

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

STEFAN A. JURIČIĆ

**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD  
BOLESNIKA SA HRONIČNOM TOTALNOM  
OKLUZIJOM KORONARNE ARTERIJE:  
RANDOMIZOVANO POREĐENJE OPTIMALNE  
MEDIKAMENTNE TERAPIJE I PERKUTANE  
REVASKULARIZACIJE HRONIČNE TOTALNE  
OKLUZIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

STEFAN A. JURICIC

**ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN  
PATIENTS WITH CHRONIC TOTAL  
CORONARY ARTERY OCCLUSION:  
RANDOMIZED COMPARISON OF OPTIMAL  
DRUG THERAPY AND PERCUTANEOUS  
REVASCULARIZATION OF CHRONIC TOTAL  
OCCLUSION**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2020.

## PODACI O MENTORU I KOMISIJI

### MENTOR:

Prof. dr Siniša Stojković, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

### ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Milan Nedeljković, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Branko Beleslin, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, internista – kardiolog, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

## Zahvalnica

Zahvaljujem se prof. dr Siniši Stojkoviću na ideji, ukazanom poverenju, bezrezervnoj pomoći, podršci i strpljenju prilikom izrade ove doktorske disertacije. Ali pre svega, hvala na mogućnosti da uz njega učim interventnu kardiologiju.

Hvala dr Olgi Petrović na izuzetnoj stručnoj pomoći prilikom ehokardiografskih analiza za svakog bolesnika.

Zahvaljujem se mojim kolegama doktorima i medicinskim sestrama na Klinici za kardiologiju KCS koji su mi pomagali prilikom izrade teze.

Zahvaljujem se ispitanicima koji su pristali da učestvuju u ovom istraživanju.

Beskrajno hvala mojoj porodici i prijateljima na razumevanju i podršci.

## Sažetak

### **Procena kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarne arterije: randomizovano poređenje optimalne medikamentne terapije i perkutane revaskularizacije hronične totalne okluzije**

**Uvod:** Do početka naše studije nije publikovana randomizovana prospektivna studija koja bi poredila elektivne bolesnike sa hroničnom totalnom okluzijom (CTO) lečene optimalnom medikamentnom terapijom (OMT) ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI).

**Ciljevi:** Cilj ove prospektivne randomizovane studije bio je da proceni kvalitet života bolesnika sa CTO koristeći „Sijetl Angina Upitnik“ (SAQ) lečenih OMT uz PCI ili samo OMT.

**Metode:** U periodu od oktobra 2015. do maja 2017.god ukupno 100 bolesnika je prospektivno randomizovano prema kompjuterski generisanom kodu (1:1). Sve PCI su urađene u Sali za kateterizaciju Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije.

**Rezultati:** Nakon randomizacije nije bilo razlike u SAQ skorovima između grupa, sem za domen fizičkog ograničenja ( $p=0.03$ ). Tokom prosečnog perioda praćenja od  $275\pm 88$  dana, bolesnici u PCI grupi su imali statistički niže vrednosti u domenu fizičkog ograničenja tokom aktivnosti ( $72.7\pm 21.3$  vs  $60.5\pm 27$ ,  $p=0.014$ ), manju učestalost epizoda angine pektoris ( $89.8\pm 17.6$  vs  $76.8\pm 27.1$ ,  $p=0.006$ ), bolji ukupan kvalitet života ( $79.9\pm 22.7$  vs  $62.5\pm 25.5$ ,  $p=0.001$ ), veće vrednosti u domenu zadovoljstva primenjenom terapijom ( $91.2\pm 13.6$  vs  $81.4\pm 18.4$ ,  $p=0.003$ ) i graničnu značajnost u domenu stabilnosti angine ( $61.2\pm 26.5$  vs  $51.0\pm 23.7$ ,  $p=0.046$ ) u poređenju sa OMT grupom. Nije bilo statistički značajne razlike u SAQ skor u OMT grupi nakon randomizacije i tokom perioda praćenja, dok je nađeno statistički značajno povećanje skora u svih 5 domena u PCI grupi.

**Zaključak:** Simptomi i kvalitet života procenjeni preko SAQ su značajno poboljšani u grupi bolesnika PCI CTO u poređenju sa grupom bolesnika lečenih samo OMT.

**Ključne reči:** hronična totalna okluzija, CTO, optimalna medikamentna terapija, kvalitet života, Sijetl Angina upitnik

**NAUČNA OBLAST:** medicina

**UŽA NAUČNA OBLAST:** kardiologija

## Abstract

### **Assessment of quality of life in patients with chronic total coronary artery occlusion: randomized comparison of optimal drug therapy and percutaneous revascularization of chronic total occlusion**

**Introduction:** Until the start of this study no published data of the prospective randomized trial comparing percutaneous revascularization of chronic total occlusion (CTO) of the coronary artery with optimal medical therapy (OMT) in elective patients were available.

**Objectives:** The aim of this randomized prospective study was to evaluate quality of life (QoL) using the „Seattle Angina Questionnaire“ (SAQ) in patients with chronic total occlusion (CTO) on coronary arteries treated with either percutaneous coronary intervention (PCI) and optimal medical therapy (OMT) or only with OMT.

**Methods:** Between October 2015 and May 2017, a total of 100 patients with CTO were randomized prospectively according to a computer-generated code (1:1 ratio). All PCIs were performed in the catheterization laboratory at the Cardiology Clinic in Belgrade, Clinical Centre of Serbia.

**Results:** There were no baseline differences in the SAQ scores between the groups, except for physical limitation scores ( $p=0.03$ ). During the mean follow-up (FUP) of  $275\pm 88$  days, patients in the PCI group reported less physical activity limitations ( $72.7\pm 21.3$  vs  $60.5\pm 27$ ,  $p=0.014$ ), less frequent angina episodes ( $89.8\pm 17.6$  vs  $76.8\pm 27.1$ ,  $p=0.006$ ), better quality of life ( $79.9\pm 22.7$  vs  $62.5\pm 25.5$ ,  $p=0.001$ ), greater treatment satisfaction ( $91.2\pm 13.6$  vs  $81.4\pm 18.4$ ,  $p=0.003$ ) and borderline difference in angina stability ( $61.2\pm 26.5$  vs  $51.0\pm 23.7$ ,  $p=0.046$ ) compared to patients in the OMT group. There were no significant differences in SAQ scores in the OMT group at baseline and during FUP. There was statistically significant increase in all 5 domains in the PCI group.

**Conclusion:** Symptoms and QoL measured by SAQ were significantly improved after CTO PCI compared to OMT alone.

**Keywords:** chronic total occlusion, CTO, optimal medical therapy, quality of life, Seattle Angina Questionnaire

**SCIENTIFIC FIELD:** medicine

**NARROW SCIENTIFIC FIELD:** cardiology

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Uvod o interventnoj kardiologiji, njenom razvoju .....	1
1.2. Hronične totalne okluzije (CTO) - definicija, epidemiologija .....	1
1.3. CTO i kardiovaskularni ishod .....	2
1.4. Kliničke indikacije za pokušaj rekanalizacije CTO .....	3
1.5. Patologija i patofiziologija hroničnih okluzija.....	6
1.6. Specifični materijali za PCI kod CTO .....	8
1.6.1. Koronarne žice.....	8
1.6.2. Mikrokateteri.....	9
1.6.3. Dual lumen kateteri .....	11
1.7. Skorovi predikcije .....	11
1.8. Tehnike CTO rekanalizacije .....	15
1.8.1. Antegradni pristup .....	15
1.8.2. Retrogradni pristup.....	16
1.8.3. Hibridni pristup.....	17
1.9. Stentovi u CTO .....	19
1.10. Imidžing metode u CTO .....	20
1.10.1. Multislajsna kompjuterska tomografija (MSCT).....	20
1.10.2. Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) .....	21
1.10.3. Optička koherentna tomografija (OCT) u PCI CTO.....	22
1.11. Kada zaustaviti proceduru? .....	23
1.12. Zračenje i kontrast.....	23
1.13. Neposredni ishod, komplikacije i bezbednost procedure.....	23
1.14. Dvojna antitrombocitna terapija (DAPT) .....	23
1.15. Procena kvaliteta života kod bolesnika sa CTO .....	24
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	29
2.1. Primarni završni cilj.....	29
2.2. Sekundarni završni ciljevi.....	29
3. MATERIJAL I METODE.....	30
3.1. Dizajn studije .....	30
3.2. Ispitivana populacija .....	31
3.3. Definicije.....	32
3.4. Izračunavanje veličine potrebnog uzorka.....	32
3.5. Medikamentna terapija i primena SAQ.....	33
3.6. Laboratorijske analize .....	33
3.7. SAQ.....	33

3.8. Glavne kategorije prikupljenih podataka .....	34
3.9. Perkutana koronarna intervencija.....	34
3.9.1. Kontralateralna injekcija kontrasta.....	35
3.9.2. Antegradne tehnike.....	35
3.9.3. Retrogradne tehnike.....	35
3.10. Implantacija stenta .....	35
3.11. Klinički period praćenja.....	35
3.12. Periproceduralne komplikacije .....	36
3.13. Statistička analiza .....	36
4. REZULTATI.....	37
4.1. Ispitivana populacija .....	37
4.1.1. Pol .....	37
4.1.2. Starost .....	38
4.1.3. Faktori rizika .....	38
4.1.4. Terapija u ispitivanoj populaciji .....	40
4.1.5. Angiografske karakteristike.....	41
4.2. Proceduralne karakteristike .....	43
4.3. Primarni završni cilj studije .....	44
4.4. Sekundarni završni ciljevi studije .....	46
5. DISKUSIJA.....	47
6. ZAKLJUČCI.....	55
7. LITERATURA .....	56



## 1. UVOD

### 1.1. Uvod o interventnoj kardiologiji, njenom razvoju

Prva perkutana intervencija na koronarnim arterijama urađena je 16.09.1977. godine. Intervenciju je uradio Andreas Gruentzig u Cirihu, Švajcarska, balon angioplastikom lezije u proksimalnom segmentu leve prednje descedentne koronarne arterije (RIA) (1).

Prve temelje iz ove oblasti postavio je Werner Forssmann koji je 1929 .godine izveo prvu kateterizaciju srca. Naime, njemu je bio cilj da direktno ubrizga lek u desnu srčanu pretkomoru. Praktično je sam sebi punktirao kubitalnu venu i plasirao urinarni kateter do desnog srca. Za ovakav pionirski pristup i razumevanje kardiovaskularne patologije i patofiziologije nagrađen je Nobelovom nagradom.

Nakon toga bilo je malo napretka i razvoja u oblasti kateterizacije srca. Doktor Klein iz Praga je koristio katetere za dobijanje krvnih uzoraka radi izračunavanja cardiac output-a da bi kasnije Andre Cournand sa kolegama iz Bellevue bolnice u Njujorku proširili fiziološka merenja.

Kateterizacija srca u dijagnostičke svrhe je morala da sačeka kraj drugog svetskog rata. Jedan od prvih opisa je zabeležen 1945.god od strane Emmett Brannon, Heinz Weens and James Warren u Emory Univerzitetu (2), a prvu selektivnu koronarografiju uradio je doktor Sones 1955.god (3).

### 1.2. Hronične totalne okluzije (CTO) - definicija, epidemiologija

Rekanalizacija hronično okludirane koronarne arterije predstavlja jednu od najkompleksnijih perkutanih koronarnih intervencija (PCI) u savremenoj interventnoj kardiologiji. U poslednje vreme došlo je do velikog napretka u tehnikama, materijalu i samoj tehnologiji PCI procedura što je povećalo uspešnost ovih kompleksnih intervencija sa prosečnih 60-70% na oko 90%. Uprkos velikom tehnološkom napretku mali broj centara je prihvatio PCI CTO procedure kao sistematski pristup kod ovih bolesnika. Razlog za to leži u činjenici da ove procedure nose i nešto povišen rizik u odnosu na standardne, duže trajaju, povećana je izloženost jonizujućem zračenju kako operatora tako i bolesnika uz nešto veću potrošnju kontrasta.

Prema poslednjem konsenzusnom dokumentu EuroCTO kluba CTO koronarnih arterija se definiše kao kompletna okluzija koronarnih arterija (TIMI 0 koronarni protok u okludiranom segmentu) koja traje duže od 3 meseca (4). Lezije se mogu klasifikovati kao hronične totalne okluzije kada je TIMI („Thrombolysis in Myocardial Infarction”) protok kroz okludirani segment jednak 0, i kada postoji angiografski ili klinički dokaz ili velika verovatnoća trajanja okluzije  $\geq$  3meseca (5). TIMI protok, sa rasponom od 0 do 3, koji se odnosi na nivo protoka krvi kroz koronarnu arteriju, prihvaćen je sistem gradiranja dugi niz godina.

Procena vremenske dužine trajanja okluzije vrlo često nije moguća. U odsustvu serijskih angiograma, vreme trajanja okluzije može se proceniti na osnovu dostupnih kliničkih podataka koji se tiču vremena kada se desio događaj koji je verovatno uzrokovao okluziju. Euro CTO konsenzus dokument sugerise tri nivoa sigurnosti (5):

- a) Siguran (angiografski potvrđen): u malom broju slučajeva, kada postoji prethodni angiogram (npr. pre prethodne CABG (coronary artery bypass grafting) operacije, ili posle akutnog infarkta miokarda) koji potvrđuje prisustvo TIMI protoka 0 bar 3 meseca pre planirane procedure.
- b) Verovatan (klinički potvrđen): akutni infarkt miokarda u zoni distribucije okludirane arterije ili akutni koronarni sindrom ili jasno pogoršanje angine bez druge moguće odgovorne arterije bar tri meseca pre aktuelnog angiograma.
- c) Moguć (neodređen): CTO sa TIMI protokom 0 i angiografskom anatomijom koja sugerise dugotrajnu okluziju (razvoj kolaterala, bez kontrastnog bojenja) sa stabilnim nepromenjenim simptomima angine ili nemom ishemijom tokom poslednjih meseci.

Hronično okludirana koronarna arterija je čest nalaz na koronarnoj angiografiji, a učestalost varira od 10 do 33% bolesnika sa značajnom koronarnom bolešću (6–8). Uprkos ovome i dalje nije jasno da li i kada treba revaskularizovati ove lezije i na koji način. Ukoliko postoje simptomi (angina pectoris) ili objektivni dokazi ishemije ili vijabilnosti u zoni distribucije okludirane arterije, rekanalizaciju CTO treba uzeti u razmatranje. Nekoliko studija pokazalo je da u prisustvu hronične totalne okluzije kolateralna cirkulacija može uspostaviti snabdevanje miokarda krvlju i tako sačuvati vijabilnost, međutim procena kolateralne funkcije adenozin stres testom pokazala je abnormalnu rezervu protoka u preko 90% slučajeva što znači da kolaterale nisu dovoljne (9).

### 1.3. CTO i kardiovaskularni ishod

Kod bolesnika koji se prezentuju kao akutni infarkt miokarda metaanaliza O'Connor SA i sar. pokazala je da ukoliko je na neinfarktnoj arteriji prisutna hronična totalna okluzija postoji značajno povećanje mortaliteta (10). Istraživanje efekta PCI CTO na preživljavanje kroz nekoliko metaanaliza pokazalo je značajno smanjenje mortaliteta kako u kratkoročnom tako i dugoročnom mortalitetu kod bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO (11,12). U većini slučajeva studije koje su u metaanalizama predstavljaju prospektivne ili retrospektivne registre koji su poredili uspešne rekanalizacije hroničnih totalnih okluzija sa bolesnicima kod kojih je PCI ovih lezija bio neuspešan.

Neka od ponuđenih objašnjenja za ovakav klinički rezultat su (smanjenje mortaliteta):

- 1) kod ponovnog uspostavljanja koronarnog protoka i miokardne perfuzije imamo direktnu dobit koja se može odraziti na smanjenje rizika od malignih aritmija i na poboljšanje ventrikularne funkcije
- 2) bolesnici kod kojih je rekanalizacija CTO bila neuspešna najverovatnije imaju težu formu koronarne aterosklerotske bolesti sa ekstenzivnijim kalcifikacijama i izraženijom fibrozom, koji su od ranije dokazani faktori koji doprinose proceduralnom neuspehu i većem mortalitetu (3).

Studija Prasada i sar. pokazala je da u grupi proceduralnog neuspeha imamo značajno veći mortalitet, slično kao i u prethodnim metaanalizama (7).

U studiji Hoyer i sar. rezultati pokazuju značajno niže 5-godišnje preživljavanje u grupi proceduralnog neuspeha, kao i niže preživljavanje bez infarkta miokarda, CABG i MACE. Autori objašnjavaju razliku u preživljavanju time što su ispitanici u grupama

proceduralnog uspeha i proceduralnog neuspeha primali različitu farmakološku terapiju, koja može biti potencijalni „zbunjujući faktor“. Takođe, autori navode da je bolja prognoza nakon uspešne procedure verovatno povezana sa poboljšanjem funkcije leve komore, kao i redukcijom rizika od malignih aritmija (13).

Slično prethodnim studijama, i studija Suero i sar. pokazala je značajno veće 10-godišnje preživljavanje u grupi proceduralnog uspeha (14).

U tabeli 1.1. su prikazane još neke studije koje pokazuju različite modalitete klinički korisnih efekata uspešne revaskularizacije CTO.

Tabela 1.1. Opservacione studije PCI CTO

	Broj bolesnika	Period praćenja	Rezultat
<b>Chug i sar. (15)</b>	75	6 meseci	<b>Pobošljanje LVEF i segmentne kinetike kod bolesnika bez ranijeg MI</b>
<b>Nakamura i sar. (16)</b>	180	6 meseci	<b>Pobošljanje LVEF kod CTO bolesnika revaskularizovanih sa DES</b>
<b>Baks i sar. (17)</b>	27	5 meseci	<b>Pobošljanje volumena leve komore i LVEF procenjeno MRI.</b>
<b>Cheng i sar. (18)</b>	40	6 meseci	<b>Uspešna PCI CTO povećava prokrvljenost miokarda i dovodi do ranog pobošljanja regionalne kontraktilnosti u odnosu na PCI nonCTO</b>

*CTO- hronična totalna okluzija; LVEF- ejekciona frakcija leve komore; MI- infarkt miokarda; DES- Stentovi sa osobađanjem leka; PCI- perkutana koronarna intervencije;*

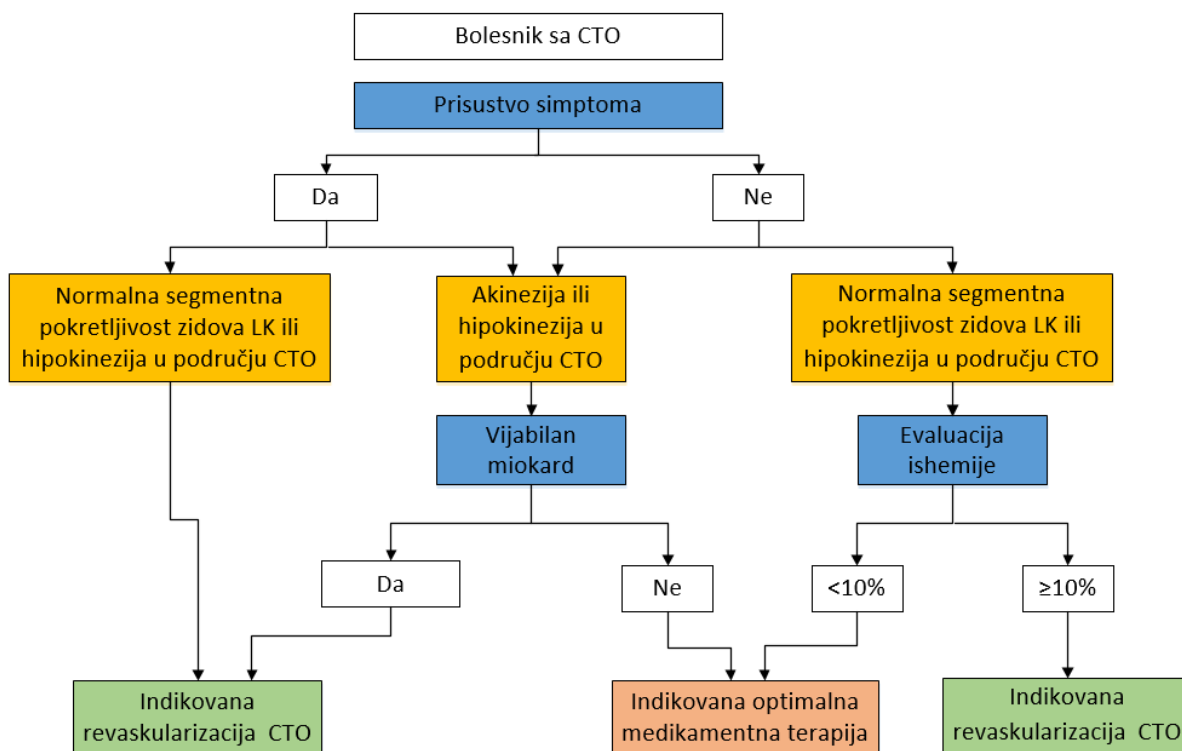
#### 1.4. Kliničke indikacije za pokušaj rekanalizacije CTO

Danas se smatra da pored relativno velikog udela prisustva CTO kod svih koronarnih angiografija (10-33%) procenat rekanalizacionih procedura kod bolesnika sa CTO je relativno nizak u odnosu na revaskularizaciju nonCTO lezija (5% vs 95% retrospektivno). Razlozi su brojni, ali verovatno najčešći uzrok je kompleksnost PCI CTO. Do skoro uspešnost PCI CTO je bila 60-70% što je značajno niže u odnosu na revaskularizaciju non-CTO lezija (uspešnost oko 98%) (6,19). Tokom protekle decenije došlo je do značajnog napretka u tehnologiji, opremi i tehnikama perkutanih revaskularizacionih procedura za lečenje CTO koja uz ogromno i sve veće iskustvo operatora dovode do proceduralne uspešnosti oko 90% (20,21). Postoje podeljena mišljenja o mogućnosti lečenja ovih bolesnika hirurškom revaskularizacijom a naročito bolesnika koji nemaju višesudovnu koronarnu bolest (20,22,23).

