωτοποθετημένο σε ένα σύστημα απελευθέρωσης του stent (stent delivery system).

Οι διαφορετικές διαμέτροι γίνονται δυνατές αλλάζοντας τον αριθμό των περιφερικών «κυψελών» στο stent.

Τα 2.5, 2.75 και 3.0 mm stent έχουν 6 κυψέλες περιφερικά και τα 3.5mm 7 κυψέλες.

Το stent είναι φορτωμένο σε διαφορετικά μπαλόνια με διαμέτρους από 2.5 – 3.5 mm.

Τα cypher stents έχουν σταθερή ποσότητα sirolimus (ραπαμυκίνης) ανά μονάδα μεταλλικής επιφάνειας (148 μg sirolimus ανά cm^2). Ο ενδονάρθηκας αυτός είναι έτσι σχεδιασμένος ώστε να απελευθερώνει περίπου το 80% της φαρμακευτικής ουσίας σε 30 ημέρες από την τοποθέτησή του^[67].

Η μελέτη της φαρμακευτικής του stent έγινε με τοποθέτηση ενός (n=10) και δύο (n=9) stents.

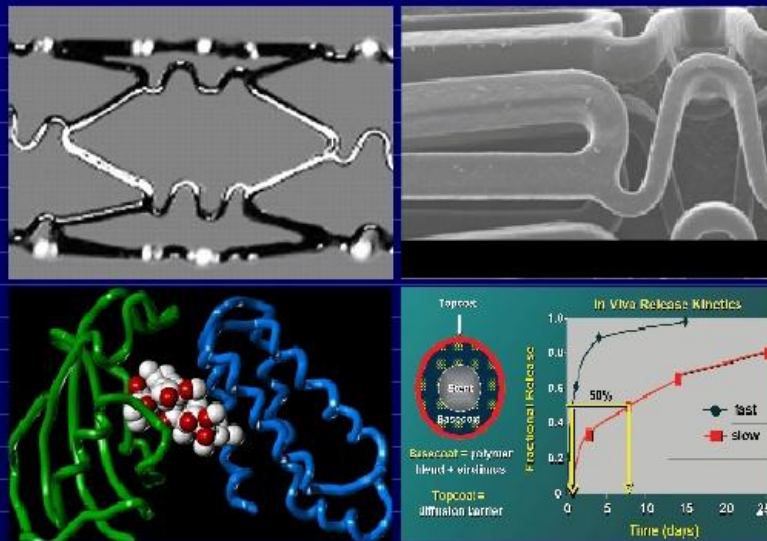
Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα (C_{max}) και AUC (Area Under the Concentration Time Curve) ήταν στενά δοσοεξαρτώμενες. Τα επίπεδα στο αίμα μετά την τοποθέτηση των stents ήταν 10 με 20 φορές μικρότερα σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές ή μεταμοσχευμένους^[19].

Το Sirolimus έχει τελικό χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) μετά την τοποθέτησή του $213 \pm 97\text{h}$. Οι αντίστοιχες τιμές για την από του στόματος χορήγηση μιας δόσης sirolimus σε υγιείς ή μεταμοσχευμένους ήταν $72.9 \pm 19.3\text{h}$ και $58.2 \pm 19.2\text{h}$ αντίστοιχα^[19].

Αυτή η διαφορά οφείλεται στο ότι η μείωση στις τελικές συγκεντρώσεις της ραπαμυκίνης αντανακλά στην απελευθέρωση του από το stent και όχι την απέκκρισή του από τον οργανισμό. Η μέγιστη συγκέντρωσή του στο αίμα, με την τοποθέτηση έως και 2 stents ήταν πολύ χαμηλή και από τις θεραπευτικές δόσεις του φαρμάκου για την προφύλαξη από την απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος. Σε όλες τις κλινικές μελέτες δεν υπήρξαν αναφορές για ανοσοκαταστολή^[19].



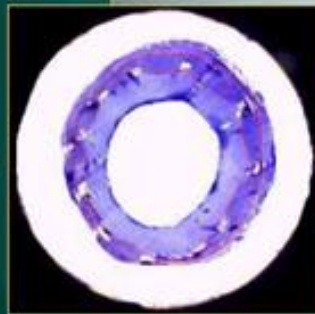
Sirolimus Drug Eluting Stent System (Cypher)



