

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milan R. Dobrić

ISPITIVANJE KARAKTERISTIKA
MIKROCIRKULACIJE MIOKARDA KOD
BOLESNIKA SA RAZLIČITIM
PATOMORFOLOŠKIM SUPSTRATIMA PRE I
NAKON OTVARANJA HRONIČNE TOTALNE
OKLUZIJE KORONARNE ARTERIJE

Doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milan R. Dobrić

ASSESSING THE PROPERTIES OF
MYOCARDIAL MICROCIRCULATION IN
PATIENTS WITH DIFFERENT
PATHOMORPHOLOGICAL SUBSTRATES
BEFORE AND AFTER RECANALIZATION OF
THE CORONARY CHRONIC TOTAL
OCCLUSION

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020.

MENTOR:

Akademik Emeritus Prof. dr Miodrag Č. Ostojić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Branko Beleslin, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;
Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije
2. Prof. dr Siniša Stojković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;
Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije
3. Prof. dr Zoran Perišić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu; Klinika
za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Datum odbrane:

ZAHVALJUJEM SE

*Akademiku Emeritus Profesoru **Miodragu Č. Ostojiću**, mom mentoru i učitelju, na kreativnim idejama, dragocenim savetima, velikoj pomoći i podršci tokom celog procesa izrade ove teze kao i tokom svih mojih faza učenja kardiologije.*

*Profesoru **Branku Beleslinu** uz koga sam napravio prve korake u naučnom radu, na konstruktivnim sugestijama i idejama koji su oblikovali ovu disertaciju u svoju konačnu formu.*

*Kolegama i prijateljima Ass. dr **Miloradu Tešiću**, Doc. dr **Jeleni Rakočević**, Prof. dr **Siniši Stojkoviću**, Doc. dr **Vojislavu Gigi**, Prof. dr **Ani Đorđević Dikić** na učešću u svim fazama izrade ove teze, zbog čega ih smatram ravnopravnim autorima.*

*Dr **Nikoli Boškoviću** na nesebičnoj tehničkoj podršci pri izradi teze.*

*Prof. dr **Miloju Tomaševiću** na iskrenoj prijateljskoj i stručnoj podršci koju mi je pružao od samog početka ovog projekta.*

Timu medicinskih sestara i tehničara sale za kateterizaciju KCS sa kojima je bilo neizmerno zadovoljstvo raditi. Zahvaljujem se i osoblju Kabineta za ehokardiografiju i Kabineta stres-ehokardiografiju, kao i Centra za nuklearnu medicinu KCS na saradnji i velikoj pomoći prilikom izrade ove teze.

*Rad posvećujem svojoj supruzi **Ireni**, svojoj deci **Andriji** i **Nadi**, i roditeljima **Rajku** i **Nadi**, za ljubav, razumevanje i beskrajnu podršku koju mi uvek pružaju.*

REZIME

ISPITIVANJE KARAKTERISTIKA MIKROCIRKULACIJE MIOKARDA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM PATOMORFOLOŠKIM SUPSTRATIMA PRE I NAKON OTVARANJA HRONIČNE TOTALNE OKLUZIJE KORONARNE ARTERIJE

Uvod. Hronična totalna okluzija (CTO) koronarnih arterija definiše se kao kompletna okluzija koronarnih arterija bez protoka krvi (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI 0) u okludiranom segmentu, koja traje duže od 3 meseca. Glavne karakteristike CTO lezija jesu postojanje manje ili više razvijenih kolateralnih krvnih sudova, kao i prisustvo manje ili veće količine vijabilnog miokarda u području vaskularizacije CTO. Rekanalizacija koronarne CTO se izvodi kako bi se poboljšala perfuzija miokarda u ishemijskoj teritoriji koju snabdeva hronično okludirana koronarna arterija. Rekanalizacija CTO i uspostavljanje normalnog anterogradnog protoka dovode do brzog smanjenja ili prestanka kolateralnog krvotoka, što se može uočiti u promeni cirkulatornih parametara donorske arterije kolaterala (frakcionom rezervom protoka – FFR, koronarnom rezervom protoka – CFVR, i dr). Neinvazivno merenje CFVR putem 2D Doppler ehokardiografije pre i nakon rekanalizacije CTO može značajno doprineti proceni hemodinamskih i funkcionalnih posledica rekanalizacije CTO, i dodatno objasniti patofiziološke mehanizme koji se odvijaju neposredno po otvaranju okludirane koronarne arterije.

Cilj. Cilj ove studije je bio da se utvrdi veličina i smer promene funkcionalnih parametara mikrocirkulacije u koronarnim arterijama nakon uspešne rekanalizacije CTO, da se ispituju faktori koji utiču na njihovu promenu, kao i da se ispita povezanost funkcionalnih parametara mikrocirkulacije sa ishemijom, vijabilnošću, segmentnom kinetikom leve komore i kvalitetom života bolesnika.

Metode. U istraživanje je uključen 31 bolesnik sa jednom CTO lezijom na nativnim koronarnim arterijama koji su lečeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI). Kod svih bolesnika je pre PCI scintigrafijom miokarda (SPECT) potvrđeno postojanje vijabilnog miokarda u teritoriji vaskularizacije CTO, urađen je transtorakalni ehokardiografski pregled i stresehokardiografski test. Neinvazivni CFVR je izmeren transtorakalnim Doppler ehokardiografskim pregledom pre PCI, 24h posle PCI i 6 meseci nakon rekanalizacije CTO za arteriju koja je donor kolaterala, odnosno posle 24h i 6 meseci od intervencije za rekanalisanu (CTO) arteriju. Kod svih bolesnika gde je to bilo tehnički izvodljivo, tokom PCI procedure, urađena su i invazivna merenja CFVR pomoću koronarne žice sa Doppler senzorom za merenje brzine protoka. Promena kvaliteta života bolesnika procenjavana je pomoću Sijetl angina upitnika (SAQ - eng. *Seattle Angina Questionnaire*) pre PCI i 6 meseci nakon rekanalizacije CTO. U perioperacionalnom toku praćena je pojava mogućih

komplikacija procedure (infarkt miokarda, koronarna perforacija, srčana tamponada, urgentna kardiohirurška intervencija, i komplikacije na mestu vaskularnog pristupa). Tokom perioda praćenja praćena je eventualna pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE - eng. *Major Adverse Cardiac Events*), odnosno kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i sve ponovne revaskularizacije miokarda.

Rezultati. Rekanalizacija CTO je bila uspešna kod 28 od 31 (90,3%) bolesnika. Najčešća lokalizacija CTO bila je desna koronarna arterija (RCA, 22 pacijenata, tj. 71%), dok je arterija donor kolaterala najčešće bila prednje leva descendenta arterija (LAD, 22 pacijenata, odnosno 71%). Nakon 24h od rekanalizacije CTO registrovano je značajno povećanje vrednosti CFVR u arteriji koja je bila donor kolaterala u poređenju sa vrednostima pre PCI ($2,30 \pm 0,49$ vs. $2,71 \pm 0,45$, $p=0,005$). Vrednost CFVR donorske arterije se nije značajno promenila nakon 6 meseci ($2,68 \pm 0,24$) u odnosu na vrednosti 24h posle PCI. Prosečna maksimalna bazalna brzina protoka krvi u donorskoj arteriji nakon 24h posle PCI bila je značajno niža u odnosu na vrednosti pre PCI ($0,28 \pm 0,06$ vs. $0,24 \pm 0,04$ m/s), uz nepromenjene vrednosti posle 6 meseci od rekanalizacije CTO. Srednja vrednost maksimalne hiperemijske brzine protoka u donorskoj arteriji nije se značajno razlikovala pre PCI, 24h i 6 meseci posle PCI ($0,64 \pm 0,10$ vs. $0,64 \pm 0,16$ vs. $0,70 \pm 0,16$, $p>0,05$). CFVR rekanalisane arterije bila je slična nakon 24 h i posle 6 meseci od PCI ($2,55 \pm 0,35$ vs. $2,62 \pm 0,26$, $p>0,05$).

Promena (delta) u CFVR donorske arterije 24h posle PCI u odnosu na vrednosti pre PCI pokazivala je inverznu korelaciju sa vrednostima eejekcione frakcije leve komore (LVEF) merene gated SPECT MPI ($r=-0,523$, $p=0,007$), dok nije uočena korelacija sa vrednostima skora pokretljivosti zidova leve komore (WMSI) na transtorakalnoj ehokardiografiji ($p=0,405$), niti je uočena razlika u vrednostima delta CFVR u odnosu na rezultat inicijalnog stresehokardiografskog testa ($p=0,120$), pol pacijenta ($p=0,782$), pušački status ($p=0,487$), postojanje dislipidemije ($p=0,893$), diabetes mellitus-a ($p=0,839$), ili prethodnog infarkta miokarda ($p=0,858$).

Postojala je značajna razlika između muškaraca i žena u promeni CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na 24h od rekanalizacije. Prosečna promena ovog parametra kod žena je bila $-0,14 \pm 0,50$, dok je kod muškaraca iznosila $0,16 \pm 0,26$. Promena ovog parametra nije bila značajno povezana sa ostalim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika.

Ispitivani bolesnici su navodili značajno poboljšanje u 4 od 5 domena SAQ upitnika nakon 6 meseci od lečenja u odnosu na inicijalne vrednosti: ograničenje fizičke aktivnosti ($p=0,019$), učestalost napada angine pektoris ($p=0,008$), zadovoljstvo lečenjem ($p=0,009$) i percepcija bolesti ($p=0,001$). Promena u stabilnosti angine pektoris imala je graničnu statističku značajnost ($p=0,051$). Nije uočena značajna korelacija promene CFVR donorske arterije (6 meseci vs. pre PCI) u odnosu na promene pojedinačnih domena kvaliteta života procenjenih SAQ upitnikom u istom vremenskom periodu.

Kod jednog bolesnika je, tokom pokušaja rekanalizacije CTO retrogradnim putem, došlo do perforacije epikardnog kolateralnog krvnog suda, što je bilo praćeno pojavom lokalizovanog intraperikardnog hematoma, koji nije doveo do hemodinamske nestabilnosti bolesnika, i koji se naknadno spontano resorbovao. Tokom kliničkog praćenja ispitivanih bolesnika (posle 1, 6 i 12 meseci od rekanalizacije CTO) nije zabeležena pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Zaključak. Rekanalizacija CTO lezije kod bolesnika sa vijabilnim miokardom dovodi do brzog i konzistentnog poboljšanja koronarnog protoka u rekanalisanj koronarnoj arteriji, uz brzo poboljšanje koronarne rezerve protoka u arteriji koja je donor kolaterala unutar 24h od PCI. Poboljšanje koronarne rezerve protoka donorske arterije posledica je smanjenja maksimalne bazalne brzine protoka krvi u donorskoj arteriji koja nastaje usled smanjenja obima kolateralne cirkulacije. Rezultati ovog istraživanja ističu značaj procene vijabilnosti miokarda kod bolesnika upućenih na perkutano lečenje CTO kako bi rezultati i korist od CTO revaskularizacije bili optimalni.

Ključne reči: hronična totalna okluzija, koronarna rezerva protoka, koronarna bolest srca

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

SUMMARY

ASSESSING THE PROPERTIES OF MYOCARDIAL MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT PATHOMORPHOLOGICAL SUBSTRATES BEFORE AND AFTER RECANALIZATION OF THE CHRONIC TOTAL OCCLUSION OF CORONARY ARTERY

Introduction. Coronary chronic total occlusion (CTO) is defined as a complete occlusion of the coronary artery without antegrade blood flow (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI 0) in the occluded segment, lasting more than three months. Main characteristics of CTO lesions are the presence of less or more developed collateral blood vessels, as well as smaller or larger areas of viable myocardium vascularized by the CTO artery. Recanalization of coronary CTO is performed in order to improve myocardial perfusion in the ischemic territory supplied by the chronically occluded coronary artery. CTO recanalization and restoration of normal antegrade blood flow results in rapid decrease or even cessation of collateral coronary circulation, which may induce changes in circulatory parameters in collateral-donor and recanalized arteries (e.g. fractional flow reserve – FFR, coronary flow velocity reserve – CFVR etc.). Non-invasive measurement of CFVR by 2D Doppler echocardiography before and after CTO recanalization may significantly contribute to the assessment of hemodynamic and functional effects of CTO recanalization, and give further insights into mechanisms occurring immediately after opening of the occluded artery.

Aim. Aim of this study was to determine the magnitude and the direction of change in functional microcirculatory parameters in coronary arteries after successful recanalization of the CTO, to determine factors which affect these changes, and to analyze association of functional microcirculatory parameters with ischemia, viability, segmental function of left ventricle, and patients' quality of life.

Methods. Our study enrolled 31 patients with one CTO lesion on native coronary arteries treated with percutaneous coronary intervention (PCI). Viable myocardium in the territory supplied by CTO was corroborated in all patients using myocardial perfusion scintigraphy (SPECT). In all patients, transthoracic echocardiography and stress-echocardiographic test were performed. Non-invasive transthoracic Doppler echocardiography for the assessment of CFVR was performed before PCI, 24 hours, and six months after CTO recanalization for the collateral-donor artery, and 24 hours and 6 months after PCI for assessing CFVR of the recanalized (CTO) artery. In all patients, provided it was technically feasible, invasive measurements of CFVR using coronary wire with Doppler sensor were performed during PCI. Change of patients' quality of life was assessed by using Seattle Angina Questionnaire (SAQ) before PCI and six months after CTO recanalization. Occurrence of potential periprocedural complications were recorded in all patients, including myocardial infarction, coronary

perforation, cardiac tamponade, urgent cardiac surgery, and vascular access complications. Potential major adverse cardiovascular events (MACE) were assessed during the follow-up period (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and all repeated myocardial revascularization procedures).

Results. CTO recanalization was successful in 28 of 31 (90.3%) patients. CTO was most commonly localized in the right coronary artery (RCA, 22 patients, 71%), while the left anterior descending artery (LAD) was the most frequent donor of collaterals (22 patients, 71%). There was a significant increase in CFVR of the collateral donor artery registered 24 hours after CTO recanalization compared to pre-PCI values (2.30 ± 0.49 vs. 2.71 ± 0.45 , $p=0.005$). CFVR of the collateral donor artery showed no significant change after 6 months (2.68 ± 0.24) compared to values measured 24h after the PCI. Average maximum basal blood flow velocity registered 24 hours after PCI was significantly lower than the pre-PCI values (0.28 ± 0.06 vs. 0.24 ± 0.04 m/s), with similar values obtained 6 months after the CTO recanalization. There was no significant difference in mean maximum hyperemic blood flow velocity pre-PCI, 24 hours, and six months after PCI (0.64 ± 0.10 vs. 0.64 ± 0.16 vs. 0.70 ± 0.16 m/s, respectively, $p>0.05$). CFVR of the recanalized artery 24 hours after the PCI was 2.55 ± 0.35 m/s, and remained similar six months later (2.62 ± 0.26 , $p>0.05$).

Change (delta) in CFVR of the donor artery 24h after PCI compared to pre-PCI values showed inverse correlation with SPECT MPI-measured left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r=-0,523$, $p=0,007$), showing no correlation with wall motion score index (WMSI) measured on transthoracic echocardiography ($p=0,405$). There was no correlation in delta CFVR with the results of initial stress echocardiography test ($p=0,120$), patient's gender ($p=0,782$), smoking status ($p=0,487$), dyslipidemia ($p=0,893$), diabetes mellitus ($p=0,839$), or previous myocardial infarction ($p=0,858$).

There was a significant between-the-gender difference in CFVR change after 6 months of PCI compared to 24h after PCI. Average change in CFVR in women was $-0,14\pm 0,50$, and $0,16\pm 0,26$ in men.

Patients reported significant improvement in four out of five SAQ domains after 6 months after CTO recanalization compared to initial values: physical limitation ($p=0,019$), angina frequency ($p=0,008$), treatment satisfaction ($p=0,009$), and quality of life ($p=0,001$). Change in angina stability showed borderline significance ($p=0,051$). There was no correlation in CFVR change in collateral donor artery (6 months after PCI vs. pre-PCI values) with the change in SAQ domains in the same time period.

During the CTO recanalization attempt in one patient, perforation of the epicardial collateral blood vessel occurred, followed by the formation of localized intrapericardial hematoma, which did not affect the hemodynamic stability of the patients. Hematoma showed spontaneous regression. During the follow-up period (1, 6 and 12 months after CTO recanalization) there were no major adverse cardiovascular events.

Conclusion. Recanalization of the CTO in patients with viable myocardium produces prompt and consistent recovery of coronary blood flow in the recanalized coronary artery. This is accompanied by the rapid improvement in coronary flow reserve of the collateral coronary artery within 24h of PCI. Improvement in CFVR of the collateral donor artery resulted from the reduction in maximum baseline blood flow velocity which occurred due to collateral derecruitment. Our results emphasize the importance of viability assessment in patients scheduled for PCI of the CTO, in order to achieve the most after CTO recanalization.

Keywords: chronic total occlusion, coronary flow velocity reserve, coronary artery disease

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Cardiology

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Hronična totalna okluzija koronarne arterije	1
1.2. Preporuke za lečenje CTO koronarnih arterija	2
1.2.1. Izbor strategije perkutane revaskularizacije CTO	2
1.2.2. Izbor koronarnih stentova	4
1.2.3. Trajanje dvojne antiagregacione terapije	4
1.2.4. Ehokardiografski pregled pre rekanalizacije CTO	5
1.3. Kliničke studije o efikasnosti i bezbednosti revaskularizacije CTO	6
1.3.1. Opservacione studije	7
1.3.2. Randomizovane studije	10
1.4. Uspeh perkutanog lečenja CTO	12
1.5. Kolateralna cirkulacija kod CTO koronarne arterije	12
1.6. Funkcionalni parametri CTO i kolateralnih krvnih sudova	14
2. CILJEVI RADA	17
3. METODE	18
3.1. Dizajn studije	18
3.2. Ispitivana populacija	18
3.2.1. Izračunavanje veličine potrebnog uzorka	18
3.2.2. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje	19
3.2.3. Kriterijumi za isključenje iz studije	19
3.3. Protokol studije	20
3.3.1. Prikupljanje podataka pre kateterizacije srca	20
3.3.2. Prikupljanje podataka tokom kateterizacije srca	20
3.3.3. Prikupljanje podataka u periodu nakon kateterizacije srca	22
3.4. Instrumenti merenja i definicije	23
3.4.1. Proceduralni uspeh rekanalizacije hronične totalne okluzije	23
3.4.2. Definicije	23
3.5. Statistička analiza	26
4. REZULTATI	27
4.1. Ispitivana populacija	27
4.2. Kliničke karakteristike ispitanika	27
4.3. Stres-ehokardiografsko ispitivanje	28
4.4. Scintigrafija miokarda	29

4.5.	Angiografske i proceduralne karakteristike	29
4.6.	Invazivna procena koronarnog protoka krvi	33
4.7.	Neinvazivna procena koronarnog protoka krvi	35
4.7.1.	CFVR donorske arterije	35
4.7.2.	CFVR rekanalisane CTO arterije	44
4.8.	Procena kvaliteta života bolesnika	47
4.9.	Neželjeni događaji u periproceduralnom periodu i tokom dugoročnog praćenja	50
5.	DISKUSIJA	52
6.	ZAKLJUČCI	62
7.	LITERATURA	63

1. UVOD

1.1. Hronična totalna okluzija koronarne arterije

Hronična totalna okluzija (CTO) koronarnih arterija definiše se kao kompletna okluzija koronarnih arterija bez protoka krvi (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI 0) u okludiranom segmentu, koja traje duže od 3 meseca (1). Ovaj oblik koronarnih lezija relativno često se sreće tokom koronarne angiografije kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca. U različitim publikovanim serijama, prevalenca CTO lezija kod bolesnika sa poznatom koronarnom bolešću srca iznosi između 30-50% (2-4). U velikom kanadskom registru sa preko 14.000 ispitanika, prevalenca CTO lezija na dijagnostičkoj koronarnoj angiografiji iznosila je 18,4% od svih angiografski značajnih koronarnih stenoza (5). Međutim, u ovaj registar nisu bili uključeni bolesnici sa akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI, engl. *ST Elevation Myocardial Infarction*), kao ni bolesnici sa prethodnom hirurškom revaskularizacijom miokarda korišćenjem aortokoronarnog *bypass*-a (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*). U ovom registru bila je približno ista raspodela bolesnika prema indikacijama za izvođenje PCI (akutni koronarni sindrom i stabilna koronarna bolest srca). Međutim, uočeno je da je učestalost CTO značajno veća u populaciji sa prethodnom CABG (6). Analizom 1.699 bolesnika upućenih na koronarnu angiografiju u jednom tercijarnom centru u Teksasu registrovana je prevalenca CTO kod bolesnika sa prethodnom CABG od 89%, dok je kod pacijenata bez CABG ali sa koronarnom bolešću srca CTO registrovana u 31% slučajeva (7). Kod bolesnika sa STEMI, CTO se registruje tek u 10% slučajeva (8). Međutim, podaci o prevalenci CTO su uglavnom dobijeni na osnovu registara bolesnika koji su zbog suspektne ili simptomatske koronarne bolesti srca upućeni na koronarografiju. Zbog toga su podaci o prevalenci CTO u opštoj populaciji, gde se ubrajaju i bolesnici sa asimptomatskom koronarnom bolešću, i dalje nepoznati.

CTO koronarnih arterija predstavljaju jednu od tehnički najzahtevnijih i najkompleksnijih lezija za perkutanu revaskularizaciju. Ranije studije su pokazale da je uspešnost revaskularizacije iznosila 60-70%. Ovo je bilo značajno niže od uspešnosti revaskularizacije lezija koje nisu CTO, gde se uspešnost kreće i do 98% (5,9). Poteškoće sa kojima se operatori najčešće sreću pilikom pokušaja rekanalizacije CTO jesu nemogućnost prolaska koronarne žice kroz mesto okluzije distalno u tzv. pravi lumen arterije, zatim nemogućnost prolaska balona kroz mesto okluzije, a nakon prolaska žice-vodiča, zatim prisustvo fibroze ili kalcifikacija koje otežavaju balon dilataciju lezije, teškoće prilikom pozicioniranja i/ili ekspanzije stenta na mesto lezije, kao i moguća perforacija koronarnog krvnog suda (izazvana koronarnom žicom ili prilikom inflacije balona ili implantacije stenta).

Tokom protekle decenije došlo je do značajnog napretka u tehnologiji, opremi i tehnikama perkutanih revaskularizacionih procedura za lečenje CTO koje su, uz sve veće iskustvo operatera, dovele do proceduralne uspešnosti od oko 90% u centrima sa najvećim iskustvom (10-12). Međutim, uspešnost ovih procedura u neselektovanoj populaciji je i dalje niska: 61,3% u *New York State PCI Registry* (13) i 59% u *U.S: National Cardiovascular Data Registry* (nasuprot 96% u neokluzivnim lezijama) (14).

1.2. Preporuke za lečenje CTO koronarnih arterija

Prema konsenzusu eksperata EuroCTO kluba iz 2019. godine, rekanalizacija CTO se izvodi kako bi se poboljšala perfuzija miokarda u ishemijskoj teritoriji koju snabdeva hronično okludirana koronarna arterija (15). Perkutano lečenje CTO koronarne arterije savetuje se kada je očekivana korist od perkutanog lečenja veća od mogućih rizika ove intervencije (16). Ukoliko se dokaže vijabilnost miokarda koga snabdeva CTO arterija, smatra se da je ovaj miokard ujedno i ishemijski, bez obzira na to da li se uočavaju kolaterale i u kojoj meri su one razvijene (17,18). U ovim okolnostima može biti indikovana perkutana koronarna intervencija (PCI) CTO. Uspešna rekanalizacija CTO smanjuje ishemijsku i anginoznu tegobu bolesnika (19,20), a takođe omogućava i kompletnu revaskularizaciju miokarda kod njih, što može voditi poboljšanju funkcije leve komore (21). Uspešno lečenje CTO može imati i antiaritmijski efekat, jer je poznato da CTO lezije imaju proaritmogeni potencijal uz moguću pojavu malignih ventrikularnih aritmija (6). Pokazalo se da bolesnici sa prethodnim infarktom miokarda i CTO imaju veću površinu ožiljnog tkiva i veću učestalost rekurentne ventrikularne tahikardije nakon ablacije tokom prosečnog praćenja od 19 meseci (47% vs. 16%) (22).

Važeće preporuke Evropskog udruženja kardiologa iz 2018. godine (ESC, engl. *European Society of Cardiology*) za revaskularizaciju miokarda predlažu razmatranje perkutane revaskularizacije CTO kod bolesnika sa anginom pectoris koja je rezistentna na medikamentnu terapiju ili kod onih sa opsežnom dokumentovanom ishemijskom u teritoriji okludiranog krvnog suda (*klasa IIa, nivo dokaza B*) (23).

1.2.1. Izbor strategije perkutane revaskularizacije CTO

I pored toga što perkutano lečenje CTO predstavlja jedan od najvećih izazova za interventne kardiologe, poslednjih godina se beleži značajan napredak u izvođenju ovih procedura. Savremena oprema uz nove generacije stentova, žica i katetera koji olakšavaju izvođenje PCI, bolji trening, sve veće iskustvo operatera sa kompleksnim tehnikama, kao i razmena znanja i iskustva preko CTO organizacija, utiču da proceduralni uspeh iskusnih operatera premašuje 90% (24,25).

Prilikom planiranja perkutanog lečenja CTO potrebno je razmotriti brojne tehničke faktore (1), a posebno je važno pažljivo planirati intervenciju, kao elektivnu (tzv. *staged*) proceduru. Prilikom odabira pristupnog mesta, većina iskusnih CTO operatora se radije odlučuje za femoralni pristup koji im omogućava primenu većih katetera (veličine 7 ili 8 French; 1 French=0,33 mm). Na taj način dobija se bolja pasivna podrška i veći prostor za istovremeno uvođenje više intrakoronarnih uređaja. Radijalni pristup se najčešće koristi kako bi se pristupilo ne-CTO arteriji i vizualizovala okludirana arterija preko kolateralnih krvnih sudova distalno od mesta okluzije. Primena tzv. dvojne injekcije (tj. sekvencijalno davanje kontrasta prvo u arteriju koja je donor kolaterala, a neposredno zatim i u CTO arteriju, tokom istog radiografskog snimka) se savetuje kada god je to izvodljivo kako bi se omogućila adekvatna procena morfoloških karakteristika okludiranog segmenta.

Važan korak koji značajno utiče na uspeh PCI CTO jeste pravilan odabir koronarnih žica-vodiča. Neophodno je razmotriti nekoliko karakteristika žica-vodiča prilikom njihovog odabira, kao što su: pokrivenost polimerom i vrstu omotača, materijal od koga je izrađena žica, upravljivost, prenos taktilnog osećaja sa vrha do kraja žice, tvrdoću, prodornu moć i oblik samog vrha žice. U zavisnosti od toka intervencije, operatori mogu birati žice različitih mehaničkih karakteristika: za veću ili manju kontrolu obrtanja, za lakše manevrisanje, žice sa većom probojnom snagom, žice kod kojih je manji rizik od oštećenja kolateralnih sudova, itd.