Tri ključna koraka u donošenju odluke o daljem lečenju kod bolesnika sa CTO su:

- a) evaluacija simptoma,
- b) procena veličine ishemije i/ili
- c) evaluacija vijabilnosti miokarda u zoni okludirane arterije.

2015.god A. Gallasi i sar. su objavili algoritam za evaluaciju bolesnika sa hronično okludiranom arterijom (24) (slika 1.1.).



Slika 1.1. Algoritam za PCI CTO

Razvojem pristupa u lečenju CTO, PCI je kao preporučeni vid revaskularizacije u vodičima Evropskog udruženja kardiologa prvi put pomenut 2004. god. Po poslednjim Evropskim preporukama za miokardnu revaskularizaciju iz 2018.godine lečenje CTO perkutanom pristupom ima IIa klasu (nešto što se mora razmatrati u multidisciplinarnom timu i sa bolesnikom/najveći broj dokaza govori u prilog korisnosti/efikasnosti), nivo dokaza B (dokazi potiču iz jedne randomizovane studije ili velikih nerandomizovanih studija) (slika 1.2.)(25).

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

Slika 1.2. 2018 ESC/EACTS Preporuke za miokardnu revaskularizaciju (25)

Iako iskusni operatori imaju približno isti procenat uspeha PCI CTO i neCTO lezija, skuplja oprema potrebna za ove intervencije i veća izloženost zračenju predstavljaju dva glavna limitirajuća faktora da ova metoda bude šire prihvaćena. Ovo i nedostatak randomizovanih studija za lečenje ovakvih lezija su glavni razlozi zašto PCI CTO ima samo IIa klasu preporuke u Evropskim i Američkim vodičima i može da objasni otpor mnogih interventnih kardiologa da se oprobaju u ovoj zahtevnoj proceduri (24).

Na osnovu Kanadskog multicentričnog registra stičemo utisak da postoji široka varijabilnost u procentu pokušaja rekanalizacije CTO, čak od 1% do 16%. Smatra se da se selekcija bolesnika češće vrši na osnovu institucije i iskustva operatora nego na osnovu kliničkih potreba. U poslednje vreme, postoji procentualni skok u uspešnosti PCI procedura uz sve manju učestalost komplikacija. U iskusnim CTO centrima, stopa uspešnosti rekanalizacija dostiže i 90% (26). Uprkos tome, jasna klinička korist nije rešena. Opservacione studije koje su objavljene do danas nisu dovoljne da podrže jasnu kliničku korist ovakvih intervencija.

Do skoro smo jedine zaključke o korisnosti i efikasnosti PCI CTO imali isključivo iz registarara i nerandomizovanih opservacionih studija u kojima je najčešće bilo poredjenje uspešnih i neuspešnih PCI. U poslednjih nekoliko godina tri randomizovane studije su dale nove značajne podatke o kvalitetu života bolesnika sa CTO kao i o drugim kliničkim efektima: Percutaneous intervention for concurrent Chronic Total Occlusion in patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (EXPLORE) (27); A randomised multicentre trial to compare revascularisation with optimal medical therapy for the treatment of chronic occlusions (Euro-CTO) (28); i Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion (DECISION-CTO studija) (29).

## 1.5. Patologija i patofiziologija hroničnih okluzija

Vrlo je korisno i bitno razumeti anatomiju i histopatologiju CTO da bi smo shvatili i izabrali najbolji modalitet lečenja. Poznavanje određenih patoloških osobina ovih kompleksnih lezija može nam pomoći u pravilnoj selekciji kako bolesnika tako i odgovarajućeg materijala u slučaju pokušaja revaskularizacije perkutanim putem.

Studije koje su radjene nakon autopsija značajno su doprinele u razvoju novih i poboljšanju postojećih PCI tehnika kao i materijala. Prisustvo mikrokanala (rezidualnih kanala) koji su vidjeni nakon autopsija podstaklo je proizvodnju žica vodiča sa manjim dijametrom (30,31).

Ateroskleroza je progresivno oboljenje, primarno intime a značajnim delom i medije zida krvnog suda, koje se karakteriše akumulacijom lipida i fibroznih elemenata u arterijama. Ateroskleroza čini osnovu najvećeg broja kardiovaskularnih oboljenja i samim tim ima i veliki zdravstveno-socijalni značaj.

Proces ateroskleroze započinje nastankom endotelne disfunkcije dejstvom dobro poznatih faktora rizika. Rane lezije se stvaraju ranom migracijom LDL holesterola kroz endotel i njegovom konverzijom u oksidovani oblik koji je okidač za endotelnu disfunkciju i hemotaksu monocita. Disfunkcionalne endotelne ćelije na svojoj površini eksprimiraju različite adhezivne molekule (kao što su ICAM-intracelularni adhezivni molekul, ELMA-endotelijalni leukocitni adhezivni molekul, VCAM - vaskularni ćelijski adhezivni molekul) izazivajući adheziju monocita i njihovu migraciju kroz endotel od koji se stvaraju makrofagne i foam tj penaste (masne) ćelije. One dalje dovode do eksprimiranja MCP-1 (monocitni hemotaksični protein - 1) na endotelu i dodatne adhezije monocita za endotel. Disfunkcionalne endotelne ćelije sintetisaju manje NO sintetaze što vodi do smanjene sinteze i aktivnosti NO što zajedno sa efektima oksidovanog LDL i faktora koje luče penaste ćelije deluje da glatke mišićne ćelije koje su do tada bile u fazi mirovanja migriraju iz tunike medije u subendotel, dobijajući proliferativni fenotip, aktiviraju se i stvaraju komponente ekstracelularnog matriksa (npr. kolagen) na luminalnoj strani zida krvnog suda, formirajući aterosklerotični plak.

Plakovi mogu biti izuzetno kompleksni sa kalcijumom i ulceracijama na njihovoj površini kao i hemoragičnim sadržajem koji se može naći zbog urastanja malih krvnih sudova iz tunike medije u površni sloj zida krvnog suda. Najvažniji događaj je svakako naglo nastala okluzija krvnog suda zbog stvaranja tromba u koronarnom krvnom sudu. Najčešći uzrok je ruptura postojećeg plaka. U slučaju akutnog ili skorašnjeg infarkta miokarda okludirajući tromb nije organizovan, relativno je mek i može se proći koronarnom žicom. Suprotno, kod CTO koji se najčešće definiše kao okluzija koronarnog krvnog suda u trajanju od najmanje tri meseca ili duže, tromb je zamenjen tvrdim fibrotičnim tkivom (organizacija tkiva). Okludirani deo lumena sadrži dva tipa tkiva: ateromatozni plak i stari tromb. Koji tip tkiva će preovladati zavisi od sledećih činjenica: da li je okluzija nastala na terenu prethodne tesne stenozе gde će okluzijom preovladati veća količina plaka i manja količina tromba ili suprotno gde će biti velika količina trombotičnog tkiva.

Generalno, ove lezije se karakterišu kombinacijom luminalnog plaka, trombina, fibrina, inflamatornih ćelija i neovaskularnih kanala. Okluzivni tromb je uglavnom sačinjen od ekstracelularnog matriksa bogatog kolagenom (sa predominacijom tipa I i III koji su fibrotični skleroproteini), intra i ekstracelularnim lipidima, glatkim mišićnim ćelijama

uključujući i malu količinu holesterola, koji progresivno opada vremenom i biva zamenjen kolagenom i depozitima kalcijuma.

Sastav jezgra hronične totalne okluzije zavisi od trajanja same okluzije. Tipične CTO se mogu klasifikovati kao meke, tvrde ili kombinacija ove dve strukture. CTO koje su kraće od godinu dana sadrže više holesterolnih pukotina, neovaskularnih kanala i penastih ćelija među manje prisutnog fibrotičnog materijala (definisani kao meki plakovi ) kod kojih koronarne žice lakše prolaze okluziju. Kod starijih okluzija imamo veću koncentraciju fibrokalcifikovanog materijala obično bez neovaskularnih kanala (takozvani tvrdi plakovi) i ovakve okluzije.

## 1.6. Specifični materijali za PCI kod CTO

### 1.6.1. Koronarne žice

Razvoj posebnog materijala za lečenje CTO počeo je pre dve ipo decenije a u poslednje vreme su napravljeni veliki pomaci u toj oblasti. Sa takvim napretkom došlo je i do povećane efikasnosti i uspešnosti PCI. Razumevanje i poznavanje različitih vrsta koronarnih žica je od esencijalnog značaja za svakog operatora.

Generalna podela žica:

- meke žice (težina vrha (tip load) je manja od 1 grama),
- srednje tvrde (od 2-6 grama) i
- tvrde (preko 6 grama težine na vrhu) koronarne žice.

Mekane žice sa zašiljenim vrhom i obložene polimerom pogodne su za prolazak kroz mekša tkiva (pasivna kontrola žice). Srednje tvrde žice se koriste za prolazak kroz tvrda tkiva uz aktivnu kontrolu žice, dok se tvrde žice koriste isključivo za penetraciju veoma rezistentnih i kalcifikovanih kapa okluzije.

#### Delovi koronarne žice

##### Osovina

Predstavlja najveću komponentu koronarne žice, najčešće izrađenu od čvrstog nerđajućeg čelika promera nešto manjeg od 0.014 inča. Postoje i žice koje su manjeg dijametra od standardnih i koriste se za specijalne procedure kao što je rotablacija (Rota wire, proizvođač Boston Scientific). Iako se, kada se govori o koronarnim žicama, najmanje pažnje posvećuje osovini, ona je izuzetno bitna jer igra ključnu ulogu u prenošenju rotacije na vrh žice. Napredne tehnike koje se koriste u savremenim CTO procedurama, kao što je na primer eksternalizacija, zahteva žicu veće dužine. A upravo dužina žice je isključivo određena dužinom same osovine.

##### Jezgro

Jezgra su najčešće dužine između 25 i 30 cm i napravljena su od nerđajućeg čelika ili veoma elastičnog nitinola. Samo nerđajuće jezgro teže prenosi rotacionu silu na vrh žice ali ima veću podršku za isporuku ostalog materijala kao što su baloni ili stentovi do mesta lezije. Jezgra nitinola su veoma elastična i otporna na „kinkovanje – prekomerno savijanje“. Jezgro zapravo prenosi longitudinalnu i rotacionu silu sa osovine na vrh žice. Upravo zato je od velike važnosti da jezgro bude fleksibilnije od osovine. Generalno gledano, jezgro se sužava ka distalnom kraju žice što povećava fleksibilnost i omogućava žici lakše kretanje kroz distalne delove koronarnih krvnih sudova i njihovih grana.

##### Vrh žice

Vrhovi žica su najsloženiji deo u celom sklopu. Uglavnom najdistalnija 3 cm koronarne žice imaju najveću i najvažniju ulogu u određivanju karakteristika same žice i performansi koje su potrebne operatoru. Prestankom čvrstog jezgra par centimetara od vrha žice počinje tanak deo koji je veoma sposoban za oblikovanje, načinjen od dela nerđajućeg čelika preko kojeg je namotana platinasta žica u obliku spirale čime daje karakterističan dizajn, osigurava vidljivost gustim radiopacitetom kao i određenu čvrstinu.

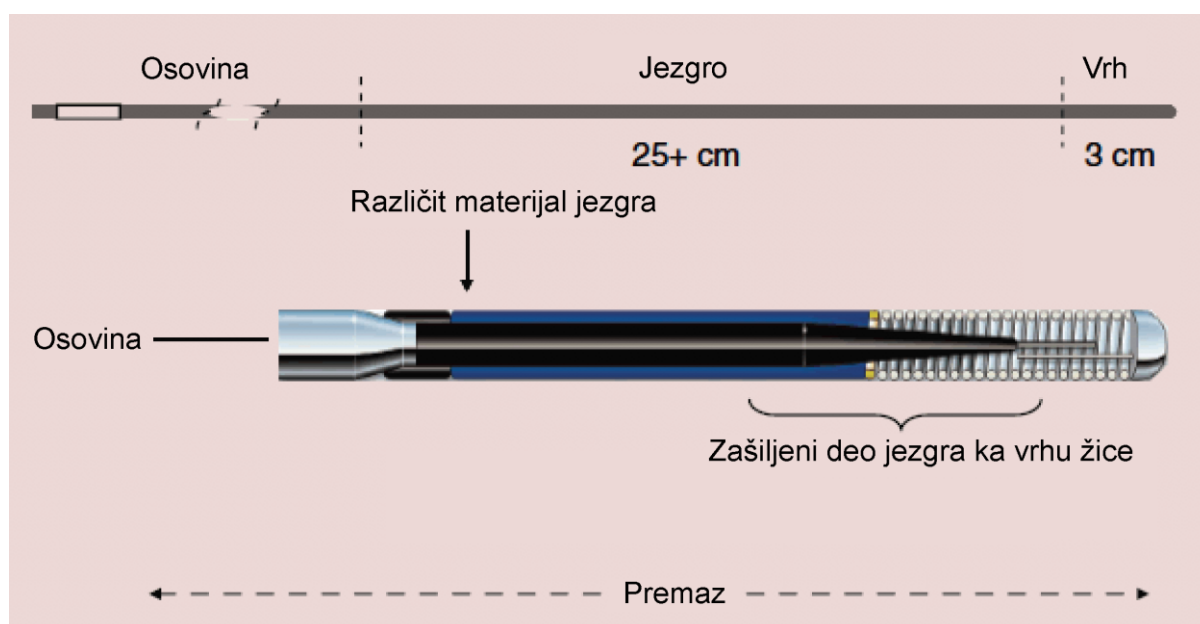


## Polimer

Mnoge savremene žice koriste polimernu komponentu. Opšte prihvaćena varijanta poliuretana, polimernog premaza koja daje žici vrlo glatku površinu, u kombinaciji sa hidrofilnim premazima, značajno smanjuje trenje između žica i površina sa kojima dolazi u kontakt.

## Hidrofilni ili hidrofobni premaz

Skoro sve savremene koronarne žice imaju tanak hidrofilni ili hidrofobni premaz kao završni korak u obradi same žice. Neke žice mogu imati i oba premaza, ali u različitim delovima žice. Najčešći hidrofilni premazi polietilen-oksidi ili polivinil-pirolidon zahtevaju prisustvo vode da bi postali klizavi i nakon toga imaju veoma mali stepen trenja. Hidrofobni premazi, kao što je silikon ili politetrafluoroetilen su sami po sebi klizavi i ne zahtevaju vodu za aktivaciju. Obično se silikon ili njegove varijante nanose na žičanu osovinu kako bi poboljšale kretanje žice kroz same katetere (slika 1.3.).



Slika 1.3. Delovi koronarne žice

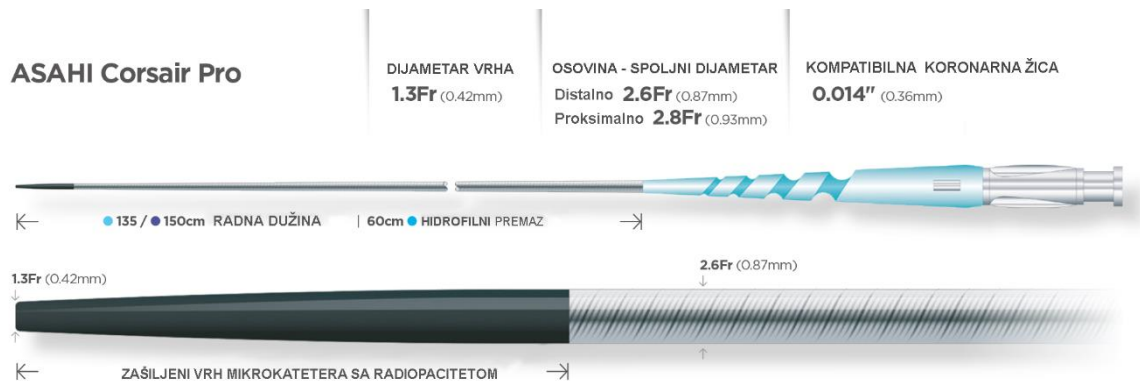
### 1.6.2. Mikrokateri

U savremenim PCI CTO procedurama koronarne žice namenjene za ove procedure se koriste isključivo preko takozvanog „over-the-wire“ (OTW) sistema, bilo da su u pitanju mikrokateri ili OTW baloni. Mikrokateri su uvek prvi izbor ukoliko su dostupni. Razlozi za njihovu upotrebu su svakako bolja prenosna moć na sam vrh žice, zaštita od oštećenja i savijanja kao i bolja podrška. Koronarne žice je moguće preoblikovati i zameniti bez gubitka distalne pozicije, što je izuzetno važno.

Jedni od najčešće korišćenih mikrokatera kod nas a i u salama širom sveta su Corsair (Asahi Intec Co., Japan) i Corsair pro (Asahi Intec Co., Japan), zatim Caravel (Asahi Intec Co., Japan) i Finecross (Terumo IS, USA).

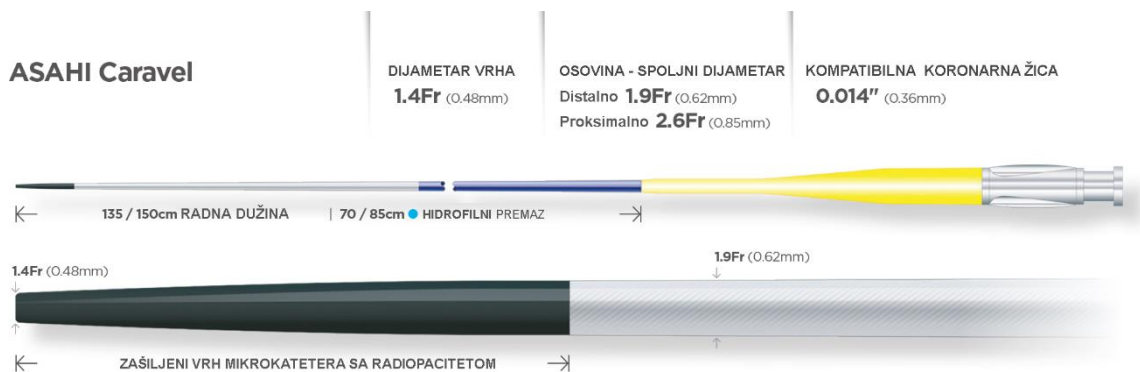
Corsair se sastoji od osam veoma tankih i dve nešto deblje žice koje su zaslužne za bolji prenos pokreta sa proksimalnog na distalni kraj katetera. Unutrašnji lumen je obložen polimerom radi lakšeg prolaska žice kroz mali lumen. Poslednjih 60 cm distalnog dela katetera je obloženo hidrofilnim premazom dok se platinasti marker nalazi 5 mm od samog

vrha. Upravo je to razlika sa Corsair Pro mikrokateterom kod koga je uklonjen marker i samim tim povećana fleksibilnost samog vrha (slika 1.4.). Manipulacija Corsair mikrokateterom se može vršiti u bilo kom pravcu ali je generalno preporuka da se to radi u smeru suprotnom od kazaljke na satu i to ne više od 10 rotacija zbog rizika od deformacije katetera i same žice unutar nje.