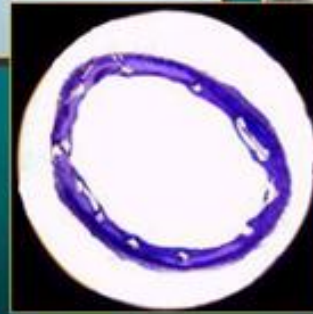
The Cypher™ Sirolimus-Coated Stent

Sirolimus-Coated Bx VELOCITY™

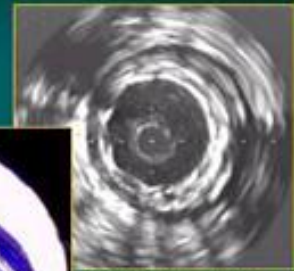
Animal
Histology



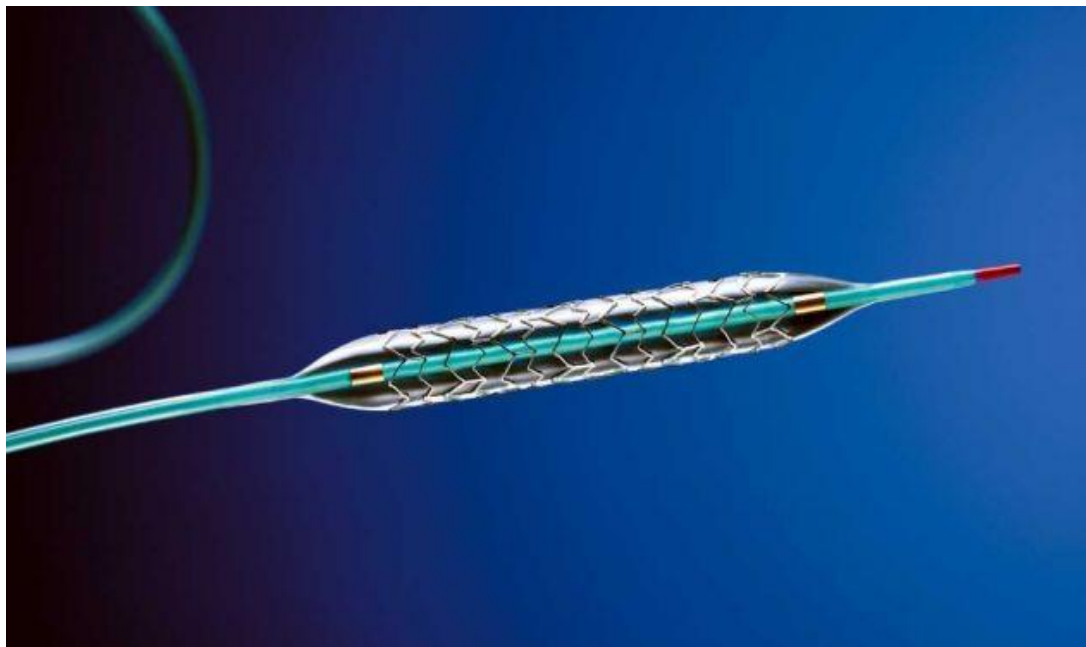
Control



Rapamycin



IVUS late FU



10. ΣΚΟΠΟΣ

Οι μελέτες που ακολούθησαν είχαν ως σκοπό να αναδείξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των Sirolimus Eluting Stent σε σχέση με τα απλά μεταλλικά stents, στην αγγειοπλαστική των κνημιαίων αγγείων σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων.

11. ΜΕΛΕΤΕΣ

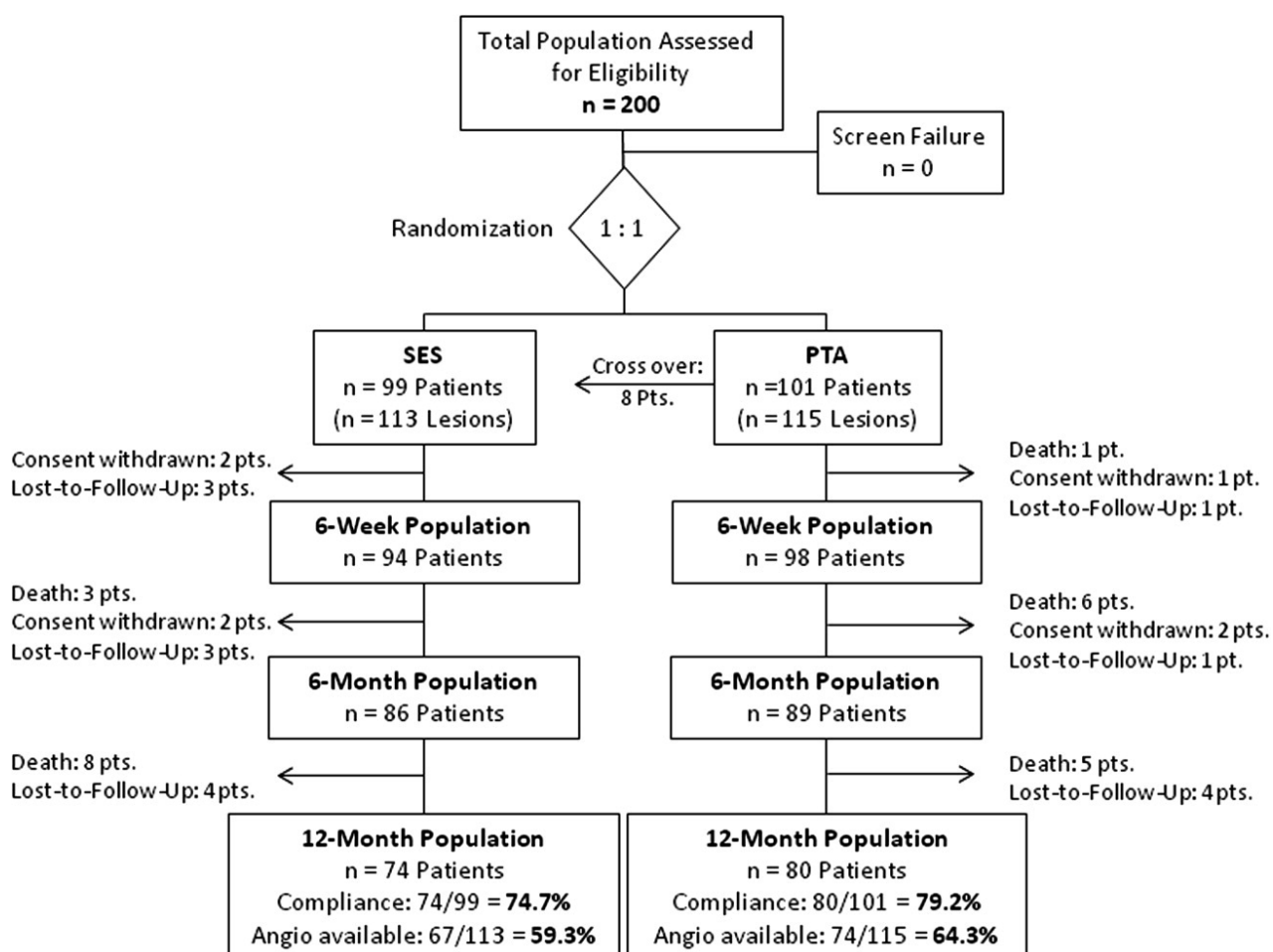
1) ACHILLES Trial 2012

Dierk Scheinert et al.

16 Κέντρα σε 9 Ευρωπαϊκές χώρες χρησιμοποιήθηκε το Cypher Sirolimus – Eluting Stent.

Περιφερική Αρτηριακή Νόσος κατηγορίας 3 έως 5 κατά Rutherford. Παρατήρηση αποτελεσμάτων έως 12 μήνες.