Tokom PCI CTO skoro uvek se koriste i mikrokateteri koji omogućavaju brzu zamenu žica-vodiča, daju dodatnu podršku za žicu-vodič, a omogućavaju i ubrizgavanje male količine kontrasta (tzv. *tip injection*) kako bi se vizualizovao distalni deo krvnog suda ili kolaterale. Često je tokom PCI CTO potrebna primena kontralateralne injekcije kontrasta radi preciznog i bezbednost usmeravanja žice-vodiča prema delu krvog suda koji se nalazi distalno od okluzije. Zbog toga se preporučuje kontralateralna injekcija kontrasta u svim slučajevima kada se distalni deo krvnog suda ne može adekvatno vizualizovati ipsilateralnom primenom kontrasta.

Antegradni pristup predstavlja uobičajenu prvu strategiju prilikom rekanalizacije CTO. Sa razvojem novih žica-vodiča i mikrokatetera, kao i posebnih tehnika (npr. tehnike sa jednom žicom, tehnike sa paralelnim žicama, tehnike sa subintimalnim praćenjem, i tzv. tehnike antegradne disekcije i ponovnog ulaska), anterogradni pristup je i dalje najčešći prvi izbor pristupa perkutanog lečenja CTO. Nakon dužeg vremenskog perioda razvoja i testiranja retrogradnih tehnika za PCI CTO, ovaj pristup je doživeo ekspanziju sredinom prve decenije ovog veka, kada je dr Osamu Katoh uveo tehniku kontrolisanog anterogradnog i retrogradnog subintimalnog praćenja kod retrogradne rekanalizacije CTO (tzv. CART tehnika - eng. *Controlled Antegrade and Retrograde subintimal Tracking*).

Potrebno je napomenuti još nekoliko tehničkih i kliničkih aspekata važnih pri rekanalizaciji CTO. I pored navedenog tehničkog napretka i sve većeg iskustva operatora, prema rezultatima OPEN-CTO registra i dalje je stopa komplikacija prilikom PCI CTO značajno veća u odnosu na ne-CTO PCI (26). Tako je intrahospitalni mortalitet bolesnika sa perkutano lečenom CTO 0,9%, dok je mortalitet tokom mesec dana 1,3%, a kod skoro 5% bolesnika se javlja koronarna perforacija koja zahteva dalje lečenje. Pored toga, važno je da operatori računaju i na nefrotoksičnost primenjenog kontrasta tokom intervencije i da ograniče njegovu primenu koliko je to moguće i usklade je sa bubrežnom funkcijom bolesnika. Konačno, savetuje se da se bolesnici izlažu što manjoj količini rendgenskog zračenja tokom procedure, uz obavezno dokumentovanje količine zračenja kome su bili izloženi tokom PCI.

1.2.2. Izbor koronarnih stentova

Kod revaskularizacije CTO koronarne arterije indikovana je implantacija stentova sa oslobađanjem leka (engl. *drug-eluting stent*, DES) (15). Meta-analiza iz 2010. godine pokazala je da primena DES prilikom rekanalizacije CTO dovodi do značajnog smanjenja ozbiljnih neželjenih srčanih događaja (MACE, engl. *major adverse cardiac events*), značajne redukcije u ponovnoj revaskularizaciji lečenog krvnog suda, ređoj pojavi restenoze i okluzije stenta u poređenju sa bolesnicima kojima je implantiran običan metalni stent (engl. *bare-metal stent*, BMS) (27). Poslednjih godina prednost se daje novoj generaciji DES, odnosno everolimus-oslobađajućim stentovima (EES, engl. *everolimus-eluting stent*) i zotarolimus-oslobađajućim stentovima (ZES, engl. *zotarolimus-eluting stent*) što su potvrdile brojne kliničke studije (28-30). Kandzari i sar. (31) su pokazali da implantacija EES Xience® kod pacijenata sa CTO pokazuje dobar proceduralni uspeh uz povoljne dugoročne kliničke ishode. Ovo je registrovano u EXPERT CTO (*Evaluation of the XIENCE Coronary Stent, Performance, and Technique in Chronic Total Occlusions*) kliničkoj studiji koja je uključila 250 konsekutivnih pacijenata iz 20 centara kod kojih se pokušalo sa perkutanom rekanalizacijom CTO. Proceduralni uspeh je bio definisan kao rekanalizacija CTO bez pojave MACE tokom hospitalizacije. Tako je proceduralni uspeh zabeležen kod 96,4% bolesnika. Veća uspešnost rekanalizacije CTO registrovana je kod anterogradnog pristupa u odnosu na retrogradni/kombinovani pristup (97,9% vs. 86,2%).

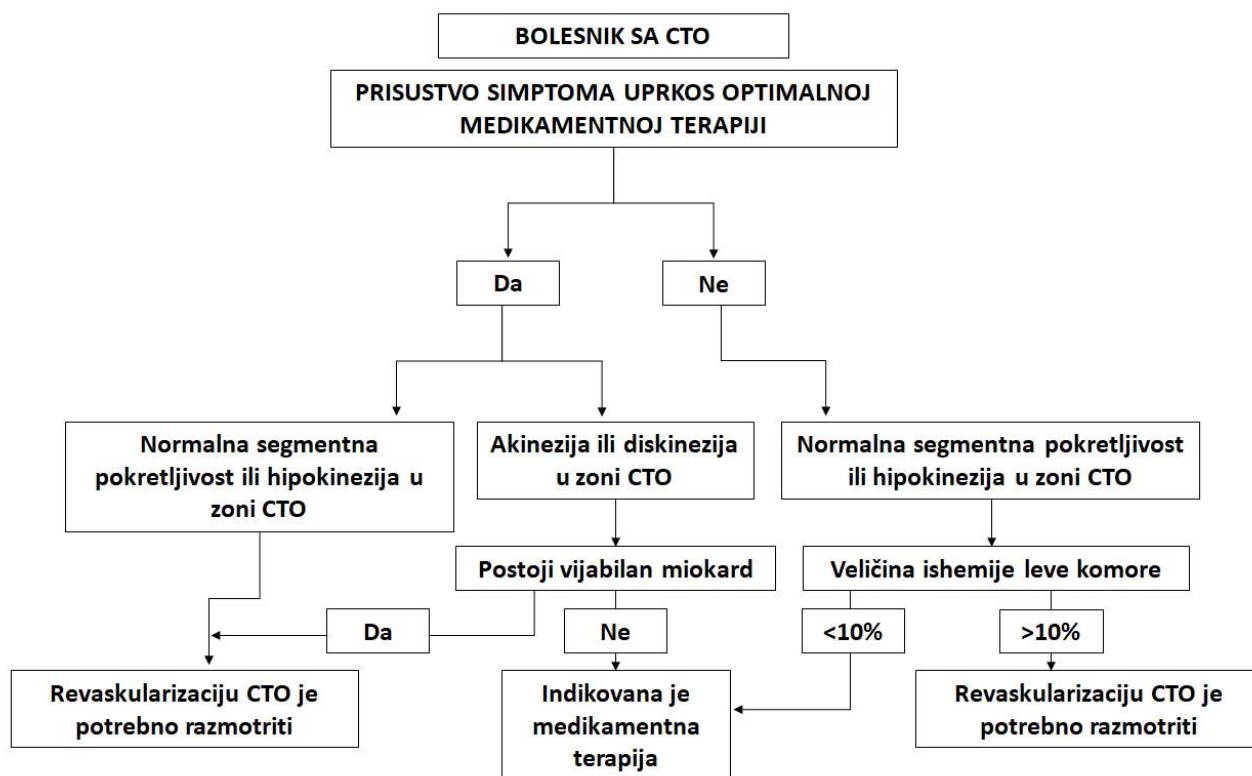
1.2.3. Trajanje dvojne antiagregacione terapije

Važeće ESC smernice za primenu dvojne antiagregacione terapije (DAPT - eng. *Dual Antiplatelet Therapy*) kod bolesnika sa kompleksnom PCI, u koje se ubraja i PCI kod CTO, navode da se duže trajanje DAPT (>6 meseci) može razmotriti u ovoj populaciji bolesnika (*klasa preporuke IIb, nivo dokaza B*) (32). Navedena smernica se u velikoj meri oslanja na rezultate meta-analize iz 2016. godine (33) koja je poredila efikasnost i bezbednost kraće i duže primene DAPT kod kompleksnih PCI

procedura. Analizirani su podaci o individualnim bolesnicima iz 6 randomizovanih kliničkih studija. Kompleksna PCI je podrazumevala barem jednu od sledećih proceduralnih karakteristika: lečenje trosudovne koronarne bolesti, implantaciju barem tri stenta, lečenje barem tri lezije, lečenje bifurkacije uz implantaciju dva stenta, ukupnu dužinu implantiranih stentova >60 mm, kao i lečenje CTO. Kraća primena DAPT podrazumevala je trajanje ove terapije tri ili šest meseci, dok je duža DAPT podrazumevala njenu primenu u trajanju ≥ 12 meseci. U analiziranoj kohorti bolesnika, njih 1.680 (17,5%) imalo je kompleksnu PCI. Bolesnici sa kompleksnom PCI su imali veći rizik od pojave MACE-a u poređenju sa bolesnicima bez kompleksne PCI. Ukupno gledano, rezultati ove meta-analize podržavaju dužu primenu DAPT kod bolesnika sa kompleksnom PCI, jer je duža DAPT bila povezana sa 46% nižim rizikom za MACE u poređenju sa primenom DAPT tokom 3 ili 6 meseci. Kod bolesnika kod kojih nije rađena kompleksna PCI nije uočena značajna razlika u riziku za pojavu MACE-a ako se uporede duže i kraće trajanje DAPT. Zbog nedostatka kliničkih rezultata o optimalnom trajanju DAPT nakon PCI CTO, odluku o dužini trajanja DAPT u ovoj grupi bolesnika potrebno je doneti individualno, na osnovu procene ishemijskog i hemoragijskog rizika svakod bolesnika ponaosob (32).

1.2.4. Ehokardiografski pregled pre rekanalizacije CTO

Pre pokušaja rekanalizacije CTO uobičajen je standardni transtorakalni ehokardiografski pregled koji dalje usmerava lečenje ovih bolesnika. Ukoliko postoji normalna segmentna pokretljivost zidova leve komore ili hipokinezija u teritoriji vaskularizacije CTO arterije, pretpostavlja se da je vijabilnost miokarda očuvana. U slučaju da ovi bolesnici i pored optimalne medikamentne terapije (npr. dva antianginozna leka) i dalje imaju anginozne tegobe, može se indikovati pokušaj perkutane rekanalizacije CTO arterije, gde je optimalni cilj tzv. kompletna revaskularizacija miokarda (revaskularizacija svih angiografski značajnih stenozu u koronarnom stablu). Ukoliko su u pitanju asimptomatski bolesnici sa CTO i vijabilnim miokardom, savetuje se dalja procena ishemijskog opterećenja. Ako je inducibilna ishemija prisutna u $\geq 10\%$ mase miokarda leve komore, može se postaviti indikacija za perkutanu rekanalizaciju CTO (19,34). Ukoliko bolesnici sa CTO na ehokardiografskom pregledu imaju akineziju/diskineziju teritorije miokarda leve komore koju vaskularizuje CTO arterija, potrebno je primeniti dalje vizualizacione metode kojima se utvrđuje vijabilnost miokarda u toj zoni (34). Pored navedenog algoritma lečenja bolesnika sa CTO (Slika 1), preporuke ističu važnost individualne procene svakog bolesnika i ukupne koristi od daljeg optimalnog medikamentnog lečenja sa/bez revaskularizacije miokarda (15,35).



Slika 1. Indikacije za revaskularizaciju CTO na osnovu simptoma, ishemije i vijabilnosti miokarda. CTO - hronična totalna okluzija. *Preuzeto iz: Dobric M, Stojkovic S. Vessel Plus 2019;3:26.*

Dosadašnje randomizovane kliničke studije su pokazale da rekanalizacija CTO dovodi do značajnog poboljšanja simptoma i kvaliteta života bolesnika, dok su jedino opservacioni podaci ukazali na moguće smanjenje mortaliteta bolesnika nakon uspešne PCI CTO (36). Zbog toga se donošenje odluke o rekanalizaciji CTO u najvećoj meri oslanja na mogućnost poboljšanja simptoma, smanjenja ishemije miokarda, poboljšanja kvaliteta života bolesnika i/ili poboljšanja funkcije leve komore (37). Za sada nema ubedljivih dokaza da PCI CTO dovodi do poboljšanja dugoročne prognoze ovih bolesnika.

1.3. Kliničke studije o efikasnosti i bezbednosti revaskularizacije CTO

Prvi podaci o efikasnosti i bezbednosti perkutanog lečenja CTO u najvećoj meri su se zasnivali na rezultatima opservacionih studija i registara bolesnika koji su poredili uspešne i neuspešne CTO PCI. Rane analize bolesnika sa CTO koronarnih arterija su pokazale da se relativno retko pokušavalo sa rekanalizacijom ovih lezija, tek u 10–15% slučajeva (38,39). Analiza preko 8.000 konsekutivnih bolesnika upućenih na dijagnostičku koronarografiju pokazala je da je nalaz CTO najsnažnji prediktor odluke da se kod bolesnika ne izvede dalje perkutano lečenje (3). Moguće je da ovoj odluci doprinosi i relativno mali broj prospektivnih randomizovanih kliničkih studija koje su ispitivale

efikasnost ovih kompleksnih intervencija. Pored toga, kliničku korist od perkutane intervencije CTO značajno više potvrđuju rezultati opservacionih nego rezultati randomizovanih studija.

1.3.1. *Opservacione studije*

Opservacione studije koje su analizirale efikasnost perkutanog lečenja CTO pokazale su značajno poboljšanje simptoma i kvaliteta života ovih pacijenata, smanjenje mortaliteta, uz poboljšanje funkcije leve komore (23,36,40-43). Međutim, randomizovane studije nisu potvrdile ovo smanjenje mortaliteta nakon perkutanog lečenja CTO, te je i dalje u izvesnoj meri kontroverzno da li ovaj vid intervencije utiče na bolje preživljavanje bolesnika sa CTO.

Meta-analiza iz 2015. godine poredila je kliničke ishode bolesnika nakon uspešne i nakon neuspešne PCI CTO (40). U ovu meta-analizu je uključeno 25 opservacionih studija koje su publikovane u periodu između 1990–2014. godine. Analizirano je 24.486 bolesnika, odnosno 29.315 perkutanih CTO intervencija. Uspešnost rekanalizacije CTO iznosila je prosečno 71%, ali je varirala između 51–87% od studije do studije. Tokom prosečnog praćenja od 3,1 godine, zabeleženo je da uspešna revaskularizacija CTO smanjuje šansu pojave smrtnog ishoda za 48%, pojave rezidualne angine pektoris za 62%, moždanog udara za 18%, potrebe za CABG za 82%, uz smanjenje šanse od pojave MACE za 41%. Korist od rekanalizacije CTO registrovan je kod implantacije DES, implantacije BMS, kao i kod primene balon-angioplastike. Slični podaci dobijeni su i u prethodnim meta-analizama retrospektivnih serija bolesnika (41-43). Takođe, retrospektivne analize ukazale su i na poboljšanje u funkciji leve komore nakon uspešne rekanalizacije CTO (44,45).

OPEN-CTO (*Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures*) registar analizirao je 1.000 konsekutivnih bolesnika kod kojih je pokušao pristup perkutanog lečenja CTO (26). PCI lečenje CTO arterija bilo je uspešno u 86% slučajeva. Intrahospitalni mortalitet u ovoj kohorti iznosio je 0,9%, dok je mortalitet tokom mesec dana od intervencije bio 1,3%. Radi procene subjektivnog zdravstvenog stanja, bolesnici su popunjavali Sijetl angina upitnik (SAQ, engl. *Seattle Angina Questionnaire*). Nakon mesec dana od perkutane intervencije zabeleženo je poboljšanje od 10,8 poena na SAQ domenu procene kvaliteta života kod bolesnika sa uspešnom u poređenju sa neuspešnom PCI CTO (26).

Nekoliko studija analiziralo je dugoročne ishode PCI CTO u poređenju sa OMT, gde je zabeležena manja učestalost MACE kod perkutano lečenih pacijenata sa CTO (46,47). IRCTO (*Italian Registry of Chronic Total Occlusions*) registar je uključio 1.777 bolesnika sa CTO koronarnih arterija (46). U pitanju je bila studija iz realne kliničke prakse, te su bolesnici dalje lečeni prema odluci ordinirajućih lekara. Ukupno 826 (46,5%) bolesnika lečeno je optimalnom medikamentnom terapijom, kod 776 (43,7%) učinjena je PCI, dok je ostalih 175 (9,8%) bolesnika lečeno hirurški. Autori su tokom godinu

dana praćenja beležili pojavu neželjenih srčanih i cerebrovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiac and cerebrovascular events*, MACCE). MACCE su registrovani kod značajno manjeg broja bolesnika iz PCI-grupe (2,6%) u poređenju sa medikamentno lečenim (8,2%) i hirurški lečenim bolesnicima (6,9%). Značajno manja učestalost srčane smrti uočena je kod perkutano lečenih pacijenata sa CTO (1,4% vs. 4,7% vs. 6,3%). Dugoročno smanjenje rizika od mortaliteta i rizika za MACE registrovano je nakon rekanalizacije CTO i kod bolesnika sa dobro razvijenim kolateralama (36).

Još jedna opservaciona studija iz 2018. godine potvrdila je značaj uspešne rekanalizacije CTO kroz dugoročno gledano manji mortalitet bolesnika sa uspešnom PCI CTO u poređenju sa bolesnicima kod kojih perkutana rekanalizacija nije bila uspešna (48). Analizirajući bolesnike koji su u periodu između januara 2009. i decembra 2010. godine lečeni na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, autori su izdvojili ukupno 283 konsekutivnih bolesnika kod kojih se pokušalo sa PCI na 289 CTO lezija. Proceduralni uspeh je iznosio 62,3%, dok su bolesnici u proseku praćeni tokom 5,5 godina. Ukupan mortalitet je bio značajno niži kod bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO (10,8%) u poređenju sa bolesnicima kod kojih intervencija nije bila uspešna (20,7%). Uočen je trend ka manjem kardiovaskularnom mortalitetu u grupi koja je uspešno lečena (7,4% vs. 14,9%), ali razlika nije bila dovoljna za statističku značajnost.

Rekanalizacija CTO koronarne arterije dovodi do povećanja funkcionalnog kapaciteta za fizički napor kod ovih bolesnika (20). Tako je nakon 6 meseci od PCI CTO kod 47 lečenih bolesnika registrovano povećanje pređene distance tokom šestominutnog testa hodanja (6MWT, engl. *6 minute walk test*) sa 417 ± 126 m pre PCI na 463 ± 103 m posle perkutanog lečenja. Kod ovih bolesnika zabeleženo je smanjenje pojave bola u grudima nakon završenog 6MWT nakon PCI u odnosu na pre-PCI vrednosti (8% vs. 39%), uz smanjenje obima ishemijske miokarda na adenozijskoj stres-magnetnoj rezonanci srca (20). Pokazalo se da nakon rekanalizacije CTO bolesnici imaju povećanje u maksimalnoj potrošnji kiseonika i anaerobnom pragu (49,50).

Iako retrospektivne opservacione studije uključuju konsekutivne bolesnike kakvi se sreću u svakodnevnoj kliničkoj praksi (tzv. *real life* studije), postoje značajna ograničenja ovako dobijenih rezultata. Nerandomizovane opservacione studije su sklone pojavi pridruženih faktora i selekcionih pristrasnosti. Uočeno je da bolesnici kod kojih je perkutano lečenje CTO lezije bilo neuspešno često predstavljaju rizičniju grupu bolesnika sa većom učestalošću prethodne CABG, kalcifikovanih lezija, češćim prisustvom višesudovne koronarne bolesti i većim stepenom disfunkcije leve komore u odnosu na bolesnike sa uspešnom PCI CTO (40,51,52). Ovim bi se bar delimično mogli objasniti lošiji dugoročni klinički ishodi kod bolesnika sa neuspešnom rekanalizacijom CTO. Drugo moguće objašnjenje se ogleda u češćoj pojavi periproceduralnih komplikacija kod bolesnika sa neuspešnom

PCI CTO, kao što su disekcija koronarne arterije, koronarna perforacija, kontrastom indukovana nefropatija i dr. Ovo je potvrdila meta-analiza iz 2015. godine koja je uključila 25 studija publikovanih u periodu između 1991–2013. godine (53). Autori su analizirali pojavu periproceduralnih komplikacija PCI CTO i intrahospitalne kliničke ishode ovih bolesnika. Uočeno je da bolesnici sa neuspešnom PCI CTO imaju veći intrahospitalni mortalitet (1,4 vs. 0,5%), veću stopu intrahospitalnog MACE (8,9 vs. 3,7%), nešto veći rizik od intrahospitalnog infarkta miokarda (3,2% vs. 2,4%), uz češću potrebu za hirurškim lečenjem (4% vs. 0,5%) u poređenju sa bolesnicima sa uspešnom CTO PCI. U ovoj meta-analizi uočena je češća pojava koronarne perforacije i tamponade srca kod bolesnika sa neuspešnim perkutanom lečenjem CTO arterije (53). Važno je istaći i ograničenje ove meta-analize, a to je nedostatak podataka o karakteristikama lezija u obe grupe pacijenata. Razlike u dužini lezije, morfologiji i stepenu kalcifikacije lezija mogu značajno uticati na proceduralne ishode. Ove karakteristike predstavljaju vrlo važne pridružene faktore koje je praktično nemoguće kontrolisati u statističkom smislu u opservacionim studijama prilikom poređenja ishoda kod dve grupe bolesnika.

Khan i sar. (53) su uočili da se, gledano kroz istorijsku perspektivu, smanjivao periproceduralni rizik i broj komplikacija perkutano lečenih bolesnika sa CTO. Ovo je potvrdila meta-analiza Patel i sar. (54) koji su uključili 65 studija publikovanih u periodu 2000–2011. godine. Analizirano je ukupno 18.061 bolesnika, uz prosečan angiografski uspeh od 77%. Učestalosti komplikacija je iznosila 0,2% za smrtni ishod, 0,1% za hitnu CABG, rizik od moždanog udara je bio manji od 0,01%, rizik od infarkta miokarda je iznosio 2,5%, dok je kontrastom indukovana nefropatija registrovana kod 3,8% slučajeva. Koronarna perforacija zabeležena je kod 2,9% pacijenata, ali je retko dovela do tamponade srca (0,3%). Uočeno je povećanje uspešnosti procedure u ispitivanom vremenskom periodu, uz smanjenje velikih komplikacija (sa 1,6% u studijama publikovanim između 2000–2002. godine na 0,5% u studijama publikovanim između 2009–2011. godine).

Savremena istraživanja ukazuju na kontinuirani porast stope uspešnosti PCI CTO u centrima sa velikim iskustvom u ovoj vrsti intervencija. U multicentričnom registru tri iskusna CTO centra u Sjedinjenim Američkim Državama, 1.361 bolesnika je lečeno PCI CTO u periodu između 2006–2011. godine (52). Stopa proceduralnog uspeha bila je 84,2%, uz stopu velikih komplikacija od 1,8%. Važno je napomenuti da je oko trećine bolesnika već imalo CABG, i da je kod ove podgrupe postojala veća šansa za proceduralni uspeh. U centrima sa velikim iskustvom u PCI CTO beleži se tehnički uspeh od 93,4% u populaciji bez prethodne CABG, i 88,1% kod bolesnika sa prethodnom CABG (51). Ovo je u skladu i sa rezultatima prikazanim u evropskim i japanskim CTO registrima (9,55).

1.3.2. Randomizovane studije

Do sada su publikovani ili prezentovani rezultati 5 randomizovanih kliničkih studije o lečenju bolesnika sa CTO (55,57-60). Prva randomizovana studija koja je poredila perkutano lečenje bolesnika sa CTO i optimalnu medikamentnu terapiju, inicijalno je predstavljena na Američkom kongresu kardiologa (ACC, engl. *American College of Cardiology Congress*) 2017. godine, da bi rezultati bili publikovani dve godine nakon toga (59). DECISION-CTO (*Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion*) studija je inicijalno dizajnirana sa ciljem da se ispita superiornost perkutanog lečenja CTO uz implantaciju DES u odnosu na OMT. Međutim, usled sporog uključivanja bolesnika, dizajn studije je promenjen u studiju ne-inferiornosti. U analizu su uključena 834 bolesnika sa *de novo* CTO lezijom, randomizovanih na PCI lečenje, odnosno OMT. Uspešnost perkutanog lečenja bila je 90,6%. Autore je interesovala zbirna pojava smrtnog ishoda, infarkta miokarda, moždanog udara i revaskularizacije. Nakon prosečnog praćenja od 4 godine, pojava ovih neželjenih ishoda nije se značajno razlikovala između PCI-grupe (22,3%) i bolesnika lečenih samo medikamentno (22,4%). Ova studija ima nekoliko bitnih ograničenja. Postojao je relativno veliki prelaz (tzv. *cross-over*) iz OMT-grupe u PCI-grupu, koji je zabeležen kod 78 (19,6%) bolesnika. Dalje, protokol studije je dozvoljavao revaskularizaciju lezija koje nisu bile CTO, a prema proceni operatora. Moguće je da je revaskularizacija i drugih, ne-CTO lezija, umanjila efekat perkutanog lečenja CTO lezije i stoga bar delom bila razlog negativnih rezultata DECISION-CTO studije. Dovodi se u pitanje i selekciona pristrasnost ove studije, jer je uključivanje bolesnika bilo veoma sporo, čak i u velikim PCI-centrima. U obe podgrupe bolesnika (PCI i OMT) zabeleženo je poboljšanje u zdravstvenom stanju ispitanika, koje se održavalo tokom 3 godine praćenja, ali nije bilo značajne razlike u ovom poboljšanju između dve grupe.

EUROCTO randomizovana klinička studija je takođe poredila PCI i OMT kod bolesnika sa CTO, ali su lezije koje nisu bile CTO tretirane pre započinjanja istraživanja, kako bi se prevazišlo ograničenje koje je uočeno u DECISION-CTO studiji (57). U ovo istraživanje bilo je uključeno 396 bolesnika sa CTO lezijom. Primarni cilj ove studije bio je procena uticaja PCI CTO na pojavu simptoma, korišćenjem SAQ na početku studije i nakon 12 meseci. Pokazalo se da perkutano lečenje CTO značajno smanjuje učestalost angine i poboljšava kvalitet života ispitanika u poređenju sa medikamentnim lečenjem, uz poboljšanje funkcionalnog kapaciteta ispitanika u PCI-grupi. Na TCT kongresu (engl. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*) 2019. godine predstavljeni su rezultati trogodišnjeg praćenja ovih bolesnika, uz poseban osvrt na dugoročni bezbednosni aspekt (61). Tada je saopšteno da se pojava kardiovaskularnog smrtnog ishoda ili infarkta miokarda tokom 3 godine praćenja ne razlikuje značajno između ove dve grupe (5,0% vs. 3,2%). Takođe, nije uočena ni

značajna razlika u pojavi kardiovaskularnog smrtnog ishoda (2,7% vs. 1,5%), niti nefatalnog infarkta miokarda između dve grupe bolesnika (2,3% vs. 1,5%).

