

Savremene indikacije za perkutanu koronarnu revaskularizaciju kod bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarnih arterija

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

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

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 ejičke 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.

Ključne reči Hronična totalna okluzija, revaskularizacija

Hronična totalna okluzija (CTO) koronarnih arterija se definiše 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 klasifikovati kao hronične totalne okluzije kada je TIMI ("Thrombolysis in Myocardial Infarction") protok kroz okludirani segment jednak 0, i kada postoji angiografski ili klinički dokaz ili velika verovatnoća trajanja okluzije ≥ 3 meseca¹. 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 se proceniti na osnovu dostupnih kliničkih podataka koji se tiču vremena kada se desio događaj koji je uzrokovao okluziju. Euro CTO konsenzusni dokument sugeriše tri nivoa sigurnosti¹.

a) Siguran (angiografski potvrđen): u malom broju slučajeva, kada postoji prethodni angiogram (npr. pre prethodne CABG (coronary artery bypass grafting) operacije, ili posle akutnog infarkta miokarda) koji potvrđuje prisustvo TIMI protoka 0 bar 3 meseca pre planirane procedure.

b) Verovatan (klinički potvrđen): akutni infarkt miokarda u zoni distribucije okludirane arterije; ili 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 sugeriše dugotrajnu okluziju (razvoj kolaterala, bez kontrastnog bojenja) sa stabilnim nepromenjenim simptomima angine ili nemom ishemijskom tokom poslednjih meseci; ili postojanje odgovorne arterije, koja nije arterija, a koja se procenjuje u slučaju skorašnjih akutnih ishemijskih epizoda (akutni infarkt miokarda ili nestabilna angina ili pogoršanje anginoznih simptoma).

Hronično okludirana koronarna arterija je čest nalaz na koronarnoj angiografiji, a učestalost varira kod 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 ishemijske ili vijabilnosti u zoni distribucije okludirane arterije, rekanalizaciju CTO treba uzeti u razmatranje. Nekoliko studija pokazalo je da u prisustvu hronične totalne okluzije kolateralna cirkulacija može uspostaviti snabdevanje miokarda krvlju i tako sačuvati vijabilnost. Međutim procena kolateralne funkcije adenozin stres testom pokazala je abnormalnu rezervu protoka u preko 90% slučajeva što znači da kolaterale nisu dovoljne⁴.

CTO i kardiovaskularni ishod

Metaanaliza O'Connor SA i sar. pokazala je da prisustvo hronične totalne okluzije na neinfarktoj arteriji kod bolesnika koji se prezentuju sa akutnim infarktom miokarda značajno povećava mortalitet⁵. Nadalje, nekoliko metaanaliza koje su istraživale efekat PCI CTO na preživljavanje pokazale su značajno smanjenje mortaliteta kako u kratkoročnom tako i dugoročnom praćenju^{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.

Postoji više ponuđenih objašnjenja za ovakav klinički rezultat (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 aterosklerotske bolesti sa fi-

Tabela 1. Observacione studije koje su pokazale benefit nakon uspješne PCI CTO

	Broj pacijenata	Follow-up	Rezultat
Chug et al. ¹⁰	75	6 meseci	Pobošljanje LVEF i segmentne kinetike kod pacijenata bez ranijeg MI
Nakamura et al. ¹¹	180	6 meseci	Pobošljanje LVEF kod CTO pacijenata revaskularizovanih sa DES
Baks et al. ¹²	27	5 meseci	Pobošljanje volumena leve komore i LVEF procenjeno MRI.
Cheng et al. ¹³	40	6 meseci	Uspješna PCI CTO povećava prokrvljenost miokarda i dovodi do ranog pobošljanja regionalne kontraktilnosti u odnosu na PCI nonCTO

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

brozom i kalcifikacijama, koje su dokazani faktori koji doprinose proceduralnom neuspehu i većem mortalitetu³.

Slično prethodnim metaanalizama, studija Prasada i sar. pokazala je značajno veći mortalitet u grupi proceduralnog neuspeha³.

U studiji Hoyer i sar. rezultati pokazuju značajno niže 5-godišnje preživljavanje u grupi proceduralnog neuspeha, kao i niže preživljavanje bez infarkta miokarda, CABG

i MACE. Autori objašnjavaju razliku u preživljavanju time što su ispitanici u grupama proceduralnog uspeha i proceduralnog neuspeha primali različitu farmakološku terapiju, koja može biti potencijalni "confounding factor". Takođe, autori navode da je bolja prognoza nakon uspješne procedure verovatno povezana sa poboljšanjem funkcije leve komore, kao i sa redukcijom rizika od maligne aritmije⁸.

Slično prethodnim studijama, i studija Suero i sar. pokazala je značajno veće 10-godišnje preživljavanje u grupi proceduralnog uspeha⁹.

