Savremene indikacije za perkutanu koronarnu revaskularizaciju (PCI) kod bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom (CTO) koronarnih arterija

Contemporary indications for percutaneous coronary revascularization (PCI) in patients with Chronic total occlusion (CTO) of coronary arteries

Stefan Juričić¹, Siniša Stojković^{1,2}, Branko Beleslin^{1,2}

¹ Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kontakt: stefan.juricic@gmail.com

Sažetak

Revaskularizacija hroničnih totalnih okluzija (CTO) perkutanim putem je sve veći izazov u interventnoj kardiologiji. Simptomatski bolesnici nakon uspešne revaskularizacije CTO imaju značajno poboljšanje kvaliteta života. Perkutana revaskularizacija CTO značajno utiče na poboljšanje ejekcione frakcije, smanjenje potrebe za hirurškom revaskularizacijom, kao i na smanjenje mortaliteta u dugotrajnom praćenju. U ovom radu dajemo pregled savremene definicije i indikacija za revaskularizaciju CTO.

Uvod

Hronična totalna okluzija (CTO) koronarnih arterija definiše se kao kompletna okluzija koronarnih arterija (TIMI 0 koronarni protok u okludiranom segmentu) koja traje duže od 3 meseca. Prema poslednjem konsenzusnom dokumentu EuroCTO kluba, lezije se mogu da se klasifikuju kao hronične totalne okluzije kada je TIMI (engl. *thrombolysis in myocardial infarction*, TIMI - tromboliza u infarktu miokarda) protok kroz okludirani segment jednak 0, i kada postoji angiografski ili klinički dokaz ili velika verovatnoća trajanja okluzije ≥ 3 meseca (1). TIMI protok je široko prihvaćen sistem gradiranja, sa rasponom od 0 do 3 koji se odnosi na nivo protoka krvi kroz koronarnu arteriju.

Procena dužine trajanja okluzije vrlo često nije moguća. U odsustvu serijskih angiograma vreme trajanja okluzije može da se proceni na osnovu dostupnih kliničkih podataka koji se tiču vremena kada se desio događaj koji je uzrokovao okluziju. Euro CTO konsenzusni dokument sugerise tri nivoa sigurnosti (1):

a) siguran (angiografski potvrđen): u malom broju slučajeva, kada postoji angiogram koji potvrđuje prisu-

Abstract

Percutaneous coronary intervention (PCI) of Chronic total occlusion (CTO) is one of the major challenges in interventional cardiology. Symptomatic patients have significant improvement in quality of life after successful revascularization of CTO. Also, it has been shown to improve left ventricular (LV) systolic function, reduces the need for late bypass surgery as well as the reduction of the long term mortality. In this editorial, we review the current definition and indication for the revascularization of CTO.

stvo TIMI protoka 0 bar 3 meseca pre planirane procedure, npr. pre prethodnog koronarno-arterijski bajpas grafta (engl. *coronary artery bypass grafting*, CABG), ili posle akutnog infarkta miokarda.

b) verovatan (klinički potvrđen): akutni infarkt miokarda u zoni distribucije okludirane arterije, akutni koronarni sindrom ili pogoršanje angine bez druge moguće odgovorne arterije bar tri meseca pre aktuelnog angiograma

c) moguć (neodređen): CTO sa TIMI protokom 0 i angiografskom anatomijom koja sugerise dugotrajnu okluziju (razvoj kolaterala, bez kontrastnog bojenja) sa stabilnim nepromenjenim simptomima angine ili nemom ishemijom tokom poslednjih meseci, ili postojanje odgovorne arterije koja nije arterija koja se procenjuje u slučaju skorašnjih akutnih ishemijskih epizoda (akutni infarkt miokarda, nestabilna angina ili pogoršanje angi- noznih simptoma).

Hronično okludirana koronarna arterija je čest nalaz na koronarnoj angiografiji, a učestalost varira od 10 do 33% bolesnika sa značajnom koronarnom bolešću (2, 3). Uprkos ovome i dalje nije jasno da li i kada treba revaskularizovati ove lezije i na koji način. Ukoliko postoje simptomi (angina pectoris) ili objektivni dokazi ishemije

ili vijabilnosti u zoni distribucije okludirane arterije, treba uzeti u razmatranje rekanalizaciju CTO. Nekoliko studija je pokazalo da u prisustvu hronične totalne okluzije kolateralna cirkulacija može da uspostavi snabdevanje miokarda krvlju i tako sačuva vijabilnos. Procena kolateralne funkcije adenozin stres testom je, međutim, pokazala abnormalnu rezervu protoka u preko 90% slučajeva što znači da kolaterale nisu dovoljne (4).