EXPLORE (*Evaluating XIENCE and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST-Elevation Myocardial Infarction*) obuhvatila je populaciju bolesnika sa STEMI kod kojih je tokom primarne PCI registrovana i CTO lezija (56). Od ukupno 304 uključenih bolesnika, njih 150 je randomizovano na perkutano lečenje CTO u ranom hospitalnom toku (unutar 7 dana od STEMI), dok je kod ostalih 154 ispitanika CTO lezija lečena konzervativno. Autori EXPLORE studije su postavili objektivni cilj, odnosno vrednost LVEF i end-dijastolnog volumena leve komore (LVEDV, engl. *left ventricle end diastolic volume*) nakon 4 meseca, izmerenih na magnetnoj rezonanci srca. Vrednosti LVEF se nisu značajno razlikovale između PCI-grupe i bolesnika kojima je CTO lečena samo medikamentno ($44,1 \pm 12,2\%$ vs. $44,8 \pm 11,9\%$), niti su registrovane razlike u LVEDV između ove dve grupe ispitanika ($215,6 \pm 62,5$ ml vs. $212,8 \pm 60,3$ ml). Ukupno gledano, proceduralna uspešnost PCI kod CTO je bila umerena (73%), uz značajan prelazak ispitanika iz jedne u drugu podgrupu, što predstavlja važno ograničenje EXPLORE studije (56).

Četvrta randomizovana klinička studija sa CTO bolesnicima objavljena je 2018. godine pod akronimom IMPACTOR-CTO (*Impact on Inducible Myocardial Ischemia of Percutaneous Coronary Intervention versus Optimal Medical Therapy in Patients with Right Coronary Artery Chronic Total Occlusion*) (58). U periodu između oktobra 2010. i aprila 2014. godine u ovu studiju uključeno je 65 bolesnika sa izolovanom CTO na desnoj koronarnoj arteriji (RCA). Bolesnici su randomizovani na perkutano lečenje CTO ili samo primenu optimalne medikamentne terapije. Autore je interesovalo ishemijsko opterećenje miokarda, koje su procenjivali primenom adenzina tokom magnetne rezonance srca (na početku studije, posle 2 i 12 meseci). Pokazalo se da perkutano lečeni bolesnici imaju značajno veću redukciju ishemijskog opterećenja miokarda nakon 12 meseci u poređenju sa OMT-grupom ($13,9 \pm 6,1\%$ vs. $0,3 \pm 4,2\%$). Pored toga, kod bolesnika iz PCI-grupe registrovano je poboljšanje u funkcionalnom kapacitetu i kvalitetu života (58).

Konačno, nedavno je publikovana i peta randomizovana klinička studija, koja je sprovedena na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (60). Ovo istraživanje je uključilo ukupno 100 bolesnika sa CTO na jednoj koronarnoj arteriji. Nakon randomizacije, 50 bolesnika je dalje lečeno PCI, dok je ostalih 50 bolesnika lečeno optimalnom medikamentnom terapijom. Cilj je bio da se uporedi kvalitet života dve grupe različito lečenih pacijenta sa CTO korišćenjem SAQ. Nakon prosečnog praćenja od 275 dana, kod perkutano lečenih bolesnika registrovano je značajno manje ograničenje fizičke aktivnosti, značajno ređa pojava anginoznih epizoda, bolji kvalitet života i veće zadovoljstvo lečenjem, uz graničnu, ali i dalje statistički značajnu razliku u stabilnosti angine pectoris u korist PCI-grupe.

1.4. Uspeh perkutanog lečenja CTO

Odluka o sprovođenju perkutanog lečenja CTO mora biti individualna za svakog bolesnika. Važno je uzeti u obzir veći broj karakteristika, uz detaljnu procenu kliničkog stanja bolesnika, angiografskih parametara, potencijalne kliničke koristi i poboljšanja simptoma, verovatnoće postizanja proceduralnog uspeha, i konačno rizika od komplikacija. Razvijeni su brojni scoring sistemi koji procenjuju težinu procedure i verovatnoću uspeha rekanalizacije CTO, što može biti od pomoći operatorima. Jedan od najčešće korišćenih scoring sistema jeste J-CTO skor koji uzima u obzir: prethodni neuspešni pokušaj rekanalizacije, prisustvo teških kalcifikacija, angulaciju $\geq 45^\circ$ unutar okludiranog segmenta, okluziju sa tupim (eng. *blunt*) tipom proksimalne kape, i dužinu okludiranog segmenta > 20 mm (62). Poslednjih godina razvijeni su i noviji scoring sistemi koji uzimaju u obzir različite pristupe prilikom rekanalizacije CTO. Tako CL skor (engl. *Clinical and Lesion-Related*) može više odgovarati u predikciji uspeha rekanalizacije kod anterogradnog pristupa (*Alessandrino 2015*), dok PROGRESS CTO (*Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention*) skor može više odgovarati operatorima koji više koriste retrogradni ili hibridni pristup (63,64).

Važan faktor za uspeh procedure jeste iskustvo operatora. Procena je da operatori koji su izveli preko 300 rekanalizacija CTO i koji na godišnjem nivou izvode najmanje 50 ovih intervencija, mogu imati stopu uspešnosti od preko 85%, što je i dalje značajno niže od proceduralnog uspeha kod tretiranja ne-CTO lezija (55). Kod pokušaja rekanalizacije CTO važno je znati i kada prekinuti intervenciju, kako bi se izbegle neke od proceduralnih komplikacija. U konsenzusu eksperata EuroCTO kluba iz 2019. godine navodi se da bi prekidanje PCI CTO trebalo razmotriti ukoliko vreme pokušavanja rekanalizacije iznosi > 3 h, ukoliko je primenjena zapremina angiografskog kontrasta > 4 puta eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate*) ili je doza zračenja > 5 Gy (osim ukoliko procedura i rekanalizacija nisu pri završetku).

Kako se poslednjih godina beleži veliki napredak na polju perkutanog lečenja CTO, tako se i broj ozbiljnih komplikacija smanjuje i iznosi $< 2\%$ i približava se učestalosti komplikacija kod perkutanog lečenja ne-CTO lezija (65).

1.5. Kolateralna cirkulacija kod CTO koronarne arterije

Posebne funkcionalne osobenosti CTO lezija jesu postojanje kolateralnih krvnih sudova koji mogu biti razvijeni u manjoj ili većoj meri, kao i prisustvo manje ili veće količine vijabilnog miokarda u području vaskularizacije CTO arterije. Od kompleksne međugre ova dva činioca zavisi ukupna koronarna fiziologija, kao i kliničke manifestacije bolesnika.

U nastanku novih krvnih sudova važna su dva procesa: vaskulogeneza i angiogeneza. Vaskulogeneza je proces koji je ograničen na embrionalni period razvića, tokom koga se nezrele ćelije, hemangioblasti, diferenciraju u angioblaste, a zatim u endotelne ćelije koji učestvuju u formiranju primarnih kapilarnih tubusa (66). S druge strane, angiogeneza predstavlja pupljenje novih krvnih sudova iz već postojeće vaskulature (67). Ovaj oblik nastanka novih krvnih sudova javlja se i tokom embrionalnog perioda, ali je dominantan u postnatalnom razviću. Za formiranje kolaterala, pored angiogeneze, važan je još jedan proces koji se naziva arteriogeneza. Tokom arteriogeneze dolazi do remodelovanja novonastalih krvnih sudova, kod kojih se sada javlja izraženiji i deblji mišićni zid, uz dobijanje viskoelastičnih i vazomotornih karakteristika koje postoje kod arterija mišićnog tipa (68).

Kolaterale su interarterijske konekcije koje omogućavaju protok krvi iz donorske arterije ka vaskularnoj teritoriji koja pripada okludiranoj epikardnoj arteriji. Na taj način, integritet miokarda koga snabdeva okludirana koronarna arterija može biti delimično ili potpuno očuvan (69). Međutim, uprkos tome što u stanju mirovanja kolateralni krvotok može obezbediti očuvanje vijabilnosti pa čak i kontraktilne sposobnosti miokarda, smatra se da u opterećenju kolaterale nisu dovoljne u čak 90% slučajeva (70). Dopremanje krvi kolateralama obezbeđuje perfuzioni pritisak u opsegu 30–40 mmHg u teritoriji okludirane arterije, a tako nizak pritisak, pored uticaja na sniženu perfuziju miokarda, može dovesti i do funkcionalnog smanjenja veličine distalnog krvnog suda, što dalje dovodi do potcenjivanja njegovog dijametra tokom procedure rekanalizacije (71).

Nekoliko faktora ima važnu ulogu u formiranju kolateralnog koronarnog krvotoka: ishemija miokarda, gradijent pritiska i sile smicanja, kao i različiti faktori rasta. Ishemija miokarda može biti dovoljan faktor da stimuliše formiranje koronarnih kolaterala (72,73). Kao odgovor na hipoksiju tkiva dolazi do stvaranja većeg broja faktora rasta, gde je najvažniji proangiogeni vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF, *engl. vascular endothelial growth factor*) (74). Vezivanjem za svoje receptore, VEGF dovodi do povećanja permeabilnost endotela i povećanja mitotske aktivnosti endotelних ćelija što je ključno za proces angiogeneze. Međutim, hipoksija, koja je važan faktor u procesu angiogeneze, ne utiče značajno na formiranje kolateralne cirkulacije procesom arteriogeneze (75). Dok faktori koji stimulišu angiogenezu primarno deluju na proliferaciju i migraciju endotelnih ćelija, faktori koji stimulišu arteriogenezu (poput transformišućeg faktora rasta-beta, TGF- β , *engl. transforming growth factor-beta*) deluju i na proliferaciju vaskularnih mišićnih ćelija čime dolazi do zadebljavanja *tunicae mediae* krvnog suda (76).

Kolateralni krvni sudovi se mogu vizualizovati u oko 90% slučajeva sa CTO (6). Ovi krvni sudovi nastaju u procesu arteriogeneze putem „regrutovanja“ preformiranih i već postojećih interarterijskih konekcija, u procesu koji navise zavisi od hemodinamskih sila smicanja duž gradijenta pritiska

(između neokludirane i okludirane arterije) koji se javlja u slučaju okluzije koronarne arterije. Smatra se da prisustvo vijabilnog miokarda nije neophodno za razvoj kolaterala (69,77). Takođe, postojanje kolateralnih krvnih sudova nije prediktor vijabilnosti miokarda, jer se kolaterale razvijaju i kod bolesnika sa prethodnim infarktomiokarda, kao i kod bolesnika sa velikim teritorijama akinezije miokardnog tkiva (78). Zbog toga je neophodno dokazivanje vijabilnosti miokarda i kod bolesnika sa CTO koronarne arterije sa dobro razvijenim kolateralnim krvnim sudovima (15). Međutim, kolaterale koje snabdevaju miokard u regionu CTO često služe da bi se miokard održao vijabilnim, ali i da dopremaju veće količine krvi u slučaju povećanih zahteva miokarda.

1.6. Funkcionalni parametri CTO i kolateralnih krvnih sudova

Ukoliko je miokard u zoni vaskularizacije CTO istovremeno značajno perfundovan kolateralnim krvnim sudovima, rekanalizacija CTO i uspostavljanje normalnog anterogradnog protoka krvi dovodi do brzog smanjenja ili prestanka kolateralnog protoka (79). Istovremeno dolazi do promena u protoku u koronarnoj arteriji koja je donor kolaterala, što može dovesti do promene u cirkulatornim parametarima same donorske arterije (frakcionalna rezerva koronarnog protoka - FFR, koronarna rezerva protoka – CFR, itd.). Tako je pokazano da dolazi do povećanja FFR-a u donorskoj arteriji usled smanjenja veličine njene perfuzione teritorije (89). Werner i saradnici (17) su korišćenjem FFR-a pokazali da su skoro sve vijabilne teritorije miokarda koje vaskularizuje CTO, u stvari ishemijske. S druge strane, Sachdeva i saradnici (80) su ukazali na relativno veću korist i veće poboljšanje FFR-a kod bolesnika nakon uspešne rekanalizacije CTO u odnosu na PCI lečenje ne-CTO lezija. Pokazalo se da, iako je inicijalna FFR vrednost niža u CTO leziji, nego kod pacijenata sa značajnom, ali nekompletno okludiranom koronarnom lezijom, vrednost FFR-a se nakon PCI popravljaju na potpuno isti nivo i u CTO i u ne-CTO lezijama.

Werner i saradnici su elegantno pokazali da kolateralni protok obezbeđuje oko 50% od antegradnog protoka koji se uspostavlja nakon rekanalizacije CTO (79). Funkcija kolaterala nakon otvaranja CTO brzo opada, i praktično nakon nešto više od 30 minuta nakon uspostavljanja antegradnog protoka dostiže najniži nivo koji se održava i nakon 24h od intervencije (79,81).

Još uvek nije dovoljno jasno i nema dovoljno publikovanih podataka o tome koliki je doprinos kolateralnog protoka koronarnoj fiziologiji arterije koja je donor kolaterala. Tako su Werner i saradnici pokazali da je FFR u arteriji koja je donor kolaterala za CTO prosečno iznosio $0,82 \pm 0,11$ kod 18 bolesnika koji nisu imali angiografski značajnu stenozu na donorskoj arteriji (82). Na ovaj način su pokazali da i male angiografske iregularnost ili blaga difuzna koronarna bolest u slučaju velikog koronarnog protoka (izazvanog razvijenim kolateralnim krvotokom) mogu dati značajan pad pritiska u arterijskom stablu blizu granice koja je definisana za postojanje ishemijskih lezija. Nadalje,

u literaturi je publikovano nekoliko slučajeva kod kojih je došlo do značajnih promena u vrednosti FFR-a u donorskoj arteriji nakon uspešne rekanalizacije CTO, što je u nekim situacijama dovodilo i do promene indikacije za revaskularizaciji prelaskom sa vrednosti $FFR \leq 0,80$ na vrednosti $>0,80$ (83-87). Nije jasno u kojoj meri ovi slučajevi reprezentuju širu populaciju bolesnika sa CTO i da li se mogu generalizovati, ili je u pitanju tzv. publikaciona pristrasnost (eng. *publication bias*) gde relativno retke pojave koje pokazuju velike promene u očekivanom smeru, imaju veću šansu da budu publikovane nego manje ili promene u neočekivanom smeru (88,89). Prema našim saznanjima, do sada su objavljene samo dve studije na većem broju bolesnika koje su ispitivale uticaj rekanalizacije CTO na FFR u neokludiranim arterijama. U studiji od 14 ispitanika kod kojih je rekanalisana CTO, kod 6 od 9 bolesnika sa početnim ishemijskim FFR-om u donorskoj arteriji došlo je do promene FFR-a ka neishemijskom opsegu (FFR pre PCI 0.76 ± 0.04 , a nakon PCI 0.86 ± 0.03) (18). Ne tako davno publikovana je najveća i najvažnija studija sa 34 bolesnika koja je ispitivala uticaj rekanalizacije CTO na funkcionalne parametre neokludiranih koronarnih krvnih sudova (89). Ova studija je potvrdila da nakon uspešne rekanalizacije CTO dolazi do skromnog porasta FFR-a (0,810 prema početnih 0,782) u arteriji koja je donor kolateralala, kao i da dolazi do redukcije koronarnog protoka u njoj (89). Grupa japanskih autora predložila je i *in-vitro* model za testiranje uticaja kolateralnog protoka na cirkulaciju arterije donora i primaoca kolateralnog protoka, sa kompleksnim matematičkim modelom i formulama kojima se opisuje uticaj revaskularizacije krvnog suda primaoca kolateralala, na funkciju krvnog suda donora kolateralala (90).

Dosadašnji literaturni podaci o promenama mikrovaskularne funkcije predstavljene kroz vrednosti CFVR, kako u okludiranoj tako i u arteriji koja je donor kolateralala, su oskudni (91). Werner i saradnici (92) su pokazali da oko 50% bolesnika nakon uspešne revaskularizacije CTO i dalje ima mikrovaskularnu disfunkciju u zoni rekanalisane arterije, definisanu kao $CFVR < 2,0$, koja se popravlja tokom vremena. Poboljšanje vrednosti CFVR tokom vremena u određenoj meri je povezano sa poboljšanjem skora pokretljivosti leve komore (WMSI, engl. *wall motion score index*), ali nije povezano sa globalnom ejakcionom frakcijom. Takođe, dosadašnja istraživanja nisu detaljno ispitivala povezanost mikrovaskularne disfunkcije i miokardne funkcije, što je apsolutno potrebno kako bi se preciznije definisali oni bolesnici kod kojih bi rekanalizacija CTO donela najveću korist.

Neinvazivno merenje CFVR putem 2D Doppler ehokardiografije predstavlja sofisticiranu i visoko reproducibilnu neinvazivnu metodu za ispitivanje koronarnog protoka krvi i mikrovaskularne funkcije. Interesantno je da se ovaj koristan i intuitivan neinvazivni indeks retko koristio u proceni hemodinamskih i funkcionalnih posledica nakon rekanalizacije CTO (91). Neinvazivno merenje koronarne rezerve protoka pre i nakon rekanalizacije CTO je do sada objavljeno samo u jednom istraživanju (91), gde je na seriji od 24 bolesnika pokazano da nakon uspešne rekanalizacije CTO

desne koronarne arterije dolazi do povećanja koronarne rezerve protoka (CFR) u prednjedescendentnoj (LAD) arteriji nakon 3 meseca od intervencije (2.3 ± 0.3 vs 1.8 ± 0.3 ; $p < 0.001$), dok se u neposrednom postproceduralnom peirodu (unutar 24h od PCI) vrednost CFR kroz LAD arteriju ne povećava (1.8 ± 0.3 vs 1.8 ± 0.2 , $p = 0.89$).

U dosadašnjim istraživanjima nisu dovoljno ispitivani povezanost promene kolateralnog protoka koji nastaje kao posledica uspešne PCI CTO i sledstvene promene funkcionalnih parametara donorske arterije sa količinom vijabilnog i ishemičnog miokarda, globalnom i segmentnom funkcijom leve srčane komore, te sa promenom kvaliteta života bolesnika.

2. CILJEVI RADA

Primarni cilj ove studije bio je utvrđivanje veličine, smera i vremenske dinamike promena funkcionalnih parametara mikrocirkulacije u koronarnoj arteriji koja je donor kolateralnih krvnih sudova nakon uspešnog otvaranja koronarne hronične totalne okluzije.

Sekundarni ciljevi studije bili su:

- a. utvrđivanje mikrocirkulatornih parametara rekanalisane (CTO) arterije,
- b. utvrđivanje faktora od kojih zavisi promena hemodinamskih parametara u arteriji koja donor kolaterala,
- c. utvrđivanje povezanosti funkcionalnih parametara mikrocirkulacije sa ishemijom, vijabilnošću i funkcijom leve srčane komore,
- d. utvrđivanje povezanosti (promene) funkcionalnih parametara mikrocirkulacije sa kvalitetom života bolesnika određenih pomoću upitnika "Seattle Angina Questionnaire".

Tercijarni ciljevi studije bili su:

- a. određivanje stope proceduralne uspešnosti perkutane revaskularizacije hroničnih totalnih okluzija,
- b. određivanje vrste i učestalosti periproceduralnih komplikacija prilikom revaskularizacije hroničnih totalnih okluzija,
- c. praćenje učestalosti glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE) definisanih kao srčana smrt, nefatalni infarkt miokarda i ponovna revaskularizacija, u periodu prećenja od 6 i 12 meseci nakon intervencije.

3. METODE

3.1. Dizajn studije

Ovo je bila prospektivna, opservaciona, deskriptivna studija, po tipu studije slučajeva. Istraživanje je osmišljeno kao studija fiziologije koronarne cirkulacije koja je obuhvatila bolesnike kod kojih je planiran pokušaj PCI na hronično okludiranoj koronarnoj arteriji. Istraživanje je rađeno u jednom centru (Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije) u periodu od 2016-2019. godine. Bolesnici sa hroničnom totalnom okluzijom koronarne arterije lečeni su u sali za kateterizaciju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Ehokardiografski pregled bolesnika je rađen u kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Stres ehokardiografski test rađen je u Kabinetu za ergometriju Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, dok je scintigrafija miokarda rađena u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije. Istraživanje je odobreno od Stručnog kolegijuma Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, kao i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Protokol studije je javno dostupan na internet portalu *ClinicalTrials.gov* pod brojem NCT04060615.

3.2. Ispitivana populacija

U ispitivanje je uključen 31 ispitanik sa hroničnom totalnom okluzijom jedne koronarne arterije, koji su lečeni perkutanom koronarnom intervencijom u sali za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 2016. do 2019. godine.

3.2.1. Izračunavanje veličine potrebnog uzorka

Na osnovu primarnog cilja studije, izračunat je neophodan broj ispitanika prema odgovarajućoj formuli za Studentov t-test za vezane uzorke koristeći sledeće pretpostavke i podatke iz prethodnih publikovanih istraživanja: statistička moć $(1-\beta) = 0,80$; statistička značajnost $(\alpha) = 0,05$; očekivana promena (povećanje) koronarne rezerve protoka (CFVR) u donorskoj arteriji nakon otvaranja hronične totalne okluzije od 0,5 (91,93,94) i očekivana standardna devijacija za CFVR u referentnoj arteriji od 0.85 (95).

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 \cdot \sigma^2}{\delta^2} = \frac{(1,960 + 0,842)^2 \cdot 0,85^2}{0,5^2} = 22,7 \approx 23$$

Veličina uzorka koju smo dobili na osnovu navedenih pretpostavki je 23 bolesnika. Ako uzmemo u obzir da je uspešnost procedure otvaranja hronične totalne okluzije na Klinici za kardiologiju

Kliničkog centra Srbije 90%, kao i da je procena da će 15% ispitanika biti nedostupno za šestomesečni *follow-up*, dobija se da je ukupno bilo potrebno uključiti 30 bolesnika.

3.2.2. *Kriterijumi za uključivanje u istraživanje*

U istraživanje su uključeni bolesnici sa sledećim karakteristikama:

1. Bolesnici stariji od 18 godina starosti sa potpisanim informisanim pristankom za učešće u studiji,
2. Postojanje jedne CTO na nativnim koronarnim arterijama,
3. Postojanje kliničke indikacije za pokušaj PCI CTO (tj. prisutan bar jedan od sledećih kriterijuma):
 - a) Postojanje tipične angine pektoris,
 - b) Postojanje inducibilne ishemije miokarda u teritoriji okludirane arterije,
 - c) Postojanje vijabilnog miokarda u teritoriji okludirane arterije.
4. Referentni dijametar okludirane arterije na mestu okluzije $\geq 2,5$ mm.

3.2.3. *Kriterijumi za isključenje iz studije*

1. Akutni koronarni sindrom u proteklih mesec dana,
2. Prisustvo kontraindikacija za dvojni antiagregacionu terapiju u trajanju od 12 meseci,
3. Kontraindikacija za upotrebu stentova sa otpuštanjem leka (DES),
4. Prisustvo više od jedne CTO lezije na nativnim koronarnim arterijama,
5. Izrazita tortuoznost ili kalcifikacije koronarnih arterija koje mogu onemogućiti prolazak koronarne žice sa senzorom pritiska i protoka,
6. Prisustvo aneurizme leve srčane komore,
7. Prethodni infarkt miokarda u području koronarne arterije različite od one koja je okludirana i čija se rekanalizacija planira,
8. Prethodni koronarni bajpas ili druga kardiohirurška operacija,
9. Ejekciona frakcija leve komore (EF) < 30 %,
10. Permanentna atrijalna fibrilacija,

11. Trudnoća,

12. Bolesnici kod kojih su prilikom ranijih laboratorijskih testiranja uočeni:

- a) Neutropenija (<1000 neutrofila/ mm^3) u prethodne dve nedelje
- b) Trombocitopenija ($<100\ 000/\text{mm}^3$)
- c) AST, ALT, alkalna fosfataza ili bilirubin 1.5x veći od gornje referentne vrednosti
- d) Serumski kreatinin $>180\ \mu\text{mol/L}$

13. Bolesnici sa poznatom alergijom na jodni kontrast koja ne može da se kontroliše medikamentno,

14. Bolesnici koji ne mogu ili ne žele da sarađuju i dolaze na kontrolne preglede tokom studijskog praćenja,

15. Poznato teško oboljenje kod kojeg se ne očekuje preživljavanje duže od godinu dana,

16. Hemoragijska dijateza, koagulopatija ili odbijanje transfuzije krvi.

3.3. Protokol studije

3.3.1. Prikupljanje podataka pre kateterizacije srca

Kod svih bolesnika u periodu pre intervencije urađeni su sledeći testovi:

- Elektrokardiogram (EKG),
- Ehokardiografski pregled,
- Stresehokardiografski (SEHO) test,
- Merenje koronarne rezerve protoka za LAD/RCA arteriju (ukoliko RCA/LAD nije okludirana) putem neinvazivne transtorakalne Doppler ehokardiografije,
- Scintigrafija (SPECT) za detekciju vijabilnog miokarda u području CTO,
- Sijetl angina upitnik (SAQ, eng. *Seattle Angina Questionnaire*).

3.3.2. Prikupljanje podataka tokom kateterizacije srca

Svi ispitivani bolesnici su prethodno imali urađenu dijagnostičku koronarografiju, na osnovu koje je postavljena indikacija za pokušaj rekanalizacije CTO. Kod svih ispitanika pristupilo se perkutanoj koronarnoj intervenciji korišćenjem femoralnog arterijskog pristupa sa veličinom uvodnika i

antegradnog katetera vodiča od 7 Frencha. Ukoliko vizualizacija okludiranog segmenta i okludirane arterije distalno od mesta okluzije nije bila optimalna koristeći samo antegradni kateter, korišćena je kontralateralna injekcija kontrasta pomoću drugog katetera vodiča koji je uveden preko druge femoralne ili radijalne arterije. Drugi kateter vodič je korišćen i u slučaju potrebe za retrogradnom tehnikom rekanalizacije CTO.

Na početku procedure, nakon davanja nitroglicerina intrakoronarno (200 µg), urađena je koronarografija sa optimalnom vizualizacijom epikardne koronarne cirkulacije i kolateralnog krvotoka ka području koje vaskularizuje okludirana arterija. Angiografska kvantifikacija kolaterala i kolateralnog protoka izvršena je prema Rentrop klasifikaciji (96) i CC klasifikaciji (70). Vizuelna semikvantitativna procena dijametra stenozе (izražena u procentima) korišćena je za opisivanje stenozа u neokludiranim koronarnim arterijama. Dijametar stenozе okludirane arterije (CTO) po definiciji je uziman kao 100%.

Pre same rekanalizacije CTO, a nakon adekvatne heparinizacije bolesnika (davanjem 100 IJ/kg telesne težine nefrakcionisanog heparina intravenski), pomoću koronarne žice sa senzorom pritiska i protoka (Combwire; Volcano Corp, San Diego, CA) u svakoj od dve neokludirane koronarne arterije izmereni su sledeći funkcionalni parametri:

- Srednja bazalna brzina protoka krvi (APV-B, eng. *Average Peak Velocity - Basal*)
- Srednja hiperemijska brzina protoka krvi (APV-P, eng. *Average Peak Velocity - Peak*)
- Koronarna rezerva protoka (CFVR)

Obzirom da je korišćena *Combwire* žica teško upravljiva i da zbog svojih nepovoljnih mehaničkih karakteristika može izazvati disekciju koronarne arterije, u svim slučajevima je uvođenju ove žice u koronarnu arteriju prethodilo uvođenje mikrokatetera vodiča (pomoću radne žice, tzv. *floppy wire*) na željeno mesto gde je kasnije vršeno merenje. Pre merenja, mikrokateter je izvučen iz koronarne arterije kako svojim prisustvom ne bi uticao na protok krvi u njoj. Hiperemija je izazivana davanjem intravenske infuzije adenzina (u dozi 140µg/kg/min) preko femoralne vene i uvodnika veličine 6 Frencha.