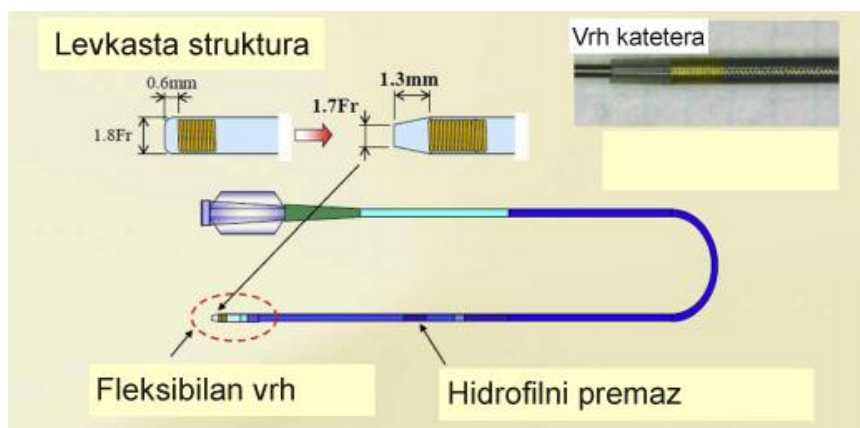
Slika 1.4. Corsair Pro mikrokateter

Caravel mikrokateter je proizvod iste japanske firme kao i Corsair i dizajniran je za prolazak kroz male i tortuozne kolaterale. Ima veoma mali profil distalnog vrha preko kojeg je tanki hidrofilni premaz (slika 1.5.).



Slika 1.5. Caravel mikrokateter

Finecross mikrokater (slika 1.6.) je pogodan za tortuozne kolaterale jer je veoma fleksibilan i ima mali profil. Distalni marker se nalazi na 0.7 mm od samog vrha i generalno se manipuliše kao i sa Caravel mikrokaterom, prostim guranjem napred ili rotacijama ukoliko nije moguće na prvi način.



Slika 1.6. Finecross mikrokater

Micro Cross 14 i Micro Cross 14ES su najduži mikrokateri (155 cm) i sa jednim od najmanjih profila na tržištu.

TurnPike (Teleflex, USA) je standardni mikrokater sa 1.6 Fr unutrašnjim i 2.6 Fr spoljašnjim dijametrom, dok TurnPike LP ima manji spoljašnji dijametar na vrhu (2.2 Fr) i pogodan je za tortuozne septalne ili epikardijalne kolaterale. Specijalne edicije TurnPike mikrokatera Spiral i Gold se koriste za lezije koje nije moguće proći balonom. Oni se rotiraju prilikom guranja napred u smeru kazaljke na satu a prilikom vraćanja suprotno. TurnPike i TurnPike LP mogu se rotirati u bilo kom pravcu.

### 1.6.3. Dual lumen kateteri

Mikrokateri sa dvostrukim lumenom imaju OTW sistem celom dužinom i završavaju se na distalnom kraju markerom koji je proksimalnije od izlaza „rapid exchange“ sistema. Najčešće indikacije za upotrebu mikrokatera sa dvostrukim lumenom su a) tehnika paralelnih žica b) prisustvo bočne grane na proksimalnoj kapi okluzije. U suštini bitni su kod kombinacije CTO i bifurkacijskih lezija unutar CTO.

### 1.7. Skorovi predikcije






Jedan od ključnih doprinosa za postizanje uspeha u PCI CTO je pažljiva i detaljna priprema i planiranje procedure. Smatra se da bi indikacija za eventualni pokušaj rekanalizacije CTO trebala uvek biti pre svega klinička, i da se ne zasniva na bilo kakvoj proceni koja predviđa verovatnoću tehničkog uspeha putem određenih modela skorova. Međutim, u praksi kvantitativna mera proceduralnih poteškoća i verovatnoće uspeha rekanalizacije mogu dosta pomoći u ispravnoj kliničkoj odluci. Pored toga, ako imamo objektivniju procenu anatomske i kliničke složenosti u mogućnosti smo da imamo bolju selekciju slučajeva prema iskustvu operatora.

Iako je identifikovano nekoliko nezavisnih prediktora konačnog proceduralnog uspeha, publikovana je samo jedna studija koja je proizvela model koji bi predvideo krajnji

ishod. Iako su novi mikrokateri, žice i ostala CTO oprema dosta uticali na krajnji uspeh, CTO i dalje ostaje lezija gde PCI ima najveću šansu za neuspeh.

Rodonačelnik svih PCI CTO kliničkih skorova je J CTO skor (Multicentrični CTO registar u Japanu) koji ima za cilj da predvidi uspešan prolazak žice kroz okluziju u prvih 30 minuta, a nakon njega su razvijena još tri angiografska i klinička skora koja imaju dosta sličnosti ali i razlika.

J CTO skor se sastoji od 5 varijabli: prva varijabla je klinička i podrazumeva prethodni neuspeo pokušaj rekanalizacije CTO. Ostale četiri su angiografske kao što su prisustvo ili odsustvo „tapped-zašiljen tj levkast“ tip okluzije proksimalne kape (koja sugerise u kom je pravcu „pravi“ lumen), prisustvo ozbiljnih kalcifikacija na mestu CTO, dužina okluzija više od 20 mm i prisustvo tortuoziteta tj krivine u segmentu CTO više od 45 stepeni. Svaka od varijabli nosi po 1 poen, tako da se kategorizacija prolaska koronarne zice kroz okluziju u prvih 30 minuta deli na: lako (0 bodova), srednje (1 bod), teško (2 boda), veoma teško (3 boda i više) (slika 1.7.) (32).

<p><b>Levkasta kontura proksimalne kape okluzije</b></p> 	<p><b>'blunt'- tup tip okluzije proksimalne kape</b></p> 	<p><b>Oblik proksimalne kape okluzije</b></p> <p><input type="checkbox"/> Levkasta kontura (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Tup (1)</p> <hr/> <p style="text-align: right;"><b>Poen</b></p>
<p><b>Kalcifikacije</b></p> <p>angiografski verifikovano prisustvo kalcifikacija u CTO segmentu</p> 		<p><b>Kalcifikacija</b></p> <p><input type="checkbox"/> Da (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Ne (1)</p> <hr/> <p style="text-align: right;"><b>Poen</b></p>
<p><b>ugao &gt;45 stepeni</b></p> <p>&gt;45° unutar CTO rute</p> <p>procenjena CTO ruta</p> 		<p><b>Ugao &gt;45</b></p> <p><input type="checkbox"/> Da (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Ne (1)</p> <hr/> <p style="text-align: right;"><b>Poen</b></p>
<p><b>Dužina okluzije</b></p> <p>kolaterale</p> <p>CTO segment</p> <p>dužina okluzije</p> 		<p><b>Dužina okluzije</b></p> <p><input type="checkbox"/> &lt; 20 mm (0)</p> <p><input type="checkbox"/> ≥ 20 mm (1)</p> <hr/> <p style="text-align: right;"><b>Poen</b></p>
<p><b>Prethodni neuspeo pokušaj rekanalizacije CTO</b></p>		<p><input type="checkbox"/> Ne (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Da (1)</p> <hr/> <p style="text-align: right;"><b>Poen</b></p>
		<p><b>Ukupno</b></p> <p><span style="display: inline-block; width: 20px; height: 20px; background-color: #d3d3d3; border: 1px solid black;"></span> poena</p>

Slika 1.7. J CTO skor

„Clinical and lesion-related skor“ (CL) je prvi prediktivni model finalnog proceduralnog uspeha PCI CTO antegradnim pristupom, uključujući i kliničke i angiografske varijable. Takodje je i najsveobuhvatniji, sa 6 varijabli. Od toga su dve kliničke (prethodni infarkt miokard (IM) koji nosi 1 bod i koronarno arterijski bajpas (CABG) koji nosi 1.5 bod) i četiri angiografske (prisustvo - „blunt-tup“ tipa okluzije koji nosi 1 bod, ozbiljnih kalcifikacija nosi 2 boda, CTO okluzija na arteriji koja nije RIA nosi 1 bod i dužina okluzije više od 20 mm nosi 1.5 bod) i indentifikovani su kao nezavisni prediktori neuspešne PCI CTO. Ovaj model predviđa 4 subgrupe vrednosti skora koja odgovaraju visokoj verovatnoći uspešne PCI CTO (skor 0-1), srednjoj (skor >1, <3), niskoj (skor ≥3, <5) i veoma niskoj verovatnoći uspešne PCI CTO (skor ≥5) (33).

Dok je CL skor uglavnom predviđen za antegradne operatore, ORA (ostijalna lokalizacija, Rentrop skor <2, godine ≥75 years) (34) i PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of the Chronic Total) (35) mogu biti više korisniji u rekanalizaciji retrogradnim ili hibridnim pristupom.

U Prospektivnom globalnom registru (PROGRESS CTO) istraživači su potencirali efikasnost i sigurnost hibridnog pristupa u rekanalizaciji CTO. Prediktivni model za procenu tehničkog uspeha razvijen je na osnovu četiri angiografske varijable i svaki je nosio po jedan bod (nejasna proksimalna kapa, umereni ili značajni tortuoziteti, cirkumfleksna koronarna arterija i odsustvo interventnih kolaterala).

Poslednje promovisani ORA skor je jednostavan i lako se pamti. Pokazao je zadovoljavajuću korelaciju za predviđanje proceduralnog neuspeha kako retrogradnog tako i anterogradnog pristupa. Ostijalna lokacija nosi jedan bod, Rentrop kolaterale manje od 2 nose dva boda i starost preko 75 godina nosi jedan bod.

Komparacija aktuelnih dostupnih prediktivnih skorova za PCI CTO je data u tabeli 1.2.

Tabela 1.2. Komparacija aktuelnih prediktivnih skorova za PCI CTO

	J CTO skor	CL skor	ProgressCTO skor	ORA skor
Broj varijabli	5	6	4	3
Broj slučajeva	494	1657	781	1073
Uspeh	88.6% (prolazak žica)	72.5% (proceduralni uspeh)	92.9% (tehnički uspeh)	91.9 (tehnički uspeh)
<b>Klinički parametri</b>				
Više od 75 god				+
Prethodni CABG		+		
Prethodni IM		+		
Prethodni neuspeh PCI CTO	+			
<b>Angiografski parametri</b>				
Blunt stump	+	+	+*	
Ostijalna lokacija				+
Teške kalcifikacije	+	+		
Teški tortuoziteti	+		+	
Dužina okluzije > 20 mm	+	+		
CTO krvni sud		+ (neRIA)	+(Cx arterija)	
Kolaterale			+ interventne	+(Rentrop<2)

*\*nejasna proksimalna kapa; CABG – koronarno arterijski bajpas graft; CL – „clinical and lesion related“ skor; CTO – hronična totalna okluzija; J-CTO skor – Multicentrični CTO registrar u Japanu; RIA – prednja descendna koronarna arterija; MI – infarkt miokarda; ORA – ostijalna lokacija, Rentrop < 2, godine > 75; PCI – perkutana koronarna intervencija; ProgressCTO skor – Prospektivni globalni registar studije za hronične totalne okluzije*

## 1.8. Tehnike CTO rekanalizacije

U idealnim okolnostima PCI CTO treba da bude dobro isplanirana procedura, sa jasnim strateškim planiranjem procedure i dobrom angiografskom analizom. Ovakve kompleksne procedure ne treba sprovoditi ad hoc. Iz tog razloga bitni su dobro urađena dijagnostička koronarna angiografija, u smislu fokusa na CTO leziju kao i produžena grafija radi vizualizacije distalnih i kolateralnih krvnim sudova.

Za adekvatan pokušaj rekanalizacije CTO obavezno je obezbediti dobru podršku kateterima vodičima, koji moraju biti dovoljno velikog lumena prema planiranoj kompleksnosti procedure, kao i obezbeđen kontralateralni pristup. Ukoliko su prisutne dobre ipsilateralne kolaterale moguće je početi unilateralnim pristupom ali to svaka od ovih procedura zahteva jasnu vizualizaciju distalnog dela krvnog suda. Zato je kontralateralna injekcija, ili simultana bilateralna injekcija kontrasta, neophodna zbog razumevanja anatomskih odnosa i morfologije CTO. Pre dilatacije okluzije balonom ili mikrokaterom a nakon prolaska žice distalno od okluzije, neophodno je potvrditi da je žica u distalnom pravom lumenu kontralateralnom injekcijom u dve projekcije. Većina operatora koristi katetere vodiče dijametra 7 Fr (1 Fr = 0.33mm) za rekanalizaciju, dok za kontralateralni pristup najčešće koristi 6 Fr. Za desnu koronarnu arteriju Judkins desni (JR) ili Amplatz levi (AL 1 ili 2) su najčešće korišćeni kateteri vodiči u CTO procedurama. Operatori treba da budu familijarni sa određenim pomoćnim tehnikama kao što je duboka intubacija, „anchoring“ balon tehnika i „mother-and-child“ (primena ekstenzionih katetera za katetere vodiče) tehnika. Za levu koronarnu arteriju najčešće upotrebljavani kateter je Extra Back Up (EBU) ili AL za cirkumfleksnu koronarnu arteriju.

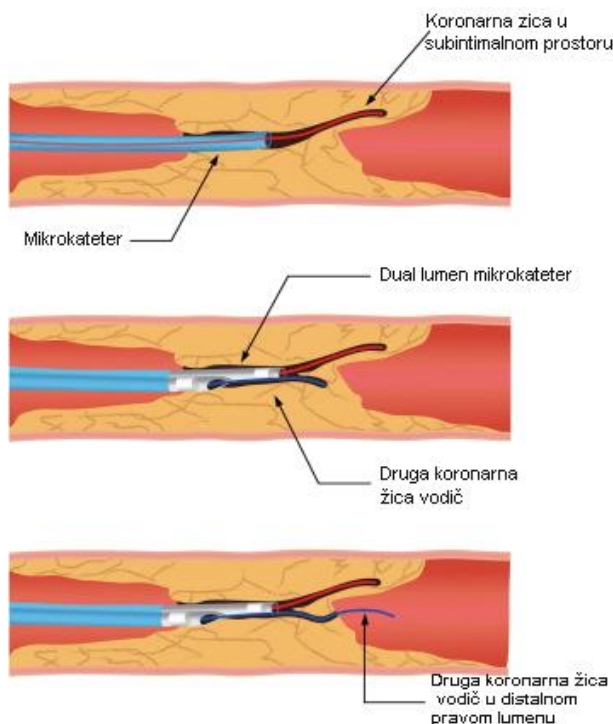
Najčešći pristup godinama za CTO bio je bifemoralni, dok se u novije vreme sve češće koristi kombinovani gde se radijalna arterija koristi kao pristupno mesto za kontralateralnu injekciju. Naravno, sve češće se koriste i biradijalni pristupi.

### 1.8.1. Antegradni pristup

Strategija inicijalnog antegradnog pristupa može biti veoma različit a i zavisi od same lezije i anatomije. Generalno, kao žice prvog izbora koristimo one koje izazivaju minimalnu traumu kako arterije tako i samog CTO segmenta. Osnovna tehnika antegradnog pristupa je antegradna eskalacija žice (AWE-antegrade wire escalation) i to je zaista tehnika izbora kod većine operatora kad imamo jasnu proksimalnu kapu, dobru distalnu ciljnu zonu i relativno kratku okluziju (kraću od 20 mm). Takozvani „true to true lumen“ prolaz žice je povezan sa najmanjim oštećenjem krvnog suda kada se poredi sa raznim disekcionim tehnikama, gde intravaskularni ultrazvuk (IVUS) može potvrditi oštećenja zida krvnog suda (36). Izbor koronarne žice i mikrokaterera zavisi od samih preferenci operatora, ali generalno kao prvi izbor su najčešće žice sa 1:1 prenosom minutnog momenta sile („torque response“), kao što su žice iz Gaia (Asahi Intec Co., Japan) porodice ili Fielder XT (Asahi Intec Co., Japan).

Ukoliko se žica nađe subintimalno širok je spektar tehnika koje je moguće primeniti. Pored Stingray i Crossboss sistema (Boston Scientific, USA) tj takozvane Antegrade dissection reentry (ADR) tehnike koje pojedini operatori predlažu kao prvi vid strategije (naročito ako postoji nejasna proksimalna kapa, adekvatna distalna target zona i dužina okluzije veća od 20 mm), tu su i ostale antegradne tehnike.

Druga mogućnost u slučaju da je žica u lažnom lumenu je „parallel wire” tehnika, koja smanjuje rizik od disekcije ili perforacije. U ovoj tehnici prva plasirana žica ostaje u lažnom lumenu, dok se druga žica uvodi paralelno sa prvom žicom uz pomoć mikrokatetera i pokušava se ući u pravi lumen. Moderni dvolumenski mikrokateteri predstavljaju idealan izbor za tehniku paralelnih žica („parallel wire” tehniku) jer omogućavaju multiple izmene žica vodiča bez pomeranja katetera iz optimalne pozicije (37) (slika 1.8.).



Slika 1.8. Tehnika paralelnih žica

STAR (Sub-intimal Tracking And Re-entry) tehnika se smatra bail-out tehnikom gde se žica vodič namerno uvodi u subintimalni proctor a zatim uz pomoc omče na vrhu uvodi u distalno pravi lumen obično na mestu bifurkacije krvnog suda (38).

Jedna od modifikacija STAR tehnike je kontrastom-vođena STAR tehnika gde se kroz mikrokateter koji se nalazi u subintimalnom prostoru aplikuje kontrast i uz vizualizaciju se napravi plan daljeg prolaska žice (39).

Pokušaj da namerno što je pre moguće uđemo u pravi lumen nakon distalne okluzije nazivamo „mini-STAR” tehnikom ili „limited antegrade subintimal tracking” (LAST) - tehnikom. Razlika između ove dve tehnike je što u prvoj koristimo žice kao što su Fielder FC ili XT a u drugoj Pilot 200 ili Confianza Pro 12 (40).

### 1.8.2. Retrogradni pristup

S obzirom na kompleksnost i povećan rizik koji nosi retrogradni pristup, on se najčešće izvodi nakon neuspešnog antegradnog pristupa. Većina operatora uvek počinje antegradnim pristupom, pa čak iako ne uspe, sam pokušaj i priprema lezije će značiti za dalji retrogradni pristup. Samo ukoliko su prisutne interventne kolaterale, ima smisla razmotriti retrogradni pristup. Interventne kolaterale su one kolaterale za koje se smatra da ih je moguće savladati na osnovu iskustva operatora. Takođe, nejasna proksimalna kapa, veoma bolesna distalna ciljna zona kao i bifurkacija distalne kape su neke od indikacija za



retrogradni pristup(41). Septalne kolaterale su prvi izbor, pre svega zbog bezbednosti u odnosu na epikardijalne (42,43). Epikardijalne kolaterale su rezervisane samo za veomaiskusne operatore i svakako nisu prva opcija. Septalne kolaterale su prisutne u preko 50% slučajeva i za desnu i za levu koronarnu arteriju, dok su za cirkumfleksnu koronarnu arteriju najčešće prisutne ipsilateralne kolaterale. Ulazak u ovakvo kompleksnu proceduru podrazumeva i veštinu operatora da reši komplikacije, u smislu implantacije stenta prekrivenog PTFE, plasiranjem malih spirala u slučaju rupture kao i perikardiocentezu.