Hronična totalna okluzija i kardiovaskularni ishod

Metaanaliza O'Konora S.A. (O'Connor SA) i saradnika pokazala je da prisustvo hronične totalne okluzije na neinfarktoj arteriji kod bolesnika koji se manifestuju akutnim infarktom miokarda značajno povećava mortalitet (5). Nekoliko metaanaliza koje su istraživale efekat PCI CTO na preživljavanje pokazale su značajno smanjenje mortaliteta i u kratkoročnom i u dugoročnom mortalitetu (6, 7). Analizirane studije u ovim metaanalizama u većini slučajeva predstavljaju restrospektivne ili prospektivne registre koji su poredili grupe proceduralnog uspeha sa pacijentima kod kojih PCI CTO nije bio uspešan.

Za ovakav klinički rezultat postoji više ponuđenih objašnjenja (smanjenje mortaliteta):

1) direktna dobit od ponovnog uspostavljanja koronarnog protoka i miokardne perfuzije odražava se na poboljšanje ventrikularne funkcije i smanjenje rizika od maligne aritmije

2) bolesnici kod kojih je PCI bila neuspešna verovatno imaju težu formu koronarne aterosklerotične bolesti sa fibrozom i kalcifikacijama, dokazanim faktorima koji doprinose proceduralnom neuspehu i većem mortalitetu (3).

Slično prethodnim metaanalizama, studija Prasada i sar. pokazala je značajno veći mortalitet u grupi bolesnika sa neuspešnom procedurom (3).

U studiji Hoja (Hoye) i saradnika rezultati pokazuju značajno nižu stopu 5-godišnjeg preživljavanja u grupi bolesnika sa neuspešnom procedurom, kao i nižu stopu preživljavanja bez infarkta miokarda, CABG i MACE. Autori objašnjavaju razliku u preživljavanju time što su ispitanici u grupama sa uspešno i neuspešno izvedenom procedurom primali različitu farmakološku terapiju, koja može da bude potencijalni „confounding factor“. Autori navode i da je bolja prognoza nakon uspešne procedure verovatno povezana sa poboljšanjem funkcije leve komore, kao i redukcijom rizika od maligne aritmije (8).

Slično prethodnim studijama, i studija Suera i saradnika pokazala je značajno veće 10-godišnje preživljavanje u grupi proceduralnog uspeha (9).

U tabeli 1 su prikazane još neke studije koje pokazuju benefit nakon uspešne revaskularizacije CTO.

Tabela 1. Opservacione studije koje su pokazale benefit nakon uspešne PCI CTO

	Broj bolesnika	Praćenje	Rezultat
Chug i sar. (10)	75	meseci 6	Pobošljanje LVEF I segmentne kinetike kod pacijenata bez ranijeg MI
Nakamura i sar. (11)	180	meseci 6	Pobošljanje LVEF kod CTO pacijenata revaskularizovanih sa DES
Baks i sar. (12)	27	meseci 5	Pobošljanje volumena leve komore i LVEF procenjeno MRI
Cheng i sar. (13)	40	meseci 6	Uspešna PCI CTO povećava prokrvljenost miokarda i dovodi do ranog pobošljanja regionalne kontraktilnosti u odnosu na PCI non-CTO

CTO- hronična totalna okluzija; LVEF- ejectiona frakcija leve komore; MI- infarkt miokarda, DES- Stentovi sa osobađanjem leka; PCI- perkutana koronarna intervencija

Hronična totalna okluzija i procena kvaliteta života

Do danas nije objavljena ni jedna prospektivna randomizovana studija koja bi poredila PCI CTO sa optimalnom medikamentoznom terapijom. Poboljšanje kvaliteta života je stoga jedna od najznačajnijih indikacija za revaskularizaciju CTO kod Izabranih bolesnika. U savremenoj literaturi, međutim, postoji vrlo malo podataka o proceni kvaliteta života kod bolesnika sa CTO.

Procena kvaliteta života je važna mera uspešnosti revaskularizacije kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću. „Seattle Angina Questionnaire“ (SAQ) je u savremenoj literaturi apsolutno prihvaćen i validiran za procenu kvaliteta života bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću (15). Ovaj upitnik je zasnovan na pet različitih domena: fizičkom ograničenju, stabilnosti angine, učestalosti napada angine pektoris, percepciji bolesti i zadovoljstvu lečenjem. Do sada je procena kvaliteta života kod CTO bolesnika pomoću SAQ korišćena u četiri studi-

je. Dve od ovih studija su poredile rezultate SAQ kod bolesnika kod kojih je uspešno rekanalisan hronično okludirani krvni sud sa bolesnicima sa neuspešnim PCI CTO i dokazale značajno poboljšanje SAQ skora kod bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO (16, 17). Treća studija je poredila revaskularizacione strategije (PCI vs CABG) sa optimalnom medikamentoznom terapijom kod bolesnika sa dijagnostikovanim CTO (18). U grupi koja je lečena medikamentoznom terapijom nisu uočene promene

skora u SAQ domenima nakon jednogodišnjeg perioda praćenja, dok je kod bolesnika kod kojih je urađena revaskularizacija u CTO teritoriji uočeno poboljšanje u 3 domena SAQ (fizičkom ograničenju, učestalosti angine i percepciji bolesti). Četvrta studija je poredila kvalitet života posle urađene PCI na CTO nasuprot PCI na ne-CTO leziji (19). U obe grupe je došlo do sličnog poboljšanja u svim domenima SAQ tokom šestomesečnog praćenja.