Nakon toga pristupilo se rekanalizaciji CTO, korišćenjem standardne savremene strategije i materijala. Nakon prolaska žicom i mikrokateterom u pravi lumen segmenta koronarne arterije distalno od mesta okluzije, preko mikrokatera se uvodila koronarna žica sa senzorom pritiska i protoka i indukovala se hiperemija davanjem adenzina intravenski. Nakon merenja prethodno

navedenih funkcionalnih parametara i na ovoj lokaciji, pristupilo se balon dilataciji okluzije i implantaciji stentova.

Uspešna perkutana koronarna intervencija (proceduralni uspeh) definisana je kao uspostavljanje protoka TIMI 3 sa rezidualnom stenozom manjom od 30% nakon implantacije stenta ili balon dilatacije. U slučaju proceduralnog uspeha, u rekanalisanj koronarnoj arteriji su se pomoću koronarne žice sa sensorima pritiska i protoka izmerili prethodno navedeni funkcionalni parametri prilikom davanja adenzina intravenskim putem. U cilju procene efekta otvaranja CTO na funkcionalne parametre neokludiranih arterija, sva ranije navedena funkcionalna merenja su ponovljena na istim (ili najpribližnijim mogućim) pozicijama senzora u obe neokludirane arterije, na način kako je to već detaljno opisano.

Nakon intervencije, hemostaza na femoralnoj arteriji i veni je uspostavljena manuelnom kompresijom, a na radijalnoj arteriji korišćenjem hemostatskih narukvica.

3.3.3. *Prikupljanje podataka u periodu nakon kateterizacije srca*

Kod svih bolesnika kod kojih je postignut proceduralni uspeh urađena su sledeća ispitivanja:

Nakon 24h od intervencije:

- Merenje koronarne rezerve protoka za LAD i RCA arteriju neinvazivnom Doppler ehokardiografijom, i
- Prikupljanje podataka o eventualnim proceduralnim komplikacijama,

Nakon 6 meseci od intervencije:

- Elektrokardiogram (EKG),
- Merenje koronarne rezerve protoka za LAD i RCA arteriju neinvazivnom Doppler ehokardiografijom,
- Sijetl angina upitnik (SAQ, eng. *Seattle Angina Questionnaire*), i
- Podaci o eventualnim neželjenim kardiovaskularnim događajima od intervencije do trenutka praćenja (MACE).

3.4. Instrumenti merenja i definicije

3.4.1. Proceduralni uspeh rekanalizacije hronične totalne okluzije

Uspešna perkutana koronarna intervencija (proceduralni uspeh) je definisana kao uspostavljanje protoka TIMI 3 sa rezidualnom stenozom manjom od 30% nakon implantacije stenta ili balon dilatacije. TIMI protok (*engl. Thrombolysis In Myocardial Infarction*) je skala kojom se semikvantifikuje antegradni protok kroz koronarnu arteriju na sledeći način: TIMI 0 – nema antegradnog protoka; TIMI 1 – postoji protok sa nepotpunim ispunjavanjem distalne koronarne arterije; TIMI 2 – usporen antegradni protok kojim se potpuno ispunjava distalna arterija; TIMI 3 – normalan koronarni protok sa potpunim ispunjavanjem distalne arterije (97).

3.4.2. Definicije

Procena kolateralnih krvnih sudova. Rentrop klasifikacija (96) je široko korišćen angiografski sistem koji ne opisuje karakteristike samih kolateralnih krvnih sudova, već njihov uticaj na punjenje okludirane arterije distalno od mesta okluzije. Postoje 4 stepena kolateralnog protoka prema ovoj klasifikaciji:

- Rentrop 0 – nema ispunjavanja okludiranog suda preko kolateralnog krvotoka,
- Rentrop 1 – ispunjavanje samo bočnih grana okludiranog suda bez ispunjavanja glavnog epikardnog krvnog suda,
- Rentrop 2 – delimično ispunjavanje glavnog epikardnog krvnog suda, i
- Rentrop 3 – potpuno ispunjavanje glavnog epikardnog krvnog suda.

Semikvantitativna klasifikacija kolateralnih krvnih sudova (tzv. kolateralnih konekcija, CC – *engl. collateral connections*) (70) gradira kolaterale na sledeći način:

- CC0 – nema kontinuiranih konekcija,
- CC1 – kontinuirane kolateralne konekcije u vidu niti (*eng. "threadlike"*),
- CC2 – konekcije u vidu bočnih grana (dijametra $\geq 0.4\text{mm}$), i
- CC3 – direktne konekcije dijametra $\geq 1\text{mm}$.

J-CTO skor. J-CTO skor predstavlja jedan od najčešće korišćenih skorova za predikciju uspešnosti prolaska žice kroz CTO leziju (62). Za izračunavanje J-CTO skora koriste se sledećih pet karakteristika: prethodni neuspešni pokušaj rekanalizacije CTO, angiografski viđene kalcifikacije (bilo kog stepena) u okviru CTO segmenta, angulacija $\geq 45^\circ$ unutar okludiranog segmenta, okluzija sa tupim (*eng. blunt*) tipom proksimalne kape i dužina okluzije $>20\text{ mm}$. Svaka od ovih karakteristika

nosi po jedan poen. Njihovim sabiranjem dobija se numerička vrednost J-CTO skora na osnovu koga se CTO lezije gradiraju kao jednostavne (J-CTO skor 0), intermedijarne (J-CTO skor 1), teške (J-CTO skor 2) i veoma teške (J-CTO skor ≥ 3) (62).

Sijetl angina upitnik. Sijetl angina upitnik (engl. *Seattle Angina Questionnaire*, SAQ) je savremen i validiran instrument koji se najčešće koristi za procenu kvaliteta života kod bolesnika sa koronarnom bolešću (98). Ovaj upitnik baziran je na pet različitih domena koje procenjuje kod bolesnika: ograničenje fizičke aktivnosti, stabilnost angine, učestalost napada angine pektoris, percepcija bolesti i zadovoljstvo lečenjem. Vrednost na svakom domenu se transformiše u skor. Ukupna vrednost skora SAQ iznosi između 0–100, gde veće vrednosti skora ukazuju na bolje funkcionisanje bolesnika (npr. na ređu pojavu angine pektoris, bolji kvalitet života i dr.). Za potrebe ovog istraživanja kupljena je licenca za korišćenje SAQ od kompanije Outcomes Instruments, LLC (Kansas City, Missouri, USA).

Scintigrafija miokarda. Kod svih bolesnika je pre pokušaja rekanalizacije okluzije urađena scintigrafija miokarda (eng. “*gated SPECT MIBI*”) korišćenjem doze od 740 MBq ^{99m}Tc -MIBI datog intravenski 10-15 minuta nakon sublingvalnog davanja 0,5 mg nitroglicerina (99). Snimanje je urađeno 45-60 minuta nakon davanja radiofarmaka, u ležećem položaju, jednom gama kamerom opremljenom visokorezolutnim kolimatorom niskih energija. Snimljene su 64 projekcije u rasponu od 180 stepeni (počevši od 45 stepeni iz desnog prednjeg kosog, pa do 45 stepeni levog zadnjeg položaja). Nakon rekonstrukcije slike, softverski je načinjena semikvantifikacija miokardne perfuzije i funkcije. Veličina i težina perfuzionog defekta je izračunata na osnovu 17-segmentnog modela preuzimanja radiofarmaka, a na osnovu vodiča Evropske asocijacije za nuklearnu medicinu i Evropskog udruženja kardiologa za radionuklidni imidžing srčane funkcije (100). Izračunat je ukupni skor preuzimanja MIBI radiofarmaka (SRS, engl. *Summed Rest Score*) koji predstavlja sumu perfuzionih skorova svih segmenata u miru. Veličina i težina perfuzionog defekta su prikazani i prema svakoj od tri glavne vaskularne teritorije: prednjedescendentna, cirkumfleksna i desna koronarna arterija. Procena regionalnog debljanja zida leve komore je procenjivana vizuelnom inspekcijom u kine-modu SPECT perfuzionih slika (34). Prisustvo vijabilnog miokarda u infarktnoj zoni se potvrđuje ukoliko je preuzimanje radiofarmaka $\geq 55\%$ od normalne perfuzije, sa očuvanim debljanjem zida leve komore (99,101). Takođe, određivana je i ejectionna frakcija leve komore koristeći automatizovani algoritam (102).

Ehokardiografija. Transtorakalni ehokardiografski pregled je urađen kod svih ispitanika korišćenjem standardnih ehokardiografskih preseka. Za procenu globalne funkcije leve komore korišćena su merenja iz ortogonalnih apikalnih preseka („dve i četiri šupljine“), sa računanjem ejectionne frakcije po Simpsonovoj metodi. Za izračunavanje skora pokretljivosti segmenata leve

komore (WMSI, eng. *Wall Motion Score Index*) korišćen je 17-segmentni model, a segmentna kinetika je gradirana na sledeći način: 1-normalna kinetika segmenta, 2-hipokinezija, 3-akinezija i 4-diskinezija. Ovaj skor (WMSI) je izračunavan deljenjem sume stepena pokretljivosti pojedinačnih segmenata sa ukupnim brojem vizualizovanih segmenata (103).

Stresehokardiografski test. Submaksimalni, simptomima ograničeni stres-ehokardiografski test na traci po Bruce protokolu urađen je kod svih ispitanika. Pre testa, na kraju svakog stepena opterećenja, i nakon završetka testa mereni su arterijski krvni pritisak i srčana frekvencija. Kriterijumi za prekidanje testa su: pojava anginoznih tegoba, zamor, dostizanje submaksimalne frekvence, pojava ST depresije veće od 1 mm i pojava hipertenzivne reakcije (arterijski krvni pritisak veći od 240/130 mmHg). Prema protokolu stresehokardiografskog testa, ehokardiografski pregled u levom dekubitalnom položaju urađen je svima pre i neposredno nakon testa. Test je definisan kao pozitivan za postojanje inducibilne ishemijske miokarda ukoliko na EHO-u posle testa dođe do pogoršanja segmentne kinetike leve komore. Duke skor (engl. *Duke Treadmill Score*) predstavlja skor za predikciju petogodišnjeg mortaliteta na osnovu rezultata testa fizičkim opterećenjem kod osoba bez poznate koronarne bolesti srca (104). Duke score je izračunavan na sledeći način: ukupno trajanje testa fizičkim opterećenjem (minuti) – (5 x devijacija ST segmenta u mm) – (4 x indeks angine).

Neinvazivno merenje CFVR. Transtorakalnim Doppler ehokardiografskim pregledom određivane su brzine protoka krvi u koronarnim arterijama, kako u mirovanju tako i nakon izazivanja hiperemije davanjem adenzina intravenski (0.14 mg/kg/min). Koronarna rezerva protoka je izračunavana kao količnik maksimalne hiperemijske i maksimalne bazalne brzine protoka (105).

Invazivno merenje funkcionalnih parametara. Kod svih ispitanika gde je to bilo tehnički izvodljivo određivani su sledeći invazivni funkcionalni parametri:

Direktno mereni:

- Srednja bazalna brzina protoka krvi (APV-B, eng. *Average Peak Velocity - Basal*)
- Srednja hiperemijska brzina protoka krvi (APV-P, eng. *Average Peak Velocity - Peak*)

Izvedeni (izračunati):

- Koronarna rezerva protoka (CFVR)

Proceduralne komplikacije. Kod svih bolesnika praćena je eventualna pojava periproceduralnih komplikacija tokom perioda hospitalizacije, uključujući: infarkt miokarda, koronarne perforacije, srčanu tamponadu, urgentnu kardiohiruršku intervenciju, komplikacije na mestu vaskularnog pristupa.

Neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE) u periodu praćenja. Kod svih bolesnika je praćena pojava neželjnih kardiovaskularnih događaja u periodu praćenja od 6 i 12 meseci nakon intervencije: kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda i sve ponovne revaskularizacije miokarda.

3.5. Statistička analiza

Za deskripciju podataka korišćene su sledeće metode:

- Mere centralne tendencije: aritmetička sredina, medijana
- Mere varijabiliteta: interval varijacije, standardna devijacija, interkvartilni rang
- Relativni brojevi
- Tabelarno i grafičko prikazivanje

Od metoda analitičke statistike korišćene su sledeće:

- Metode identifikacije empirijskih raspodela
- Metode za procenu značajnosti razlike: hi-kvadrat test, Student-ov t-test za nezavisne i za vezane uzorke, ANOVA za ponovljena merenja
- Metode za procenu značajnosti povezanosti: linearna korelacija

Svi testovi su realizovani kao dvosmerni. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Analiza podataka je rađena u statističkom softverskom paketu SPSS verzija 25 (*IBM Corporation, Armonk, NY, USA*).

4. REZULTATI

4.1. Ispitivana populacija

Od 31 uključenog bolesnika kod kojih je indikovana PCI CTO koronarne arterije, kod 28 (90,3%) je rekanalizacija koronarne arterije bila uspješna. Kod dva bolesnika rekanalizacija CTO nije uspela, dok je kod jednog ispitanika indikovana hirurška revaskularizacija miokarda jer je utvrđena progresija angiografskog nalaza u odnosu na prethodnu dijagnostičku koronarnu angiografiju.

4.2. Kliničke karakteristike ispitanika

Demografske i kliničke karakteristike ispitanika bile su tipične za populaciju bolesnika sa koronarnom bolešću srca (Tabela 1). Prosečna starost bolesnika bila je 60 godina, a većinu su činili ispitanici muškog pola (71%). Svi bolesnici (N=31) su imali bar jedan od kardiovaskularnih faktora rizika. Tipične anginozne tegobe imalo je 28 (90,3%) ispitanika. Ukupno 87,1% bolesnika je imalo hipertenziju, 93,5% je imalo povišene masnoće u krvi, dok je 25,8% ispitanika u ovoj populaciji imalo dijabetes. Kod oko polovine ispitanika (51,6%) postojala je pozitivna porodična istorija kardiovaskularnih bolesti. Prethodni infarkt miokarda je imalo 45,2% bolesnika, dok je kod 32,3% ispitanika prethodno rađena PCI. Svi bolesnici su bili na terapiji acetilsalicilnom kiselinom i P2Y12 inhibitorima, dok je većina njih u redovnoj terapiji koristila statine (80,6%), beta blokatore (77,4%) i ACE inhibitore (64,5%).

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije (N=31).

Starost (godine \pm SD)	60 \pm 9
Muški pol, n (%)	22 (71%)
BMI (kg/m ² \pm SD)	27,6 \pm 3,8
Hipertenzija, n (%)	27 (87,1%)
Hiperlipidemija, n (%)	29 (93,5%)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (25,8%)
• Oralni hipoglikemici, n (%)	7 (22,6%)
• Insulin, n (%)	1 (3,2%)
Pušenje, n (%)	19 (61,3%)
Hereditet za KVB, n (%)	16 (51,6%)
Prethodni infarkt miokarda, n (%)	14 (45,2%)
Prethodna PCI, n (%)	10 (32,3%)
Tipična angina pectoris, n (%)	28 (90,3%)

Periferna arterijska bolest, n (%)	1 (3,2%)
Prethodni moždani udar, n (%)	2 (6,5%)
Hronična opstruktivna bolest pluća, n	0
Hronično oboljenje bubrega, n	0
<i>Terapija pri prijemu u bolnicu</i>	
Acetilsalicilna kiselina, n (%)	31 (100%)
P2Y ₁₂ inhibitor, n (%)	31 (100%)
ACE inhibitori, n (%)	20 (64,5%)
ARB, n (%)	1 (3,2%)
Beta blokatori, n (%)	24 (77,4%)
Trimetazidin, n (%)	13 (41,9%)
Dugodelujući nitrati, n (%)	9 (29%)
Blokatori kalcijumskih kanala, n (%)	9 (29%)
Statini, n (%)	25 (80,6%)
Diuretici, n (%)	7 (22,6%)

SD – standardna devijacija; BMI – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; PCI – perkutana koronarna intervencija; ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; ARB – blokatori angiotenzin II receptora.

4.3. Stres-ehokardiografsko ispitivanje

Rezultati i karakteristike stres-ehokardiografskog testa koji je rađen kod svih ispitanika pre planirane PCI CTO predstavljeni su u Tabeli 2. Većina bolesnika je imala pozitivan SEHO test (67,7%). Pozitivan test prema EKG-kriterijumima (depresija ST segmenta ≥ 1 mm u dva ili više susednih elektrokardiografskih odvoda) postojao je kod 58,1% pacijenata, dok je pozitivan ehokardiografski nalaz imalo 67,7% ispitanika. Bol u grudima tokom SEHO testa imalo je šest (19,4%) bolesnika, dok je prosečan broj ishemijskih segmenata miokarda vizualizovanih tokom SEHO testa bio 3.

Tabela 2. Rezultati i karakteristike stres-ehokardiografskog testa ispitanika (N=31).

● Pozitivan, n (%)	21 (67,7%)
● Negativan, n (%)	10 (32,3%)
Dostignut stepen opterećenja prema Bruce protokolu	
● I stepen, n (%)	8 (25,8%)
● II stepen, n (%)	13 (41,9%)

● III stepen, n (%)	9 (29,0%)
● IV stepen, n (%)	1 (3,2%)
Predviđena SMF (/min ± SD)	137±8
Dostignuta SMF (/min, IQR)	125 (118–135)
Pozitivan test prema EKG kriterijumima, n (%)	18 (58,1%)
Pozitivan test prema EHO kriterijumima, n (%)	21 (67,7%)
Broj ishemijskih segmenata miokarda leve komore, n (IQR)	3 (2–3)
Bol u grudima tokom testa, n (%)	6 (19,4%)
WMSI u miru	1,139±0,166
WMSI pri maksimalnom opterećenju	1,301±0,275
LVEF u miru (%)	55,9±9,7
LVEF pri maksimalnom opterećenju (%)	53,1±11,1
Oporavak srčane frekvence (HRR), /min	34,6±9,9
Duke skor, n (IQR)	2 (-1, 3)

SD – standardna devijacija; IQR – interkvartilni rang; SMF – submaksimalna frekvencija; WMSI – skor pokretljivosti zida leve komore; LVEF – ejeckiona frakcija leve komore; HRR – Oporavak srčane frekvence (eng. *heart rate recovery*).

4.4. Scintigrafija miokarda

Scintigrafija miokarda je pokazala prisustvo vijabilnog miokarda u području vaskularizacije CTO kod svih ispitanika. Prosečna vrednost SRS (eng. *Summed Rest Score*) iznosila je 5 (IQR 1 – 12), dok je prosečna vrednost perfuzione abnormalnosti bila 8,5 (IQR 1,5 – 19,5). Srednja vrednost ejeckione frakcije leve komore izmerena scintigrafijom iznosila je 57±10%.

4.5. Angiografske i proceduralne karakteristike

Bolesnici su najčešće imali jednosudovnu koronarnu bolest (74,2%), koja je podrazumeva (uključivala) i postojanje CTO. Najčešća lokalizacija CTO bila je RCA (22 pacijenata, tj. 71%), dok je arterija donor kolaterala najčešće bila LAD (n=22, tj. 71%) (Tabela 3). Nije registrovana nijedna *in-stent* CTO lezija. Kod 12 bolesnika (38,7%) CTO lezija je uključivala bifurkaciju (sa postojanjem značajne bočne grane na mestu ili u blizini samog okludiranog segmenta), dok je u svim slučajevima CTO lezija bila angiografski potvrđena sa trajanjem od najmanje 3 meseca. Prosečno trajanje CTO iznosilo je 7 meseci (IQR 5 – 12). Dužina CTO lezije iznosila je u proseku 15,2 mm, dok je srednji procenjeni dijametar CTO arterije iznosio 3 mm. Punjenje kolaterala bilo je retrogradno (kontralateralno) kod 16 (51,6%) pacijenata, i istovremeno retrogradno (kontralateralno) i

ipsilateralno kod 15 (48,4%) ispitanika. Svi bolesnici su imali Rentrop 3 stepen razvijenosti kolateralnog protoka. Kolateralne konekcije su najčešće bile u vidu niti (CC1, 24 pacijenata, tj. 77,4%) i u vidu bočnih grana dijametra $\geq 0.4\text{mm}$ (CC2, 7 pacijenata, tj. 22,6%).

Tabela 3. Angiografske karakteristike ispitanika (N=31).

Broj obolelih krvnih sudova (uključujući CTO)	
● Jednosudovna bolest, n (%)	23 (74,2%)
● Dvosudovna bolest, n (%)	6 (19,4%)
● Trosudovna bolest, n (%)	2 (6,5%)
CTO lokalizacija	
● RCA, n (%)	22 (71,0%)
● LAD, n (%)	8 (25,8%)
● Cx, n (%)	1 (3,2%)
Segment arterije gde je CTO lezija	
● Ostijalni, n (%)	1 (3,2%)
● Proksimalni, n (%)	15 (48,4%)
● Medijalni, n (%)	8 (25,8%)
● Distalni, n (%)	7 (22,6%)
Arterija donor kolaterala	
● LAD, n (%)	22 (71,0%)
● RCA, n (%)	8 (25,8%)
● Cx, n (%)	1 (3,2%)
CTO lezija sa zahvatanjem bifurkacije, n (%)	12 (38,7%)
Trajanje CTO (meseci, IQR)	7 (5 – 12)
Procenjeni dijametar CTO arterije (mm, IQR)	3,00 (3,00 – 3,50)
Procena dužine okluzije (mm \pm SD)	15,2 \pm 5,7
Punjenje kolaterala	
● Retrogradno, n (%)	16 (51,6%)

● Retrogradno i ipsilateralno, n (%)	15 (48,4%)
Kolateralne konekcije	
● CC0, n	0
● CC1, n (%)	24 (77,4%)
● CC2, n (%)	7 (22,6%)
● CC3, n	0
Proksimalni tortuoziteti	
● jedna krivina sa angulacijom <70°, n (%)	26 (83,9%)
● bar jedna krivina sa angulacijom >70°, n (%)	5 (16,1%)
Angulacija u okviru okludiranog (CTO) segmenta	
● <45°, n (%)	25 (80,6%)
● ≥45°, n (%)	6 (19,4%)
Kalcifikacije	
● Blage, n (%)	21 (67,7%)
● Umerene, n (%)	10 (32,3%)
Tip proksimalne kape okluzije	
● Levkast, n (%)	22 (71%)
● Tup, n (%)	9 (29%)
Bočna grana veličine <3 mm proksimalno od CTO, n (%)	17 (54,8%)
Vizualizacija arterije distalno od okluzije	
● Dobra, n (%)	29 (93,5%)
● Nejasna, n (%)	2 (6,5%)
Krvni sud distalno od okluzije	
● Minimalno izmenjen, n (%)	18 (58,1%)
● Teško izmenjen, n (%)	13 (41,9%)

CTO – hronična totalna okluzija; RCA – desna koronarna arterija; LAD – leva prednje descendenta arterija; Cx – cirkumfleksna arterija; IQR – interkvartilni rang; SD – standardna devijacija;

Kod 9 bolesnika prethodno je pokušana rekanalizacija CTO. Kod 24 (77,4%) ispitanika korišćena je kontralateralna injekcija kontrasta u cilju optimalne vizualizacije cele okludirane arterije i planiranja dalje procedure.

Proceduralne karakteristike kod bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO (n=28) prikazane su u Tabeli 4. Kod većine ispitanika (85,7%) korišćena je kontralateralna injekcija kontrasta, dok je kod svih bolesnika korišćen antegradni kateter-vodič dijametra 7F. Antegradna rekanalizacija je izvedena kod 24 (85,7%) bolesnika, a retrogradna kod njih 4 (14,3%). Kod svih ispitanika sa uspešnom rekanalizacijom CTO postignut je optimalan finalni angiografski rezultat sa TIMI 3 protokom, bez rezidualne stenozе na mestu okluzije.

Tabela 4. Proceduralne karakteristike ispitanika sa uspešnom rekanalizacijom CTO (n=28).

Kontralateralna injekcija kontrasta, n (%)	24 (85,7%)
Dijametar antegradnog kateter-vodiča	
• 7F, n (%)	28 (100%)
Dijametar kontralateralnog katetera-vodiča	
• 6F, n (%)	14 (50%)
• 7F, n (%)	10 (35,7%)
Upotreba Corsair mikrokatera, n (%)	14 (50%)
Upotreba Finecross mikrokatera, n (%)	22 (78,6%)
Upotreba Caravel mikrokatera, n (%)	3 (10,7%)
Upotreba IVUS-a, n (%)	2 (7,1%)
Antegradna rekanalizacija, n (%)	24 (85,7%)
Metod rekanalizacije	
• Eskalacija i deeskalacija, n (%)	16 (57,1%)
• Rekanalizacija jednom žicom, n (%)	12 (42,9%)
Ukupan broj iskorišćenih žica-vodiča po proceduri (n, IQR)	4 (3 – 5)
Ukupan broj iskorišćenih balona po proceduri (n, IQR)	3 (2 – 4)
Ugradnja dva stenta u bifurkacionu leziju, n (%)	1 (3,6%)
Broj implantiranih DES, n (IQR)	2 (1 – 3)

Ukupna dužina DES, mm (IQR)	51,00 (30,25 – 74,50)
Maksimalni dijametar DES, mm (IQR)	3,0 (3,0 – 3,5)
J-CTO skor (n, IQR)	1,50 (0,25 – 2,00)
Vreme trajanja fluoroskopije (min, IQR)	31 (20 – 58)
Količina kontrasta (ml ± SD)	342 ± 119
Doza zračenja (Total Air Kerma) (mGy, IQR)	1343 (968 – 2004)

IQR – interkvartilni rang; DES – stent sa oslobađanjem leka; SD – standardna devijacija;

4.6. Invazivna procena koronarnog protoka krvi

Invazivno merenje brzine koronarnog protoka krvi pomoću žice Combowire[®] sa dobijanjem zadovoljavajućeg zapisa Doppler signala izvedeno je kod 18 (64,3%) ispitanika. Procečna vrednost invazivno izmerene bazalne brzine koronarnog protoka u arteriji koja je bila donor kolateralnog protoka je iznosila $0,302 \pm 0,100$ m/s pre PCI, da bi nakon rekanalizacije CTO došlo do njenog značajnog snižavanja na $0,222 \pm 0,078$ m/s ($p < 0,001$). Nasuprot ovome, invazivno izmerene srednje vrednosti hiperemijskih brzina protoka nisu se značajno promenile nakon rekanalizacije CTO u arteriji koja je donor kolaterala ($0,558 \pm 0,141$ m/s pre PCI nasuprot $0,513 \pm 0,142$ m/s nakon PCI, $p = 0,064$). Na ovaj način, nakon uspešnog otvaranja CTO, došlo je do značajnog povećanja invazivno izmerene CFVR u arteriji koja je donor kolateralnih krvnih sudova ($1,95 \pm 0,49$ pre PCI prema $2,43 \pm 0,71$ posle PCI, $p = 0,029$) (Tabela 5). Nasuprot ovome, perkutana rekanalizacija CTO nije dovođila do značajne promene ovih invazivnih funkcionalnih parametara protoka u arteriji koja nije donor kolaterala, kako u bazalnim, tako i u hiperemijskim uslovima ($p > 0,05$, Tabela 5). Uspešno merenje okluzivnih (eng. *wedge*) brzina protoka bilo je uspešno kod 15 (53,6%) ispitanika, i podrazumevalo je pozicioniranje senzora žice Combowire[®] distalno od mesta okluzije, preko mikrokatetera koji je prošao okludirani segment. Dobijene vrednosti okluzivnih (eng. *wedge*) brzina i rezerve koronarnog protoka, kao i vrednosti cirkulatornih parametara CTO arterije neposredno nakon završetka njene rekanalizacije prikazani su u Tabeli 5.