Što se tiče tehnika specifičnih za retrogradni pristup, svakako je najidelanija opcija „true-to-true lumen“, koja je i moguća kod postajanja kratkih nekalcifikovanih okluzija. U većini slučajeva uspešne retrogradne rekanalizacije se završavaju reverznim kontrolisanim antegradnim i retrogradnim subintimalnim „trakingom“ (reverzna CART tehnika)(43,44). Kao posebnu tehniku možemo navesti i pozicioniranje retrogradne žice na distalnoj kapi kao marker antegradnoj žici.

Svakako je najčešće korišćenja reverzna CART tehnika. Balonom pozicioniranim na antegradnoj žici se kreira subintimalni prostor kako bi retrogradna žica napredovala i napravila konekciju između antegradnog i retrogradnog prostora. Obično se kreće sa manjim balonom (2mm) a u slučaju neuspeha koriste se i veći baloni (slika 1.9.). Za retrogradnu žicu se najčešće koristi veoma upravljiva žica koja pritom ima i snagu da napravi ovu konekciju (npr. Gaia porodica žica). U slučaju neuspeha može se koristiti i IVUS za razumevanje pozicije obe žice. U slučaju veoma dugih okluzija, kalcifikovanih, kada nismo sigurni za kurs krvnog suda, žica kao „knuckle“ je veoma bezbedna opcija.



Slika 1.9. Reverzna CART tehnika

Za periproceduralnu antikoagulaciju se koristi nefrakcionisani heparin u dozi 100ij po kilogramu uz praćenje aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT-activated clotting time) na svakih 30 minuta uz eventualnu korekciju dodatnim bolusima heparina ukoliko su vrednosti ACT manje od 250-300s. Za retrogradne tehnike preporučeni ACT je više od 350 s.

### 1.8.3. Hibridni pristup

Hibridni pristup kod PCI CTO je razvijen 2012.god od strane Američkih operatora kako bi pružio najbolji i najbrži izbor strategije lečenja. Zapravo, to je integrisanje prethodno spomenutih strategija i tehnika u homogeni skup. Bilateralna injekcija kontrasta je svakako kamen temeljac za dalje odlučivanje. Nakon toga se ocenjuju četiri angiografska parametra:

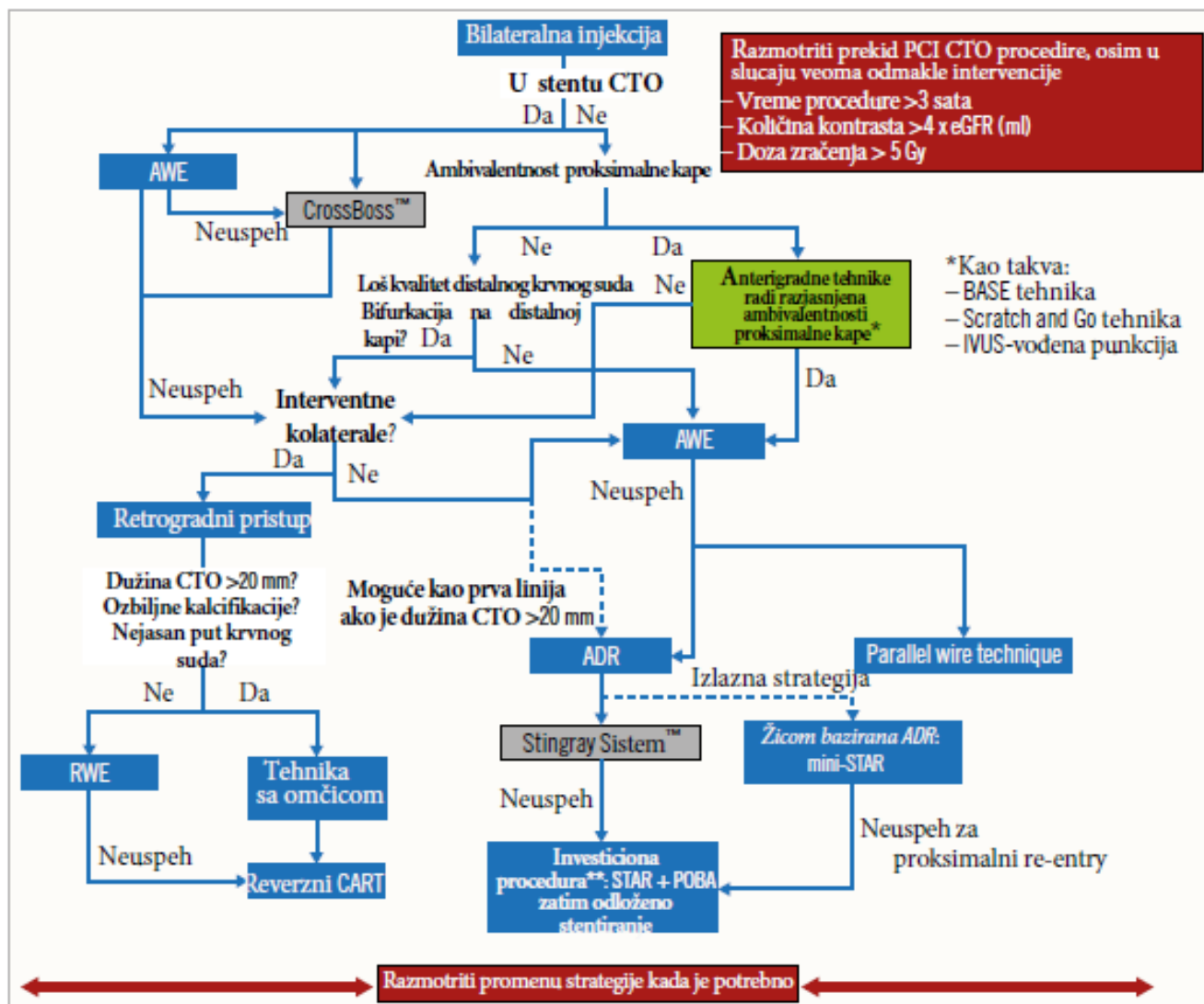
1. Morfologija proksimalne kape
2. Dužina okuzije

3. Dijametar distalnog krvnog suda i prisustvo bifurkacije na distalnoj kapi
4. Mogućnost retrogradnog pristupa tj prisustvo interventnih kolateralala

Antegradna eskalacija žice je prvi izbor za kratke okluzije, sa eskalacijom od meke ka tvrdoj žici, dok je ADR izbor za dugačke okluzije. Primarno retrogradni pristup je poželjan, kao što je već gore navedeno, kod nejasne proksimalne kape, lošeg distalnog targeta, dobrim interventnim kolateralama, kalcifikacijama i hroničnom bolesti bubrega.

Hibridni pristup se pokazao kao veoma efikasan, sa stopom uspeha preko 90% kao i veoma bezbedan, sa niskom stopom komplikacija(45).

Nedavno, Azijsko-Pacifički CTO klub je razvio modifikovani hibridni algoritam za PCI CTO. Novine u odnosu na tradicionalni algoritam su pre svega uvođenje IVUS-a u procedurama sa nejasnom proksimalnom kapom, zatim da dužina lezije nije bitan faktor u odluci da li će se koristiti disekcija-reentry tehnike ili eskalacije žice, upotreba IVUS-a kod antegradnog pristupa u tehnici paralelnih žica kao poslednja opcija i da treba razmotriti upotrebu CrossBoss katetera kao prvi izbor kod instent CTO (slika 1.10.).



Slika 1.10. Modifikovani CTO hibridni algoritam

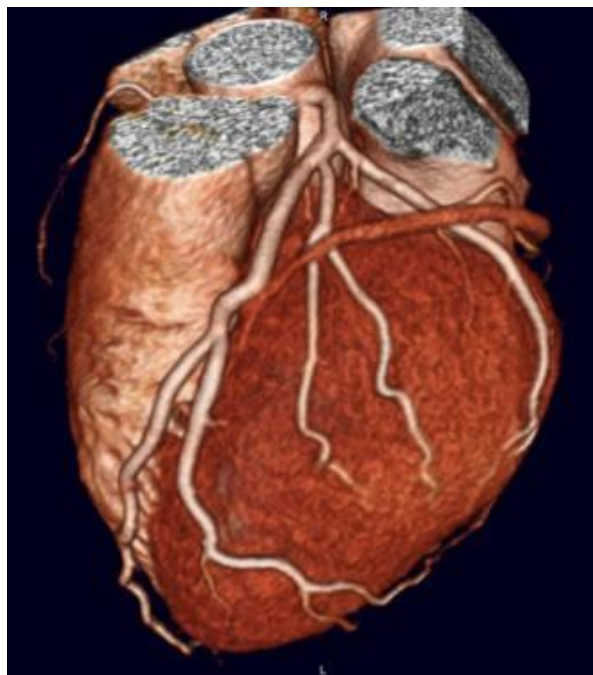
## 1.9. Stentovi u CTO

Još 2010. godine publikovana je metaanaliza Colmenareza i saradnika u čijem zaključku stoji da implantacija stentova sa oslobađanjem leka nakon uspešne rekanalizacije CTO nosi statistički značajno manju učestalost glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE), stent tromboza i restenoza u poređenju sa implantacijom metalnih stentova (46). U poređenju sa prvom generacijom stentova sa oslobađanjem leka, stentovi koji oslobađaju everolimus i zotarolimus se preferiraju za CTO procedure. Iako je studija BIOFLOW V pokazala jasnu superiornost stenta sa ultratankim stratovima koji oslobađaju sirolimus u odnosu na everolimus, druga studija PRISON IV nije potvrdila te rezultate (47,48). Upotreba biodegradabilnih stentova više se ne preporučuje.

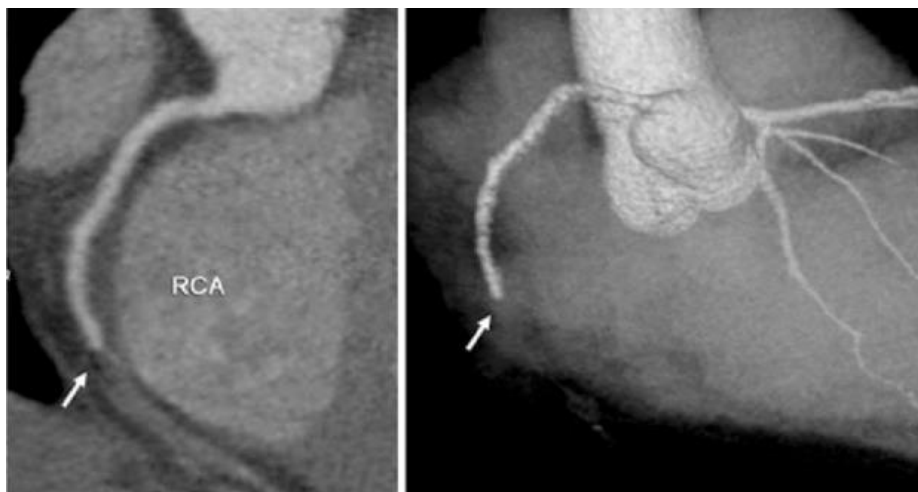
## 1.10. Imidžing metode u CTO

### 1.10.1. Multislajсна kompjuterska tomografija (MSCT)

MSCT je imidžing metoda koja u ovoj vrsti lezija nekada može biti veoma od koristi, naročito u slučajevima gde angiografski ne možemo jasno vizualizovati tok okludirane arterije. Najznačajnije informacije koje možemo dobiti MSCT angiografijom pored vizualizacije okludirane arterije i kolateralnog krvotoka, su dužina okluzije i dijametar okludiranog krvnog suda, prisustvo kalcifikacija kao i morfologiju CTO (slika 1.11. i slika 1.12.). Nedavno, CT-RECTOR („Computed Tomography Registry of Chronic Total Occlusion Revascularization“) i KKCT („Korean CTO CT Multicenter Registry“) skorovi koji se baziraju na MSCT su u upotrebi i zajedno sa J-CTO skorom mogu da doprinesu proceni vremena koje je potrebno za prolazak žice i krajnji uspeh procedure (49,50). Svakako, MSCT potencijalno može imati korist i u samoj sali za kateterizaciju srca, u smislu vizualizacije napredovanja koronarne žice u CTO.



Slika 1.11. MSCT koronarografija – normalan nalaz



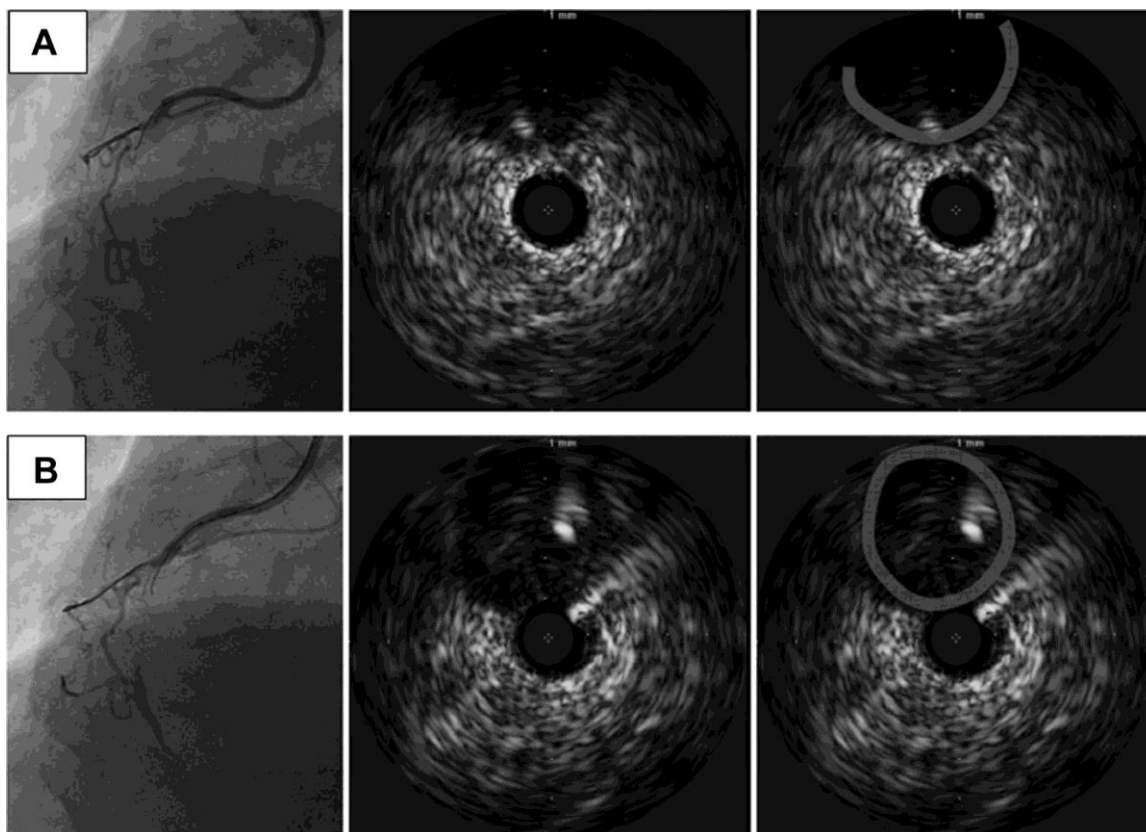
Slika 1.12. MSCT koronarografija – okluzija desne koronarne arterije

### 1.10.2. Intravaskularni ultrazvuk (IVUS)

Zbog mogućnosti IVUS da prikaže poprečni presek koronarnog krvnog suda, mogu se dobiti značajne informacije o samoj distribuciji plaka, kalcifikatima, referentnom dijametru krvnog suda i anatomiji bočnih grana. Dve su glavne tehnike u navigaciji koronarne žice IVUS-om: prva IVUS vođena penetracija okluzije i druga IVUS vođena penetracija iz subintimalnog prostora (slika 1.13.).

Inicijalni pokušaj je antegradnim pristupom sa jednom žicom, u slučaju neuspeha pokušava se tehnikom paralelnih žica a u slučaju neuspeha treća stvar je retrogradni pristup. IVUS se može koristiti u sva tri slučaja. U retrogradnom pristupu IVUS može biti od koristi u dva slučaja, kod retrogradnog prolaska žice i kod reverzne CART tehnike.

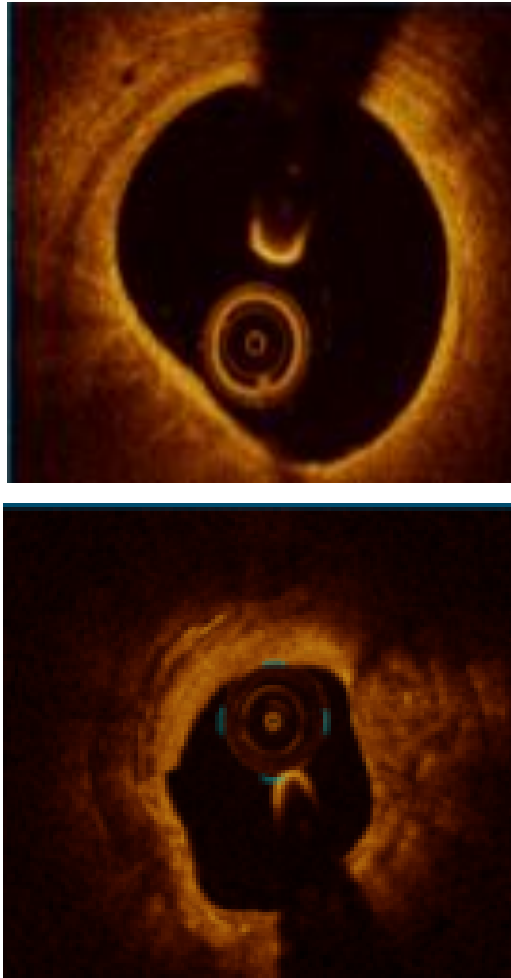
Randomizovane kliničke studije pokazale su da upotreba IVUS-a u CTO PCI doprinosi značajno boljem ishodu u smislu redukcije MACE i stent tromboze, najverovatnije zbog bolje optimizacije stenta(51,52).



Slika 1.13. IVUS vođena punkcija proksimalne kape CTO (slika preuzeta iz JACC-a, Utility of Intravascular Ultrasound in Percutaneous Revascularization of Chronic Total Occlusions. An Overview, Alfredo R. Galassi et al., Oktobar 2016.god). A: IVUS je pozicioniran u bočnoj grani koja je na ishodištu proksimalne kape CTO. Koronarna žica je plasirana antegradno, ali njena pozicija na nivou proksimalne kape CTO je veoma blizu lamine elastike eksterne. B: Zbog toga je koronarna žica preusmerena u drugom pravcu i onda se uočava koronarna žica daleko od lamine elastike eksterne.

### 1.10.3. Optička koherentna tomografija (OCT) u PCI CTO

OCT daje slike poprečnog preseka krvnog suda u visokoj rezoluciji koje mogu dati detaljnije informacije o debljini i morfologiji aterosklerotskog plaka (slika 1.14.). OCT se takođe može koristiti za procenu dužine lezije, dijametra krvnog suda kao i dužine subintimalnog prostora i sastavnih delova arterijskog krvnog suda (53). Shodno tome, OCT se može koristiti za procenu ekspanzije implantiranog stenta i eventualnu optimizaciju, što može doprineti manjem riziku od tromboze stenta ili eventualnu restenozu (54). Zbog neophodnosti upotrebe kontrastnog sredstva prilikom upotrebe OCT, u procedurama kao što je PCI CTO smatra se da upotreba OCT može biti povezana sa povećanim rizikom kao što je širenje disekcije ukoliko su upotrebljene disekcione reentry tehnike.



Slika 1.14. OCT snimak kalcifikovanog plaka

### **1.11. Kada zaustaviti proceduru?**

Jedna od ključnih stvari u PCI CTO jeste kada treba prekinuti proceduru kako bi se izbegle potencijalne komplikacije. Operatori bi trebali da razmotre prekid procedure ako traje duže od 3 sata, ako je količina kontrasta premašila 4 puta vrednost jačine glomerulske filtracije ili ukoliko je doza zračenja bolesnika veća od 5 greja, osim ako je procedura blizu uspešnog kraja.