Tabela 2. Studije čiji je cilj istraživanja bila procena kvaliteta života posle revaskularizacije CTO

	<i>Grentham i sar. (16)</i>	<i>Borgia i sar. (17)</i>	<i>Saffley i sar. (19)</i>	<i>Wijeyesundera i sar. (18)</i>
Broj bolesnika kojima je rađena PCI CTO	125	302	167	46
uspešnosti %	55	78	84.7	78.8
Metoda procene	SAQ	SAQ-UK	SAQ	SAQ
Procenjivani parametri	AF, PL, QOL	AF, PL, TS	AF, PL, QOL, RDS, EQ5D	AF, PL, AS, TS, DP, EQ5D
Praćenje	mesec 1	godine 4	meseci 6	godina 1
Poređenje grupe	Uspešna vs. neuspešna PCI CTO	Uspešna vs. neuspešna PCI CTO	PCI CTO vs. PCI non-CTO	PCI CTO; PCI non-CTO; CABG; samo OMT
Rezultati	Značajno poboljšanje u svim procenjivanim parametrima u uspešnoj PCI grupi nasuprot neuspešnoj;	Značajno poboljšanje u svim procenjivanim parametrima u uspešnoj PCI grupi nasuprot neuspešnoj	Podjednako poboljšanje u svim procenjivanim parametrima kod uspešno lečenih bolesnika u obe grupe	Uspešna revaskularizacija CTO (PCI ili CABG) povezana je sa poboljšanjem kvaliteta života

CABG - koronarno-arterijski bajpas graft; CTO - hronična totalna okluzija; PCI - perkutana koronarna intervencija; AF - učestalost angine; PL - fizičko ograničenje; AS - stabilnost angine; TS - zadovoljstvo terapijom; DP - percepcija bolesti; RDS - Rose Dyspnoea .Score; QOL - kvalitet života; SAQ - Seattle Angina Upitnik; EQ5D - Evropski kvalitet života - 5 dimenzija

Kliničke indikacije za pokušaj revaskularizacije hronične totalne okluzije

Terapijske nesigurnosti jednim delom vode poreklo od tehnički kompleksnih procedura revaskularizacije CTO pomoću PCI, čija je uspešnost do skoro bila 60-70%, što je značajno niže u odnosu na revaskularizaciju non-CTO lezija (uspešnost oko 98%)(2,20). Tokom protekle decenije došlo je do značajnog napretka u tehnologiji, opremi i tehnikama perkutanih revaskularizacionih procedura za lečenje CTO koje uz sve veće iskustvo operatera, dovode do proceduralne uspešnosti oko 90% (21-23). Drugim delom, postoje udvojena mišljenja o mogućnosti lečenja ovih bolesnika hirurškom revaskularizacijom (CABG), naročito bolesnika koji nemaju višesudovnu koronarnu bolest (21, 22, 24, 25).

Kod bolesnika sa CTO koronarnih arterija odluka o daljem lečenju prolazi kroz tri koraka:

- evaluaciju simptoma,
- procenu veličine ishemijske i/ili
- evaluaciju vijabilnosti miokarda miokarda u zoni okludirane arterije.

U avgustu 2015. godine A. Galasi (A Gallasi), aktuelni Evropskog CTO kluba, sa saradnicima je objavio algoritam po kojem bi trebalo pristupiti svakom bolesniku sa hronično okludiranom koronarnom arterijom (26): bolesnici koji imaju CTO i simptome, sa normalnom funkcijom leve komore ili hipokinetičan segment leve komore u zoni okludirane arterije, kandidati su za revaskularizaciju. Ukoliko bolesnik ima ili nema simptome ali postoji akinezija ili diskinezija u segmentu gde je CTO, onda se ide na evaluaciju vijabilnosti u zoni koju snabdeva okludirana arterija u slučaju vijabilnog mi-

Algoritam 1. Preuzeto iz: Alfredo R. Galassi et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. *European Heart Journal*, Aug 2015.