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

CTO i procena kvaliteta života

Do danas nije objavljena niti jedna prospektivna randomizovana studija koja bi poredila PCI CTO sa optimalnom medikamentnom terapijom. Iz ovog razloga poboljšanje kvaliteta života je jedna od najznačajnijih indikacija za revaskularizaciju CTO kod elektivnih pacijenata. Međutim, u savremenoj literaturi 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 kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću¹⁵. Ovaj upitnik je baziran na pet različitih domena: fizička ograničenja, stabilnost angine, učestalost napada angine pektoris, percepcija bolesti i zadovoljstvo lečenjem. Do sada je procena kvaliteta života kod CTO bolesnika pomoću SAQ korišćena u četiri studije. Dve od ovih studija su poredile rezultate SAQ kod bolesnika kod kojih je uspešno rekanalisan hronično okludirani krvni sud sa bolesnicima sa neuspešnim PCI

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

	Grantham et al. ¹⁶	Borgia et al. ¹⁷	Saffley et al. ¹⁹	Wijeysundera et al. ¹⁸
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
Follow up	1 mesec	4 godine	6 meseci	1 godina
Poređenje grupe	Uspješna vs neuspešna PCI CTO	Uspješna vs neuspešna PCI CTO	PCI CTO vs PCI non-CTO	PCI CTO; PCI non-CTO; CABG; samo OMT
Rezultati	Značajno pobošljanje u svim procenjivanim parametrima u uspešnoj PCI grupi nasuprot neuspešnoj;	Značajno pobošljanje u svim procenjivanim parametrima u uspešnoj PCI grupi nasuprot neuspešnoj	Podjednako pobošljanje u svim procenjivanim parametrima kod uspešno lečenih bolesnika u obe grupe	Uspješna revaskularizacija CTO (bilo PCI ili CABG) je povezana sa pobošljanjem kvaliteta života

CABG- koronarno arterijski bypass 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- European quality of life-5 dimenzija.

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 medikamentnom terapijom kod pacijenata sa dijagnostikovanim CTO¹⁸. U grupi koja je lečena medikamentnom terapijom nisu uočene promene skora u SAQ domenima nakon jednogodišnjeg perioda praćenja, dok kod bolesnika kod kojih je urađena revaskularizacija, u CTO teritoriji nađeno je poboljšanje u 3 domena SAQ (fizičko ograničenje, učestalost angine i percepcija bolesti). Četvrta studija poredila je kvalitet života posle urađene PCI na CTO nasuprot PCI na ne-CTO leziji¹⁹. U obe grupe bilo je slično poboljšanje u svim domenima SAQ tokom šestomesečnog praćenja.

Kliničke indikacije za pokušaj revaskularizacije CTO

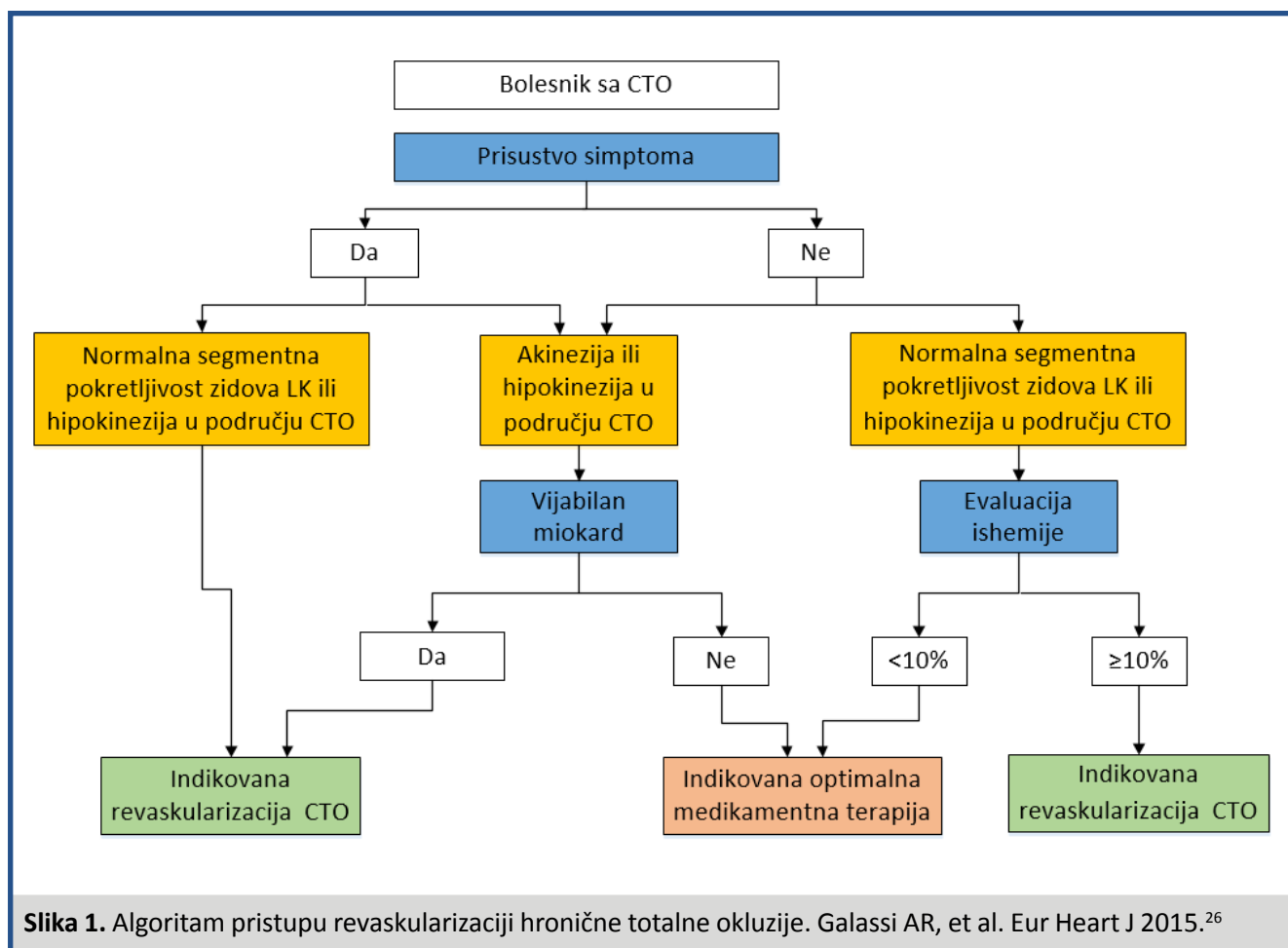
Terapijske nesigurnosti vode poreklo jednim delom od tehnički kompleksnih procedura revaskularizacije CTO pomoću PCI, čija je uspešnost do skoro bila 60-70% što je značajno niže u odnosu na revaskularizaciju non-CTO lezija (uspešnost oko 98%)^{2,20}. Tokom protekle decenije došlo je do značajnog napretka 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 (coronary artery bypass graft- CABG), a