Nekada sam pokušaj rekanalizacije, kada nismo uspeli iz subintimalnog prostora da se vratimo u distalni pravi lumen, planiranje novog pokušaja često bude povezano sa boljim ishodom. To često nazivamo investicionom procedurom. Zapravo modifikacija subintimalnog prostora, bilo žicom ili balonom menja anatomiju same okluzije i u narednoj proceduri vrlo često je moguć prolazak žice iz pravog lumena u pravi lumen distalno. Period za koji se planira sledeća procedura je obično od 6 do 8 nedelja.

### **1.12. Zračenje i kontrast**

Smatra se da su povrede kože zračenjem kao i kontrastom indukovana nefropatija nedovoljno prijavljene komplikacije. Prosečna količina zračenja tokom CTO procedura je između 1 i 4 greja, primenom novih rendgenskih mašina. Prosečna upotreba kontrasta je između 200 do 400 ml (55). Količina kontrasta kao i doza zračenja zavise od kompleksnosti lezije, podešavanja same sale, iskustva operatora. Kod bolesnika čija je glomerulska filtracija manja od 60 ml/min savetuje se hidracija izotonom fiziološkim rastvorom 12 sati pre i posle PCI.

### **1.13. Neposredni ishod, komplikacije i bezbednost procedure**

Sam uspeh procedure tj uspešna rekanalizacija CTO je dosta zavisna od operatora. Na uzorku od preko 30 000 bolesnika koliko ih ima u EUROCTO registru, operatori koji imaju preko 300 ovakvih procedura i održavaju godišnji broj od bar 50 imaju procenat uspešnosti 85% i više, što je još uvek niži procenat od neCTO procedura (56). Vremenom, kako se povećavao procenat uspešnih rekanalizacija tako se i smanjivao procenat značajnih komplikacija na manje od 2% (57). Periproceduralne povrede miokarda detektovane povišenim vrednostima srčanih biomarkera javljaju se kod 10% bolesnika i to uglavnom onih kod kojih je rađena procedura retrogradnim pristupom i povezano je sa lošijim kliničkim ishodom nakon dugoročnog praćenja (58).

### **1.14. Dvojna antitrombotična terapija (DAPT)**

Kod bolesnika sa stabilnom ishemijskom bolesti srca nakon implantacije stenta sa oslobađanjem leka indikovana je DAPT najmanje narednih 6 meseci (klasa preporuka I), nakon čega je potrebno ostaviti jedan od dva antiagregaciona leka u terapiji (59). Još uvek je nepoznato optimalno trajanje DAPT kod bolesnika sa PCI CTO i povišenim ishemijskim rizikom. Kod bolesnika sa kompleksnom PCI može se razmotriti produžena primena DAPT i do 30 meseci (59). U retrospektivnoj analizi na 512 bolesnika i 67 meseci mediane praćenja CTO bolesnika lečenih PCI, pokazalo se da ne postoji statistički značajna razlika kod

uzimanja DAPT 12 meseci i duže od 12 meseci za MACE, cerebrovaskularne događaje kao i umerena i značajna krvarenja (60). Za razliku od složenih PCI procedura kod neCTO bolesnika gde smo imali implantaciju stenta dužih od 60 mm, tri stenta i više ili bifurkacije sa dva stenta, duže korišćenje DAPT od 12 meseci nije bilo povezano sa boljim kliničkim ishodom kod PCI CTO na osnovu metanalize 6 randomizovanih kliničkih studija (61).

S obzirom da ne postoje jasni i čvrsti dokazi o trajanju DAPT nakon PCI CTO, preporuka je postupiti svakom slučaju posebno, pre svega na osnovu procene ishemijskog i rizika od krvarenja (59).

### **1.15. Procena kvaliteta života kod bolesnika sa CTO**

Međutim, savremena literatura raspolaže sa vrlo malo podataka o proceni kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnim totalnim okluzijama (62,63).

Procena kvaliteta života je važna mera uspešnosti revaskularizacije kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću. „Seattle Angina Questionnaire - Sijetl Angina Upitnik” (SAQ) je u savremenoj literaturi apsolutno prihvaćen i validiran za procenu kvaliteta života kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću (64). Ovaj upitnik je baziran na pet različitih domena: fizička ograničenja, stabilnost angine, učestalost napada angine pektoris, ukupan kvalitet života i zadovoljstvo lečenjem.

Slike 1.15, 1.16. i 1.17. su prikaz aktuelnog SAQ i zvaničnog prevoda na srpski jezik.



## *Siatl Angina Upitnik*

1. Ovo je lista aktivnosti koje ljudi često obavljaju tokom nedelje. Premda je ljudima koji imaju više zdravstvenih problema teško da se odluče koji ih od tih zdravstvenih problema ograničava u aktivnostima koje obavljaju, molimo Vas da pročitate dole navedenu listu aktivnosti i odlučite koja Vam je vrsta aktivnosti najviše ograničena od **bola u grudima, napetosti u grudima, ili angine u zadnje 4 nedelje**.

Stavite 'x' u jedan kvadratić na svakoj liniji

Aktivnost	Izuzetno ograničena	Prilično ograničena	Umereno ograničena	Malo ograničena	Uopšte nije ograničena	Ograničena iz drugih razloga, ili nisam obavljao tu aktivnost
Oblačenje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hodanje po ravnom u kući	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuširanje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penjanje uzbrdo ili jedan sprat uz stepenice bez pauze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bavljenje baštom, usisavanje, ili nošenje namirnica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brzo hodanje na dužinu veću od 100m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trčanje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Podizanje ili premeštanje teških stvari (na pr. nameštaja, dece, itd.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bavljenje sportom (na pr. plivanje, tenis, itd.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Slika 1.15. Prva strana SAQ

2. U poredenju od pre 4 nedelje, koliko često imate **bol u grudima, napetost u grudima, ili anginu** za vreme umarajućih aktivnosti?

Imao sam **bol u grudima, napetost u grudima, ili anginu**...

Mnogo češće nego ranije	Malo češće nego ranije	Otpriblike isto kao i ranije	Malo ređe nego ranije	Puno ređe nego ranije	Nisam imao bol u grudima u zadnje 4 nedelje
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. U zadnje 4 nedelje, koliko puta ste u proseku imali **bol u grudima, napetost u grudima, ili anginu**?

Imao sam **bol u grudima, napetost u grudima, ili anginu**...

4 ili više puta dnevno	1-3 puta dnevno	3 ili više puta nedeljno, ali ne svaki dan	1-2 puta nedeljno	Manje od jednom nedeljno	Nijednom u zadnje 4 nedelje
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. U zadnje 4 nedelje, koliko ste često u proseku morali da uzmete nitroglicerina (nitroglicerina tablete ili sprej) protiv **bola u grudima, napetosti u grudima, ili angine**?

Uzeo sam nitroglicerina ...

4 ili više puta dnevno	1-3 puta dnevno	3 ili više puta nedeljno, ali ne svaki dan	1-2 puta nedeljno	Manje od jednom nedeljno	Nijednom u zadnje 4 nedelje
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. U kojoj meri Vam je nezgodno da uzimate lek protiv **bola u grudima, napetosti u grudima, ili angine** po uputstvu Vašeg lekara?

Izuzetno nezgodno	Prilično nezgodno	Umereno nezgodno	Malo nezgodno	Uopšte mi nije nezgodno	Moj lekar nije prepisao nikakav lek
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. U kojoj meri ste zadovoljni da se sve čini da Vam se ublaže simptomi **angine, bol u grudima, ili napetost u grudima**?

Uopšte nisam zadovoljan	Prilično nezadovoljan	Donekle zadovoljan	Prilično zadovoljan	Potpuno zadovoljan
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Slika 1.16. Druga strana SAQ

7. U kojoj meri ste zadovoljni sa objašnjenjima koje Vam je lekar dao u vezi Vašeg **bola u grudima, napetosti u grudima, ili angine?**

Uopšte nisam zadovoljan	Prilično nezadovoljan	Donekle zadovoljan	Prilično zadovoljan	Potpuno zadovoljan
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Sve u svemu, u kojoj meri ste zadovoljni sa tretmanom Vašeg **bola u grudima, napetosti u grudima, ili angine?**

Uopšte nisam zadovoljan	Prilično nezadovoljan	Donekle zadovoljan	Prilično zadovoljan	Potpuno zadovoljan
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. U zadnje 4 nedelje, koliko Vam je **bol u grudima, napetost u grudima, ili angina** ograničavao uživanje u svakodnevnim aktivnostima?

<b>Izuzetno</b> mi je ograničavao uživanje u svakodnevnim aktivnostima	<b>Prilično</b> mi je ograničavao uživanje u svakodnevnim aktivnostima	<b>Umereno</b> mi je ograničavao uživanje u svakodnevnim aktivnostima	<b>Malo</b> mi je ograničavao uživanje u svakodnevnim aktivnostima	Uopšte mi <b>nije</b> ograničavao uživanje u svakodnevnim aktivnostima
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Da **morate** da provedete ostatak života sa **bolom u grudima, napetosti u grudima, ili anginom** u istoj meri u kojoj ih sada osećate, kako bi reagovali na to?

Uopšte ne bih bio zadovoljan	Prilično bih bio nezadovoljan	Donekle bih bio zadovoljan	Uglavnom bih bio zadovoljan	Potpuno bih bio zadovoljan
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Koliko često razmišljate ili brinete da ćete dobiti srčani udar ili da ćete iznenada umreti?

<b>Ne mogu da prestanem</b> da brinem ili razmišljam o tome	<b>Često</b> brinem ili razmišljam o tome	<b>Ponekad</b> brinem ili razmišljam o tome	<b>Retko</b> brinem ili razmišljam o tome	<b>Nikad</b> ne brinem i ne razmišljam o tome
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Slika 1.17. Treća strana SAQ

U momentu dizajniranja naše studije, pretraživanjem akutelne literature, procena kvaliteta života kod CTO bolesnika pomoću SAQ korišćena je u četiri opservacione studije (niti jedna prospektivna randomizovana studija) (tabela 1.3.). Dve od ovih studija su poredile rezultate SAQ kod bolesnika kod kojih je uspešno rekanalisan hronično okludirani krvni sud sa bolesnicima sa neuspešnim PCI CTO i dokazale su značajno poboljšanje SAQ skora kod bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO (62,63). Treća studija je poredila revaskularizacione strategije (PCI vs CABG) sa optimalnom medikamentnom terapijom kod bolesnika sa dijagnostikovanim CTO (65). U grupi koja je lečena medikamentnom terapijom nisu uočene promene skora u SAQ domenima nakon jednogodišnjeg perioda praćenja, dok kod bolesnika kojih je urađena revaskularizacija u CTO teritoriji nađeno je poboljšanje u 3 domena SAQ (fizičko ograničenje, učestalost angine i percepcija bolesti). Četvrta studija poredila je kvalitet života posle urađene PCI na CTO nasuprot PCI na ne-CTO leziji (66). U obe grupe bilo je slično poboljšanje u svim domenima SAQ tokom šestomesečnog praćenja.

Tabela 1.3.: Studije čiji je cilj istraživanja bila procena kvaliteta života posle revaskularizacije CTO (67)

	Grantham i sar. (62)		Borgia i sar. (63)		Saffley i sar. (66)		Wijeyesundera i sar. (65)	
<b>Broj bolesnika kojima je radjena PCI CTO</b>	125		302		167		46	
<b>% uspešnosti</b>	55		78		84.7		78.8	
<b>Metoda procene</b>	SAQ		SAQ-UK		SAQ		SAQ	
<b>Procenjivani parametri</b>	- AF	- PL	- AF	- PL	- AF	- PL	- AF	- PL
	- QOL		- TS		- QOL		- AS	- TS
					- RDS		- DP	
					- EQ5D		- EQ5D	
<b>Praćenje</b>	1 mesec		4 godine		6 meseci		1 godina	
<b>Poređenje grupe</b>	Uspešna vs. neuspešna PCI CTO		Uspešna vs. neuspešna PCI CTO		PCI CTO vs. PCI ne-CTO		PCI CTO; PCI ne-CTO; CABG; samo OMT	
<b>Rezultati</b>	<b>Značajno poboljšanje u svim procenjivanim parametrima u uspešnoj PCI grupi nasuprot neuspešnoj</b>		<b>Značajno poboljšanje u svim procenjivanim parametrima u uspešnoj PCI grupi nasuprot neuspešnoj</b>		<b>Podjednako poboljšanje u svim procenjivanim parametrima kod uspešno lečenih bolesnika u obe grupe</b>		<b>Uspešna revaskularizacija CTO (bilo PCI ili CABG) je povezana sa poboljšanjem kvaliteta života</b>	

CTO – hronična totalna okluzija; PCI – perkutana koronarna intervencija; SAQ – Sijetl Angina upitnik; AF – učestalost angine; PL – fizičko ograničenje; QoL – kvalitet života; TS – zadovoljstvo lečenjem; AS – stabilnost angine.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

### **2.1. Primarni završni cilj**

- Procena promene u kvalitetu života i zdravlja kod bolesnika sa jednom CTO na magistralnom koronarnom krvnom sudu, poređenjem bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom hronične totalne okluzije uz optimalnu medikamentnu terapiju (ispitivana grupa) sa grupom bolesnika lečenih samo medikamentnom terapijom (kontrolna grupa) koristeći SAQ.

### **2.2. Sekundarni završni ciljevi**

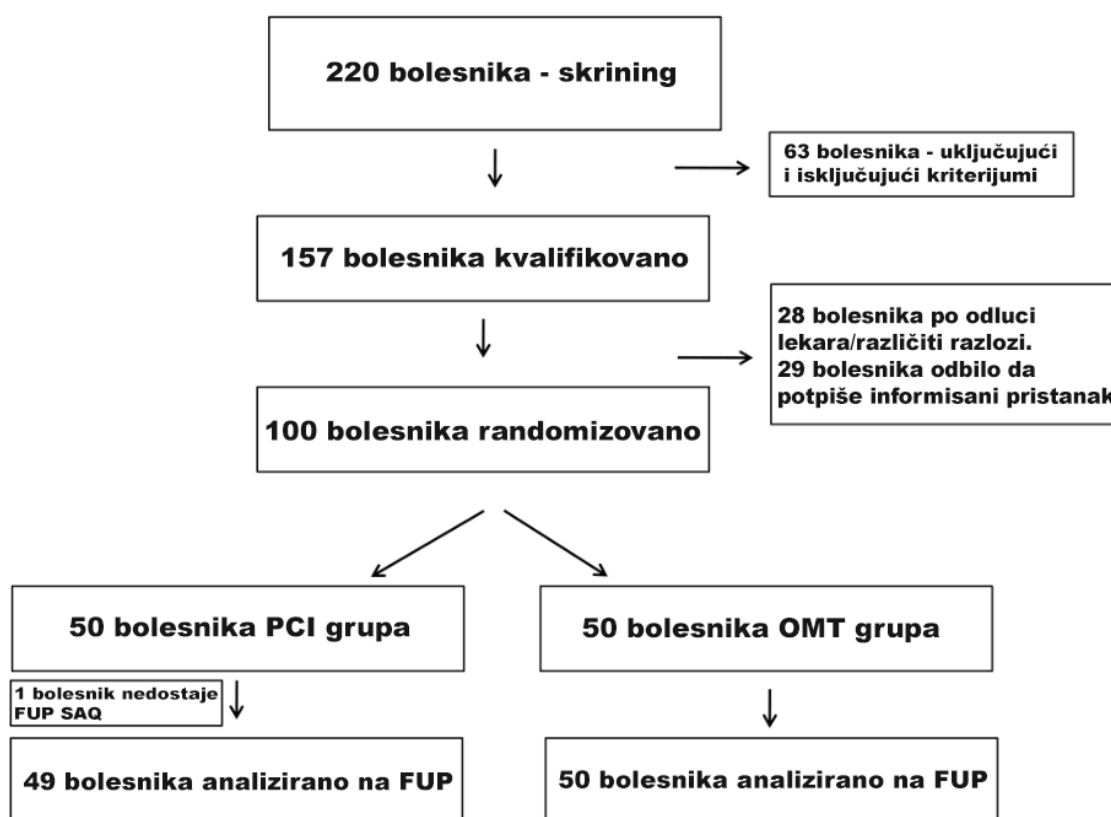
- Praćenje učestalosti glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE) definisanih kao srčana smrt, nefatalni infarkt miokarda i ponovna revaskularizacija.
- Praćenje efikasnosti PCI CTO.
- Praćenje sigurnosnog profila PCI CTO (učestalost periproceduralnih komplikacija).
- Praćenje u promeni u e젝cionoj frakciji leve srčane komore (EFLK).

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Dizajn studije

Studija je dizajnirana kao otvorena, randomizovana, prospektivna studija koja obuhvata bolesnike starije od 18 godina sa koronarnom arterijskom bolešću i jednom hronično okludiranom epikardijalnom koronarnom arterijom.

U periodu od oktobra 2015. do maja 2017. godine, bolesnici sa okludiranom jednom koronarnom arterijom bi nakon potpisivanja informisanog pristanka za učešće u studiji i popunjenog SAQ bili randomizovani prema kompjuterski generisanom randomizacionom kodu u dve grupe: prva- bolesnici upućeni na PCI CTO uz optimalnu medikamentnu terapiju (ispitivana grupa) i druga grupa - bolesnici sa CTO koji bi bili samo na optimalnoj medikamentnoj terapiji (kontrolna grupa bolesnika). Dijagram toka studije prikazan je na slici 3.1.



Slika 3.1. Dijagram toka studije

Studija je sprovedena na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije i odobrena od Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Sve PCI procedure su rađene u Sali za kateterizaciju srca iste klinike. Studija je registrovana na sajtu ClinicalTrials.gov sa studijskim brojem NCT02964975.

### 3.2. Ispitivana populacija

Bolesnici su razmatrani za randomizaciju ako su ispunjavali sledeće kriterijume:

#### Kriterijum za uključenje u studiju:

1. Bolesnici  $\geq 18$  godina starosti sa potpisanim informisanim pristankom za učešće u studiji
2. Identifikovana CTO na nativnim koronarnim arterijama (prisutna hronična totalna okluzija sa TIMI 0 protokom)
3. a) Stabilna angina pektoris i/ili b) objektivan dokaz miokardne ishemije u CTO teritoriji i/ili c) dokaz vijabilnosti u akinetičnom segmentu miokarda u zoni snabdevanja okludirane arterije

U prisustvu normalne kinetike ili hipokinezije leve komore u teritoriji snabdevanja CTO arterije, nisu sprovedena dalja testiranja vijabilnosti. Kod bolesnika sa akinetičnim ili diskinetičnim segmentom u CTO teritoriji, vijabilnost je procenjivana miokardnom scintigrafijom.

4. Ciljna arterija u dijametru  $\geq 2.5$ mm

#### • Kriterijumi za isključenje iz studije:

1. Akutni infarkt miokarda u prethodnih mesec dana
2. Prisustvo kontraindikacija za dvojnju antiagregacionu terapiju u trajanju od 12 meseci
3. Kontraindikacija za upotrebu stentova sa otpuštanjem leka (DES)
4. Nepotpisani informisani pristanak
5. CTO u bypass graftu
6. EF  $< 20$  %
7. Demencija
8. Bolesnik koji nije u mogućnosti da dodje na planiranu vizitu tokom perioda praćenja
9. CVI ili TIA u poslednjih 6 meseci
10. Bolesnici kod kojih su prilikom ranijih laboratorijskih testiranja uočeni:
  - a) neutropenija ( $< 1000$  neutrofila/mm<sup>3</sup>) u prethodne dve nedelje
  - b) trombocitopenija ( $< 100\ 000$ /mm<sup>3</sup>)
  - c) AST, ALT, alkalna fosfataza ili bilirubin 1.5 x veće od gornje referentne vrednosti
  - d) serumski kreatinin  $> 2$  mg/dL ( $> 180$   $\mu$ mol/L)
11. Bolesnici sa poznatom alergijom na jodni kontrast koja ne može da se kontroliše medikamentno
12. Bolesnici koji ne mogu ili ne žele da sarađuju tokom studijskog praćenja

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

14. Hemoragijska dijateza, koagulopatija ili odbijanje transfuzije krvi.

U slučaju progresivnog pogoršanja angine pektoris koju nije moguće kontrolisati optimalnom terapijom kod bolesnika u kontrolnoj grupi protokolom je predviđeno da oni mogu preći u ispitivanu grupu (cross over) radi PCI intervencije.