Ασθενείς : 200



Angiographic Endpoints at 12-Month Follow-Up

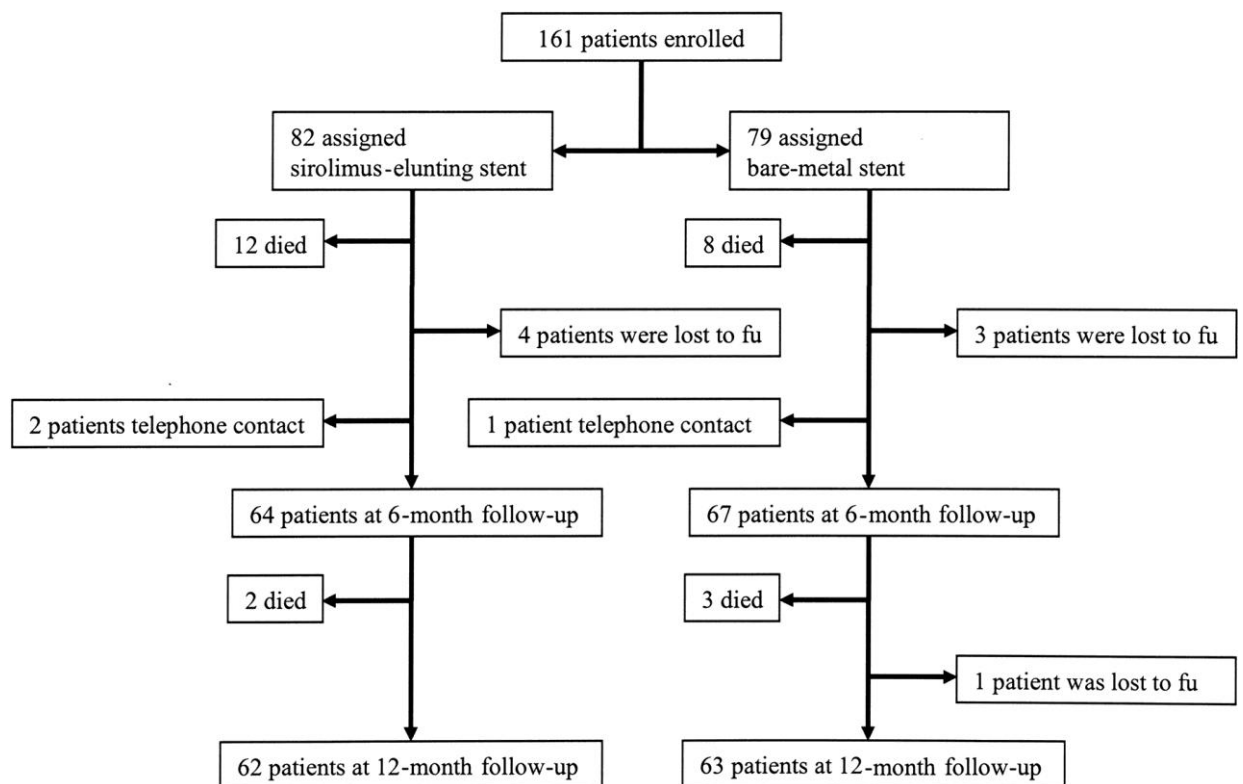
	SES (n = 99)	PTA (n = 101)	p Value
In-segment measurements [□]			
Binary restenosis (primary endpoint)	15/67 (22.4)	31/74 (41.9)	0.019
Percent diameter stenosis, %	35.2 ± 21.7	48.3 ± 25.4	0.001
Minimal lumen diameter, mm	1.7 ± 0.7	1.4 ± 0.8	0.044
Late lumen loss, mm	0.5 ± 1.1	0.4 ± 1.0	0.979
In-lesion measurements [†]			
Percent diameter stenosis, %	34.3 ± 24.5	47.1 ± 25.7	0.002
Minimal lumen diameter, mm	1.7 ± 0.7	1.4 ± 0.8	0.016
Late lumen loss, mm	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.833

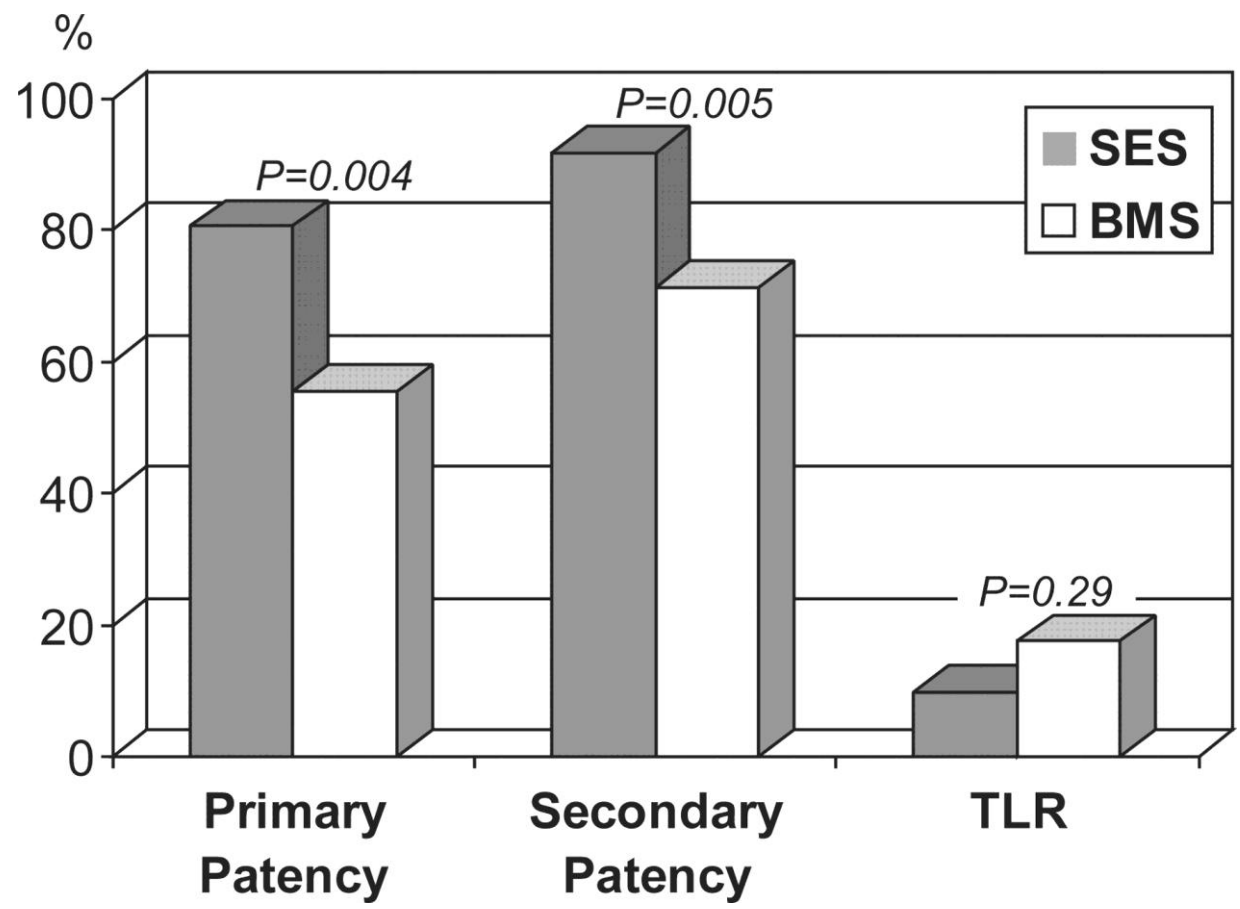
Clinical Endpoints at 12-Month Follow-Up

