

kritickou ischemií stupně šest dle Rutheforda se benefit dle této studie nepotvrdil. Tato studie ještě poukázala na fakt, že lepší hojení defektů je pozorováno při opakovaní aplikaci kmenových buněk (46). V roce 2015 byla publikována studie JUVENTAS, která sledovala benefit ACT, přesněji BMMNC vs. placebo, přičemž buňky byly aplikované opět intraarteriálně. Podle této studie ACT nevede ke snížení počtu vysokých amputací. Ve skupině pacientů, kterým byly podávány BMMNC, došlo ke zlepšení kvality života, redukcí klidové bolesti a zvýšení hodnot ABI i TcPO<sub>2</sub>, avšak rozdíl mezi skupinami nebyl signifikantní (47). Je však potřeba dodat, že tato studie měla zařazeny i pacienty se stenózami proximálně od a. poplitea, přičemž ACT je indikována hlavně u pacientů s postižením bérce a distálně. Aplikovala také menší objem buněčné suspenze, než je standardem (jenom 50 ml oproti standardním 250 ml). Na druhou stranu jedna z nejnovějších metaanalýz, kterou publikoval Pu et al., potvrdila u pacientů léčených ACT signifikantní pokles počtu vysokých amputací, zlepšení ABI, TcPO<sub>2</sub> a snížení klidových bolestí (48). Metaanalýza od Sun et al., 2022 dokonce pozorovala i zlepšení hojení defektů a redukcí klaudikačních bolestí (25). Ve studii Panunzi et al. byla pozorována redukce bolesti po aplikaci PBMNC, snížené užívání opiátů a opětovné možnosti chůze (3).

V roce 2016 až 2019 na našem pracovišti proběhla randomizovaná studie, ve které jsme posuzovali účinek ACT u pacientů s CLTI v porovnání s pacienty léčenými konzervativně. Hodnotili jsme proces hojení ulcerací, výskyt amputací a stupeň bolesti u pacienta dle Visual Analogue Score (VAS). Do studie bylo zařazeno celkem 40 pacientů. U těch, kteří podstoupili ACT (n = 21), byl pozorován vzestup hodnot TcPO<sub>2</sub> oproti pacientům léčených standardně (n = 19), kde vzestup pozorován nebyl. Signifikantně se také zlepšilo hojení defektů a zmírnil, stupeň bolesti. Rozdíl v počtu vysokých amputací jsme však na tomto počtu pacientů nepozorovali (43).

## LITERATURA

- Ruemenapf G, Morbach S, Sigl M. Therapeutic Alternatives in Diabetic Foot Patients without an Option for Revascularization. *J Clin Med.* 2022;11(8):2155.
- Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;17:88-93.
- Panunzi A, Madotto F, Sangalli E, et al. Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-optional critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):196.
- Lindquist J, Schramm K. Drug-Eluting Balloons and Drug-Eluting Stents in the Treatment of Peripheral Vascular Disease. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(5):443-452.
- Jogsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, et al. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016; 65(4):1208-1219.
- Ciccione MM, Notarnicola A, Scicchitano P, Sassara M, Carbonara S, Maiorano M, Moretti B. Shockwave therapy in patients with peripheral artery disease. *Adv Ther.* 2012;29(8):698-707.
- Saarienen E, Kauhanen P, Söderström M, et al. Long-term Results of Inframalleolar Bypass for Critical Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(6):815-822.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J et al. BASIL Trial Participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9501):1925-1934.
- Yunir E, Kurniawan F, Rezaprasga E, et al. Autologous Bone-Marrow vs. Peripheral Blood Mononuclear Cells Therapy for Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients. *Int J Stem Cells.* 2021;14(1):21-32.
- Verwer MC, Wijnand JGJ, Teraa M, et al. Long Term Survival and Limb Salvage in Patients With Non-Revascularisable Chronic Limb Threatening Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):225-232.
- Ilyas S, Powell RJ. Management of the no-option foot: Deep vein arterialization. *Semin Vasc Surg.* 2022;35(2):210-218.
- Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2378-82.

## Sledované komplikace při terapii

Murphy et al. se ve své studii zaměřili primárně na bezpečnost ACT s aplikací BMMNC a po dvanácti měsících pozorovali jen 2 případy nežádoucích událostí. U jednoho pacienta se objevily ST deprese bez elevace kardiospecifických markerů s poklesem hemoglobinu s následnou úpravou po transfuzi. U druhého případu byly angiograficky sledované mikroembolismy, které byly úspěšně řešené chirurgicky (49). Jako nežádoucí události při realizaci ACT na našem pracovišti jsme pozorovali inguinální hematom, periferní otok v souvislosti s intramuskulárními injekcemi, hypotenzi při mobilizaci po výkonu a jeden případ dočasně zhoršení kritické ischemie vlivem otoku. Obecně lze tedy shrnout, že terapie kmenovými buňkami je nejen efektivní, ale i dobře tolerovaná a bezpečná metoda (48).

## Závěr

Buněčná terapie má nezastupitelné místo v terapii pacientů s no-option CLTI. Nejnovější studie již potvrdily, že ACT zlepšuje parametry ischemie a snižuje počet vysokých amputací, i když ve starších studiích existují ohledně některých benefitů ACT diskrepance. U pacientů je pozorovaná redukce klidových i klaudikačních bolestí, a tím se zvyšuje kvalita jejich života. Stále je však ještě mnoho výzev a nových možností v rámci využití kmenových buněk u pacientů s CLTI. Probíhá několik studií, které stále detailněji popisují benefity, další možnosti i omezení této terapie.

*Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU a projektem MZO 00023001.*

- Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24-32.
- Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower extremity ulcers in patients with diabetes: Results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. Commentary on article in *Diabetes Care.* Undersea Hyperb Med. 2018;45(1):114-115.
- Jirkovská A, Dubský M, Fejfarová V. Syndrom diabetické nohy- prevence, diagnostika a terapie. Adaptovaný doporučený postup na základě mezinárodních guidelines. *Geum: Semily* 2022: 126-127. ISBN: 978-80-87969-61-8.
- Ho VT, Gologorsky R, Kibrik P. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage. *J Vasc Surg.* 2020;71(6):2152-2160.
- Khodayari S, Khodayari H, Barough-Ebrahimi S. Stem Cell Therapy in Limb Ischemia: State-of-Art, Perspective, and Possible Impacts of Endometrial – Derived Stem Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10. Dostupné z DOI <<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.834754>>
- Liew A, Bhattacharya V, Shaw J, et al. Cell therapy for critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Angiology.* 2016;67(5):444-55.
- Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5):369-76.
- Hölig K. G-CSF in healthy allogeneic stem cell donors. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(4):225-35.
- Lozano Navarro LV, Chen X, Viviescas LTG, et al. Mesenchymal stem cells for critical limb ischemia: their function, mechanism, and therapeutic potential. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):345.
- Galea C, Riva N, Calleja-Agius J. Non-gynaecological applications of menstrual-derived stem cells: a systematic review. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2022; 14(1):10-29.
- Kim JH, Park JS. Usage of Human Mesenchymal Stem Cells in Cell-based Therapy: Advantages and Disadvantages. *Dev. Reprod.* 2017;21(1):1-10.