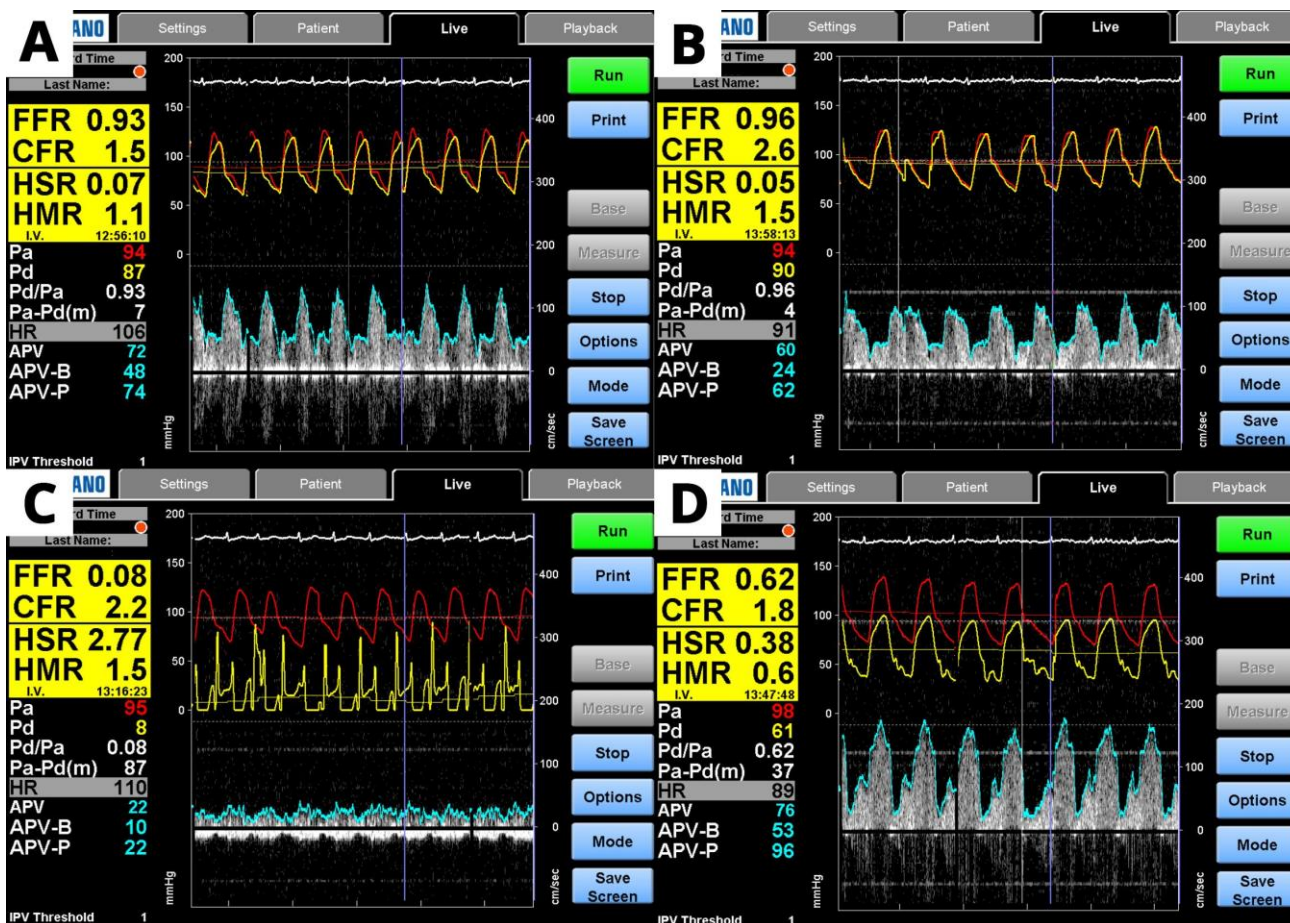
Tabela 5. Parametri koronarnog protoka u okludiranoj, donorskoj i nedonorskoj arteriji, pre i nakon rekanalizacije CTO (n=18)

Invazivna funkcionalna merenja pre rekanalizacije CTO	
Bazalna APV donorske arterije pre PCI (m/s)	$0,302 \pm 0,100$
Hiperemijska APV donorske arterije pre PCI (m/s)	$0,558 \pm 0,141$
CFVR donorske arterije pre PCI	$1,95 \pm 0,49$
Bazalna APV nedonorske arterije pre PCI (m/s)	$0,294 \pm 0,062$

Hiperemijska APV nedonorske arterije pre PCI (m/s)	0,483±0,010
CFVR nedonorske arterije pre PCI	1,67±0,36
Bazalna okluzivna (<i>wedge</i>) APV CTO arterije (m/s)	0,180±0,092
Hiperemijska okluzivna (<i>wedge</i>) APV CTO arterije (m/s)	0,248±0,087
Okluzivni (<i>wedge</i>) CFVR CTO arterije	1,53±0,43
Invazivna funkcionalna merenja neposredno posle rekanalizacije CTO	
Bazalna APV donorske arterije posle PCI (m/s)	0,222±0,078
Hiperemijska APV donorske arterije posle PCI (m/s)	0,513±0,142
CFVR donorske arterije posle PCI	2,43±0,71
Bazalna APV nedonorske arterije posle PCI (m/s)	0,276±0,073
Hiperemijska APV nedonorske arterije posle PCI (m/s)	0,479±0,012
CFVR nedonorske arterije posle PCI	1,75±0,20
Bazalna APV CTO arterije posle PCI (m/s)	0,257±0,107
Hiperemijska APV CTO arterije posle PCI (m/s)	0,478±0,176
CFVR CTO arterije posle PCI	1,91±0,22

CFVR – koronarna rezerva protoka; PCI – perkutana koronarna intervencija; APV - srednja brzina protoka (eng. *Average Peak Velocity*); CTO – hronična totalna okluzija.

Na Slici 2 prikazan je primer zapisa invazivnih merenja brzina protoka i CFVR kod jednog bolesnika u donorskoj i rekanalisanjoj (CTO arteriji).



Slika 2. Primer invazivno izmerene brzine koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka (CFVR) u donorskoj i CTO arteriji, pre i nakon uspešne rekanalizacije okludirane LAD arterije. (A) merenje CFVR u distalnoj RCA (donorska arterija) pre rekanalizacije CTO LAD, (B) merenje CFVR u distalnoj RCA (donorska arterija) nakon rekanalizacije CTO LAD, (C) merenje okluzivnog (*wedge*) CFRV u okludiranoj (CTO) LAD arteriji sa senzorom žice ispod mesta okluzije, (D) merenje CFVR u rekanalisanom LAD arteriji nakon PCI.

4.7. Neinvazivna procena koronarnog protoka krvi

4.7.1. CFVR donorske arterije

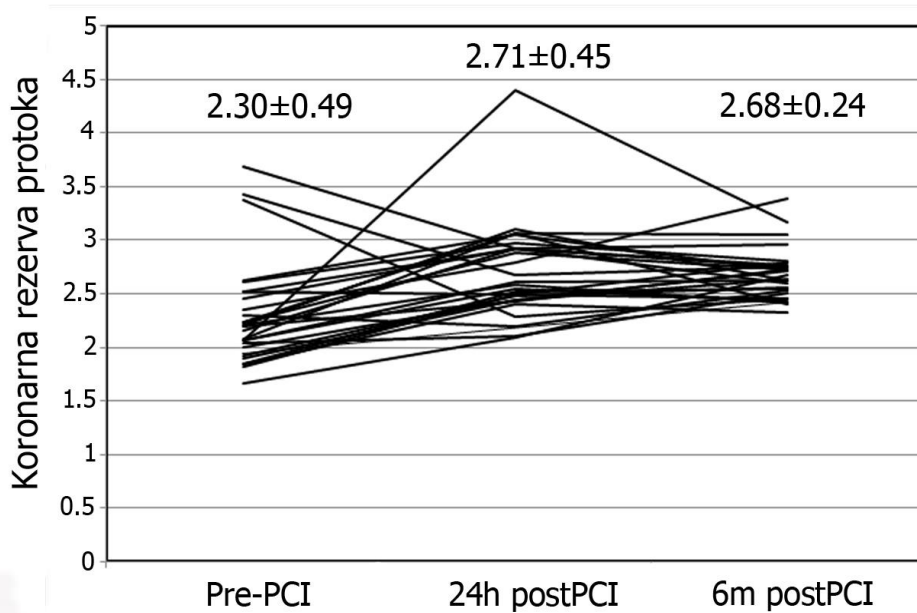
Prosečna preproceduralna vrednost neinvazivno izmerenih CFVR vrednosti arterije donora kolaterala iznosila je $2,30 \pm 0,49$. Nije bilo značajne razlike u vrednostima CFVR kod ispitanika gde je donorska arterija bila LAD ili RCA ($2,39 \pm 0,53$ vs. $2,08 \pm 0,28$, $p=0,780$). Nakon 24h od rekanalizacije CTO, srednja vrednost CFVR donorske arterije iznosila je $2,71 \pm 0,45$ (Tabela 6). Nije bilo značajne razlike u izmerenim vrednostima u slučajevima kada je LAD bila donorska arterija ili kada je to bila RCA ($2,73 \pm 0,48$ vs. $2,64 \pm 0,35$, $p=0,780$). Šest meseci posle rekanalizacije, prosečna vrednost CFVR izmerena u donorskoj arteriji bila je $2,68 \pm 0,24$, pri čemu se srednja vrednost nije razlikovala ukoliko je donor kolaterala bila LAD, odnosno RCA ($2,70 \pm 0,25$ vs. $2,64 \pm 0,23$, $p=0,621$).

Tabela 6. Promene u vrednostima koronarne rezerve, maksimalnoj bazalnoj i maksimalnoj hiperemijskoj brzini protoka krvi u donorskoj i rekanalisanjoj koronarnjoj arteriji (n=28 bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO)

	Arterija donor kolateralna	Rekanalisana arterija
CFVR pre PCI	2,30±0,49	/
• Maksimalna bazalna brzina protoka krvi (m/s)	0,28±0,06	/
• Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi (m/s)	0,64±0,10	/
CFVR 24h posle PCI	2,71±0,45	2,55±0,35
• Maksimalna bazalna brzina protoka krvi (m/s)	0,24±0,04	0,28±0,07
• Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi (m/s)	0,64±0,16	0,70±0,18
CFVR 6 meseci posle PCI	2,68±0,24	2,62±0,26
• Maksimalna bazalna brzina protoka krvi (m/s)	0,26±0,05	0,26±0,03
• Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi (m/s)	0,70±0,16	0,69±0,09

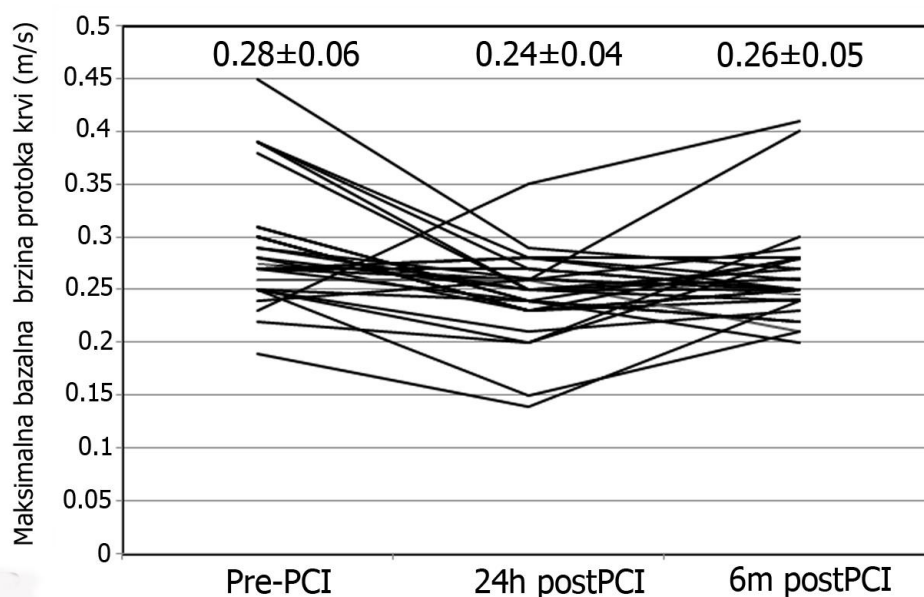
CFVR – koronarna rezerva protoka.

Registrovana je značajna razlika u vrednostima CFVR donorske arterije pre-PCI, 24h posle PCI i 6 meseci nakon PCI ($F=392,181$, $p<0,001$) (Tabela 6, Slika 3). *Post hoc* poređenje ukazalo je na značajan porast CFVR donorske arterije nakon 24h od rekanalizacije u poređenju sa pre-PCI vrednostima ($p=0,0005$). Prosečna vrednost CFVR donorske arterije nakon 24h nije se značajno razlikovala od vrednosti CFRV izmerenih nakon 6 meseci posle PCI ($p=1,000$).



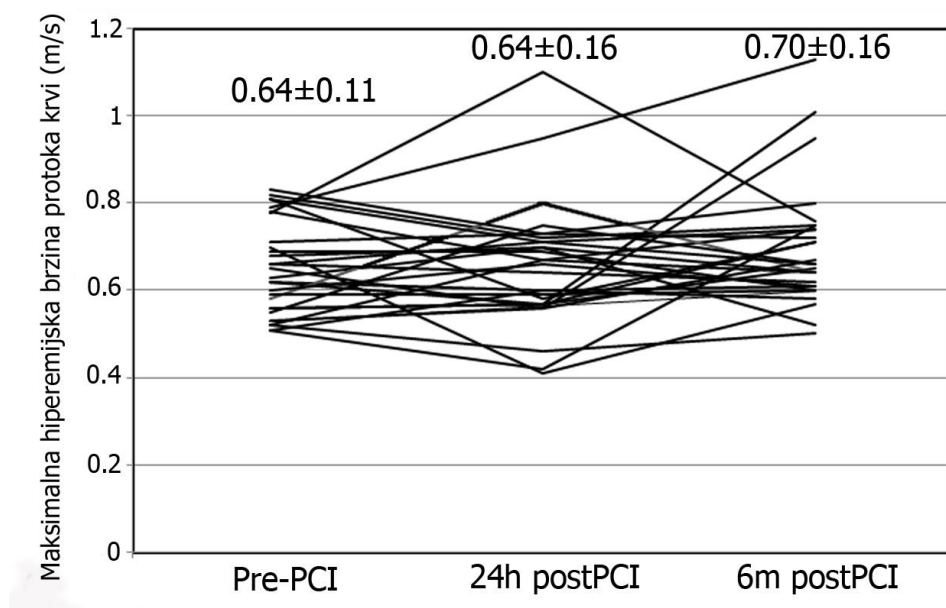
Slika 3. Koronarna rezerva protoka u arteriji donoru kolaterala pre PCI, 24h i 6 meseci posle PCI (6m – 6 meseci).

Vrednosti maksimalne bazalne brzine protoka krvi u arteriji koja je donor kolaterala značajno su se razlikovale pre PCI, 24h nakon PCI i 6 meseci posle PCI ($0,28 \pm 0,06$ m/s vs. $0,24 \pm 0,04$ m/s vs. $0,26 \pm 0,05$ m/s, $F=4,434$, $p=0,03$) (Slika 4). *Post hoc* analiza je pokazala da postoji značajna redukcija u maksimalnoj bazalnoj brzini protoka krvi merenoj *Doppler*-om nakon 24h od intervencije u poređenju sa vrednostima pre PCI ($p=0,011$). Prosečna vrednost izmerena nakon 24h bila je slična vrednosti nakon 6 meseci od rekanalizacije ($p=0,182$).



Slika 4. Maksimalna bazalna brzina protoka krvi u arteriji donoru kolaterala pre PCI, 24h i 6 meseci posle PCI (6m – 6 meseci).

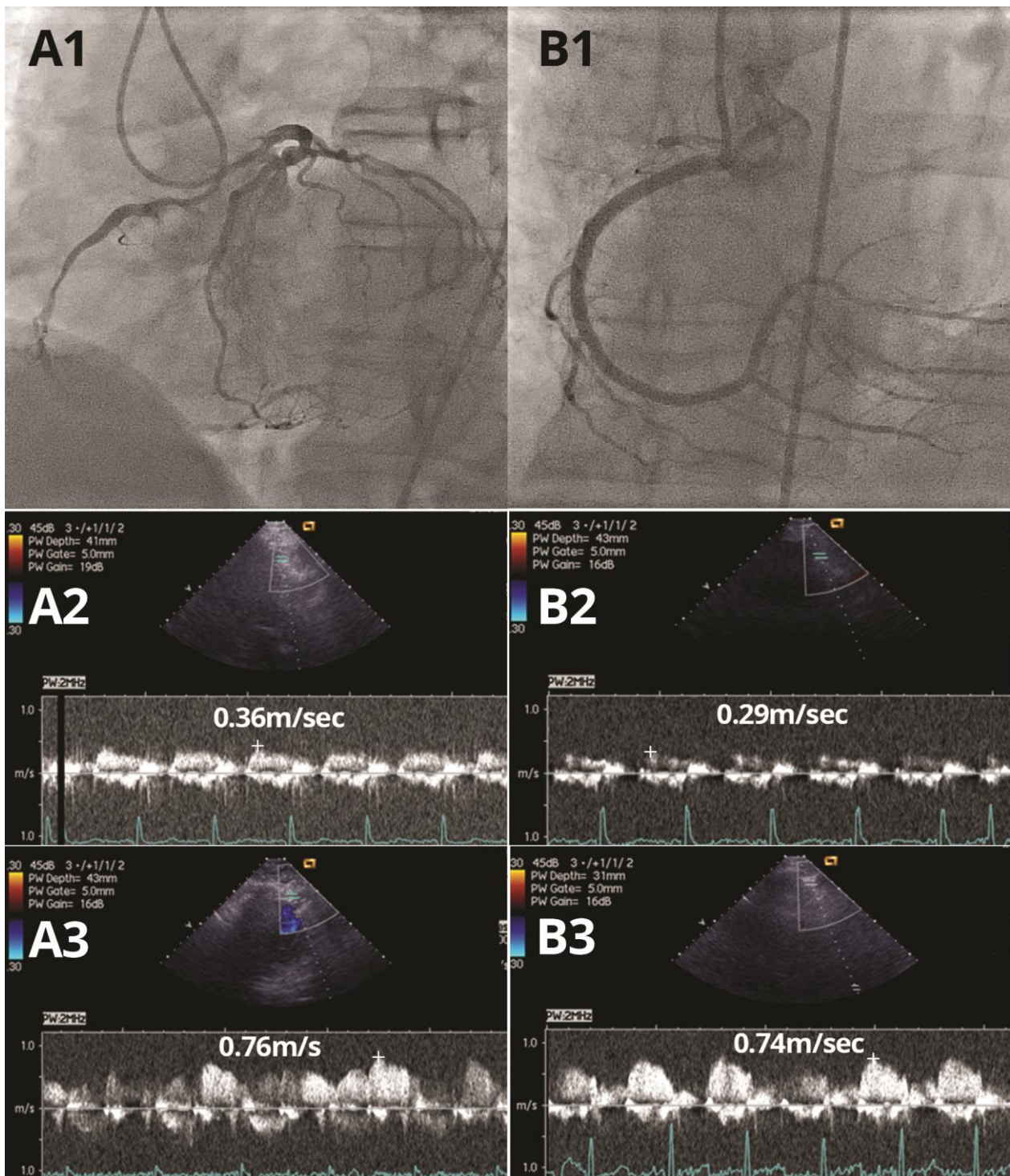
Vrednosti maksimalne hiperemijske brzine protoka u arteriji koja je donor kolaterala nisu se značajno razlikovale pre PCI, 24h posle i 6 meseci posle PCI ($0,64\pm 0,11$ m/s vs. $0,64\pm 0,16$ m/s vs. $0,70\pm 0,16$ m/s, $F=2,007$, $p=0,148$) (Slika 5).



Slika 5. Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi donorske arterije pre PCI, 24h i 6 meseci posle PCI.

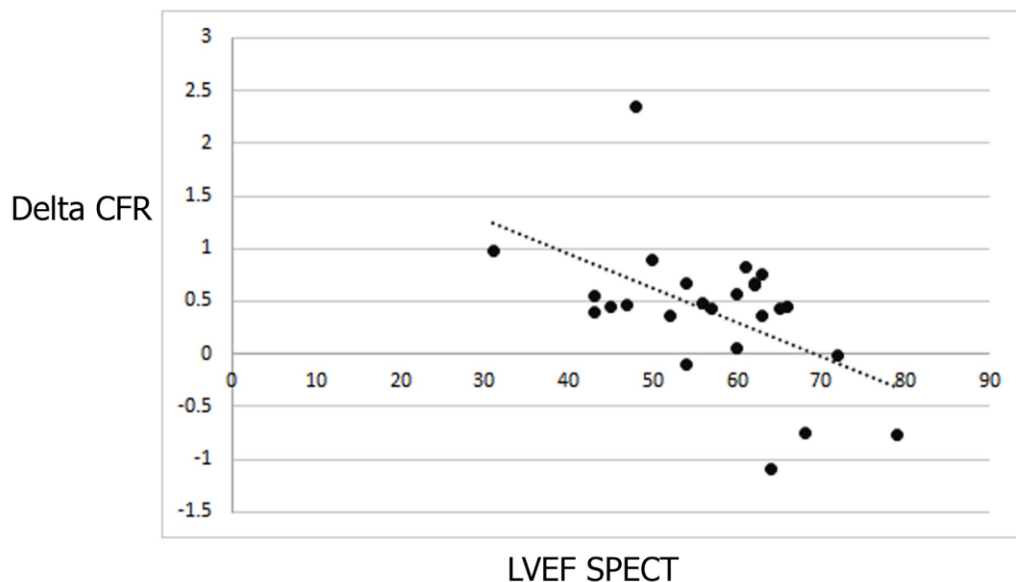
Kod tri bolesnika registrovano je smanjenje CFVR donorske arterije nakon 24h u odnosu na vrednosti pre PCI, što je suprotno u odnosu na većinu pacijenata iz naše kohorte. Tako je kod tri ispitanika zabeleženo smanjenje CFVR sa inicijalnih 3,38 na 2,28, zatim sa 3,68 na 2,92, i sa 3,43 na 2,68 (Slika 3). Kod dva bolesnika pad u vrednosti CFVR predominantno je uzrokovan smanjenjem maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi (sa 0,81 m/s na 0,58 m/s, i sa 0,70 m/s na 0,41 m/s). Kod trećeg bolesnika zabeleženo je povećanje maksimalne i bazalne i hiperemijske brzine protoka krvi (sa 0,23 m/s na 0,35 m/s, odnosno sa 0,79 m/s na 0,84 m/s). Analizirajući kliničke, angiografske i proceduralne karakteristike ova tri bolesnika, nismo uočili mogući razlog koji bi objasnio uočeno smanjenje CFVR u donorskoj arteriji.

Na Slici 6 prikazan je primer zapisa neinvazivnih merenja brzina protoka i CFVR kod jednog bolesnika u donorskoj i rekanalisanjoj (CTO) arteriji, zajedno sa odgovarajućim angiografskim nalazom.



Slika 6. (A) Pre rekanalizacije CTO RCA: CTO RCA sa razvijenim kolateralama iz LAD arterije (A1); maksimalne bazalne (A2) i hiperemijske (A3) dijastolne brzine protoka u arteriji koja je donor kolaterala (LAD) - CFVR LAD (0,76/0,36) - 2,11. (B) Nakon rekanalizacije CTO RCA: Rekanalisana RCA (B1); maksimalne bazalne (B2) i hiperemijske (B3) dijastolne brzine protoka u LAD arteriji - CFVR LAD (0,74/0,29) - 2,55 (preuzeto iz: Dobric M, et al. *Cardiovasc Ultrasound* 2020;18(1):29).

Promena (delta) u CFVR donorske arterije 24h posle PCI u odnosu na pre-PCI vrednosti pokazivala je inverznu korelaciju sa vrednostima LVEF izmerenim pomoću “*gated SPECT MPI*” ($r=-0,523$, $p=0,007$, Slika 7).



Slika 7. Korelacija promene u CFVR donorske arterije 24h posle PCI u poređenju sa vrednostima pre PCI i LVEF izmerene pomoću “*gated SPECT MPI*”

Nadalje, nije uočena korelacija promene (delta) CFVR sa vrednostima WMSI na transtorakalnoj ehokardiografiji ($p=0,405$), niti je uočena razlika u vrednostima delta CFVR u odnosu na rezultat inicijalnog stres ehokardiografskog testa ($p=0,120$), pol pacijenta ($p=0,782$), pušački status ($p=0,487$), postojanje dislipidemije ($p=0,893$), diabetes mellitus-a ($p=0,839$), ili prethodnog infarkta miokarda ($p=0,858$) (Tabela 7).

Tabela 7. Povezanost karakteristika ispitanika i promene CFVR donorske arterije nakon 24h od PCI u odnosu na vrednosti pre rekanalizacije CTO.

Karakteristike ispitanika	Δ CFR 24h postPCI vs. prePCI
LVEF SPECT (%)	$r = -0,523$, $p=0,007^*$
WMSI EHO (inicijalni)	$r = 0,164$, $p=0,405$
SEHO pozitivan test (da/ne)	$t = -1,610$, $p=0,120$
Pol	$t = 0,679$, $p=0,782$
Pušenje (da/ne)	$t = -0,705$, $p=0,487$
HLP (da/ne)	$t = 0,136$, $p=0,893$

DM (da/ne)	t = 0,206, p=0,839
Prethodni IM (da/ne)	t = -0,181, p=0,858

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti zidova leve komore; SEHO – stresehokardiografija; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda; *p<0,05.

U Tabeli 8 prikazane su promene (delta) u vrednostima LVEF i WMSI tokom stresehokardiografskog testa (razlika bazalnih i vrednosti pri maksimalnom opterećenju) sa neinvazivnim hemodinamskim parametrima donorske i CTO arterije. Jedino je registrovana značajna povezanost maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi u CTO arteriji nakon 24h od rekanalizacije sa promenom (smanjenjem) LVEF ($\rho=0,413$, $p=0,029$, Tabela 8).

Tabela 8. Povezanost promene vrednosti LVEF i WMSI tokom stresehokardiografskog testa i parametara protoka krvi u donorskoj i CTO arteriji (n=28 pacijenata sa uspešnom rekanalizacijom CTO).