	SES (n = 99)	PTA (n = 101)	p Value
Death [□]	10/99 (10.1)	12/101 (11.9)	0.822
TLR (clinically driven)	8/80 (10.0)	14/85 (16.5)	0.257
TVR – non-TLR, count	5/78 (6.4)	2/84 (2.4)	0.263
Vessel patency [†]	54/72 (75.0)	44/77 (57.1)	0.025
Index limb amputation	11/80 (13.8)	17/85 (20.0)	0.307
Stent fractures	1/113 (0.9)	0/0 (0)	—

- 2) Sirolimus - Eluting Stent VS bare - metal Stents for treatment of local lesion in infrapopliteal arteries : a double - blind, multi - centre, randomized clinical trial.

Aljascha Ranstan et. Al. 2011





- Major adverse events in patients with critical limb ischaemia at baseline

	Sirolimus stent (n= 42)	Bare-metal stent (n= 33)	P
Death	9 (21.4%)	8 (24.3%)	0.9
Minor amputation	1 (3.4%)	1 (4.3%)	1
Major amputation	1 (3.4%)	1 (4.3%)	1
TLR	4 (13.8%)	3 (13%)	1

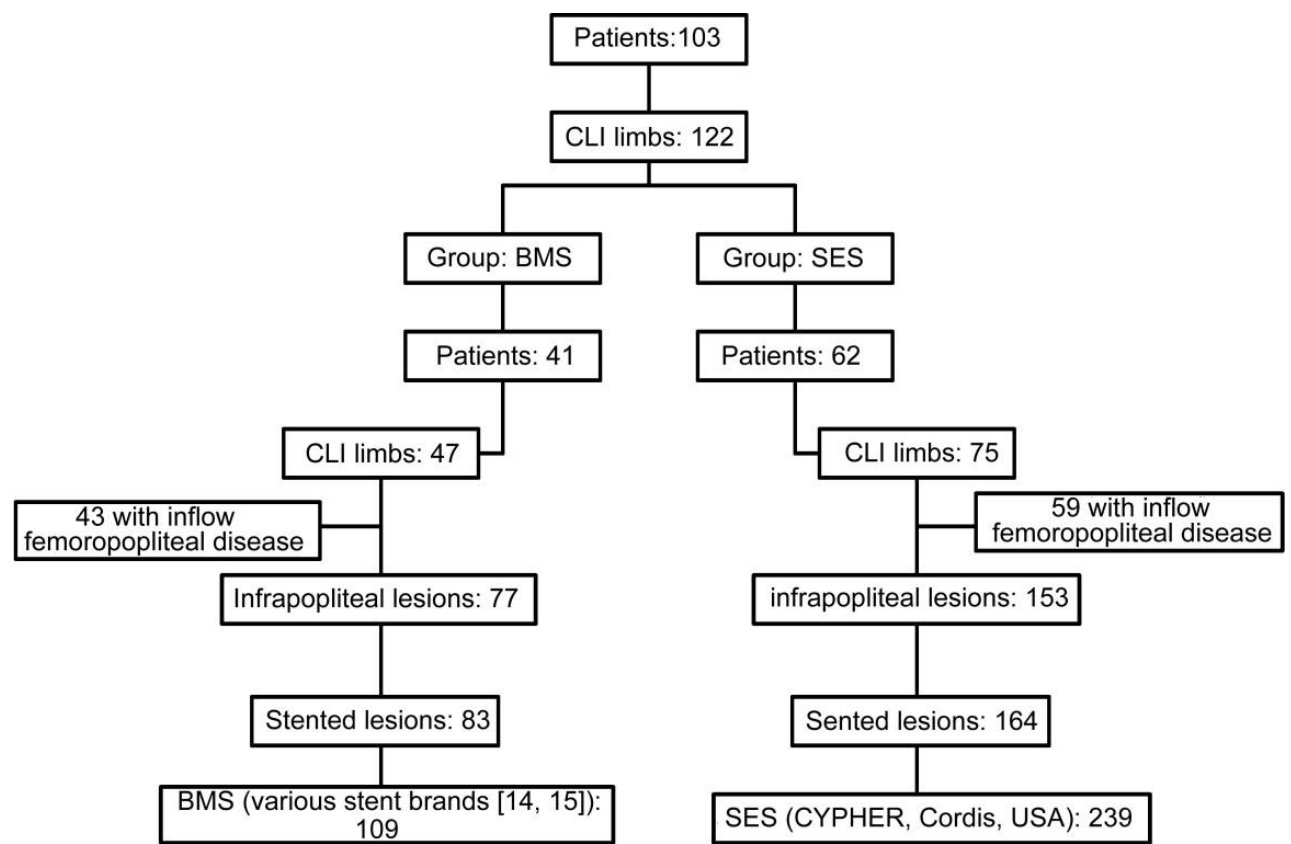
TLR, target lesion revascularization

Major adverse events in patients with intermittent claudication at baseline			
	Sirolimus stent (n= 40)	Bare-metal stent (n= 46)	P
Death	5 (12.5%)	3 (6.5%)	0.46
Myocardial infraction	0	3 (6.5%)	0.25
TLR	2 (5.9%)	8 (20%)	0.09