naročito bolesnika koji nemaju višesudovnu koronarnu bolest^{21, 22, 24, 25}.

Kod bolesnika sa CTO koronarnih arterija odluka o daljem lečenju sprovodi se u tri koraka: a) evaluacija simptoma, b) procena veličine ishemije i/ili c) evaluacija vijabilnosti miokarda, i to miokarda u zoni okludirane arterije. U avgustu 2015. god. A. Gallasi, koji je važeći predsednik Evropskog CTO kluba, je sa saradnicima je objavio algoritam po kojem bi trebalo pristupiti svakom bolesniku sa hronično okludiranom koronarnom arterijom²⁶. Bolesnici koji imaju CTO i simptome, sa normalnom funkcijom leve komore ili hipokinetičan segment leve komore u zoni okludirane arterije, indikovani 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, i u slučaju vijabilnog miokarda indikovana je revaskularizacija. Ukoliko bolesnik nema simptome, a ima normalnu pokretljivost leve komore ili hipokinetičan segment u zoni CTO, onda se vrši

Tabela 3. 2014 ESC/EACTS Preporuke za miokardnu revaskularizaciju²⁷

Preporuke	Klasa	Nivo	Ref
Perkutanu rekanalizaciju CTO treba razmotriti kod pacijenata sa očekivanom redukcijom ishemije u odgovarajućoj teritoriji miokarda i/ili smanjenjem simptoma angine	Ila	B	740-743, 745



Slika 1. Algoritam pristupa revaskularizaciji hronične totalne okluzije. Galassi AR, et al. Eur Heart J 2015.²⁶

evalucija ishemijske. Ukoliko ona zahvata 10 ili više procenata leve komore indikovana je revaskularizacije 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 perkutanom pristupom ima IIa klasu, nivo dokaza B²⁷.

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. Ovi faktori i nedostatak randomizovanih studija za lečenje ovakvih lezija su glavni razlozi zašto PCI CTO ima samo IIa klasu preporuke u Evropskim i Američkim vodičima, i može da objasni otpor mnogih interventivnih kardiologa da se oprobaju u ovoj zahtevnoj proceduri²⁶.

Literatura

- Sianos G1, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis 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
- Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Oshero 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.
- 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.
- 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.
- O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, Hoebbers LP, Untersee T, Benamer H, Chevalier B, Hovasse T, Morice MC, Lefevre 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Intv*. 2009;2:489-497
- Saito S. Progress in angioplasty for chronic total occlusions again. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:850-1.
- Saito S. Progress in angioplasty for chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:541-2.
- 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.
- Cuneo A, Tebbe U. The management of chronic total coronary occlusions. *Minerva Cardioangiol*. 2008;56:527-41.
- Serruys PW, van Geuns RJ. Arguments for recanalization of chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:54-5.
- Galassi AR, et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. *European Heart J* 2015.
- 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.

Abstract

Contemporary indications for percutaneous coronary revascularization in patients with chronic total occlusion of coronary arteries

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

¹Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia, ²Medical faculty, University of Belgrade

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, reduce the need for late bypass surgery as well as the reduction of long term mortality. In this editorial, we review the current definition and indication for revascularization of CTO.

Key words: *chronic total occlusion, revascularization*