	Delta* LVEF	Delta* WMSI
Pre PCI – arterija donor kolateralala		
CFVR	$\rho=0,214$, $p=0,275$	$\rho=0,080$, $p=0,687$
Maksimalna bazalna brzina protoka krvi	$\rho=-0,162$, $p=0,409$	$\rho=-0,251$, $p=0,197$
Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi	$\rho=0,232$, $p=0,236$	$\rho=-0,098$, $p=0,619$
24h posle PCI – arterija donor kolateralala		
CFVR	$\rho=-0,015$, $p=0,940$	$\rho=-0,181$, $p=0,358$
Maksimalna bazalna brzina protoka krvi	$\rho=0,169$, $p=0,390$	$\rho=0,082$, $p=0,680$
Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi	$\rho=-0,029$, $p=0,884$	$\rho=0,204$, $p=0,298$
Delta CFVR (24h vs. pre pCI)	$\rho=-0,214$, $p=0,274$	$\rho=0,229$, $p=0,241$
24h posle PCI – CTO arterija		
CFVR	$\rho=0,318$, $p=0,099$	$\rho=-0,028$, $p=0,887$
Maksimalna bazalna brzina protoka krvi	$\rho=0,302$, $p=0,119$	$\rho=-0,376$, $p=0,059$
Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi	$\rho=0,413$, $p=0,029^{**}$	$\rho=-0,155$, $p=0,431$

Delta* - razlika inicijalne i vrednosti pri maksimalnom opterećenju; CFVR – koronarna rezerva protoka; LVEF - e젝ciona frakcija leve komore (eng. *left ventricle ejection fraction*); WMSI - skor pokretljivosti zidova leve komore (eng. *wall motion score index*); **p<0,05.

Promena (delta) maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije 24h posle PCI u odnosu na vrednosti pre intervencije je bila jedino značajno povezana sa polom ispitanika, i nije bila povezana sa drugim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika (Tabela 9).

Tabela 9. Povezanost karakteristika ispitanika i promene maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije nakon 24h od PCI u odnosu na vrednosti pre rekanalizacije CTO.

Karakteristike ispitanika	Promena maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije 24h posle PCI vs. pre PCI
LVEF SPECT (%)	r=0,292, p=0,132
WMSI u miru	r=-0,087, p=0,661
SEHO pozitivan test (da/ne)	t=-0,830, p=0,414
Pol	t=-3,865, p=0,001*
Pušenje (da/ne)	t=1,758, p=0,090
HLP (da/ne)	t=0,215, p=0,831
DM (da/ne)	t=-0,549, p=0,588
Prethodni IM (da/ne)	t=1,291, p=0,208

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti leve komore; SEHO – stres-hokardiografski test; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda; * p<0,05.

Promena (delta) maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije 24h posle PCI u odnosu na vrednosti pre intervencije je bila jedino povezana sa polom ispitanika i nije bila značajno povezana sa ostalim demografskim i kliničkim karakteristikama (Tabela 10).

Tabela 10. Povezanost karakteristika ispitanika i promene maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije nakon 24h od PCI u odnosu na vrednosti pre rekanalizacije.

Karakteristike ispitanika	Promena maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije 24h posle PCI vs. pre PCI
LVEF SPECT (%)	r=-0,264, p=0,174
WMSI u miru	r=0,085, p=0,667
SEHO pozitivan test (da/ne)	t=0,931, p=0,360
Pol	t=-2,660, p=0,013*
Pušenje (da/ne)	t=0,788, p=0,438
HLP (da/ne)	t=0,336, p=0,739

DM (da/ne)	t=0,246, p=0,808
Prethodni IM (da/ne)	t=1,039, p=0,308

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti leve komore; SEHO – stres-ehokardiografski test; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda; * p<0,05.

Promena (delta) u vrednosti CFVR donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti pre intervencije nije pokazivala korelaciju sa vrednostima LVEF pre PCI, niti sa drugim karakteristikama ispitanika (Tabela 11).

Tabela 11. Povezanost karakteristika ispitanika i promena CFVR donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti pre rekanalizacije CTO

Karakteristike ispitanika	Δ CFR 6m posle PCI vs. pre PCI
LVEF SPECT (%)	r=-0.378, p=0.062
WMSI Eho (inicijalni)	r=0.197, p=0.314
SEHO pozitivan test (da/ne)	t =-0.959, p=0.347
Pol	t=0.833, p=0.879
Pušenje (da/ne)	t=-0.946, p=0.353
HLP (da/ne)	t=0.400, p=0.702
DM (da/ne)	t=1.078, p=0.291
Prethodni IM (da/ne)	t = 0.205, p=0.839

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti segmenata leve komore; SEHO – stresehokardiografija; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda.

Promena (delta) maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije nakon 6 meseci od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti pre PCI nije bila značajno povezana sa demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika (Tabela 12).

Tabela 12. Povezanost karakteristika ispitanika i promene maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti pre rekanalizacije CTO.

Karakteristike ispitanika	Promena maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije 6 meseci posle PCI vs. pre PCI
LVEF SPECT (%)	r=0,371, p=0,052
WMSI u miru	r=-0,225, p=0,249
SEHO pozitivan test (da/ne)	t=-0,416, p=0,681

Pol	t=-1,022, p=0,316
Pušenje (da/ne)	t=1,130, p=0,269
HLP (da/ne)	t=0,014, p=0,989
DM (da/ne)	t=-0,189, p=0,852
Prethodni IM (da/ne)	t=1,920, p=0,066

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti leve komore; SEHO – strehokardiografski test; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda.

Promena maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije nakon 6 meseci posle rekanalizacije u odnosu na inicijalne vrednosti nije bila značajno povezana sa demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika (Tabela 13).

Tabela 13. Povezanost karakteristika ispitanika i promene maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti pre rekanalizacije.

Karakteristike ispitanika	Promena maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije 6 meseci posle PCI vs. pre PCI
LVEF SPECT (%)	r=0,123, p=0,534
WMSI u miru	r=-0,080, p=0,685
SEHO pozitivan test (da/ne)	t=0,032, p=0,975
Pol	t=-0,242, p=0,811
Pušenje (da/ne)	t=0,585, p=0,564
HLP (da/ne)	t=-0,148, p=0,884
DM (da/ne)	t=1,252, p=0,222
Prethodni IM (da/ne)	t=1,784, p=0,086

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti leve komore; SEHO – strehokardiografski test; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda.

4.7.2. CFVR rekanalisane CTO arterije

CFVR rekanalisane koronarne arterije posle 24h od PCI iznosio je $2,55 \pm 0,35$ (Tabela 6). Nije bilo značajne razlike ukoliko je CTO bila lokalizovana na LAD ili RCA arterijama ($2,49 \pm 0,35$ vs. $2,69 \pm 0,32$, p=0,188). Nakon 6 meseci, vrednost CFVR rekanalisane arterije iznosila je $2,62 \pm 0,26$, i nije se značajno razlikovala u odnosu na vrednosti nakon 24h (p=0,279, Tabela 14). Posle 6 meseci

od PCI, vrednosti CFVR bile su više kod bolesnika kod kojih je rekanalisana RCA u odnosu na bolesnike sa rekanalisanom LAD arterijom ($2,84 \pm 0,31$ vs. $2,54 \pm 0,18$, $p=0,003$).

Vrednosti CFVR rekanalisane arterije nakon 24h od intervencije nisu korelirale sa LVEF izmerenoj pomoću SPECT-a ($p=0,332$), WMSI na transtorakalnoj ehokardiografiji ($p=0,343$), niti sa ishemijom tokom stresehokardiografskog testa ($p=0,836$). Uočene su značajno više vrednosti CFVR CTO arterije nakon 24h od PCI kod žena ($2,77 \pm 0,41$) u odnosu na muškarce ($2,46 \pm 0,29$, $t=-2,259$, $p=0,032$). Vrednosti CFVR CTO arterije nakon 24h posle PCI nisu bile povezane sa ostalim karakteristikama ispitanika (pušenje, hiperlipidemija, dijabetes i prethodni infarkt miokarda).

Uočena je pozitivna korelacija WMSI u miru sa vrednostima CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI ($r=0,507$, $p=0,006$), dok druge demografske i kliničke karakteristike nisu bile povezane sa ovim parametrom (Tabela 14).

Tabela 14. Povezanost vrednosti CFVR rekanalisane arterije nakon 24h i posle 6 meseci od PCI sa karakteristikama ispitanika

Karakteristike ispitanika	CFVR CTO 24h posle PCI	CFVR CTO 6 meseci posle PCI
LVEF SPECT (%)	$r = -0.202$, $p=0.332$	$r = -0.093$, $p=0.658$
WMSI u miru	$r = 0.186$, $p=0.343$	$r = 0.507$, $p=0.006^*$
SEHO pozitivnost (da/ne)	$t = 0.209$, $p=0.836$	$t = -0.416$, $p=0.681$
Pol	$t = -2.259$, $p=0.032$	$t = -0.057$, $p=0.955$
Pušenje	$t = 1.989$, $p=0.057$	$t = 1.688$, $p=0.103$
HLP	$t = -0.822$, $p=0.419$	$t = 0.258$, $p=0.798$
DM	$t = -0.177$, $p=0.861$	$t = -0.489$, $p=0.629$
Prethodni IM	$t = -1.794$, $p=0.085$	$t = -0.969$, $p=0.341$

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti leve komore; SEHO – stres-ehokardiografski test; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda;

* $p<0,05$.

Postojala je značajna razlika između polova u promeni CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na 24h od rekanalizacije (Tabela 15). Prosečna promena ovog parametra kod žena je bila $-0,14 \pm 0,50$, dok je kod muškaraca iznosila $0,16 \pm 0,26$. Promena ovog parametra nije bila značajno povezana sa ostalim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika.

Tabela 15. Povezanost karakteristika ispitanika i promene CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti 24h posle rekanalizacije

Karakteristike ispitanika	Δ CFVR CTO 6 meseci vs. 24h posle PCI
LVEF SPECT (%)	r=0,078, p=0,693
WMSI u miru	r=0,168, p=0,393
SEHO pozitivan test (da/ne)	t=0,461, p=0,649
Pol	t=2,098, p=0,046*
Pušenje (da/ne)	t=-0,627, p=0,536
HLP (da/ne)	t=0,975, p=0,339
DM (da/ne)	t=-0,150, p=0,882
Prethodni IM (da/ne)	t=0,943, p=0,354

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti segmenata leve komore; SEHO – stresehokardiografija; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda; * p<0,05.

Registrovana je inverzna korelacija WMSI u miru sa promenom maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na 24h posle rekanalizacije CTO (r=-0,451, p=0,016, Tabela 16). Promena ovog parametra nije bila povezana sa ostalim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika.

Tabela 16. Povezanost karakteristika ispitanika i promene maksimalne bazalne brzine protoka krvi CTO arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti 24h posle rekanalizacije

Karakteristike ispitanika	Promena maksimalne bazalne brzine protoka krvi CTO arterije 6 meseci vs. 24h posle PCI
LVEF SPECT (%)	r=0,048, p=0,807
WMSI u miru	r=-0,451, p=0,016*
SEHO pozitivan test (da/ne)	t=0,305, p=0,763
Pol	t=1,870, p=0,073
Pušenje (da/ne)	t=0,715, p=0,481
HLP (da/ne)	t=0,007, p=0,994
DM (da/ne)	t=0,815, p=0,423
Prethodni IM (da/ne)	t=0,654, p=0,519

LVEF – ejijskiona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti leve komore; SEHO – stresehokardiografski test; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda; * $p < 0,05$.

Registrovana je inverzna korelacija WMSI u miru sa promenom maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti 24h od rekanalizacije ($r = -0,410$, $p = 0,030$, Tabela 17). Postojala je značajna razlika među polovima u promeni maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi CTO arterije nakon 6 meseci od rekanalizacije u odnosu na 24h od PCI. Prosečna vrednost promene ovog parametra kod žena je iznosila $-0,17 \pm 0,15$, dok je kod muškaraca iznosila $0,03 \pm 0,12$. Promena maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi rekanalisane arterije nije bila značajno povezana sa ostalim demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika.

Tabela 17. Povezanost karakteristika ispitanika i promene maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi CTO arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na vrednosti 24h posle rekanalizacije

Karakteristike ispitanika	Promena maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi CTO arterije 6 meseci vs. 24h posle PCI
LVEF SPECT (%)	$r = 0,122$, $p = 0,537$
WMSI u miru	$r = -0,410$, $p = 0,030^*$
SEHO pozitivan test (da/ne)	$t = 0,697$, $p = 0,492$
Pol	$t = 3,670$, $p = 0,001^*$
Pušenje (da/ne)	$t = 0,387$, $p = 0,702$
HLP (da/ne)	$t = 0,483$, $p = 0,633$
DM (da/ne)	$t = 0,873$, $p = 0,391$
Prehodni IM (da/ne)	$t = 1,562$, $p = 0,130$

LVEF – ejijskiona frakcija leve komore; WMSI – skor pokretljivosti leve komore; SEHO – stresehokardiografski test; HLP – hiperlipoproteinemija; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt miokarda; * $p < 0,05$.

4.8. Procena kvaliteta života bolesnika

Ispitivani bolesnici su navodili značajno poboljšanje u 4 od 5 domena SAQ upitnika nakon 6 meseci od lečenja u odnosu na inicijalne vrednosti (ograničenje fizičke aktivnosti, učestalost napada angine pektoris, zadovoljstvo lečenjem i percepcija bolesti, Tabela 18). Promena u stabilnosti angine pektoris imala je graničnu statističku značajnost.

Tabela 18. Vrednosti domena SAQ pre rekanalizacije CTO i 6 meseci nakon intervencije (n=28 bolesnika sa uspešnom PCI)

SAQ	Inicijalno (pre PCI)	Posle 6 meseci	p-vrednost
Ograničenje fizičke aktivnosti, n (IQR)	68,31 (51,86- 79,87)	85,49 (53,39 -90,97)	0,019*
Stabilnost angine pektoris, n (IQR)	50,00 (0-50,00)	50,00 (31,25- 50,00)	0,051
Učestalost napada angine pektoris, n (IQR)	65 (30- 95)	90 (50-100)	0,008*
Zadovoljstvo lečenjem, n (IQR)	81,25 (65,63-100,00)	100,00 (81,25-100,00)	0,009*
Percepcija bolesti, n (IQR)	54,16 (41,67-72,92)	87,50 (66,68-100,00)	0,001*

SAQ – *Seattle Angina Questionnaire*; * p<0,05.

Nije uočena značajna korelacija promene CFVR donorske arterije (6 meseci vs. pre PCI) u odnosu na promene pojedinačnih domena kvaliteta života procenjenih SAQ upitnikom u istom vremenskom periodu (Tabela 19).

Tabela 19. Korelacija promene CFVR donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na inicijalne vrednosti, sa promenama SAQ domena u istom vremenskom periodu

SAQ domen	Δ CFVR donorske arterije
Δ Ograničenje fizičke aktivnosti	$\rho=-0,038$, p=0,850
Δ Stabilnost angine pektoris	$\rho=-0,283$, p=0,144
Δ Učestalost angine pektoris	$\rho=0,001$, p=0,996
Δ Zadovoljstvo lečenjem	$\rho=0,077$, p=0,697
Δ Percepcija bolesti	$\rho=0,148$, p=0,452

Δ – promena nakon 6 meseci od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti pre PCI.

Nije uočena značajna korelacija promene maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije (6 meseci vs. pre PCI) u odnosu na promene pojedinačnih domena kvaliteta života procenjenih SAQ upitnikom u istom vremenskom intervalu (Tabela 20).

Tabela 20. Korelacija promene maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na inicijalne vrednosti sa promenama SAQ domena u istom vremenskom periodu.

SAQ domen	Δ Maksimalne bazalne brzine protoka krvi donorske arterije
Δ Ograničenje fizičke aktivnosti	$\rho=0,072$, p=0,715

Δ Stabilnost angine pektoris	$\rho=0,192, p=0,328$
Δ Učestalost angine pektoris	$\rho=0,087, p=0,658$
Δ Zadovoljstvo lečenjem	$\rho=-0,128, p=0,517$
Δ Percepcija bolesti	$\rho=-0,211, p=0,281$

Δ – promena nakon 6 meseci od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti pre PCI

Nije uočena značajna korelacija promene maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije (6 meseci vs. pre PCI) u odnosu na promene pojedinačnih domena kvaliteta života procenjenih SAQ upitnikom u istom vremenskom intervalu (Tabela 21).

Tabela 21. Korelacija promene maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na inicijalne vrednosti sa promenama SAQ domena u istom vremenskom periodu.

SAQ domen	ΔMaksimalne hiperemijske brzine protoka krvi donorske arterije
Δ Ograničenje fizičke aktivnosti	$\rho=0,247, p=0,206$
Δ Stabilnost angine pektoris	$\rho=-0,149, p=0,450$
Δ Učestalost angine pektoris	$\rho=0,212, p=0,278$
Δ Zadovoljstvo lečenjem	$\rho=-0,097, p=0,624$
Δ Percepcija bolesti	$\rho=-0,135, p=0,492$

Δ – promena nakon 6 meseci od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti pre PCI

Vrednost CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI nije pokazivala korelaciju sa promenom u SAQ domenima nakon 6 meseci od intervencije (Tabela 22).

Tabela 22. Korelacija CFVR CTO arterije nakon 6 meseci od PCI sa promenama SAQ domena u istom vremenskom periodu.

SAQ domen	CFVR CTO arterije 6 meseci posle PCI
Δ Ograničenje fizičke aktivnosti	$\rho=0,235, p=0,228$
Δ Stabilnost angine pektoris	$\rho=0,030, p=0,880$
Δ Učestalost angine pektoris	$\rho=0,015, p=0,941$
Δ Zadovoljstvo lečenjem	$\rho=-0,062, p=0,755$
Δ Percepcija bolesti	$\rho=0,197, p=0,315$

Δ – promena nakon 6 meseci od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti pre PCI

Registrovana je negativna korelacija maksimalne bazalne brzine protoka krvi CTO arterije nakon 6 meseci od PCI sa šestomesečnom promenom u SAQ domenu ograničenja fizičke aktivnosti ($\rho=-0,406$, $p=0,032$, Tabela 23). Promene u ostalim SAQ domenima nisu pokazivale korelaciju sa ovim parametrom.

Tabela 23. Korelacija maksimalne bazalne brzine protoka krvi CTO arterije nakon 6 meseci od PCI sa promenama SAQ domena u istom vremenskom periodu.

SAQ domen	Maksimalna bazalna brzina protoka krvi CTO arterije 6 meseci posle PCI
Δ Ograničenje fizičke aktivnosti	$\rho=-0,406$, $p=0,032^*$
Δ Stabilnost angine pectoris	$\rho=0,009$, $p=0,966$
Δ Učestalost angine pectoris	$\rho=-0,146$, $p=0,460$
Δ Zadovoljstvo lečenjem	$\rho=0,315$, $p=0,103$
Δ Percepcija bolesti	$\rho=-0,140$, $p=0,479$

Δ – promena nakon 6 meseci od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti pre PCI; * $p<0.05$.

Vrednost maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI nije pokazivala korelaciju sa promenom u SAQ domenima nakon 6 meseci od intervencije (Tabela 24).

Tabela 24. Korelacija maksimalne hiperemijske brzine protoka krvi CTO arterije nakon 6 meseci od PCI sa promenama SAQ domena u istom vremenskom periodu.

SAQ domen	Maksimalna hiperemijska brzina protoka krvi CTO arterije 6 meseci posle PCI
Δ Ograničenje fizičke aktivnosti	$\rho=-0,059$, $p=0,767$
Δ Stabilnost angine pectoris	$\rho=0,041$, $p=0,834$
Δ Učestalost angine pectoris	$\rho=-0,041$, $p=0,837$
Δ Zadovoljstvo lečenjem	$\rho=0,173$, $p=0,379$
Δ Percepcija bolesti	$\rho=0,062$, $p=0,752$

Δ – promena nakon 6 meseci od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti pre PCI

4.9. Neželjeni događaji u periproceduralnom periodu i tokom dugoročnog praćenja

Kod jednog bolesnika je, tokom pokušaja rekanalizacije CTO retrogradnim putem, došlo do perforacije epikardnog kolateralnog krvnog suda, što je bilo praćeno pojavom lokalizovanog

intraperikardnog hematoma, koji nije doveo do hemodinamske nestabilnosti bolesnika, i koji se naknadno spontano resorbovao. Bolesnik je u daljem toku redovno kardiološki praćen i nije imao drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Tokom kliničkog praćenja ispitivanih bolesnika (posle 1, 6 i 12 meseci od rekanalizacije CTO) nije zabeležena pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja.

5. DISKUSIJA

U ovom radu ispitivan je uticaj uspešne rekanalizacije CTO koronarne arterije na sledeće aspekte ispitanika: 1. neposredan i dugoročan uticaj na hemodinamske parametre arterije koja je donor kolaterala, arterije koja nije donor kolaterala i rekanalisane (CTO) arterije, kao i faktora koji su povezani sa ovim parametrima, i 2. uticaj ove intervencije na promenu kvaliteta života ispitanika u periodu od 6 meseci nakon PCI. Obzirom na relativno mali broj ispitanika i kratak period kliničkog praćenja, rad nije bio koncipiran da ispita uticaj ove kompleksne interventne procedure na dugoročne kliničke ishode kod ove grupe bolesnika.

Ovo je jedno od prvih sprovedenih istraživanja kod bolesnika sa PCI CTO gde je ispitivana CFVR arterije koja je donor kolaterala kao i rekanalisane CTO arterije pomoću 2D Doppler ehokardiografije. Pokazano je da kod bolesnika sa postojanjem vijabilnog miokarda, rekanalizacija CTO dovodi do brzog uspostavljanja koronarnog protoka u rekanalisanj arteriji, uz kompenzatorno smanjenje parametara bazalnog protoka krvi u arteriji koja je donor kolaterala. Dalje, u ovom radu je demonstrirano da kod bolesnika sa vijabilnim miokardom, uspešna rekanalizacija okludirane arterije indukuje promptnu normalizaciju vrednosti CFVR u rekanalisanj arteriji i značajno povećanje CFVR u donorskoj arteriji, i da se to dešava u ranom periodu nakon PCI. Povećanje vrednosti CFVR donorske arterije je registrovano rano nakon intervencije (unutar prva 24h) i dostignute vrednosti su se održavale stabilno i nakon 6 meseci praćenja. Ovo povećanje CFVR je u velikoj meri bilo posledica značajnog smanjenja maksimalne bazalne brzine protoka krvi koje je uočeno unutar 24h od rekanalizacije CTO, u poređenju sa vrednostima pre PCI. Ovim je pokazano da se u uslovima mirovanja (tzv. bazalnim uslovima), značajan deo ukupnog koronarnog protoka donorske arterije usmerava putem kolateralnog krvotoka ka miokardu u zoni okludirane arterije. Dobijene vrednosti bazalnih brzina protoka u donorskoj arteriji pre i nakon rekanalizacije CTO omogućavaju nam da procenimo veličinu (proporciju) kolateralnog koronarnog krvotoka. U našem slučaju, maksimalna brzina bazalnog protoka u donorskoj arteriji se smanjila sa $0,28 \pm 0,06$ m/s na $0,24 \pm 0,04$ m/s, što odgovara smanjenju od 14,3%. Pod pretpostavkom da su merenja vršena u istoj regiji donorske arterije, kao i da je dijametar arterije nepromenjen tokom dva uzastopna merenja, možemo zaključiti da se u bazalnim uslovima 14,3% (ili jedna sedmina) ukupnog protoka u donorskoj arteriji usmerava kolateralnim krvnim sudovima ka teritoriji okludirane arterije. Nasuprot ovome, vrednosti maksimalnih hiperemijskih brzina protoka krvi merene pre PCI i nakon 24 h od PCI nisu se značajno međusobno razlikovale ($p > 0,05$), i čak su bile numerički identične ($0,64 \pm 0,10$ m/s nasuprot $0,64 \pm 0,16$ m/s). Ovim je direktno pokazano da je hiperemijski kolateralni protok krvi u našoj ispitivanoj populaciji bio praktično zanemarljiv, i da u uslovima hiperemije izazvane intravenskim adenozinom sav protok u donorskoj arteriji biva usmeren skoro isključivo ka njenoj anatomskoj regiji miokarda.

Smatra se da ovaj fenomen neproporcionalnog/neravnomernog povećanja i distribucije protoka u zoni donorske i CTO arterije najvećim delom leži u osnovi nastanka ishemije miokarda kod bolesnika sa CTO. Imajući u vidu da kod svih ispitivanih bolesnika nije postojala inducibilna ishemija na stresehokardiografskom testu (10 bolesnika je imalo negativan test), kao i da statističkom analizom nije nađena povezanost između hemodinamskih promena indukovanih rekanalizacijom CTO sa postojanjem ishemije na stresehokardiografskom testu, ali da je kod skoro svih ispitanika uočen opisani cirkulatorni fenomen, ovaj nalaz predstavlja još jednu potvrdu dobro poznatog koncepta tzv. "ishemijske kaskade" (106). Naime, promene u protoku krvi (tzv. nesklad potrebe i potrošnje) su prvi događaj kojim ova kaskada započinje, a za kojim tek kasnije slede pojava dijastolne disfunkcije, pojava regionalnih ispada u kinetici leve komore, elektrokardiografske promene, i konačno anginozni bol. Ovim istraživanjem su upravo detektovani najraniji cirkulatorni fenomeni u "ishemijskoj kaskadi" koji su potreban, ali ne i dovoljan uslov za nastanak ishemije miokarda. Delimično ograničenje prethodno iznetog objašnjenja postoji u činjenici da ukupan protok u zoni okludirane arterije nije isključivo retrogradnog (kontralateralnog) porekla, već da može biti, u manjoj ili većoj meri, posledica razvijenih ipsikolateralala, što nije bio predmet ovog istraživanja. Nadalje, važno je istaći i da nije postojala značajna interakcija između poboljšanja CFVR u donorskoj arteriji i prethodnog infarkta miokarda ili postojanja diabetes mellitusa koji bi mogli da, kroz mikrovaskularnu disfunkciju, umanje efekat rekanalizacije CTO, ali i to da je kod svih bolesnika postojala dokazana vijabilnost miokarda u zoni CTO.

Jedini do sada publikovani rad sa donekle sličnom metodologijom objavili su Baykan i sar. (91) koji su ispitivali promene CFVR samo u donorskoj arteriji nakon 3 meseca od rekanalizacije CTO u odnosu na vrednosti CFVR pre PCI i 24h nakon PCI. U ovom istraživanju uočene su značajno niže vrednosti CFVR u odnosu na naše ispitanike, jer je kod skoro svih bolesnika vrednost CFVR bila ispod 2,0. Vrednosti CFVR su ostale slične posle 24h, ali je posle 3 meseca registrovan porast ovog parametra. U našem ispitivanju uočen je značajan porast CFVR donorske arterije u poređenju sa pre-PCI vrednostima dosta ranije, čak nakon 24h od rekanalizacije CTO, a njegova vrednost je ostala na sličnom nivou i nakon 6 meseci. Uočene razlike u vrednostima i vremenskim promenama CFVR mogu se dobrim delom objasniti različitom populacijom ispitanika koji su imali različite faktore rizika, prethodni infarkt miokarda ili stenoze u slivu koronarne arterije koja je donor kolateralala.