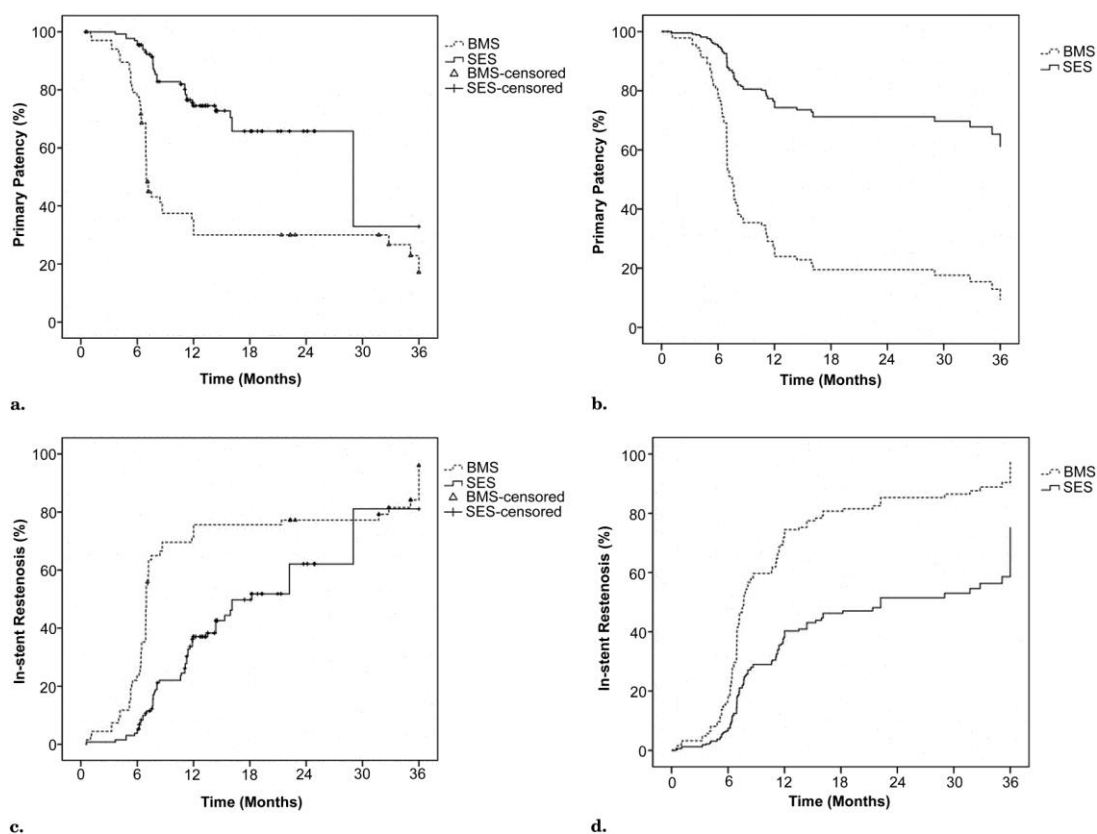
TLR, target lesion revascularization.

3) **Infrapopliteal Application of Sirolimus eluting versus Bare Metal Stents for critical Limb Ischemia : Analysis of Long - term Angiographic and Clinical Outcome.**

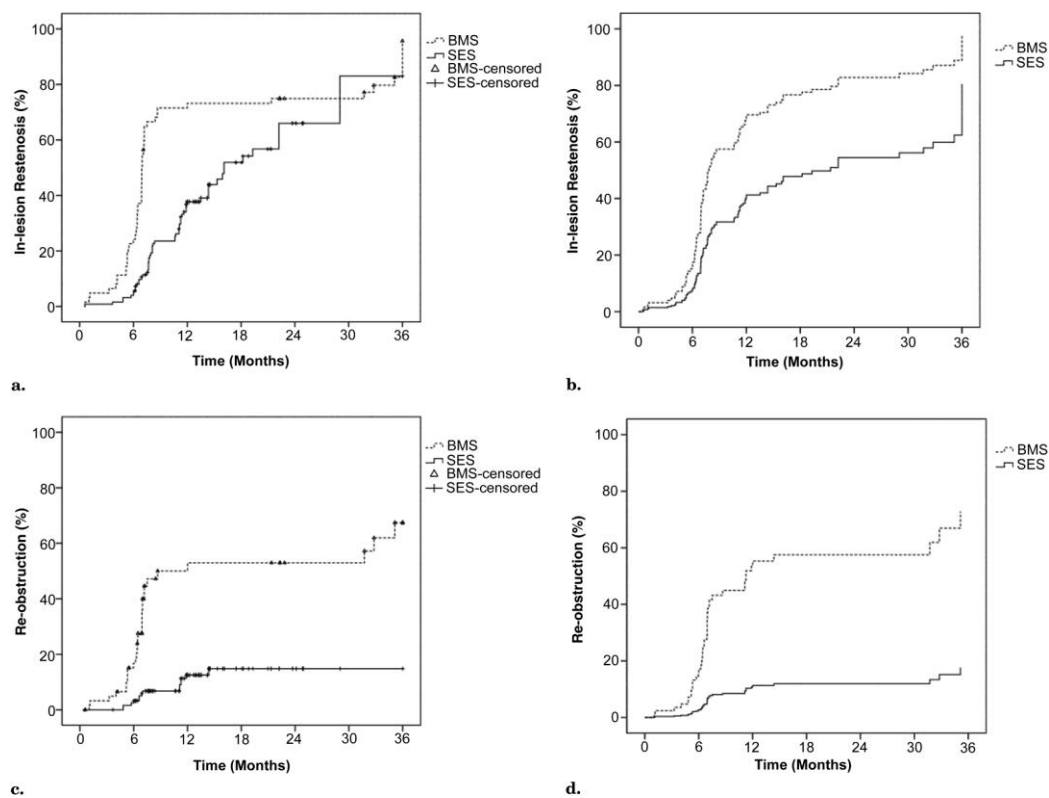
Siampelis et al. 2009



Primary patency stratified for BMS and SES: (a) Kaplan-Meier plots; (b) Cox adjusted plots and in-stent binary restenosis of the two groups (SES vs BMS); (c) Kaplan-Meier plots; and (d) Cox adjusted plots.