Tabela 3. Preporuke za miokardnu revaskularizaciju (ESC/EACTS, 2014) (27)

Preporuke	Klasa	Nivo
Perkutanu rekanalizaciju CTO treba razmotriti kod pacijenata sa očekivanom redukcijom ishemije u odgovarajućoj teritoriji miokarda i/ili smanjenjem simptoma angine	IIa	B

okarda indikovana je revaskularizacija. Ukoliko bolesnik nema simptome, a ima normalnu pokretljivost leve komore ili hipokinetičan segment u zoni CTO, radi se evaluacija ishemije i ukoliko ona zahvata 10 ili više procenata leve komore indikovana je revaskularizacija CTO.

Razvojem pristupa u lečenju CTO, PCI je kao preporučeni vid revaskularizacije u vodičima Evropskog udruženja kardiologa prvi put pomenut 2004. god. Po poslednjim Evropskim preporukama za miokardnu revaskularizaciju iz 2014.godine lečenje CTO perkutanim pristupom ima IIa klasu, nivo dokaza B (27).

Iako iskusni operatori imaju približno isti procenat uspeha PCI CTO i nonCTO lezija, skuplja oprema potrebna za ove intervencije i veća izloženost zračenju predstavljaju dva glavna limitirajuća faktora da ova metoda bude šire prihvaćena. Drugi glavni razlog zašto PCI CTO ima samo IIa klasu preporuke u evropskim i američkim vodičima je nedostatak randomizovanih studija za lečenje ovakvih lezija, što može da objasni otpor mnogih interventnih kardiologa da se oprobaju u ovoj zahtevnoj proceduri (26).

Literatura

1. Sianos G1, Werner GS, Galassi AR, Papafakis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, Christiansen EH, Gershlick A, Carlino M, Karlas A, Konstantinidis NV, Tomasello SD, Di Mario C, Reifart N; EuroCTO Club. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention*. 2012 May 15;8(1):139-45.
2. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osheerov AB, Yalonetsky S, Gannot S, Samuel M, Weisbrod M, Bierstone D, Sparkes JD, Wright GA, Strauss BH. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the

- Canadian multicenter chronic total occlusions registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:991-7.
3. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes DR Jr. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1611-8.
 4. Werner GS, Bahramann P, Mutsche O, et al. Determinance of target vessel failure in chronic coronary occlusion after stent implantation: the influence of collateral function and coronary haemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 219-25.
 5. O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, Hoebers LP, Untersee T, Benamer H, Chevalier B, Hovasse T, Morice MC, Lefèvre T, Louvard Y. Meta-Analysis of the Impact on Mortality of Noninfarct-Related Artery Coronary Chronic Total Occlusion in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2015 Jul 1;116(1):8-14.
 6. Pancholy SB, Boruah P, Ahmed I, Kwan T, Patel TM, Saito S. Meta-analysis of effect on mortality of percutaneous recanalization of coronary chronic total occlusions using a stent-based strategy. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15;111(4):521-5.
 7. Yoyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalisation of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal* 2010;160(1): 179.187.
 8. Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur heart J* 2005; 26:2630-6.
 9. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV, Johnson WL, Rutherford BD. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-years experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:409-14.
 10. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T, Matoba Y, Katoh O. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:368-374.
 11. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005;95:161-166.
 12. Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, Cademartiri F, Mollet NR, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:721-725.
 13. Cheng AS, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Neubauer S, Banning AP. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:44-53.
 14. Cetin M, Zencir C, Cakici M, Yildiz E, Tasolar H, Balli M, Abus S, Akturk E, Ozgul S. Effect of a successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion on parameters of ventricular repolarization. *Coron Artery Dis* 2014;25:705-712.
 15. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:333-41.
 16. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:284-90.
 17. Borgia F, Viceconte N, Ali O, Stuart-Buttle C, Saraswathyamma A, Parisi R, Mirabella F, Dimopoulos K, Di Mario C. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol*. 2012;161:31-8.
 18. Wijeyesundera HC, Norris C, Fefer P, Galbraith PD, Knudtson ML, Wolff R, Wright GA, Strauss BH, Ko DT. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention* 2014;9:1165-1172.
 19. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, Jones PG, Spertus JA. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:629-634.
 20. Rathore S., Matsuo H., Terashima M., et al; Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2009;2:489-497.
 21. Saito S. Progress in angioplasty for chronic total occlusions again. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:850-1.
 22. Saito S. Progress in angioplasty for chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:541-2.
 23. Godino C, Sharp AS, Carlino M, Colombo A. Crossing CTOs-the tips, tricks, and specialist kit that can mean the difference between success and failure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:1019-46.
 24. Cuneo A, Tebbe U. The management of chronic total coronary occlusions. *Minerva Cardioangiol*. 2008;56:527-41.
 25. Serruys PW, van Geuns RJ. Arguments for recanalization of chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:54-5.
 26. Alfredo R. Galassi et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. *European Heart Journal*, 2015.
 27. Windecker S. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.