Ranija istraživanja koja su ispitivala hemodinamske posledice rekanalizacije CTO su uglavnom koristila određivanje parametara cirkulacije zasnovanim na pritiscima, poput frakcionalne rezerve protoka (FFR, eng. *Fractional Flow Reserve*). Tako se došlo do saznanja da, ukoliko se CTO-zavisna teritorija u velikoj meri snabdeva krvlju od kolateralnih krvnih sudova donorske arterije, nakon rekanalizacije CTO i uspostavljanja anterogradnog pritiska i protoka dolazi do brzog smanjenja ili

čak prekida kolateralnog protoka. Posledično, u nekim slučajevima može doći i do smanjenja protoka krvi u donorskoj arteriji, što se može ogledati u promeni ispitivanih hemodinamskih parametara donorske arterije (npr. FFR-a).

Prethodno istraživanje je pokazalo da kolaterale dopremaju oko 50% antegradnog protoka koji se uspostavlja nakon rekanalizacije CTO (107). Nekoliko kliničkih studija je uočilo povećanje vrednosti FFR donorske arterije nakon uspešne rekanalizacije hronično okludirane arterije, koje je u pojedinim slučajevima dovodilo do povećanja FFR koji je inicijalno bio $<0,80$ na funkcionalno neznačajne vrednosti kod kojih nije indikovana revaskularizacije (79,81,83-87). Zimarino i sar. (81) su analizirali promene različitih parametara težine stenozе koronarnih arterije kod 42 bolesnika sa CTO, i to tokom dve konsektivne inflacije balona, i tokom postavljanja DES. Autori su registrovali minimalni dijametar lumena, dijametar stenozе, razvijenost kolaterala Rentrop klasifikacijom, miokardni FFR, koronarni FFR i FFR kolaterala. Uočeno je da nakon rekanalizacije CTO i implantacije DES vrlo brzo dolazi do redukcije kolateralne cirkulacije, ali i da ovaj nagli tzv. *de-recruitment* kolaterala izlaže pacijente dodatnom ishemijskom riziku od budućih neželjenih događaja.

Procena rezerve koronarnog protoka, bilo invazivno ili neinvazivno, odslikava i epikardni i mikrovaskularni odeljak koronarne cirkulacije. Pokazano je da procena rezerve koronarnog protoka ima odličnu negativnu prediktivnu vrednost, što znači ukoliko je CFVR >2 , ili naročito $>2,5$, tada i epikardni i mikrovaskularni odeljak funkcionišu normalno (108,109). Potrebno je navesti da u interventnoj kardiologiji postoje dva metoda određivanja koronarne rezerve protoka; jedan koji se zasniva na merenju brzina koronarnog protoka merenog koronarnom žicom sa Doppler senzorom, i drugi koji se zasniva na metodi termodilucije, a koji zahteva potpuno drugačiju opremu i drugu vrstu koronarne žice. Invazivna procena CFVR koršćenjem koronarnih žica sa Doppler senzorom je dostupna i izvodi se u malom broju visoko specijalizovanih centara, a samo merenje može biti prilično zahtevno uz manju izvodljivost kod određenih bolesnika (110,111). Zahtevnost merenja je jednim delom posledica nepovoljnih mehaničkih karakteristika same koronarne žice koja je slabo upravljiva i kruta i lako može izazvati disekciju koronarne arterije. S druge strane, u nekim slučajevima je teško dobiti optimalni *Doppler* signal da bi merenja bila kvalitetna i ponovljiva. U ovom istraživanju, invazivna hemodinamska merenja su realizovana kod 18 (64,3%) bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO. Nasuprot ovome, neinvazivno merenje brzine koronarnog protoka krvi i CFVR pomoću transtorakalne *Doppler* ehokardiografije je u visokom procentu slučajeva izvodljivo i ponovljivo (112). Konačno, procena vrednosti CFVR je lakše izvodljiva u sistemu LAD arterije ($>95\%$ slučajeva) (113-115) u poređenju sa RCA, gde je izvodljivost između 85% (114) i 90% (115). Interesantno je da je do sada obavljeno samo nekoliko studija koje su ispitivale CFRV pomoću neinvazivne 2D ehokardiografije kod CTO bolesnika. Pored prethodno navedene studije Baykana i

sar. (91), potrebno je navesti i istraživanje koje su sproveli Pizzuto i sar. (116) gde je ispitivan koronarni protok u arteriji koja je donor kolaterala ali samo jednim merenjem CFVR i to unutar 24-48h od dijagnostičke koronarne angiografije (ne i nakon eventualne PCI CTO). Uočena je korelacija vrednosti CFVR-a sa angiografskim stepenom razvijenosti kolaterala kao i sa brojem obolelih koronarnih krvnih sudova.

Perkutano lečenje koronarne CTO lezije predstavlja jednu od najizazovnijih i najkompleksnijih procedura u interventnoj kardiologiji. Postoji nekoliko algoritama za lečenje ovih lezija predloženih od strane različitih CTO udruženja (15,117), pri čemu ukupna stopa uspešnosti intervencija u centrima sa velikim iskustvom prelazi i 90%. Nedavno je saradnja međunarodnih eksperata sačinila dokument – opšti konsenzus o osnovnim principima CTO rekanalizacije u skladu sa dobrom kliničkom praksom (118), gde se kao primarna indikacija za PCI CTO navodi poboljšanje simptoma ishemije miokarda. Stoga, pažljiv odabir bolesnika koji bi mogli da imaju najveću korist od ovih kompleksnih intervencija treba da se bazira na dokumentovanosti anginoznih tegoba, potvrđenoj ishemiji miokarda i/ili prisustvu vijabilnosti u teritoriji koju vaskularizuje okludirana arterija (92). U našem radu pokazali smo da kod bolesnika sa objektivno dokazanim vijabilnim miokardom na SPECT-u, čak i u slučaju postojanja prethodnog infarkta miokarda ili bez jasnih dokaza miokardne ishemije na strehokardiografskom testu, dolazi do brze normalizacije mikrovaskularne funkcije što se ogleda u ranom poboljšanju CFVR-a. Rekanalizacija CTO dovodi do blagog poboljšanja regionalne i globalne ejskione frakcije (119,120), dok u slučaju postojanja vijabilnog miokarda postoji velika verovatnoća postizanja boljeg funkcionalnog ishoda (119), što je potvrđeno i u našem radu korelacijom između promena CFVR i miokardne funkcije procenjene SPECT-om.

Pokazalo se da je uspešna revaskularizacija CTO povezana sa poboljšanjem kvaliteta života (57,60,121,122), što je potvrđeno i u našem istraživanju. Poboljšanje kvaliteta života nakon revaskularizacije CTO nedvosmisleno su pokazali rezultati EUROCTO studije (57), koja je uključila skoro 400 bolesnika sa hroničnom okluzijom koronarne arterije. Bolesnici su randomizovani na dalje perkutano lečenje ili samo konzervativno, medikamentno lečenje. Kvalitet života se procenjivao pomoću SAQ upitnika, a autore je interesovala promena u kvalitetu života nakon 12 meseci u odnosu na inicijalne vrednosti. Zabeleženo je značajno veće pobošljanje u učestalosti angine, kvalitetu života i ograničenju fizičke aktivnosti perkutano lečenih pacijenata u poređenju sa grupom na medikamentnoj terapiji. Pored toga, značajno veći broj pacijenata iz PCI-grupe je bio u potpunosti bez anginoznih tegoba (71,6%) u poređenju sa neinvazivno lečenim bolesnicima (57,8%). Nedavno je slične rezultate pokazalo prospektivno randomizovano istraživanje koje je sprovedeno u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (60). Studijska populacija je brojala 100 bolesnika sa CTO, koji su dalje lečeni PCI ili samo medikamentno. U ovom slučaju je praćenje pacijenata trajalo kraće od

godinu dana (prosečno 275 dana), ali je uočeno značajno veće poboljšanje u svih 5 domena SAQ upitnika sa perkutanim lečenjem u odnosu na optimalnu medikamentnu terapiju. Rezultati našeg istraživanja pokazali su značajno veće poboljšanje u ograničenju fizičke aktivnosti, učestalosti napada angine pektoris, zadovoljstvu lečenjem i percepciji bolesti, dok je stabilnost angine pektoris bila na granici značajnosti ($p=0,051$) u odnosu na medikamentno lečene bolesnike. Kako nije uočena povezanost između poboljšanja CFVR i drugih cirkulatornih funkcionalnih parametara sa promenom SAQ, možemo samo pretpostaviti da je percepcija ispitanika o kvalitetu života kompleksniji fenomen od jednostavnog poboljšanja koronarne fiziologije ili mikrovaskularne funkcije. U našem istraživanju nije uočena povezanost domena SAQ sa promenom CFVR donorske arterije nakon 6 meseci u odnosu na inicijalne vrednosti, niti sa promenom CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci u odnosu na vrednosti 24h posle PCI CTO.

Zajednički nedostatak svih studija koje su ispitivale uticaj rekanalizacije CTO na kvalitet života, pa čak i velikih randomizovanih istraživanja, jeste što nisu bile “slepe”, tj. i bolesnici i lekari su znali da li je intervencija urađena ili ne, što onemogućava potpuno nepristrasnu procenu efekta ove kompleksne intervencije. Trenutno je u toku jedna interesantna studija pod akronimom SHINE-CTO (*Sham-Controlled Intervention to improve QoL in CTOs*; www.ClinicalTrials.gov, broj NCT02784418), koja će pokušati da prevaziđe neka metodološka ograničenja prethodnih. Planirano je da 142 bolesnika sa CTO budu randomizovani na standardnu ili lažnu (eng. *sham*) PCI proceduru. Obe grupe će primiti optimalnu medikamentnu terapiju za koronarnu bolest, koja će uključivati i placebo klopidogrel u trajanju od 6 meseci kod kontrolne (*sham*) grupe. Primarni cilj studije biće poređenja poboljšanja kvaliteta života u obe grupe, korišćenjem SAQ upitnika. Kako bi se postigao efekat da bolesnici ne mogu da znaju da li su uključeni u aktivnu (PCI) ili kontrolnu (*sham*) grupu, intervencije će se raditi u svesnoj sedaciji, a bolesnici će biti senzorno izolovani tokom procedure (imaće povez preko očiju i biće zvučno izolovani), a kontrolnoj grupi će biti napravljen samo bilateralni arterijski pristup (bez koronarografije ili pokušaja PCI). Na ovaj način cilj je da se ukloni efekat koji sama spoznaja da je urađena PCI kod bolesnika može imati na percepciju kvaliteta života. Jedna od prvih studija koja sprovedena u interventnoj kardiologiji sa ovim tipom dizajna je čuvena ORBITA studija (123), koja je imala kontrolnu grupu kod koje je izvedena lažna (*sham*) procedura. U studiju su uključeni bolesnici sa jednosudovnom bolešću sa angiografski značajnom stenozom ($\geq 70\%$ dijametra stenoze), i pokazano je da PCI nije dovela do poboljšanja kvaliteta života ovih bolesnika procenjenog pomoću SAQ i EQ-5D-5L QoL upitnika, kao ni do poboljšanja objektivno procenjenog funkcionalnog kapaciteta (vreme do pojave ST depresije od 1mm, vreme vežbanja, vršna potrošnja kiseonika, Duke tredmil skor), u odnosu na bolesnike lečene samo optimalnom medikamentnom terapijom (tzv. *sham* grupa) (123).

Pored randomizovanih studija koje po svojoj prirodi uključuju selektovane grupe bolesnika, postoje i veliki prospektivni registri koji uključuju sve konsektivne procedure (eng. *all-comers*) i posebno su važni za praćenje drugoročnih trendova u lečenju. Trenutno je jedan od najvećih i najpoznatijih CTO registara tzv. ERCTO registar, sa 17.626 CTO procedura urađenih u periodu od januara 2008. do juna 2015. godine, a koji je i dalje otvoren za unos novih procedura (124). U opisanom vremenskom periodu, opisan je porast stope uspešnosti ovih procedura (od 79.7% do 89.3%), uprkos porastu komorbiditeta i povećanju kompleksnosti lezija (J-CTO skor je u istom vremenskom periodu porastao sa 1.76 ± 1.03 na 2.17 ± 0.91 in 2015). Konačno, korišćenje retrogradnog pristupa je skoro utrostručeno u navedenom periodu (10,1% u 2008, 29,9% u 2015) (124).

Rekanalizacija CTO predstavlja zahtevnu proceduru tokom koje dolazi do velikog izlaganja zračenju, kako bolesnika tako i operatora. U cilju detekcije vijabilnost miokarda u teritoriji okludirane arterije, često se koriste dodatne kardiovaskularne imidžing tehnike koje koriste jonizujuće zračenje (kao što je SPECT). Uzimajući u obzir sva navedena izlaganja jonizujućem zračenju, kumulativna doza zračenja kojoj je izložen bolesnik može biti veoma značajna. Procena izloženost zračenju u našoj studijskog populaciji izračunata je na osnovu “2015 International Commission on Radiological Protection Compendium” za Tc-99m, pri čemu su sve doze konvertovane u efektivne doze u mSv (125,126). Na osnovu toga, izračunali smo da je za Tc-99m doza zračenja iznosila 0,009 mSv/MBq. U našoj populaciji bolesnika prosečno izlaganje zračenju iznosilo je $4,1 \pm 0,4$ mSv (95% CI 4,0–4,3 mSv; opseg 3,66–4,99 mSv, medijana 3,99 mSv). U poređenju sa izlaganjem zračenju tokom rendgenografije grudnog koša koje iznosi 0,02 mSv, ova doza je ekvivalentna oko 200 redgenografija grudnog koša (127). Prosečna doza zračenja (*total air-kerma*) tokom PCI je iznosila 1344 mGy (IQR 967- 2004 mGy) u ispitivanoj populaciji.

Biološki efekti jonizujućeg zračenja u velikoj meri zavise od vrste jonizujućeg zračenja, doze zračenja i ponavljanja zračenja, odnosno kumulativnog efekta. Dok se alfa-čestice i beta-čestice mogu vrlo lako zaustaviti fizičkom barijerom, X-zraci i gama-zraci pokazuju značajno veću probojnost i veće biološko oštećenje. Jonizujuće zračenje dovodi do jonizacije atoma i molekula, i posledičnog celularnog oštećenja na dva načina: direktno i indirektno (128). Direktni efekat jonizujućeg zračenja podrazumeva direktno delovanje na genetski materijal ćelije, odnosno DNK. Indirektno delovanje jonizujućeg zračenja se odnosi na stvaranje reaktivnih molekula koji imaju sposobnost pokretanja dalje lančane reakcije jonizacije drugih molekula, ali i oštećenja ključnih ćelijskih makromolekula, enzima i sl. Najčešće dolazi do jonizacije molekula vode čime se formiraju reaktivna jedinjenja kiseonika (eng. *Reactive Oxygen Species, ROS*) - hidrosil radikal (OH^\cdot) i jonizovana voda (H_2O^+), a vrlo brzo i sekundarni produkti jonizacije - superoksidni jon (O_2^\cdot) i vodonik-peroksid (H_2O_2) (129). Istovremeno dolazi do formiranja reaktivnih vrsta azota (eng. *Reactive Nitrogen Species, RNS*) kao

što je peroksinitrit anjon (ONOO^-) (130). ROS i RNS kao slobodni radikali koji mogu pokrenuti lančanu peroksidaciju lipida i dovesti do oštećenja ćelijskih organela i ćelijske membrane. Slobodni radikali nastaju i tokom normalnog metabolizma, zbog čega postoji endogeni sistem većeg broja enzima u našem organizmu koji ispoljavaju antioksidativni efekat. Ovde se ubrajaju superoksid-dizmutaze, katalaze i glutation, kojima pomažu i prirodni, egzogeni antioksidansi (vitamin C, vitamin E i dr.) (131).

Akutni efekti jonizujućeg zračenja mogu biti neupadljivi i bezopasni ukoliko su u pitanju male doze jonizujućeg zračenja, dok se pri primeni doza $\geq 0,5$ Gy mogu predvideti neželjeni događaji koji zapravo linearno prate primenjenu dozu zračenja (132). Efekti jonizujućeg zračenja se najlakše uočavaju na tkivima koja se brzo dele, kao što su koža, matične ćelije hematopoeze i ćelije intestinalne mukoze. Zbog toga se u u sklopu akutnih efekata jonizujućeg zračenja najčešće uočavaju crvenilo kože ili opekotine na koži, pacijenti se žale na gastrointestinalne tegobe, dolazi do opadanja kose, uz anemiju, leukopeniju i/ili trombocitopeniju u krvnoj slici, ili se javlja akutni radijacioni sindrom. Kasne posledice jonizujućeg zračenja podrazumevaju pojavu tumora, izmenjenog genetskog materijala i efekte kod novorođenčadi u slučaju da je tokom trudnoće trudnica došla u kontakt sa jonizujućim zračenjem (133,134). Takođe, kasne posledice jonizujućeg zračenja mogu biti katarakta i hipotireoza.

Stopa uspešnosti u izvođenju PCI CTO presudno zavisi od iskustva interventnog kardiologa, pa se smatra da doktori koji imaju ukupno iskustvo od preko 300 intervencija i koji uspevaju da izvedu godišnje najmanje 50 ovih intervencija, mogu imati stopu uspešnosti višu od 85% (55). U našoj grupi ispitanika, intervencija je uspešno urađena kod 28 od 31 uključenih bolesnika (90,3%), što u potpunosti odgovara navedenom. Porast stope uspešnosti rekanalizacije CTO koji je opisan u poslednjoj deceniji bio je posledica stečenog iskustva interventnih kardiologa, a istovremeno je bio praćen i smanjenjem učestalosti stope velikih komplikacija, koji je trenutno oko 2% u najvećim objavljenim serijama, i vrlo je blizu stopi komplikacija kod intervencija na neokludiranim koronarnim arterijama (15). Među komplikacijama najčešće su i najznačajnije periproceduralna povreda miokarda koja se dijagnostikuje na osnovu povećana srčanih biomarkera (dešava se u 5-10% bolesnika), aortokoronarna disekcija koja se dešava u manje od 1%, kao i oštećenje donorskog krvnog suda (15). Ukoliko tokom intervencije (a najčešće tokom retrogradnog pristupa rekanalizacije CTO) dođe do okluzije (a usled disekcije i/ili tromboze) donorskog krvnog suda, to može dovesti do vrlo ozbiljnih posledica jer u istom trenutku dolazi do akutne ishemije kako teritorije miokarda koju anatomski vaskularizuje donorska arterija tako i one teritorije koja se ishranjuje kolateralama (zona CTO arterije). Zavisno od veličine oštećenog krvnog suda kao i mogućnosti i iskustva interventnog kardiologa da navedenu komplikaciju hitno reši, zavise i posledice ove komplikacije, koje se

manifestuju kao akutna srčana insuficijencija, kardiogeni šok, a u nekim slučajevima to može imati i fatalni ishod. U našoj ispitivanoj populaciji nismo imali pojavu koronarne okluzivne tromboze ili disekcije, niti pojavu hemodinamske nestabilnosti tokom procedure.

Koronarne perforacije (bilo kolateralnog ili okludiranog krvnog suda) sa perikardnim izlivom ili perikardnim hematonom se mogu dogoditi u 3-5% slučajeva, i predstavljaju komplikaciju koje se interventni kardiolozi najviše plaše zbog mogućnosti nastanka srčane tamponade (54,55). Poređenja radi, rizik za nastanak koronarne perforacije tokom PCI lezije koja nije CTO je znatno niži u poređenju sa CTO lezijama, i iznosi približno 0,19%, i češće je povezana sa teško kalcifikovanim tortuoznim krvnim sudovima, i korišćenjem hidrofilnih žica i uređaja za aterektomiju (135-137). Koronarna perforacija tokom CTO PCI može se klasifikovati kao perforacija velikog suda, distalnog suda, i perforacija kolateralnog krvnog suda (16). Perkutana intervencija kod CTO nosi veći rizik od koronarne perforacije upravo zbog rutinskog korišćenja tvrdih i hidrofilnih koronarnih žica, a često i nejasnog puta kojim se ove žice kreću unutar okludiranog segmenta arterije. Pored perforacija uzrokovanih koronarnim žicama, one mogu nastati na mestu CTO i nakon naduvavanja angiografskog balona ili implantacije stenta, ali mogu nastati i van mesta okluzije (donorska arterija, kolateralni krvni sud) (138). Srećom, u većini slučajeva ove perforacije ne rezultuju srčanom tamponadom i mogu se zbrinuti konzervativno (reverzija heparina protamin sulfatom, naduvavanje balona, a u nekim slučajevima i korišćenjem prekrivenih stentova (eng. *covered stents*) i kojlova (eng. *coils*) (54,135). U ređim slučajevima ovaj perikardni izliv (hematoperikard), čak i ukoliko nije veliki, može dovesti do pojave srčane tamponade, što može zahtevati perikardnu punkciju pa čak i kardiohiruršku intervenciju. U našoj ispitivanoj populaciji imali smo samo jedan slučaj (3,6%) perforacije epikardnog kolateralnog krvnog suda što je bilo praćeno pojavom lokalizovanog intraperikardnog hematoma, koji nije doveo do srčane tamponade ni hemodinamske nestabilnosti bolesnika, i koji se naknadno spontano resorbovao. Bolesnik je u daljem toku redovno kardiološki praćen i nije imao drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Tokom kliničkog praćenja ispitivanih bolesnika (posle 1, 6 i 12 meseci od rekanalizacije CTO) nije zabeležena pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Mehran i sar. (139) su analizirali dugoročne efekte revaskularizacije CTO kod 1.791 bolesnika kod kojih je lečeno 1.852 CTO lezija. Ove intervencije su se obavljale u periodu između 1998 - 2007. godine, te ne iznenađuje da je ukupna uspešnost revaskularizacije CTO iznosila 68%, kao i da je kod 34% pacijenata implantiran BMS, a ostalih 66% DES. Pokazalo se da je uspešna CTO revaskularizacija bila povezana sa 60% manjim rizikom od srčanog mortaliteta i skoro 80% manjim rizikom od potrebe za CABG, uz snažan trend ka manjem ukupnom mortalitetu nakon petogodišnjeg perioda praćenja. Dugoročna efikasnost rekanalizacije CTO, ali u obliku odložene intervencije,

uočena je i kod STEMI pacijenata (140). U pitanju je retrospektivna analiza ukupno 287 pacijenata kod kojih je tokom primarne PCI registrovana CTO lezija na neinfarktnoj arteriji. Dalje su lečeni ili odloženom (tzv. *staged*) PCI CTO (n=91) ili medikamentno (n=196). Autore je interesovao dugoročni kardiovaskularni rizik, koji su procenjivali kroz pojavu MACCE (ukupni mortalitet, infarkt miokarda, moždani udar ili neplanirana revaskularizacija). Za dobijanje validnijih podataka, autori su uparili po 77 bolesnika iz svake grupe, uz prosečno praćenje od 6 godina. Pokazalo se da perkutano lečenje CTO redukovalo rizik za MACCE za 52% u poređenju sa medikamentnim lečenjem, uz smanjenje rizika od kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda ili moždanog udara za 55% i smanjenja rizika od ukupnog mortaliteta za 68%.

Nedavno je publikovana još jedna interesantna studija sa revaskularizovanim CTO bolesnicima koja je imala nešto drugačiju komparatorsku grupu (141). Poredili su se bolesnici sa PCI CTO sa grupom bolesnika kod kojih je urađena kompleksna PCI non-CTO lezije (lečenje trosudovne bolesti, implantacija bar tri koronarna stenta, ukupna dužina implantiranih stentova >60 mm, intervencija na graftu vene safene, intervencija na bifurkacionoj leziji uz implantaciju dva stenta, PCI glavnog stabla, ili rotaciona/laserska aterektomija). Nije bilo značajne razlike u pojavi intrahospitalnog MACCE između CTO-grupe (4,1%) i kompleksne PCI non-CTO grupe (5%). Nakon tri godine praćenja nije uočena značajna razlika u pojavi TLF (eng. *target-lesion failure*) (10,1% vs. 9,9%) između dve grupe bolesnika. Međutim, pokazalo se da pacijenti iz PCI CTO-grupe imaju lošiji proceduralni uspeh (74% vs. 98%), uz češću pojavu perforacije koronarne arterije (3,5% vs. 2%) i tamponade srca (0,8% vs. 0,1%).

U ovo istraživanje uključena je visoko-selektovana grupa bolesnika sa CTO na koronarnim arterijama, sa prisustvom vijabilnog miokarda u teritoriji CTO, kod kojih je po prvi put pokušana rekanalizacija CTO i koji nisu imali angiografski značajne stenozе na drugim koronarnim arterijama. Nadalje, medijana J-CTO skora kod naših ispitanika je iznosila 1,50 (IQR 0,25–2,00), a srednja vrednost $1,45 \pm 1,12$, što procedure koje su izvođene svrstava u kategoriju između srednje teških i teških (62). Poređenja radi, srednje vrednosti J-CTO skora koje su publikovane u velikim studijama EXPLORE, EUROCTO i IMPACTOR-CTO su bile nešto više i iznosile su 2 ± 1 , $1,82 \pm 1,07$ i $1,92 \pm 0,86$ (15). Upravo navedena visoka selektivnost pri uključivanju naših ispitanika u studiju, što se ogledalo i u velikoj dužini trajanja perioda uključivanja (2016-2019. godina), zatim nešto niže vrednosti J-CTO skora nego u prethodnim velikim randomizovanim studijama, može usloviti da naša kohorta ne predstavlja u potpunosti reprezentativne bolesnike iz svakodnevne kliničke prakse tj. ukupnu populaciju bolesnika sa CTO upućenih na PCI. Nadalje, ovo je bila studija koja je izvedena u jednom centru, sa relativno malim brojem ispitanika (premda pravilno metodološki izvedena što se potrebne veličine uzorka tiče), što je slučaj i u drugim studijama iz fiziologije koronarnog protoka. Konačno,

formalno posmatrano, u našem istraživanju nije postojala kontrolna grupa bolesnika sa CTO lezijom koji su konzervativno lečeni, premda se sa visokim stepenom pouzdanosti može pretpostaviti da kod takvih bolesnika ne može spontano (bez mehaničke revaskularizacije) doći do značajnijeg popravljavanja parametara koronarne (mikro)cirkulacije, uključujući i CFVR. Posebno je važno je istaći da naš centar ima veliko iskustvo u određivanju neinvazivnog CFVR i njegovom primenom kod različitih grupa bolesnika sa velikim procentom izvodljivosti i ponovljivosti merenja (93,94,105). Naposljetku, ovaj rad ni metodološki ni brojem ispitanika nije bio koncipiran da ispita uticaj perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa CTO na dugoročne kliničke ishode kod ove grupe bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

1. Rekanalizacija CTO lezije kod bolesnika sa vijabilnim miokardom u zoni okludirane arterije dovodi do brzog i konzistentnog poboljšanja koronarnog protoka u rekanalisanj koronarnoj arteriji.
2. Istovremeno se beleži brzo (unutar 24h od PCI) poboljšanje koronarne rezerve protoka u arteriji koja je donor kolaterala, koje se održava konstantnim i nakon 6 meseci od intervencije.
3. Rano poboljšanje koronarne rezerve protoka donorske arterije posledica je smanjenja maksimalne bazalne brzine protoka krvi u njoj i smanjenja obima kolateralne cirkulacije.
4. Promena (delta) u koronarnoj rezervi protoka donorske arterije 24h posle PCI u odnosu na vrednosti pre PCI je inverznu povezana sa vrednostima LVEF merenim gated SPECT MPI.
5. Nije uočena korelacija promene CFVR donorske arterije 24h posle PCI u odnosu na vrednosti pre PCI sa drugim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika.
6. Promena (delta) CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci u odnosu na vrednosti izmerene 24h nakon PCI razlikovala se između polova; kod muškaraca došlo je do blagog povećanja, a kod žena do blagog smanjenja CFVR rekanalisane (CTO) arterije.
7. Bolesnici su navodili značajno poboljšanje u 4 od 5 domena SAQ upitnika nakon 6 meseci od lečenja u odnosu na inicijalne vrednosti: ograničenje fizičke aktivnosti, učestalost napada angine pektoris, zadovoljstvo lečenjem i percepcija bolesti. Promena u stabilnosti angine pektoris je imala graničnu statističku značajnost.
8. Nije uočena značajna korelacija promene koronarne rezerve protoka donorske arterije (6 meseci vs. pre PCI) u odnosu na promene pojedinačnih domena kvaliteta života procenjenih SAQ upitnikom u istom vremenskom periodu.
9. Pokazana je visoka stopa uspešnosti PCI kod ove selektovane grupe bolesnika sa CTO (90,3%), uz pojavu jedne koronarne perforacije (3,6%) koja je prošla bez hemodinamskih posledica, i odličnim dugoročnim rezultatima (bez pojave MACE tokom prvih 6 meseci praćenja nakon intervencije).