In-lesion binary restenosis of the two groups (SES vs BMS): (a) Kaplan-Meier plots; (b) Cox adjusted plots and repeat obstruction rates stratified for BMS and SES; (c) Kaplan-Meier plots; and (d) Cox adjusted plots.



- 4) Άλλες παλαιότερες μελέτες είναι αυτές που φαίνονται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 25. Κυριότερες μελέτες με Cypher stent στα κνημιαία αγγεία							
Μελέτη	Τύπος	Αριθμός ασθενών /stent	Σχεδιασμός μελέτης	Περίοδος επανελέγχου	Παράμετροι που ελέγχθησαν		
Siablis et al 2006	Ελεγχόμενη	29 ασθενείς με Cypher Stents & 29 με Μεταλλικά Stents	Προοπτική	1 έτος	Πρωτογενής βατότητα	Δυσαιμία in stent επαναστένωση	TLR
Scheiner et al 2006	Ελεγχόμενη	30 Cypher Stents 30 Μεταλλικά stents	Διαδοχική καταγραφή (Consecutive registry)	6 μήνες	Απόφραξη stent	Δυσαιμία in-stent επαναστένωση	TLR
Commeau P. et al 2006	Μη ελεγχόμενη	30 ασθενείς 106 Cypher stents	Διαδοχικοί ασθενείς	7 μήνες	Πρωτογενής βατότητα	Βελτίωση του Rutherford score	-
Bosiers M et al 2006	Μη ελεγχόμενη	18 ασθενείς 24 Cypher stents	Διαδοχικοί ασθενείς	6 μήνες	Όψιμη απώλεια του αυλού	Rutherford score ≤ 3	-

Μία μελέτη που δεν έχει να κάνει με την σύγκριση μεταξύ sirolimus stent και απλών stents, αλλά έχει μελετήσει για πέντε έτη 2004 – 2009, 158 ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το sirolimus stent και μας δίνει πολύ ενδιαφέρουσες πληροφορίες είναι η Sirolimus – Eluting stent for the Treatment of Indrapopliteal Arteties in Cronic Limb Ischemia : Long term Clinical and Angiografic Follow – up. Martin Werner et al που δημοσιεύτηκε το 2012.

Αναφέρονται πολύ καλά αποτελέσματα και ασφάλεια με τα sirolimus stents στα κνημιαία αγγεία.

12. ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αγγειοπλαστική των κνημιαίων αγγείων έχει πλέον καθιερωθεί σαν βασική θεραπευτική επιλογή, όταν το ανοικτό χειρουργείο δεν μπορεί να εφαρμοστεί, είτε λόγω απουσίας φλεβών για παράκαμψη, είτε μη επαρκών θέσεων για την περιφερική αναστόμωση, είτε λόγω αγγείων κάτω του ενός χιλιοστού ή αγγείων με διάχυτη νόσο. Έτσι πολλές φορές η αγγειοπλαστική αποτελεί την μοναδική επιλογή σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων.

Το αδύνατο σημείο της είναι η ενδοθηλιακή υπερπλασία, η οποία τείνει συνεχώς να μειώνει την διάμετρο του αυλού του αγγείου που έχει διανοιχτεί.

Σε περίπτωση διαχωρισμού του αγγείου ή υπολειπόμενης στένωσης > 30% χρησιμοποιήθηκαν τα απλά stents για την διάνοιξη του αυλού, με όχι όμως καλά αποτελέσματα.

Η νέα τεχνολογία έφερε τα επικαλυμμένα stent με φαρμακευτικές ουσίες όπως ραπαμυκίνη (sirolimus).

Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί, αν και δεν είναι πάρα πολλές, προσπάθησαν να συγκρίνονται τα δύο stents : α) με ραπαμυκίνη (sirolimus) και β) τα απλά μεταλλικά stents (bare metal stents) σε έξι και δώδεκα μήνες από την τοποθέτησή τους και με τα αποτελέσματα να δείχθει αν τα stents με ραπαμυκίνη (sirolimus) είναι περισσότερο αποτελεσματικά για να περιορίζουν την ενδοθηλιακή υπερπλασία.

Από τις μελέτες προέκυψε ότι :

Η χρήση των sirolimus – eluting stent είναι αρκετά ασφαλής και περισσότερο αποτελεσματική στα κνημιαία αγγεία σε σχέση με τα απλά μεταλλικά stents.

Στο εξάμηνο βρέθηκε ότι υπερεπεβίωσαν έναντι των απλών stents έχοντας :

- α) Αυξημένη πρωτογενή βατότητα,
- β) Μειωμένη επαναστένωση
- γ) Χαμηλότερα ποσοστά επανεπεμβάσεων στα κνημιαία αγγεία.

Στους δώδεκα μήνες παρατηρήθηκε ότι πέτυχαν :

- α) Σημαντική αναστολή της αγγειακής επαναστένωσης,
- β) Καλά μεσοπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα,
- γ) Παρατηρήθηκε διαρκές όφελος με σημαντική μείωση των επανεπεμβάσεων (TLR) στα κνημιαία αγγεία για κλινικούς λόγους^[19].

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιτεύχθηκαν λόγω της ικανότητας των sirolimus stents να περιορίζουν την ενδοθηλιακή υπερπλασία.

13. SUMMARY

Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA) has been established as the standard therapeutic option in the treatment of infrapopliteal vessels stenosis. It is the only treatment option when an open surgical treatment is impossible due to the absence of vein grafts for the bypass, vessels being shorter than 1 mm, inadequate disease free vessel surface necessary for a distal anastomosis, or vessels with diffuse atheromatous plaques. However, it may cause intimal hyperplasia, which tends to constantly decrease the lumen diameter of the opened up vessel.