Svim ispitanicima je, pre ulaska u studiju, predložen protokol istraživanja uz potpisivanje informisanog pristanka.

### 3.3. Definicije

- Definicija pozitivnog skora u primarnom cilju: Povećanje skora za  $\geq 10$  poena u bar jednom domenu SAQ.

- Glavni neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE) su definisani kao srčana smrt, nefatalni infarkt miokarda i ponovna revaskularizacija (perkutanim ili hirurškim putem).

Smatra se da je smrt srčanog porekla, sve dok se ne dokumentuje drugi uzrok njenog nastanka. Non-Q infarkt se definiše kao povećanje troponina I, T i/ili CK-MB  $> 3$  od gornje referentne vrednosti; infarkt miokarda sa Q zubcem je definisan pojavom novog patološkog Q zubca u EKG-u uz uvećanje koncentracije kardiospecifičnih enzima kao markera nekroze miokarda.

Pod revaskularizacijom se podrazumeva ponovljena PCI ili CABG zbog re-stenoze ili re-okluzije istog koronarnog krvnog suda. Ponovna revaskularizacija podrazumeva revaskularizaciju ciljnog krvnog suda (TVR) i revaskularizaciju ciljne lezije (TLR).

- Stent tromboza definisana je i podeljena prema AR konsenzusu (Academic Research Consortium) na definitivne, verovatne i moguće (68).

- Koronarne perforacije definisane su prema ranijoj publikaciji Elisa i sar (69).

- Funkcija leve srčane komore izražena je ejectionom frakcijom (EF) izvedenom po Simpsonovoj metodi (70).

- Uspešna perkutana koronarna intervencija (proceduralni uspeh) definiše se kao uspostavljanje protoka TIMI 3 sa rezidualnom stenozom manjom od 30% nakon implantacije stenta ili balon dilatacije.

- Na osnovu preporuka Evropskog udruženja kardiologa za miokardnu revaskularizaciju, bolesnici sa anginom pektoris i velikim područjem ishemije miokarda ( $\geq 10\%$  leve komore) imaju IB indikaciju za PCI u prisustvu non CTO lezije, dok je za revaskularizaciju CTO lezije klasa preporuka IIa nivo dokaza B (71).

### 3.4. Izračunavanje veličine potrebnog uzorka

Na osnovu primarnog cilja izračunali smo veličinu potrebnog uzorka koristeći NCSS PASS softver sa sledećim pretpostavkama: statistička moć  $(1-\beta) = 0.8$ ; statistička značajnost  $(\alpha) = 0.05$ ; očekivana razlika između grupa  $\geq 10$  bodova u najmanje jednom domenu na SAQ skali; očekivana standardna devijacija 15 bodova na SAQ skali. Na osnovu ovih pretpostavki veličina uzorka je izračunata na 36 bolesnika po grupi. Na osnovu prethodnih studija, uzimajući u obzir procenu „cross overa“ (prelazak iz kontrolne u ispitivanu grupu)



od 5% i da će tokom perioda praćenja 25 % bolesnika biti nedostupno, dobija se ukupan broj od 50 bolesnika po grupi. (Hintze J: PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA: 2011. www.ncss.com).

### 3.5. Medikamentna terapija i primena SAQ

Svi bolesnici su bili na optimalnoj medikamentnoj terapiji koja podrazumeva primenu Acetilsalicilne kiseline (ASA, Aspirin) 75-100 mg jednom dnevno, maksimalnu tolerisanu dozu lekova za kontrolu srčanog ritma (Beta - blokatori ili nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti), maksimalno titrirane doze ACE inhibitora (ili antagoniste AT II receptora) i statina. U slučaju da anginu nije bilo moguće kontrolisati pomenutim lekovima, dodavali su se koronarni vazodilatatori kao i medikamenti koji kao mehanizam delovanja imaju optimizaciju metabolizma energije na ćelijskom nivou.

### 3.6. Laboratorijske analize

Kod svih bolesnika urađena je kompletna krvna slika, standardne biohemijske analize (glikemija, urea, kreatinin, holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, AST, ALT, aPTT, PT, INR, elektroliti).

### 3.7. SAQ

Svi bolesnici su popunjavali SAQ u dva navrata: neposredno nakon randomizacije SAQ upitnike i ponovo nakon perioda praćenja.

SAQ je deskriptivni upitnik koji služi za specifično merenje zdravstvenog stanja kod koronarne bolesti. Ovaj upitnik sadrži pet domena kroz koje se posmatra koronarna arterijska bolest: fizička ograničenost, stabilnost angine, učestalost angine, zadovoljstvo terapijom i kvalitet života. U ovom upitniku domeni se boduju na skali od 0 do 100, gde najveći broj bodova podrazumeva manje anginoznih tegoba, bolje funkcionisanje i bolji kvalitet života. Dokazano je da ovaj upitnik pokazuje više kliničkih promena od klasične provere zdravstvenog stanja i ima prognostičku vrednost za hospitalizaciju i mortalitet (19).

Nakon popunjavanja upitnika izračunati su skorovi u svih pet domena.

Prvi domen, **fizička limitacija**, je podrazumevao prvo pitanje SAQ sa 9 podpitanja (od a do i) i mogućnošću da se odgovori u šest nivoa ograničenja, gde je prvi odgovor podrazumevao ekstremno ograničenje, drugi veliko fizičko ograničenje, treće umereno fizičko ograničenje, četvrto blago fizičko ograničenje i peto bez ograničenja. Pod šestom opcijom je ograničenje iz drugog razloga ili nema uopšte aktivnosti, tako da se opcija pod brojem šest nije ubrajala u skor tj tretirala se kao vrednost koja nedostaje. Aktivnosti su klasifikovane u tri grupe. Najniži nivo podrazumeva oblačenje, hodanje, tuširanje. Srednji nivo je podrazumevao penjanje, baštovanstvo i šetanje više od jednog bloka. Najviši nivo podrazumeva trčanje, dizanje tereta i sport. Nakon izračunavanja srednje vrednosti svih 9 odgovora kompjuterski se pomoću ovog obrasca izračunava skor:

Fizičko ograničenje =  $100 \times (\text{srednja vrednost} - 1) / 4$

Drugi domen **stabilnost angine** odgovara pitanju broj dva SAQ. Odgovori na pitanje broj dva su šifrirani na sledeći način: 1) mnogo češće, 2) nešto češće, 3) otprilike isto, 4) malo ređe, 5) mnogo ređe, 6) nisam imao bolove u grudima u poslednje 4 nedelje. Ukoliko je

odgovor pod brojem 6 računa se kao broj 3. Formula za izračunavanje skora stabilnosti angine glasi:

$$\text{Stabilnost angine} = 100 \times (\text{broj odgovora} - 1) / 4$$

Treći domen **učestalost angine** odgovara pitanjima tri i četiri SAQ. Odgovori su šifrirani od 1 do 6, gde je 1 povezan za najlošim zdravstvenim statusom. Izračunava se srednja vrednost oba odgovora i nakon toga učestalost angine se računa prema sledećoj formuli:

$$\text{Učestalost angine} = 100 \times (\text{srednji odgovor} - 1) / 5$$

Četvrti domen **zadovoljstvo terapijom** odgovara pitanjima 5, 6, 7 i 8. Odgovori se kodiraju od 1 do 6 gde je 1 predstavlja najlošiji zdravstveni status. Prema sledećoj formuli se računa skor zadovoljstva terapijom:

$$\text{Zadovoljstvo terapijom} = 100 \times (\text{srednji odgovor} - 1) / 4$$

Peti domen **kvalitet života** odgovara pitanjima 9, 10, 11 i 12. Odgovori se kodiraju od 1 do 5 gde je 1 predstavlja najlošiji zdravstveni status. Prema sledećoj formuli se računa skor kvaliteta života:

$$\text{Kvalitet života} = 100 \times (\text{srednji odgovor} - 1) / 4$$

### 3.8. Glavne kategorije prikupljenih podataka

A) Karakteristike bolesnika (uzrast, pol, pušačka istorija, porodična istorija IBS, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, insulinska terapija, prethodni infarkt miokarda, prethodna revaskularizacija (PCI ili CABG), oblik IBS (asimptomatski, stabilna angina, nestabilna angina, akutni infarkt miokarda), broj zahvaćenih koronarnih krvnih sudova.

B) Angiografske karakteristike (zahvaćena koronarna arterija, trajanje CTO u mesecima, TIMI stepen protoka, lokalizacija okluzije, dijametar CTO, dužina CTO, in-stent CTO, prisustvo tortuoziteta i kalcifikacija na mestu okluzije, morfologija okluzije, prisustvo račvanja na mestu okluzije)

C) Proceduralne karakteristike (mesto pristupa femoralna ili radijalna arterija), veličina katetera, tehnika (antegradna ili retrogradna tehnika), upotreba mikrokaterata, upotreba OTW balona, primena kissing-balon tehnike, ukupan broj žica vodilja po leziji, ukupan broj balona po leziji, vrsta ugrađenog stenta, ukupna dužina stenta po leziji, ukupan broj stentova po leziji, vreme trajanja procedure, vreme trajanja fluoroskopije, volumen upotrebljenog kontrasta, proceduralni uspeh)

D) Proceduralne komplikacije (koronarna perforacija, srčana tamponada, urgentna CABG, komplikacija na mestu vaskularnog pristupa)

E) Glavni neželjeni kardiovaskularni događaji – MACE (smrt bilo kog uzroka, srčana smrt, infarkt miokarda, TVR, TLR i moždani udar)

F) SAQ - popunjeni upitnici nakon randomizacije i nakon perioda praćenja.

### 3.9. Perkutana koronarna intervencija

Svi bolesnici koji su bili podvrgnuti koronarnoj perkutanoj intervenciji bili su na terapiji Klopido-grelom 75 mg jednom dnevno najmanje sedam dana pre planirane

intervencije. Perkutana koronarna intervencija je rađena prema savremenim standardnim tehnikama. Izbor tehnike i selekcija materijala zavisio je od preferencija i iskustva operatora i koronarne anatomije bolesnika.

### **3.9.1. Kontralateralna injekcija kontrasta**

Kada se distalni sud dominantno puni iz retrogradnih kolaterala, ili postoje „bridging” kolaterale blizu okluzije čiji bi se protok narušio nakon prolaska žice/mikrokatetera, obavezno je korišćena kontralateralna injekcija kontrasta od samog početka procedure radi vizualizacije distalnog segmenta okludiranog krvnog suda.

### **3.9.2. Antegradne tehnike**

a) „Single wire” tehnika sa eskalacijom žice - cilj ove tehnike je da se u početku sa mekšom hidrofilnom žicom pomoću mikrokanala prodje okluzija i u distalnom segmentu koronarne arterije uđe u pravi lumen. U slučaju neuspeha koriste se tvrđe nehidrofilne žice. Japanski operatori često koriste Gaia žice za ovu tehniku. Sve antegradne procedure su započete ovom tehnikom. U slučaju neuspeha korišćena je tehnika „step up-step down” (gde se zapravo prva žica zamenjuje tvrđom žicom a nakon progresije žice ponovo vraća na prethodnu ili drugu slabiju žicu), retko „parallel wire” tehnika ili retrogradni pristup.

b) Tehnika paralelnih žica - Kada žica vodič završi u lažnom lumenu, tehnika paralelnih žica je najbolji metod lociranja pravog lumena, smanjujući rizik od ekstenzivne disekcije ili perforacije. Prva žica ostaje u lažnom lumenu, dok se druga žica uvodi paralelno sa prvom žicom uz pomoć mikrokatetera i pokušava se ući u pravi lumen. Moderni dvolumenski mikrokateteri predstavljaju idealan izbor za parallel wire tehniku jer omogućavaju multiple izmene žica vodiča bez pomeranja katetera iz optimalne pozicije (37).

c) IVUS (eng. IntraVascular UltraSound) je korišćen da bi se definisao pravi lumen ili ulazna tacka proksimalne kape CTO. Takođe se, u nekim slučajevima koristio i za optimizaciju implantacije stenta merenjem referentnog dijametra krvnog suda (72).

### **3.9.3. Retrogradne tehnike**

Retrogradna tehnika kao kompleksan metod rekanalizacije okludirane koronarne arterije bio je rezervisan za prethodno neuspešne pokušaje rekanalizacije antegradnim pristupom. Ova tehnika je zahtevala primenu posebnog materijala i prisustvo iskusnog operatora (73,74). Najčešće tehnike koje su primenjene: marker wire tehnika i reverzna CART tehnika.

## **3.10. Implantacija stenta**

Nakon uspešnog otvaranja hronične totalne okluzije, kod svih slučajeva implantiran je najmanje jedan stent sa oslobađanjem leka. Niti kod jednog bolesnika nije upotrebljen biodegradabilni vaskularni „scaffold” (BVS), niti obični metalni stentovi.

## **3.11. Klinički period praćenja**

Podaci o preživljavanju, pojavi MACE kao i kvalitetu života (popunjavanje SAQ) dobijeni su na kliničkim posetama bolesnika tokom i nakon perioda praćenja od najmanje šest meseci. Ukoliko bolesnici nisu bili u prilici da dođu na kliničku posetu u datom trenutku, ista je obavljena prvom prilikom kada je bolesnik bio u mogućnosti ili su podaci prikupljeni tokom telefonskog razgovora.

### 3.12. Periproceduralne komplikacije

Specifični rizici povezani sa perkutanom procedurama na CTO obuhvataju: periproceduralni akutni infarkt miokarda; koronarnu perforaciju sa perikardijalnom ekstraplavacijom krvi i srčanom tamponadom; oštećenje proksimalnog segmenta okludiranog suda zbog preduboke intubacije ili izbora agresivnijih katetera vodiča; oštećenje kontralateralnog suda (mehaničko ili trombotičko); oštećenje bubrežne funkcije zbog povećanog opterećenja kontrastom.

### 3.13. Statistička analiza

Normalnost raspodele kontinuiranih numeričkih obeležja posmatranja testirana je Kolmogorov-Smirnov testom i njihove vrednosti izražene su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija. Kategorijske varijable su izražene kao frekvencija i proporcije. Značajnost razlike između dve nezavisne grupe kontinuiranih numeričkih varijabli analizirana je Studentovim t testom ili Mann-Whitney U testom ukoliko varijable nisu zadovoljile pretpostavku normalnosti raspodele. Značajnost razlike između grupa kod kategorijskih varijabli je ispitivana  $\chi^2$  testom ili Fisher-ovim testom tačne verovatnoće ukoliko nisu zadovoljene pretpostavke upotrebe  $\chi^2$  testa. Sve analize obavljene su „intention-to-treat”. Nivo značajnosti za odbacivanje nulte hipoteze definisan je kao  $p < 0,05$ . Promene u svih pet komponenti SAQ su testirana korišćenjem testa analiza varijanse (ANOVA) za ponovljena merenja. SAQ domeni za početnu vrednost i nakon perioda praćenja su unešeni kao varijable unutar subjekta, dok je studirana grupa unešena kao varijable između subjekata. Primenjena je Bonferoni korekcija za višestruko testiranje i značajnost je postavljena na  $p = 0.05/5 = 0.01$ . Za sve proračune korišćen je statistički softver „IBM SPSS Statistics” verzija 21.

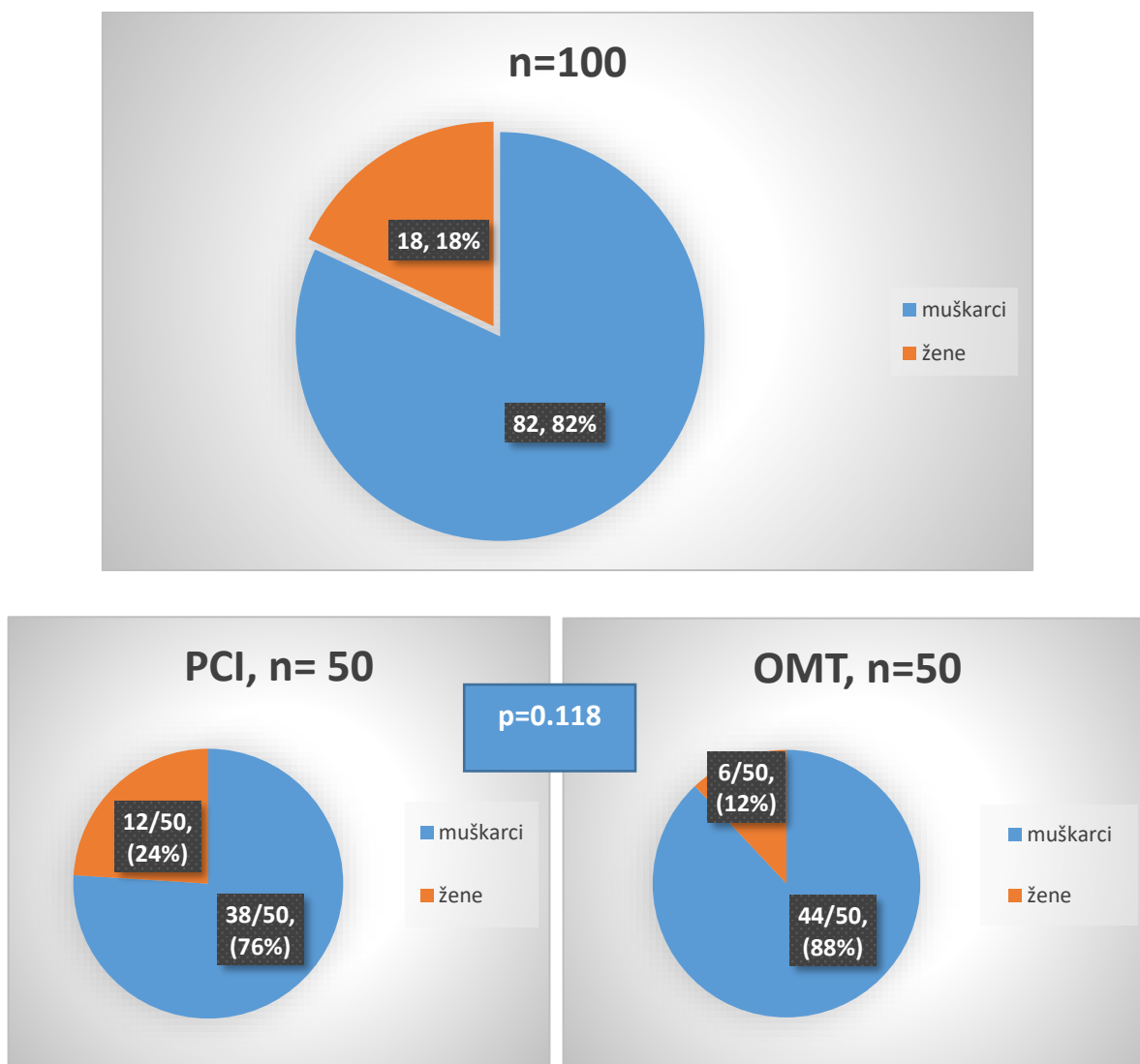
## 4. REZULTATI

### 4.1. Ispitivana populacija

U studiju je uključeno ukupno 100 bolesnika prosečne starosti  $62 \pm 6$  godina (raspon od 39 do 76 godina). Od ukupnog broja bolesnika 82/100 (82%) su bili muškarci (slika 4.1.). Bolesnici su bili randomizovani na dve grupe, PCI grupu (n=50) i OMT grupu (n=50).

#### 4.1.1. Pol

Na slici 4.1. prikazana je distribucija bolesnika u odnosu na pol. U OMT grupi bilo je 44/50 (88%) muškaraca, a u PCI grupi 38/50 (76%) muškaraca (slika 4.1). Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti polova između ispitivanih grupa ( $p=0,118$ ).