7. LITERATURA

1. Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention* 2012;8(1):139–45.
2. Delacrétaiz E, Meier B. Therapeutic strategy with total coronary artery occlusions. *Am J Cardiol* 1997;79(2):185–7.
3. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin G V, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 2005;95(9):1088–91.
4. Werner GS, Gitt AK, Zeymer U, Juenger C, Towae F, Wienbergen H, et al. Chronic total coronary occlusions in patients with stable angina pectoris: impact on therapy and outcome in present day clinical practice. *Clin Res Cardiol* 2009;98(7):435–41.
5. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osheroov AB, Yalonetsky S, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(11):991–7.
6. Azzalini L, Jolicoeur EM, Pighi M, Millán X, Picard F, Tadros VX, et al. Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol* 2016;118:1128-35.
7. Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary veterans affairs hospital. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;643:637-43.
8. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjaauw KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1128-34.
9. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(6):489–97.

10. Saito S. Progress in angioplasty for chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76(4):541–2.
11. Saito S. Progress in angioplasty for chronic total occlusions again. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76(6):850–1.
12. Godino C, Sharp ASP, 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(7):1019–46.
13. Hannan EL, Zhong Y, Jacobs AK, Stamato NJ, Berger PB, Walford G, et al. Patients with chronic total occlusions undergoing percutaneous coronary interventions: characteristics, success, and outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003586.
14. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol Interv* 2015;8:245–53.
15. Galassi A, Werner GS, Boukhris M, Azzalini L, Mashayekhi K, Carlino M, et al. Percutaneous recanalisation of chronic total occlusions: 2019 consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 2019;15(2):198-208.
16. Brilakis E. *Manual of Coronary Chronic Total Occlusion Interventions: A Step-by-Step Approach*. 2nd edition. New York: Elsevier, 2017.
17. Werner GS, Surber R, Ferrari M, Fritzenwanger M, Figulla HR. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(20):2406–12.
18. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. Reversal of ischemia of donor artery myocardium after recanalization of a chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82(4):E453-8.
19. Safley DM, Koshy S, Grantham JA, Bybee KA, House JA, Kennedy KF, et al. Changes in myocardial ischemic burden following percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:337-43.
20. Rossello X, Pujadas S, Serra A, Bajo E, Carreras F, Baros A, et al. Assessment of inducible myocardial ischemia, quality of life, and functional status after successful percutaneous

- revascularization in patients with chronic total coronary occlusion. *Am J Cardiol* 2016;117:720–6.
21. Azzalini L, Candilio L, Ojeda S, Dens J, La Manna A, Benincasa S, et al. Impact of Incomplete Revascularization on Long-Term Outcomes Following Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2018;121:1138-48.
 22. Di Marco A, Paglino G, Oloriz T, Maccabelli G, Baratto F, Vergara P, et al. Impact of a chronic total occlusion in an infarct-related artery on the long-term outcome of ventricular tachycardia ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:532–9.
 23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
 24. Galassi AR, Sianos G, Werner GS, Escaned J, Tomasello SD, Boukhris M, et al. Retrograde recanalization of chronic total occlusions in europe: procedural, in-hospital, and long-term outcomes from the multicenter ERCTO registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2388–400.
 25. Maeremans J, Walsh S, Knaapen P, Spratt JC, Avran A, Hanratty CG, et al. The hybrid algorithm for treating chronic total occlusions in Europe: the RECHARGE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1958–70.
 26. Sapontis J, Salisbury AC, Yeh RW, Cohen DJ, Hirai T, Lombardi W, et al. Early procedural and health status outcomes after chronic total occlusion angioplasty: a report from the OPEN-CTO Registry (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures). *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1523–34.
 27. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernández C, Lobo L, Cano S, del Angel JG, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1854-66.
 28. Van den Branden BJ, Teeuwen K, Koolen JJ, van der Schaaf RJ, Henriques JP, Tijssen JG, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries III (PRISON III): a randomized comparison of sirolimus eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *EuroIntervention* 2013;9:841-53.

29. Kotsia A, Navara R, Michael TT, Sherbet DP, Roesle M, Christopoulos G, et al. The Angiographic Evaluation of the Everolimus-Eluting Stent in Chronic Total Occlusion (ACE-CTO) Study. *J Invasive Cardiol* 2015;27:393-400.
30. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, et al; BIOFLOW V Investigators. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet* 2017;390:1843-52.
31. Kandzari DE, Kini AS, Karpaliotis D, Moses JW, Tummala PE, Grantham JA, et al. Safety and Effectiveness of Everolimus-Eluting Stents in Chronic Total Coronary Occlusion Revascularization: Results From the EXPERT CTO Multicenter Trial (Evaluation of the XIENCE Coronary Stent, Performance, and Technique in Chronic Total Occlusions). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:761-769.
32. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
33. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1851-64.
34. Galassi AR, Brilakis ES, Boukhris M, Tomasello SD, Sianos G, Karpaliotis D, et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. *Eur Heart J* 2016;37:2692-700.
35. Dobric M, Stojkovic S. Contemporary indications for percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions. *Vessel Plus* 2019;3:26.
36. Jang WJ, Yang JH, Choi SH, Song YB, Hahn J-Y, Choi J-H, et al. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation. *J Am Coll Cardiol Interv* 2015;8:271-9.

37. Azzalini L, Vo M, Dens J, Agostoni P. Myths to Debunk to Improve Management, Referral, and Outcomes in Patients With Chronic Total Occlusion of an Epicardial Coronary Artery. *Am J Cardiol* 2015;116:1774-80.
38. Cohen HA., Williams DO, Holmes DR, Selzer F, Kip KE, Johnston JM, et al. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminall coronary angioplasty: A report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2003;146:513-519.
39. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes Jr DR, Rutherford BD. Chronic Total Occlusion Angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:479-86.
40. Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, Jeroudi OM, Roesle M, Rangan BV, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2015;115:1367–75.
41. Godino C, Bassanelli G, Economou FI, Takagi K, Ancona M, Galaverna S, et al. Predictors of cardiac death in patients with coronary chronic total occlusion not revascularized by PCI. *Int J Cardiol* 2013;168:1402-9.
42. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, Movahed MR. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: A meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:95-107.
43. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160:179-187.
44. Baks T, Van Geuns RJ, Duncker DJ, Cademartiri F, Mollet NR, Krestin GP, et al. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:721-5.
45. Sirnes PA, Myreng Y, Mølsted P, Bonarjee V, Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J* 1998;19:273-81.
46. Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, Marza F, Garbo R, Contegiacomo G, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J* 2015;36:3189–98.

47. Yang JH, Kim BS, Jang WJ, Ahn J, Park TK, Song YB, et al. Optimal medical therapy vs. percutaneous coronary intervention for patients with coronary chronic total occlusion - a propensity-matched analysis. *Circ J* 2016;80:211–7.
48. Stojkovic S, Juricic S, Dobric M, Nedeljkovic MA, Vukcevic V, Orlic D, et al. Improved Propensity-Score Matched Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Successful Percutaneous Coronary Interventions of Coronary Chronic Total Occlusion. *Int Heart J* 2018;59(4):719-26.
49. Mashayekhi K, Neuser H, Kraus A, Zimmer M, Dalibor J, Akin I, et al. Successful percutaneous coronary intervention improves cardiopulmonary exercise capacity in patients with chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1095–6.
50. Abdullah SM, Hastings JL, Amsavelu S, Garcia-Morales F, Hendrix F, Karatasakis A, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Chronic Total Occlusions Improves Peak Oxygen Uptake During Cardiopulmonary Exercise Testing. *J Invasiv Cardiol* 2017;29(3):83-91.
51. Christopoulos G, Menon RV, Karpaliotis D, Alaswad K, Lombardi W, Grantham JA, et al. Application of the “Hybrid Approach” to Chronic Total Occlusions in Patients With Previous Coronary Artery Bypass Graft Surgery (from a Contemporary Multicenter US Registry). *Am J Cardiol* 2014;113:1990-4.
52. Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, Fuh E, Patel VG, Mogabgab O, et al. Procedural outcomes of revascularization of chronic total occlusion of native coronary arteries (from a multicenter United States registry). *Am J Cardiol* 2013;112:488-92.
53. Khan MF, Brilakis ES, Wendel CS, Thai H. Comparison of procedural complications and in-hospital clinical outcomes between patients with successful and failed percutaneous intervention of coronary chronic total occlusions: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:781-94.
54. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, et al. Angiographic Success and Procedural Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Chronic Total Occlusion Interventions. A Weighted Meta-Analysis of 18,061 Patients From 65 Studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:128-36.

55. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, et al. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention* 2011;7:472-9.
56. Henriques JP, Hoebbers LP, Ramunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M, et al. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with stemi: the EXPLORE trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1622–32.
57. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al; EUROCTO trial investigators. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J* 2018;39:2484-93.
58. Obedinskiy AA, Kretov EI, Boukhris M, Kurbatov VP, Osiev AG, Ibn Elhadj Z, et al. The IMPACTOR-CTO Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1309-11.
59. Lee S-W, Lee PH, Ahn J-M, Park D-W, Yun S-C, Han S, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. The DECISION-CTO Trial. *Circulation* 2019;139:1674-83.
60. Juricic S, Tesic M, Galassi A, Petrovic O, Dobric M, Orlic D, et al. Randomized Controlled Comparison of Optimal Medical Therapy with Percutaneous Recanalization of Chronic Total Occlusion (COMET-CTO). *Int Heart J* 2020; Accepted for publication.
61. Werner RS for the EUROCTO Trial Investigators. The Three-Year Safety Analysis From The Randomized Multicenter Trial to Evaluate the Utilization of Revascularization or Optimal Medical Therapy for the Treatment of Chronic Total Coronary Occlusions. TCTMD 2019, September 25-29, San Francisco, CA.
62. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, et al. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:213–21.
63. Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, Castaing M, Marza F, Tomasello SD. Percutaneous coronary revascularization for chronic total occlusions: a novel predictive score of technical failure using advanced technologies. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:911–22.

64. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, Jaffer FA, Karpaliotis D, Wyman MR, et al. Development and validation of a novel scoring system for predicting technical success of chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: the PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) score. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1–9.
65. Galassi AR, Brilakis ES, Boukhris M, Tomasello SD, Sianos G, Karpaliotis D, et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. *Eur Heart J* 2016;37:2692-700.
66. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6:389–95.
67. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4.
68. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507-21.
69. Werner GS. The role of coronary collaterals in chronic total occlusions. *Curr Cardiol Rev* 2014;10(1):57–64.
70. Werner GS, Bahrmann P, Mutschke O, Emig U, Betge S, Ferrari M, et al. Determinants of target vessel failure in chronic total coronary occlusions after stent implantation. The influence of collateral function and coronary hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(2):219–25.
71. Galassi AR, Tomasello SD, Crea F, Costanzo L, Campisano MB, Marza F, et al. Transient impairment of vasomotion function after successful chronic total occlusion recanalization. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:711-8.
72. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992;85(3):1197-204.
73. Petrovic MT, Djordjevic-Dikic A, Giga V, Boskovic N, Vukcevic V, Cvetic V, et al. The Coronary ARteriogenesis with combined Heparin and EXercise therapy in chronic refractory Angina (CARHEXA) trial: A double-blind, randomized, placebo-controlled stress echocardiographic study. *Eur J Prev Cardiol* 2020:2047487320915661. doi: 10.1177/2047487320915661. Epub ahead of print.
74. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.

75. Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis). *J Pathol* 2000;190: 338–3.
76. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefler I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis: a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001;49:543–53.
77. Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol* 2009;104(1):5–21.
78. Werner GS, Surber R, Kuethe F, Emig U, Schwarz G, Bahrmann P, et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J* 2005;149(1):129–37.
79. Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, Ferrari M, Figulla HR. Immediate Changes of Collateral Function After Successful Recanalization of Chronic Total Coronary Occlusions. *Circulation* 2000;102(24):2959–65.
80. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:9-16.
81. Zimarino M, Ausiello A, Contegiacomo G, Riccardi I, Renda G, Di Iorio C, et al. Rapid Decline of Collateral Circulation Increases Susceptibility to Myocardial Ischemia. The Trade-Off of Successful Percutaneous Recanalization of Chronic Total Occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):59–65.
82. Werner GS, Fritzenwanger M, Prochnau D, Schwarz G, Ferrari M, Aarnoudse W, et al. Determinants of Coronary Steal in Chronic Total Coronary Occlusions. Donor Artery, Collateral, and Microvascular Resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):51–8.
83. Sachdeva R, Uretsky BF. The effect of CTO recanalization on FFR of the donor artery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(3):367–9.
84. Matsuo H, Kawase Y. Physiological impact of CTO recanalization assessed by coronary pressure measurement: A case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82(4):459–64.
85. Iqbal MB, Shah N, Khan M, Wallis W. Reduction in myocardial perfusion territory and its effect on the physiological severity of a coronary stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(1):89–90.

86. Melikian N, Cuisset T, Hamilos M, De Bruyne B. Fractional flow reserve - The influence of the collateral circulation. *Int J Cardiol* 2009;132(3):e109–10.
87. Kurisu S, Mitsuba N, Ishibashi K, Kato Y, Dohi Y, Nishioka K, et al. A Pitfall of Fractional Flow Reserve Associated with the Presence of Collateral Circulation. *Intern Med* 2011;50(22):2811–3.
88. Albrecht J, Meves A, Bigby M. Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. *J Clin Epidemiol* 2005;58(12):1227–32.
89. Ladwiniec A, Cunnington MS, Rossington J, Mather AN, Alahmar A, Oliver RM, et al. Collateral donor artery physiology and the influence of a chronic total occlusion on fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(4):e002219.
90. Watanabe H, Saito N, Matsuo H, Kawase Y, Watanabe S, Bao B, et al. In vitro assessment of physiological impact of recipient artery intervention on the contralateral donor artery. *Cardiovasc Revascularization Med* 2015;16(2):90–100.
91. Baykan AO, Kalkan GY, Sahin DY, Elbasan Z, Gur M, Seker T, et al. Coronary flow velocity reserve in donor artery and myocardial performance index after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. *J Invasive Cardiol* 2015;27:E75-E81.
92. Werner GS, Emig U, Bahrmann P, Ferrari M, Figulla HR. Recovery of impaired microvascular function in collateral dependent myocardium after recanalisation of a chronic total coronary occlusion. *Heart* 2004;90(11):1303–9.
93. Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Stepanovic J, Giga V, Tesic M, Dobric M, et al. Prediction of myocardial functional recovery by noninvasive evaluation of Basal and hyperemic coronary flow in patients with previous myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:573-81.
94. Beleslin B, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, Vukcevic V, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. The value of fractional and coronary flow reserve in predicting myocardial recovery in patients with previous myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29(21):2617-24.
95. Ladwiniec A, Cunnington MS, Rossington J, Thackray S, Alamgir F, Hoye A. Microvascular dysfunction in the immediate aftermath of chronic total coronary occlusion recanalization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;1079:1071–9.

96. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(3):587–92.
97. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312(14):932–6.
98. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):333-41.
99. Pavlovic SV, Sobic-Saranovic DP, Beleslin BD, Ostojic MC, Nedeljkovic MA, et al. One year follow-up of myocardial perfusion and function evaluated by gated SPECT MIBI in patients with earlier myocardial infarction and chronic total occlusion. *Nucl Med Comm* 2009;30:68-75.
100. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1929-40.
101. Wahba FF, Bavelaar-Croon CD, Baur LH, Zwindermann AH, van Roosmalen RP, et al. Detection of residual wall motion after sustained myocardial infarction by gated ⁹⁹Tcm-tetrofosmin SPECT: a comparison with echocardiography. *Nucl Med Comm* 2001;22:175-82.
102. Wolak A, Slomka PJ, Fish MB, Lorenzo S, Acampa W, et al. Quantitative myocardial perfusion SPECT: comparison of three state-of-the-art software packages. *J Nucl Cardiol* 2008;15:27-34.
103. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440–63.
104. Mark DM, Shaw L, Harrell Jr FE, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325(12):849-53.

105. Giga V, Dobric M, Beleslin B, Sobic-Saranovic D, Tesic M, Djordjevic Dikic A, et al. Estimation of infarct size using transthoracic Doppler echocardiographic measurement of coronary flow reserve in infarct related and reference coronary artery. *Int J Cardiol* 2013;168:169-75.
106. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expression of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;57:23C-30C.
107. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation [Internet]*. 2003;107(15):1972–7.
108. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F, et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1354-61.
109. Montisci R, Chen L, Ruscazio M, Colonna P, Cadeddu C, Caiati C, et al. Non-invasive coronary flow reserve is correlated with microvascular integrity and myocardial viability after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart* 2006;92:1113-8.
110. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with (¹⁵O)H₂O PET. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2044-54.
111. Gaster AL, Korsholm L, Thayssen P, Pedersen KE, Haghfelt TH. Reproducibility of intravascular ultrasound and intracoronary Doppler measurements. *Catheter Cardiovascular Interv* 2004;53:449-58.
112. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Gaibazzi N, Borguezan Daros C, Zhuravskaya N, et al. Stress Echo 2020 Study Group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. Functional, anatomical and prognostic correlates of coronary flow velocity reserve during stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2278-91.
113. Hyodo E, Hirata K, Hirose M, Sakanoue Y, Nishida Y, Arai K, et al. Detection of restenosis after percutaneous coronary intervention in three major coronary arteries by transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(5):553-9.
114. Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Giga V, Stepanovic J, Dobric M, Jovanovic I, et al. Prognostic Value of Transthoracic Doppler Echocardiography Coronary Flow Velocity Reserve in Patients

with Nonculprit Stenosis of Intermediate Severity Early after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(8):880-7.

115. Jovanovic I, Tesic M, Giga V, Dobric M, Boskovic N, Vratonjic J, et al. Impairment of coronary flow velocity reserve and global longitudinal strain in women with cardiac syndrome X and slow coronary flow. *J Cardiol* 2020;76(1):1-8.
116. Pizzuto F, Voci P, Puddu PE, Chiricolo G, Borzi M, Romeo F. Functional assessment of the collateral-dependent circulation in chronic total coronary occlusion using transthoracic Doppler ultrasound and venous adenosine infusion. *Am J Cardiol* 2006;98:197-203.
117. Rinfret S, Harding SA. A new Japanese CTO algorithm: a step forward or backward? *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2405-9.
118. Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, Abi Rafeh N, Alaswad K, Araya M, et al. Guiding principles for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019;140:420-33.
119. Stuijzand WJ, Biesbroek PS, Raijmakers PG, Driessen RS, Schumacher SP, van Diemen P, et al. Effects of successful percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion on myocardial perfusion and left ventricular function. *EuroIntervention* 2017;13:345-54.
120. Megaly M, Saad M, Tajti P, Burke MN, Chavez I, Gossl M, et al. Meta-analysis of the impact of successful chronic total occlusion percutaneous coronary intervention on left ventricular systolic function and reverse remodeling. *J Interv Cardiol* 2018;31:562-71.
121. Wijeyesundera HC, Norris C, Fefer P, Galbraith PD, Knudtson ML, Wolff R, et al. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention* 2014;9:1165-72.
122. 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;84:629-34.
123. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10115):31-40.

124. Konstantinidis NV, Werner GS, Deftereos S, Di Mario C, Galassi AR, Buettner JH, et al. Temporal Trends in Chronic Total Occlusion Interventions in Europe. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006229.
125. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noske D, Riklund KÅ, et al. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. *Ann ICRP* 2015;44(2 suppl):7–321.
126. Desiderio MC, Lundbye JB, Baker WL, Farrell MB, Jerome SD, Heller GV. Current Status of Patient Radiation Exposure of Cardiac Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomographic Myocardial Perfusion Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11(12):e007565.
127. Picano E, Santoro G, Vano E. Sustainability in the cardiac cath lab. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:143-7.
128. Burgio E, Piscitelli P, Migliore L. Ionizing Radiation and Human Health: Reviewing Models of Exposure and Mechanisms of Cellular Damage. An Epigenetic Perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(9):1971.
129. Singh A, Singh H. Time-scale and nature of radiation-biological damage: approaches to radiation protection and post-irradiation therapy. *Prog Biophys Mol Biol* 1983;39:69–107.
130. Darleyusmar VM, Hogg N, Oleary VJ, Wilson MT, Moncada S. The simultaneous generation of superoxide and nitric oxide can initiate lipid peroxidation in human low density lipoprotein. *Free Radic Res Commun* 1992;17:9–20.
131. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 2010;4(8):118-26.
132. Bolus NE. Basic Review of radiation biology and terminology. *J Nucl Med Technol* 2017;45(4):259-64.
133. Mothersill C, Seymour CB. Mechanisms and implications of genomic instability and other delayed effects of ionizing radiation exposure. *Mutagenesis* 1998;13(5):421-6.
134. Wakeford P. The risk of childhood cancer from intrauterine and preconceptional exposure to ionizing radiation. *Environ Health Perspect* 1995;103(11):1018-25.

135. Javid A, Buch AN, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, et al. Management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2006;98(7):911-4.
136. Wong CM, Gwong Mak GY, Chung DT. Distal coronary artery perforation resulting from the use of hydrophilic coated guidewire in tortuous vessels. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;44(1):93-6.
137. Bittl JA, Ryan Jr TR, Tscheng JE, Ellis SG, Isner JM, Sanborn TA. Coronary artery perforation during excimer laser coronary angioplasty. The percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1158-65.
138. Brilakis ES, Karpaliotis D, Patel V, Banerjee S. Complications of chronic total occlusion angioplasty. *Interv Cardiol Clin* 2012;1(3):373-89.
139. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(9):952-61.
140. Cui K-Y, Yuan F, Liu H, Xu F, Zhang M, Wang W, et al. Long-term outcomes of staged recanalization for concurrent chronic total occlusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *J Geriatr Cardiol* 2020;17(1):16-25.
141. Azzalini L, Carlino M, Bellini B, Marini C, Pazzanese V, Toscano E, et al. Long-Term Outcomes of Chronic Total Occlusion Recanalization Versus Percutaneous Coronary Intervention for Complex Non-Occlusive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2020;125(2):182-8.

BIOGRAFIJA

Dr Milan Dobrić, rođen je 15.11.1980. godine u Požegi. Osnovnu školu i gimnaziju je završio u Požegi, gde je bio proglašen za najboljeg učenika gimnazije „Sveti Sava“. Tokom srednje škole učestvovao je na brojnim takmičenjima, gde se posebno ističu sledeće osvojene nagrade: prvo mesto na republičkom takmičenju iz hemije (Hemijski fakultet u Beogradu, 1997), prvo mesto na saveznom takmičenju iz fizike (Bečići, Crna Gora, 1998), druga narada i srebrna medalja na 30. Svetskoj olimpijadi iz fizike (Padova, Italija, 1999).

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1999. godine. Diplomirao je u oktobru 2006. godine sa prosečnom ocenom 10,00. Tokom studija bio je predsednik Studentskog parlamenta (školska 2003/2004. godina) i student prodekan (školska 2004/2005. godina) Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Od 2008. godine zaposlen je na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, u Službi za invazivnu dijagnostiku i interventnu kardiologiju.

Jula 2010. godine završio je specijalističke akademske studije iz kardiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa odbranjenim završnim akademskim specijalističkim radom pod nazivom: "Značaj određivanja enzima glikogen fosforilaze tip BB u funkcionalnoj dijagnostici ishemijske bolesti srca" pod mentorstvom Akademika Prof. dr Miodraga Ostojića. Januara 2014. godine završio je specijalizaciju iz interne medicine sa odličnim uspehom (Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu), a užu specijalizaciju iz kardiologije (Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu) završio je 29.1.2018. godine čime je stekao stručno zvanje subspecijaliste kardiologije. U zvanje kliničkog asistenta na predmetu Interna medicina – kardiologija izabran je 2014. godine, nakon čega je u to zvanje reizabran 2017. i 2020. godine. Tokom školovanja i dosadašnjeg rada bio je dobitnik većeg broja stipendija i nagrada.

Od 2007. godine je član Udruženja kardiologa Srbije i Evropskog udruženja kardiologa, a od 2015. godine je „Fellow“ Američkog koledža kardiologa. U periodu 2013-2017. godine bio je sekretar Udruženja kardiologa Srbije.

Dr Milan Dobrić do sada ima publikovanih 38 radova u celini u časopisima sa JCR (*Journal Citation Reports*) liste, sa kumulativnim *Impact factor*-om 266. Autor je i koautor većeg broja radova objavljenih u domaćim časopisima, kao i sažetaka objavljenih u zbornicima nacionalnih i međunarodnih skupova. Iz aktuelnog kliničkog materijala doktorske disertacije objavio je 2020 god. rad u časopisu „Cardiovascular Ultrasound“. Deo rezultata iz doktorske disertacije je prezentovao na Kongresu Evropskog udruženja kardiologa (održanom online 2020. godine). Govori fluentno engleski jezik. Oženjen je i otac je dvoje dece.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: **Милан Добрић**

Број индекса: **КА-01/10**

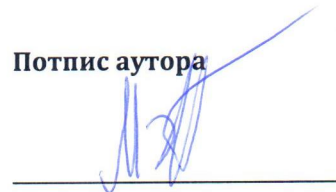
Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

“Испитивање карактеристика микроциркулације миокарда код болесника са различитим патоморфолошким супстратима пре и након отварања хроничне тоталне оклузије коронарне артерије“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора



Др Милан Добрић

У Београду, 16.11.2020.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: **Милан Добрић**

Број индекса: **КА-01/10**

Студијски програм: **Кардиологија**

Наслов рада: **“Испитивање карактеристика микроциркулације миокарда код болесника са различитим патоморфолошким супстратима пре и након отварања хроничне тоталне оклузије коронарне артерије“**

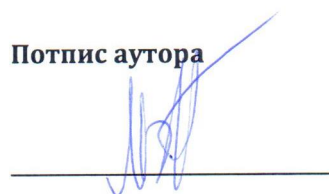
Ментор: **Академик Професор емеритус др Миодраг Ч. Остојић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора



Др Милан Добрић

У Београду, 16.11.2020.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Испитивање карактеристика микроциркулације миокарда код болесника са различитим патоморфолошким супстратима пре и након отварања хроничне тоталне оклузије коронарне артерије”, која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора



Др Милан Добрић

У Београду, 16.11.2020.

1. Ауторство. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прерада. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.