The purpose of this study was to make a systematic review of the safety and relative effectiveness of sirolimus eluting stents versus conventional metal stents. Controlled clinical trials comparing the the 6-month and 1-year angiographic and clinical outcomes of PTA for the treatment of infra popliteal vessels stenosis in patients with critical limb ischemia (CLI), were included. Stenting was used as a rescue procedure when the angioplasty results were suboptimal (recoil - residual stenosis >30%, dissection during angioplasty).

It is evident from the studies that:

The use of sirolimus-eluting stents is safe and more effective in infrapopliteal vessels compared to bare metal stents.

On six month follow-up it was found that they were superior to bare metal stents concerning:

- increased primary patency
- decreased of re-stenosis in infrapopliteal vessels
- decrease of re-intervention in infrapopliteal vessels

On twelve month follow-up serolimus-eluting stents achieved:

- considerable reduction in the rate of vascular restenosis
- good mid-term clinical results
- considerable decrease of re-intervention (TLR) in infrapopliteal vessels for clinical relapse.

The above results were achieved due to the ability of serolimus stents to limit intimal hyperplasia.

14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Criqui MH, Fronek A, Barret – Connor E, Klauber MR (1985). The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71 : 510-515.
2. Σιαμπλής Δ. Διαδερμική αντιμετώπιση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου. Πάτρα 2011.
3. Baumgarther I., Schainfeld R., and Graziani L., Management of peripheral vascular disease. *Annu Rev Med*, 2005. 56:p. 249-72.
4. Norman P.E., J.W. Eikelboom and G.L. Hankey, Periferal arterial disease : Prognostic significance and Prevention of atherothrombotic Complication. *Med J Aust*, 2004. 181(3) : p. 150.4
5. Criqui M.H., et al, The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population, *circulation*, 1985. 71(3) : p. 510-5.
6. Newman A.B. et al., Ankle – arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in Cardiovascular Health study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 1999. 19(3) : p. 538-45.
7. Diehm c, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6800 primary care patients : cross – sectional study. *Atherosclerosis*, 2004, 172 (1) : p. 95-105.
8. Hirsch A.T., et al. peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 2001. 286 (11) : p. 1317-24.
9. Criqui M.H., et al, Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.*, 1992. 326 (6) : p. 381-6.

10. Newman A.B. et al, Morbidity and Mortality in hypertensive adults with a low ankle / arm blood pressure index. JAMA, 1993. 270 (4) : p. 487-9.
11. Norgren L., et al Inter - Society Consensus for the Management of Peritheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc. Surg, 2007. 45 suppl S: p. 55-67.
12. Dormandy J.A. and R.B. Rutherford, Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC working Group. TransAntalntic Inter - Society (TASC). J Vasc Surg, 2000.31 (1Pt2) : p. S1-S296.
13. Aronow w.s. and C. Ahn, Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrom-botic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. Am J. Cardiol, 1994. 74 (1) : p. 64-5.
14. Von Kemp, K., et al, screening for concomitant diseases in peripheral vascular patients. Results of a systematic approach. Int Angiol, 1997. 16(2) : p. 114-22.
15. Garcia, L.A., Epidemiology and Pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. J Endovasc Ther, 2006. 13 Suppl 2 : p. 113-9.
16. Tsetis, D. and A. M. Belli, The role of infropopliteal angioplasty. Br J Radiol, 2004. 77 (924) : p. 1007 - 15.
17. Tepe, G., et al, Superficial femoral artery : current treatment option. Eur Radiol, 2006. 16 (6) : p. 1316 - 22.
18. Scheinert, D., et al., Prevalence and cilinical impact of Stent fractures after femoropopliteal Stenting. J Am Coll Cardiol, 2005. 45 (2) : p. 312 - 5.

19. Παντελής Κρανιώτης. Κλινική μελέτη των καλυμμένων με φαρμακευτικές ουσίες Ενδοπροθέσεων στα κνημιαία αγγεία. Διδακτορική διατριβή. Πάτρα 2008.
20. Ross R (1999) Atherosclerosis - an inflammatory disease. N. Engl J Med 340 : 115 - 126.
21. (2000) Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter - Society Consensus (TASC). Section D: chronic critical limb ischaemia Eur J Vasc Endovasc Surg 19 Suppl A: S 144 - S 243.
22. Gottsater A (2006) Managing risk factors for atherosclerosis in critical limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 32 : 478 - 483.
23. Dormandy J., Heeck L., Vig S (1999), Acute limb ischemia. Semin Vasc Surg 12 : 148 - 153.
24. Swarten DE, Cutcliff WB (1988). Arterial occlusive disease below the Knee : treatment with percutaneous transluminal angioplasty performed with low - profile catheters and steerable guide wires. Radiology 169 : 71-77.
25. Bakal CW, Cynamon J, Serayren S (1996). Intraarterial percutaneous transluminal angioplasty : what we know. Radiology 200 : 36 - 43.
26. Haimovici H (1967). Patterns of arteriosclerotic lesions of the lower extremity. Arch Surg 95 : 918 - 993.
27. Fraser SC, Kutoubi MA, Wolfe JH (1996). Percutaneous transluminal angioplasty of the intraarterial vessels : the evidence. Radiology 200 : 33-36.
28. Mc Daniel MD, Cronenwett JL (1989). Basic data related to the natural history of intermittent claudication. Ann Vasc Surg 3 : p. 273-277.