Slika 4.1. Distribucija bolesnika u odnosu na pol

#### 4.1.2. Starost

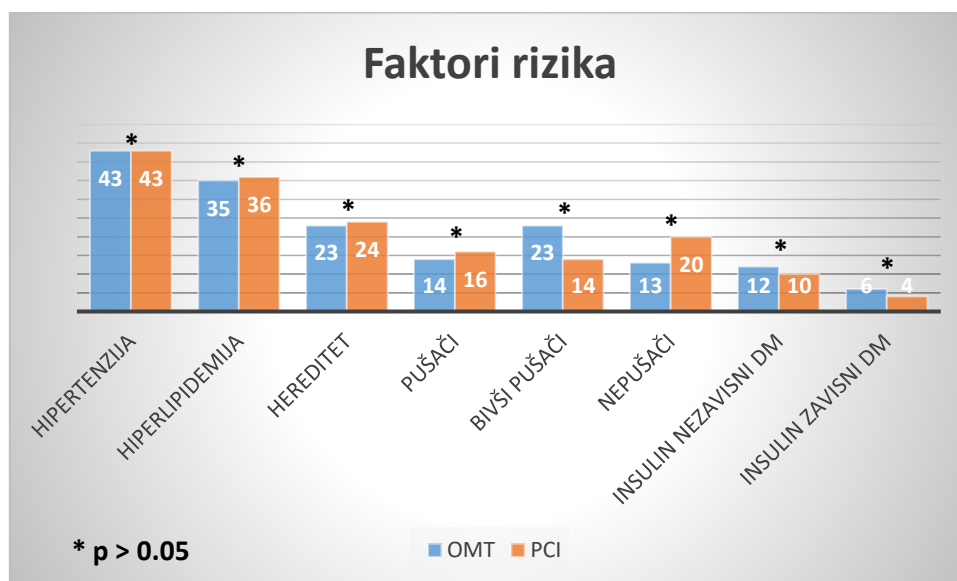
Prosečna starost bolesnika u OMT grupi je bila  $63 \pm 5$ . Najmlađi bolesnik je imao 48, a najstariji 76 godina.

Prosečna starost bolesnika u PCI grupi je bila  $61 \pm 5$ . Najmlađi bolesnik je imao 39, a najstariji 75 godina.

Nije bilo statistički značajne razlike u prosečnoj starosti između ispitivanih grupa ( $p=0.107$ ).

#### 4.1.3. Faktori rizika

Prisustvo pojedinih faktora rizika u OMT i PCI grupi prikazano je na slici 4.2. Najčešći faktor rizika u OMT grupi bila je hipertenzija 86%, zatim hiperlipidemija 70%, nasledna sklonost ka koronarnoj bolesti 46%, aktuelno pušenje 28%, insulin nezavisni dijabetes mellitus 24%, insulin zavisni dijabetes mellitus 12%. Najčešći faktor rizika u PCI grupi bila je hipertenzija 86%, zatim hiperlipidemija 72%, nasledna sklonost ka koronarnoj bolesti 48%, aktuelno pušenje 32%, insulin nezavisni dijabetes mellitus 20%, insulin zavisni dijabetes mellitus 8%. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u zastupljenosti pojedinih faktora rizika ( $p>0.05$ ).



Slika 4.2. Faktori rizika

Ostale kliničke karakteristike u ispitivanoj populaciji prikazane su u tabeli 4.1.

Nije bilo statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa u učestalosti prikazanih kliničkih karakteristika i dužini kliničkog praćenja.

Tabela 4.1. Kliničke karakteristike

<b>Varijable</b>	<b>OMT N=50</b>	<b>PCI N=50</b>	<b>p OMT vs. PCI</b>	<b>Total N=100</b>
Indeks telesne težine	27.41±3.46	28.40±3.86	0.176	27.91±3.68
Kreatinin (mmol/l)	84.44±17.46	81.64±15.27	0.395	83.04±16.38
EF leve komore	51.34±11.28	54.90±9.420	0.090	53.12±10.49
Periferna arterijska bolest	2 (4)	2 (4)	1.0	4 (4)
Prethodni šlog	4 (8)	1 (2)	0.169	5 (5)
Prethodni infarkt	35 (70)	29 (58)	0.211	64 (64)
Angina			0.769	
CCS I	11 (22)	12 (24)		23 (23)
CCS II	26 (52)	21 (42)		47 (47)
CCS III	11 (22)	14 (28)		25 (25)
CCS IV	2 (4)	3 (6)		5 (5)
Detektovana ishemija	29 (58)	26 (52)	0.814	55 (55)
Prisustvo vijabilnosti	44 (88)	47 (94)	0.295	91 (91)
Period praćenja – dani	267±93	284±84	0.354	275±88

*Podaci su izraženi kao srednja vrednost ± SD ili kao broj (procenat). EF – ejekciona frakcija leve srčane komore; CCS – Kanadsko kardiovaskularno udruženje*

#### 4.1.4. Terapija u ispitivanoj populaciji

Zastupljenost grupa lekova u ispitivanoj populaciji je prikazana u tabeli 4.2. Statistički značajna razlika uočena je između zastupljenosti antagonista ADP receptora između početne terapije i terapije tokom perioda praćenja. Takođe, dugodelujući nitrati češće su propisivani u OMT grupi na početku i tokom perioda praćenja.

Tabela 4.2. Zastupljenost grupe lekova po grupama na početku i nakon praćenja

	OMT N=50	PCI N=50	p OMT vs. PCI
<b>Aspirin</b>			
Na randomizaciji	50 (100)	50 (100)	1
Period praćenja	50 (100)	50 (100)	1
<b>Antagonisti ADP receptora</b>			
Na randomizaciji	28 (56)	50 (100)	<0.001
Period praćenja	14 (28)	47 (94)	<0.001
<b>Beta-blokatori</b>			
Na randomizaciji	41 (82)	45 (90)	0.249
Period praćenja	38 (76)	42 (84)	0.317
<b>ACE-inhibitori</b>			
Na randomizaciji	39 (78)	35 (70)	0.362
Period praćenja	36 (72)	32 (64)	0.391
<b>AT1-antagonisti</b>			
Na randomizaciji	5 (10)	6 (12)	0.749
Period praćenja	7 (14)	9 (18)	0.585
<b>Kalcijumski antagonisti</b>			
Na randomizaciji	15 (30)	11 (22)	0.362
Period praćenja	18 (36)	15 (30)	0.523
<b>Statini</b>			
Na randomizaciji	49 (98)	49 (98)	1
Period praćenja	47 (94)	49 (98)	0.307
<b>Nitrati</b>			
Na randomizaciji	29 (58)	15 (30)	0.005
Period praćenja	24 (48)	7 (14)	<0.001
<b>Trimetazidin</b>			
Na randomizaciji	24 (48)	18 (36)	0.224
Period praćenja	32 (64)	15 (30)	0.001
<b>Diuretik</b>			
Na randomizaciji	16 (32)	10 (20)	0.171
Period praćenja	16 (32)	14 (28)	0.663

Podaci su prikazani kao brojevi (procenat). ACE – Angiotenzin konvertujući enzim; ADP, adenozin difosfat; AT-1, angiotenzin-1;



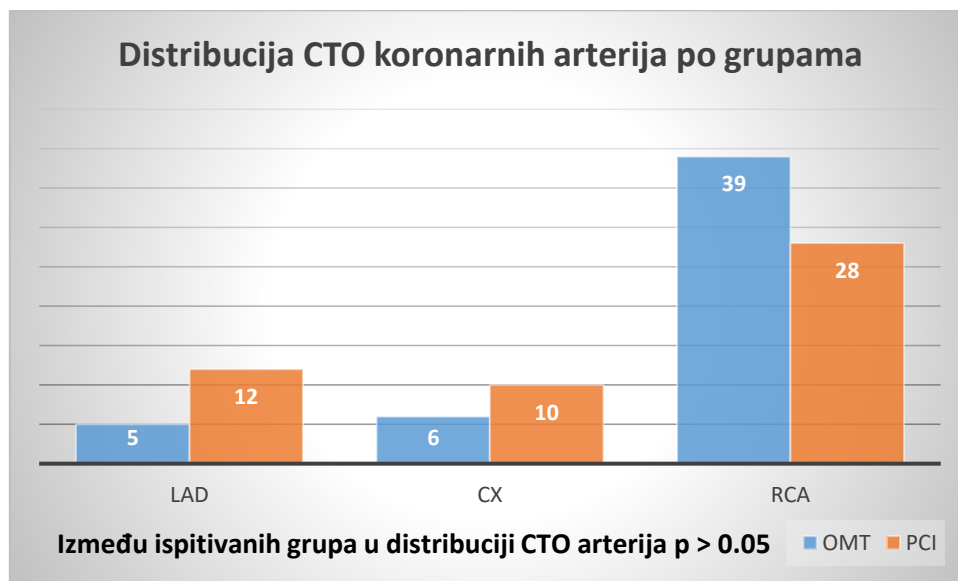
#### 4.1.5. Angiografske karakteristike

Distribucija hronično okludiranih koronarnih arterija u ispitivanoj populaciji prikazana je na slici 4.3.:

U OMT grupi prednja descedentna koronarna arterija (RIA) 5/50 (10%), cirkumfleksna koronarna arterija (Cx) 6/50 (12%) i desna koronarna arterija (ACdex) 39/50 (78%).

U PCI grupi prednja descedentna koronarna arterija (RIA) 12/50 (24%), cirkumfleksna koronarna arterija (Cx) 10/50 (20%) i desna koronarna arterija (ACdex) 28/50 (56%).

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u distribuciji CTO arterija ( $p > 0.05$ ).



Slika 4.3. Distribucija CTO koronarnih arterija po grupama

Vizuelno procenjeni dijametar hronično okludiranog krvnog suda u OMT grupi bio je  $3.03 \pm 0.38$  mm, a vizuelno procenjena dužina okluzije bila je  $20.06 \pm 6.40$  mm.

Vizuelno procenjeni dijametar hronično okludiranog krvnog suda u PCI grupi bio je  $2.90 \pm 0.30$  mm, a vizuelno procenjena dužina okluzije bila je  $20.46 \pm 11.47$  mm.

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u procenjenom dijametru hronično okludiranog krvnog suda kao i u dužini okluzije ( $p > 0.05$ ) (tabela 4.3.).

U OMT grupi interventne kolaterale bile su prisutne kod 26/50 (52%) a levkasta kontura proksimalne kape okluzije kod 26/50 (52%). U PCI grupi interventne kolaterale bile su prisutne kod 22/50 (44%) a levkasta kontura proksimalne kape okluzije kod 32/50 (64%).

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u učestalosti interventnih kolaterala kao i levkaste konture proksimalne kape okluzije ( $p > 0.05$ ) (tabela 4.3.).

U OMT grupi prosečna vrednost J CTO skora iznosila je  $1.72 \pm 1.09$ , Syntax skora  $9.87 \pm 3.41$  i EuroSCORE II  $0.87 \pm 0.34$ .

U PCI grupi prosečna vrednost J CTO skora iznosila je  $1.48 \pm 1.27$ , Syntax skora  $10.79 \pm 4.89$  i EuroSCORE II  $0.80 \pm 0.31$ .

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u vrednostima ova tri skora ( $p > 0.05$ ) (tabela 4.3.).

Ostale angiografske karakteristike prikazane su u tabeli 4.3.

Nije bilo statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa u učestalosti prikazanih angiografskih karakteristika.

Tabela 4.3. Angiografske karakteristike

Varijable	OMT N=50	PCI N=50	p OMT vs. PCI	Total N=100
Kalcifikacije:			0.585	
Blage	28 (56)	33 (66)		61 (61)
Srednje	16 (32)	12 (24)		28 (28)
Teške	6 (12)	5 (10)		11 (11)
Umereni-teški tortuozi	2 (4)	4 (8)	0.513	6 (12)
Instent CTO	3 (6)	5 (10)	0.461	8 (8)
Vizuelno procenjeni dijametar CTO	$3.03 \pm 0.38$	$2.90 \pm 0.30$	0.60	$2.96 \pm 0.34$
Vizuelno procenja dužina CTO	$20.06 \pm 6.40$	$20.46 \pm 11.47$	0.830	$20.26 \pm 9.24$
Levkasta kontura proksimalne kape okluzije	26 (52)	32 (64)	0.224	58 (58)
Interventne kolaterale	26 (52)	22 (44)	0.423	48 (48)
J CTO skor	$1.72 \pm 1.09$	$1.48 \pm 1.27$	0.219	$1.60 \pm 1.18$
Syntax skor	$9.87 \pm 3.41$	$10.79 \pm 4.89$	0.822	$10.33 \pm 4.22$
EuroSCORE II	$0.87 \pm 0.34$	$0.80 \pm 0.31$	0.133	$0.84 \pm 0.32$

Podaci su izraženi kao srednja vrednost  $\pm$  SD ili kao broj (procenat). CTO – hronična totalna okluzija;

## 4.2. Proceduralne karakteristike

U PCI grupi (50 bolesnika), radijalni pristup korišćen je kod 9/50 (18%) a kontralateralna injekcija kod 19/50 (38%). Mikrokateter je korišćen kod 41/50 (82%) bolesnika (tabela 4.4.).

Uspešna rekanalizacija CTO je urađena kod 47/50 (94%) bolesnika (tabela 4.4.).

Antegradna tehnika rekanalizacije uspešno je urađena kod 44/50 (88%) bolesnika, od toga tehnika jednom žicom kod 28/50 (64%). Retrogradnim pristupom uspešno su završene 3/50 (6%) procedura (tabela 4.4.).

Prosečno je korišćeno  $2.22 \pm 1.61$  koronarnih žica i  $2 \pm 0.97$  balona po proceduri. Prosečan broj implantiranih stentova sa oslobađanjem leka bio je  $1.78 \pm 1.02$ , dok je maksimalni prosečan dijametar stentova  $2.98 \pm 0.35$  mm. Prosečna dužina implantiranih stentova sa oslobađanjem leka bila je  $46.84 \pm 26.80$  mm (tabela 4.4.).

Ostale proceduralne karakteristike su date u tabeli 4.4.

Tabela 4.4. Proceduralne karakteristike

Varijable	N=50
Radijalni pristup	9 (18)
Kontralateralna injekcija	19 (38)
Prvi kateter vodič 6fr	21 (42)
Prvi kateter vodič 7fr	29 (58)
Mikrokateter	41 (82)
Antegradna rekanalizacija	44 (88)
Antegradna rekanalizacija: Tehnika jednom žicom	28 (64)
Antegradna rekanalizacija: „Step up step down“ tehnika	16 (36)
Retrogradna rekanalizacija	3 (6)
Broj koronarnih žica	$2.22 \pm 1.61$
Prosečan broj korišćenih balona	$2 \pm 0.97$
Prosečan broj implantiranih stentova	$1.78 \pm 1.02$
Maksimalan prosečan dijametar stentova (mm)	$2.98 \pm 0.35$
Prosečna dužina implantiranih stentova (mm)	$46.84 \pm 26.80$
Maksimalni dijametar balona za postdilataciju (mm)	$3.05 \pm 0.36$
Vreme procedure (min)	$76.06 \pm 38.76$
Vreme fluoroskopije (min)	$29.43 \pm 20.96$
Kontrast (ml)	$289.60 \pm 105.60$
Doza zračenja (mGy)	$1295.16 \pm 813.98$

Podaci su izraženi kao srednja vrednost  $\pm$  SD ili kao broj (procenat).

### 4.3. Primarni završni cilj studije

Ukupno 49 bolesnika je obuhvaćeno analizom primarnog završnog cilja u PCI grupi (jedan bolesnik nije bio dostupan za popunjavanje SAQ na kraju perioda praćenja) i 50 bolesnika u OMT grupi. Rezultati svih 5 domena SAQ na randomizaciji kao i na kraju perioda praćenja prikazani su u tabeli 4.5. i slici 4.4..

Osnovni skor (skor na randomizaciji) nije se razlikovao između grupa, osim u fizičkom ograničenju (PL) (PCI grupa 50.7±23.6 vs. OMT grupa 61.3±24.2, p=0.03). Na kraju perioda praćenja, bolesnici u PCI grupi su imali manje ograničenja u domenu PL (72.7±34.72 vs. 60.5±27, p=0.014), manju frekventnost angine (AF) (89.8±17.6 vs. 76.8±27.1, p=0.006), bolji kvalitet života (QoL) (79.9±22.7 vs. 62.5±25.5, p=0.001), i veće zadovoljstvo lečenjem (TS) (91.2±13.6 vs 81.4±18.4, p=0.003), kao i granično bolju stabilnost angine (AS) (61.2±26.5 vs 51.0±23.7, p=0.046) u poređenju sa bolesnicima u OMT grupi (slika 4.4).

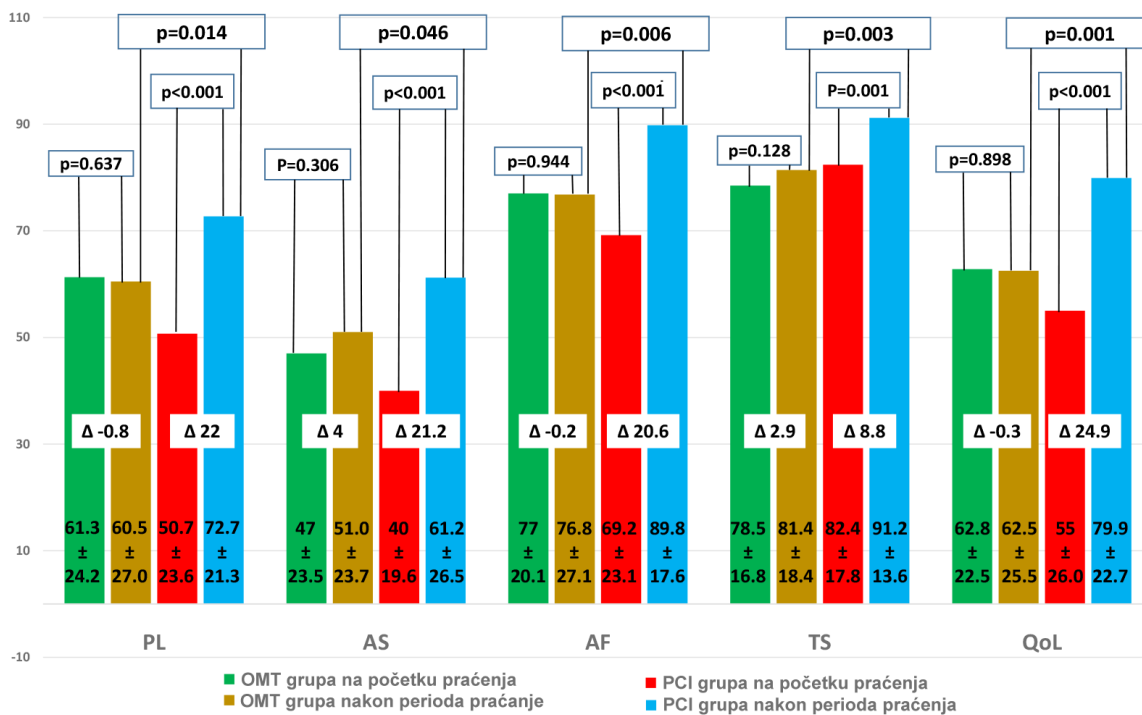
Nakon multivarijantne regresione analize promena vrednosti svih 5 domena SAQ i različitih kliničkih i angiografskih varijabli samo „pripadnost grupi“ je nezavisno povezana sa promena u svih 5 domena SAQ.

U OMT grupi nije postojala statistički značajna razlika za svih 5 domena SAQ na početku studije i na kraju perioda praćenja (slika 4.4.), dok je u PCI grupi postojala statistički značajna razlika za svih 5 domena između početnih vrednosti i vrednosti na kraju perioda praćenja: PL (F=35.263, df=1, p<0.001), AS (F=21.648, df=1, p<0.001), AF (F=23.449, df=1, p<0.001), TS (F=12.499, df=1, p=0.001), QoL (F=38.755, df=1, p<0.001), retrospektivno (tabela 4.5., slika 4.4.).