29. Garg AX, Clark WF, et al (2002), Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality : results from the NHANES I. *Kidney Int.* 61 : 1486 – 1494.
30. Manjunath G, Tighiouart H, et al., (2003). Level of Kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 63 : 1121 – 1129.
31. Leskinen Y, Salenius JP, et. al, (2002). The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal Failure : require puts for diagnostic. *Am J Kidney Dis* 40 : 472 – 479.
32. Orchard TJ, Strandness DE (1993) Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an International Workshop Sponsored by the American Heart Association and the American Diabetes Association 18-20 Set. 1992, New Orleans Louisiana. *J Am Podiatr Med Assoc* 83 : 685 – 695.
33. Criqui MH, Langer RD, et al (1992) Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326: 381 – 386.
34. Baele HR, Piotrowski JJ, et al, (1995). Intrainguinal by pass in patients with end – stage renal disease. *Surgery* 117 : 399 – 324.
35. Leers S.A., Reifsnyder T. (1998). Realistic expectations for pedal bypass grafts in patients with and – stage renal disease. *J Vasc Surg* 28 : 976 – 980.
36. Dormandy JA, Rutherford RB (2000). Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter – society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 31 : S1 – S296.
37. Soder HK, Manninen HI, et. Al (2000) Prospective trial of infrapopliteal artery ballon angioplasty for critical limb ischemia:

angiographic and clinical results. J Vasc Inter V Radiol 11 : 1021 – 1031.

38. Κτενίδης Κυριάκος. Βασικές αρχές αγγειοχειρουργικής. Θεσσαλονίκη 2010. σελ. : 303 – 304.
39. Aburahma AF, Robinson PA, et. al., Prospective controlled study of polytrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypass.
40. Cejna M., Thurnher 5, et. al. PTA versus Palmaz Stent placement in femoropopliteal artery obstructions : a multicenter prospective randomized study. J Vasc Interv Radiol 2001 : 12(1) : 23 – 31.
41. Cotroneo AR, et. al., Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno – obstructive vascular disease : two years results. Cardiovasc Intervent Radiol 2007 ; 30 : 355 – 61.
42. Diehn N, Shang A, Silvestro A., et al
Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2.659 patients undergoing angioplasty, EJVES 2006; 31 : 59 – 63.
43. Duda SH, Bosiers M. et. al., Drug eluting and bare nitinal stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery : long – term results from the sirocco trial. J. Endovasc Ther 2006 ; 13 : 701 – 710.
44. Green R., Abbott N., Matsumoto T., et. al., Prosthetic above – Knee femoropopliteal bypass grafting : Five years results of a randomized trial. J Vasc Surg 2000; 31 : 417 – 425.
45. Heijmen RH, Teijink JA et. al., Use of a ballon – expandable, radially reinforced ePTFE endograft after remote SFA endarterectomy : a single – center experience J Endovasc Ther 2001; 8: 408 – 416.

46. Hill DA, Jamienson cw. The results of arterial reconstruction utilizing the profunda femoris artery in the treatment of rest pain and pre – gangrene Br J Surg 1977 ; 64 : 359 – 361.
47. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2004 ; D000990.
48. Norgren L, Hiatt WR, et. al. Inter – Society Consensus for the Management of peripheral arterial disease (TASC II) Eur J Vasc Endovasc Surg 2007 ; S9 – S57.
49. Vollman J. Reconstructive Chivurge der A prepien. 4. Veheravheitete Auflage, Stuttgart : Theme Verlag 1996.
50. White J. Evaluation of the patient with chronk Low – or extremity ischemia. In : Rutherford Vascular Surgery 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2005 ; 1099.
51. Rastogi S, Stavropoulos SW (2004) Infrapopliteal augioplasty. Tech vasc Interv Radiol 7 : 33-39.
52. Faglia E., Dalla PL, et. al., (2005) Peripheral angioplasty as the first – choise revascularization procedure in diabetic patipus with critical limb ischemia : prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. Eur J Vasc Endovasc Surg 29 : 620 – 627.
53. Kudo T., Chandra FA, Ahn SS (2005). The effectiveness of percutanpus transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia : a 10 year experience. J Vasc Surg 41 : 423 – 435.
54. Dorros G., Jaff MR., et. al., (2001). Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia : Five – years follow – UP Circulation 104 : 2057 – 2062.

55. Feiring AJ, Wesolowski AA, Lades (2004) Primary Stent - Supported angioplasty for treatment of below - knee critical limb ischemia and severe claudication : early and one - year outcomes. J An Coll Cardiol 44 : 2307 - 2314.
56. Bakal cw, Cynamon J (1996) Intrapopliteal percutanpous transluminal angioplasty : what we know. Radiology 200 : 36 - 43.
57. Brillu C, et. al. (2001) Percutaneous transluminal angioplasty for management of critical ischemia in arteries bellow the knee. Ann Vasc Surg 15 : 175 - 181.
58. Balmer H., Mahler F., et. al. (2002). Ballon angioplasty in cronic critical limb ischemia : Factors affecting clinical and angiografie outcome. J. Endovasc Ther 9 : 403 - 410.
59. Clair DG, Dayal R, et. al., (2005) Tibial angioplasty as an alternative strategy in patients with limb - threatening ischemia. Ann Vasc Surg 19 : 63 - 68.
60. Mlekusch W, Schillinger M. (2002) Clinical outcome and prognostic Factors for ischemic ulcers treated with PTA in lover limbs. Eur J vasc Endovasc Surg 24 : 176 - 181.
61. Brown KT, Moore ED, et. al., (1993) Infropopliteal angioplasty : long - term follow - up. J Vasc Interv Radiol 4 : 139 - 141.
62. Duda SH, Powrner TC, et. al., (2003) Drug - eluting stents : Potential applications for peripheral arterial occlucive disease. J Vasc Interv Radiol 14 : 291 - 301.
63. Regar E, Sianos G, Serrus PW (2001) stent development and local drug delivery. Br Med Bull 59 : 227 - 248.
64. Marx 50, Marks AR (2001) Bench to bedside : the development of rapamycin and its application to stent restenosis. Circulation 104 : 852 - 855.

65. Suzuki T., Kopia G., et. al., (2001) stent – based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. Circulation 104 : 1188 – 1193.
66. Sousa JE, Costa MA, et. al. (2001)
Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus – coated stents in human coronary arteries : a quantitative coronary angiography and three – dimensional intravascular ultrasound study.
Circulation 103 : 192 – 195
67. Commeau P., Barragan P., Roquebert PO (2006) sirolimus for below the knee lesions : mid – term results of siro BTK study Catheter Cardiovasc Interv 68 : 793 – 798.