Tabela 4.5. SAQ - vrednosti domena na početku i nakon praćenja unutar grupe kao i po grupama

	OMT	PCI	p
<b>Na početku studije</b>			
PL	61.3±24.2	50.7±23.6	0.030
AS	47±23.5	40±19.6	0.109
AF	77±20.1	69.2±23.1	0.075
TS	78.5±16.8	82.4±17.8	0.266
QoL	62.8±22.5	55±26.0	0.110
<b>Nakon perioda praćenja</b>			
PL	60.5±27.0	72.7±21.3 *	0.014
AS	51.0 ±23.7	61.2±26.5 *	0.046
AF	76.8±27.1	89.8±17.6 *	0.006
TS	81.4±18.4	91.2±13.6 *	0.003
QoL	62.5±25.5	79.9±22.7 *	0.001

Podaci su izraženi kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD); PL- fizička ograničenja; AS- stabilnost angine ; AF- učestalost angine; TS- zadovoljstvo lečenjem; QoL, - kvalitet života; \* p<0.001 „na početku studije“ SAQ vs. „nakon perioda praćenja“ SAQ PCI grupe.



Slika 4.4. Promene u domenima SAQ

#### 4.4. Sekundarni završni ciljevi studije

Ukupno 99 bolesnika je analizirano za sekundarne završne ciljeve studije (jedan bolesnik nije bio dostupan tokom perioda praćenja ali heteroanamnestički podaci ukazuju da nije imao događaja po tipu MACE). U OMT grupi bolesnika registrovane su dve revaskularizacije (crossover) zbog pogoršanja anginoznih tegoba, uprkos maksimalnoj antianginalnoj terapiji. U PCI grupi jedan bolesnik podvrgnut je hirurškoj revaskularizaciji tokom perioda praćenja. Nije bilo prijavljenih infarkta miokarda, smrti niti stent tromboza u obe posmatrane grupe tokom perioda praćenja (tabela 4.6.).

Tabela 4.6. Sekundarni završni ciljevi studije

	OMT	PCI	p
Bilo koji događaj	2	1	/
Smrt	0	0	/
Infarkt miokarda	0	0	/
Revaskularizacija	2	1	0.558
PCI	2	0	0.153
CABG	0	1	0.315
Šlog	0	0	/
Stent tromboza	0	0	/

*PCI – perkutana koronarna intervencija; OMT – optimalna medikamentna terapija; CABG – koronarnoarterijski bajpas graft*

Nije bilo statistički značajnog poboljšanja EF tokom perioda praćenja u obe grupe (tabela 4.7.).

Tabela 4.7. Ejekciona frakcija na početku i na kraju praćenja. Komparacija unutar i između grupa.

	Na početku praćenja	Nakon perioda praćenja	p
OMT grupa	51.34±11.279	55.52±11.037	0.98
PCI grupa	54.90±9.42	56.31±9.824	0.057
p	0.90	0.75	

OMT – optimalna medikamentna terapija; PCI – perkutana koronarna intervencija

## 5. DISKUSIJA

Hronične totalne okluzije koronarnih arterija su relativno čest nalaz na koronarnoj angiografiji. Uprkos većoj prevalenci, samo 10 do 15 % hroničnih okluzija se leči perkutanom koronarnim intervencijama. Većina trenutnih podataka o PCI CTO se primarno izvodi iz registara i metaanaliza koji sugerišu korist uspešne rekanalizacije u vidu ublažavanja anginoznih tegoba uz poboljšanje kvaliteta života. U trenutku dizajniranja naše studije nisu postojali podaci iz randomizovanih studija o korisnosti i efikasnosti PCI CTO, kao ni randomizovane studije koje bi poredila PCI CTO sa optimalnom medikamentnom terapijom. Iz tog razloga poboljšanje u kvalitetu života se smatra za jednu od najvažnijih indikacija za pokušaj rekanalizacije hronične totalne okluzije. U poslednjih par godina publikovane su svega tri randomizovane kliničke studije sa kojima smo dobili nove podatke o kvalitetu života bolesnika sa CTO kao i podatke o drugim kliničkim efektima.

Na osnovu rezultata nekoliko metaanaliza prosečna starost populacije bila je slična kao u našem istraživanju. Jedna od najvećih CTO metaanaliza do danas iz 2015. god, koja je uključivala 25 opservacionih studija sa 28486 bolesnika, imala je prosečnu starost 60.4 godine u grupi bolesnika sa uspešnom PCI dok je u grupi bolesnika sa neuspešnom PCI bila 61.9 godina (75). Nešto manja metaanaliza iz 2017. godine, koja je uključivala 8 studija i 5958 bolesnika, pokazala je prosečnu starost 62.8 godina u grupi bolesnika sa uspešnom PCI a u grupi neuspešne PCI 65.5 godina (76). Kanadska metaanaliza iz 2010. godine koja je uključivala 13 opservacionih studija i 7288 bolesnika imala je prosečnu starost 60.5 godina u grupi bolesnika sa uspešnom PCI a u grupi neuspešne PCI 60.7 godina (12). U velikom OPEN CTO registru sa uključenih 1000 bolesnika, prosečna starost cele kohorte iznosi  $65.4 \pm 10.3$  godine (77). Rezultati pomenutih registara i metaanaliza su u potpunoj saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja gde je prosečna starost na uključenih 100 bolesnika iznosila  $62 \pm 6$  (u ispitivanoj grupi iznosila je  $61 \pm 5$  a u kontrolnoj grupi  $63 \pm 5$ ).

EURO-CTO studija (A Randomized Multicenter Trial to Evaluate the Utilization of Revascularization or Optimal Medical Therapy for the Treatment of Chronic Total Occlusions), jedna od publikovanih randomizovanih prospektivnih studija, koja je uključivala 407 bolesnika sa CTO (randomizacija 2:1 OMT sa PCI CTO i samo OMT) ukupna prosečna starost bila je  $65.0 \pm 9.7$  godine. U OMT grupi iznosila je  $64.7 \pm 9.9$  godine a u PCI grupi  $65.2 \pm 9.7$  godine (28).

U drugoj publikovanoj prospektivnoj randomizovanoj studiji sa CTO bolesnicima, EXPLORE (Evaluating Xience and Left Ventricular Function in PCI on Occlusions After STEMI) koja je uključila 304 bolesnika koji su imali infarkt miokarda sa ST elevacijom gde je lezija odgovorna za infarkt nije bila na CTO teritoriji. Nakon uspešne rekanalizacije infarktne arterije rađena je randomizacija na grupu kojoj je u narednih 7 dana rađena PCI CTO i na drugu grupu koja je konzervativno lečena. Prosečna starost u obe grupe bila je  $60 \pm 10$  godine (27).

Treća randomizovana prospektivna CTO studija, DECISION CTO studija (Optimal Medical Therapy With or Without Stenting For Coronary Chronic Total Occlusion) uključila je 834 bolesnika randomizovanih na PCI tretman ili samo OMT. Prosečna starost u celokupnoj studiji bila je  $62.5 \pm 10.0$  godina, od toga u PCI CTO grupi prosečna starost iznosila je  $62.2 \pm 10.2$  godine a u nePCI CTO  $62.9 \pm 9.9$  godine (29). Sve tri randomizovane studije imaju sličnu starosnu distribuciju kao i naša studija.

U metaanalizi iz 2015. godine u grupi bolesnika sa uspešnom PCI bilo je 78% muškaraca, a u grupi bolesnika sa neuspešnom PCI 80% (75). U metaanalizi Gao i saradnika u grupi bolesnika sa uspešnom PCI bilo je 78.9% muškaraca a u grupi bolesnika sa neuspešnom PCI bilo je 80.3% muškaraca (76). Vrlo slično je pokazala i Kanadska metaanaliza sa registrovanih 78% muškaraca u grupi bolesnika sa uspešnom PCI i 79% u grupi bolesnika sa neuspešnom PCI (12). U OPEN CTO registru je od ukupnog broja bolesnika 80.4% muškaraca (78).

EURO-CTO studija je od ukupnog broja randomizovanih bolesnika imala 84% muškaraca, od toga 86.1 % u OMT grupi i 83% u PCI grupi (28). EXPLORE studija je imala sličan odnos među polovima, tako da je u PCI CTO grupi bilo 89% muškaraca, dok je u nePCI CTO grupi bilo 82%. U DECISION CTO studiji od ukupnog broja randomizovanih bolesnika 82.5 % su bili muškarci, u PCI CTO grupi je bilo 83.3% muškaraca i nePCI CTO grupi je bilo 81.6% muškaraca (29).

Distribucija po polu pomenutih registara, metaanaliza kao i randomizovanih prospektivnih studija je u potpunoj saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja gde su od ukupnog broja bolesnika 82% bili muškarci (u ispitivanoj grupi 76% a u kontrolnoj grupi 88% muškaraca).

Slično našoj studiji redosled zastupljenosti faktora rizika u metaanalizi Christakopoulou i saradnika bila je: hipertenzija (grupa PCI uspešnih 54.1%, grupa PCI neuspešnih 53.1%), hiperlipidemija (grupa PCI uspešnih 51.3%, grupa PCI neuspešnih 53.2%), pušenje (grupa PCI uspešnih 39.4%, grupa PCI neuspešnih 44.8%) i dijabetes mellitus (grupa PCI uspešnih 22.1%, grupa PCI neuspešnih 22.3%) (75). Sličan redosled je i u sledećoj metaanalizi gde je hipertenzija u grupi uspešnih PCI bila zastupljena kod 66.9% bolesnika, a u grupi neuspešnih PCI 68.2% bolesnika; hiperlipidemija u grupi uspešnih PCI 56.8%, u grupi neuspešnih PCI 52.6%; pušenje u grupi uspešnih PCI 26.9%, u grupi neuspešnih PCI 26%; dijabetes mellitus u grupi uspešnih PCI 30.9%, u grupi neuspešnih PCI grupi 33.8% (76).

U OPEN CTO registru od ukupnog broja bolesnika, hipertenzija je registrovana kod 85.5%, dijabetes mellitus kod 41.2% i aktuelni pušački status kod 13.4% (77).

Nasuprot našoj studiji u kojoj je najzastupljeniji faktor rizika u obe grupe bila hipertenzija (sa jednakom zastupljenošću od 86%), u EURO CTO studiji najzastupljeniji faktor rizika u obe grupe bila je hiperlipidemija sa 81%. Nakon toga, u studiji Wernera i saradnika, sledi hipertenzija (71 % u OMT i 73% u PCI grupi), zatim pušenje (sa 67.2% u OMT i 73.4% u PCI grupi), pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti (26.3% u OMT i 31.3% u PCI grupi), insulin nezavisni dijabetes mellitus (20.4% u OMT i 24.3% u PCI grupi) i insulin zavisni dijabetes mellitus (8.8% u OMT i 8.5% u PCI grupi) (28).

U drugoj randomizovanoj prospektivnoj studiji najzastupljeniji faktor rizika bilo je pušenje (52% u PCI CTO grupi i 49% u nePCI CTO grupi), zatim pozitivna porodična anamneza (45 % u PCI CTO grupi i 42% u nePCI CTO grupi), hipertenzija (40 % u PCI CTO grupi i 45% u nePCI CTO grupi), hiperlipidemija (35 % u PCI CTO grupi i 34% u nePCI CTO grupi) i na kraju dijabetes mellitus (15 % u PCI CTO grupi i 16% u nePCI CTO grupi) (27).

Treća randomizovana prospektivna studija je imala sličan redosled kao i naša. Najzastupljeniji faktor rizika bila je hipertenzija (u PCI CTO grupi sa 63.4% i nePCI CTO



grupi 60.9%), zatim hiperlipidemija (u PCI CTO grupi sa 60.3% i nePCI CTO grupi 55.5%), dijabetes mellitus (u PCI CTO grupi sa 32% i nePCI CTO grupi 34.3%) i pušenje (u PCI CTO grupi sa 30.3% i nePCI CTO grupi 26.1%) (29).

U velikoj metaanalizi iz 2015.god CTO je bila najčešće lokalizovana na ACdex (42.8% u PCI CTO uspešnoj grupi, 50.9% u PCI CTO neuspešnoj grupi), zatim na RIA (36.4% u PCI CTO uspešnoj grupi, 30.3% u PCI CTO neuspešnoj grupi) i nakon toga na Cx arteriji (20.8% u PCI CTO uspešnoj grupi, 18.7% u PCI CTO neuspešnoj grupi) što je ista distribucija kao u našoj ispitivanoj grupi za razliku od naše kontrolne grupi gde je nakon najveće učestalosti ACdex sledila Cx a zatim RIA (75). I druga metaanaliza imala je sličnu distribuciju CTO arterija. Najviše zastupljena je ACdex (41.4% u PCI CTO uspešnoj grupi, 48.7% u PCI CTO neuspešnoj grupi), zatim RIA (37.9% u PCI CTO uspešnoj grupi, 30.4% u PCI CTO neuspešnoj grupi) i Cx arterije (20.2% u PCI CTO uspešnoj grupi, 20.4% u PCI CTO neuspešnoj grupi) (76). Treća velika metaanaliza takođe je imala sličnu raspodelu: ACdex u uspešnoj PCI grupi 38.5%, u neuspešnoj PCI grupi 43.5%, RIA u uspešnoj PCI grupi 39.6%, u neuspešnoj PCI grupi 33.1% i Cx arterija u uspešnoj PCI grupi 21.1% i u neuspešnoj PCI grupi 21.6% (12).

U velikom OPEN CTO registru ACdex je takođe bila najčešća CTO arterija sa 61.5%, zatim RIA sa 20.7% i Cx arterija sa 17%. U celoj kohorti instent CTO bila je prisutna u 10.7%, a prosečna dužina okluzije je bila  $29.1 \pm 23.8$ . Prosečna vrednost J CTO skora iznosila je  $2.3 \pm 1.3$ . U grupi uspešne PCI instent CTO bila je 9.4%, vizuelno procenjena dužina okluzije  $28.2 \pm 22.6$  mm i prosečna vrednost J CTO skora  $2.3 \pm 1.3$ . U grupi neuspešne PCI instent CTO bila je 8.7%, vizuelno procenjena dužina okluzije  $33.3 \pm 26.8$  mm i prosečna vrednost J CTO skora  $2.4 \pm 1.2$  (77).

Distribucija CTO u koronarnim arterijama kao i drugi pomenuti angiografski parametri i skorovi u potpunoj su saglasnosti sa rezultatima naše studije.

Kada su u pitanju prospektivne randomizovane studije, u EURO CTO studiji ACdex bila je najzastupljenija (u OMT grupi 57.4%, u PCI grupi 63.7%), zatim RIA (u OMT grupi 27%, u PCI grupi 25.5%) i Cx (u OMT grupi 15.6%, u PCI grupi 10.8%). Instent CTO u OMT grupi bila je prisutna kod 7.3%, a u PCI grupi u 10% bolesnika. Vizuelno procenjeni dijametar okludiranog krvnog suda u OMT grupi iznosio je  $3.0 \pm 0.41$  mm, dužina okluzije  $26.5 \pm 16$  mm. Vizuelno procenjeni dijametar okludiranog krvnog suda u PCI grupi iznosio je  $2.9 \pm 0.44$  mm, dužina okluzije  $31.4 \pm 20.5$  mm što u velikoj meri odgovara rezultatima našeg istraživanja (u kontrolnoj grupi vizuelno procenjeni dijametar okludiranog krvnog suda iznosio je  $3.03 \pm 0.38$  mm a dužina okluzije  $20.06 \pm 6.40$  mm dok u ispitivanoj grupi  $2.90 \pm 0.30$  mm odnosno  $20.46 \pm 11.47$  mm). Dalje, u EURO CTO studiji, prisustvo levkaste konture proksimalne kape okluzije u OMT grupi registrovano je kod 49.6% bolesnika, a prosečna vrednost J CTO skora iznosila je  $1.67 \pm 0.91$ . Prisustvo levkaste konture proksimalne kape okluzije u PCI grupi registrovano je u 54.1% bolesnika, a prosečna vrednost J CTO skora iznosila je  $1.82 \pm 1.07$  (28).

U EXPLORE studiji registrovana je slična distribucija CTO na koronarnim arterijama: ACdex (u PCI CTO grupi 43%, u nePCI CTO grupi 51%), Cx arterija (u PCI CTO grupi 32%, u nePCI CTO grupi 24%) i RIA (u PCI CTO grupi 24%, u nePCI CTO grupi 25%). Dužina okluzije preko 20 mm bila je kod 41% bolesnika u PCI CTO grupi i 44% bolesnika u nePCI CTO grupi. Prosečni J CTO skor u obe grupe je iznosio  $2 \pm 1$  (27).

U DECISION-CTO studiji raspodela CTO arterija bila je slična našoj studiji. Najzastupljenija bila je ACdex (PCI CTO grupa 45%, nePCI CTO grupa 47.6%), zatim RIA (PCI CTO grupa 44.8%, nePCI CTO grupa 41.7%) i Cx arterija (PCI CTO grupa 10.2%, nePCI CTO grupa 10.7%). Prosečni J CTO skor u PCI CTO grupi iznosio je  $2.1 \pm 1.2$ , a Syntax skor  $20.8 \pm 9.2$ . U nePCI CTO grupi prosečni J CTO skor iznosio je  $2.1 \pm 1.2$  a Syntax skor  $20.8 \pm 9.5$  (29).

Ukupno sagledavši sve navedene angiografske parametre i skorove u gore pomenutim metaanalizama, registrima i prospektivnim randomizovanim studijama dolazimo do zaključka da su isti analizirani parametri u našoj ispitivanoj populaciji u potpunoj saglasnosti sa ranije objavljenim rezultatima. Na ovaj način se ističe činjenica da naša ispitivana populacija pripada svakodnevnoj rutinskoj klasi bolesnika u kateterizacionoj laboratoriji Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Takođe, ovakav profil bolesnika u potpunosti se uklapa u činjenicu da se u Službi za Interventnu kardiologiju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u poslednjih 15 godina radi više od 100 PCI CTO godišnje.

U OPEN CTO registru na osnovu cele kohorte prosečno vreme procedure je nešto duže nego u našoj ispitivanoj grupi i iznosilo je  $120.7 \pm 64.4$  min, kao i vreme fluoroskopije  $50.4 \pm 34.1$  min. U istom registru prosečna količina kontrasta bila je slična našoj studiji  $262.0 \pm 139.50$  ml a prosečna doza zračenja značajno veća  $2534.0 \pm 1884.2$  mGy. U istom registru u grupi uspešne PCI prosečno vreme procedure iznosilo  $107.1 \pm 59$  min, vreme fluoroskopije  $45 \pm 34.2$  min, prosečna količina kontrasta  $241.9 \pm 129.6$  ml i prosečna doza zračenja  $2280.8 \pm 1802$  mGy. U grupi neuspešne PCI prosečno vreme procedure iznosilo  $150.4 \pm 53.5$  min, vreme fluoroskopije  $65.9 \pm 30.4$  min, prosečna količina kontrasta  $310.1 \pm 153.2$  ml i prosečna doza zračenja  $3335.5 \pm 2164.8$  mGy (77).

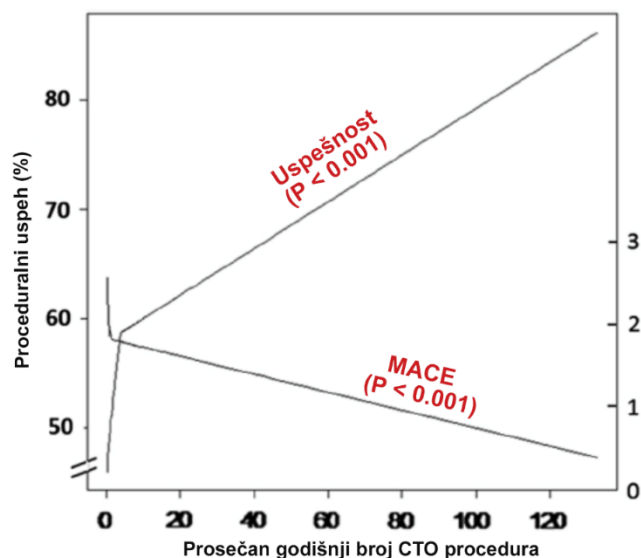
U prospektivnoj randomizovanoj studiji Wernera i saradnika radijalni pristup je korišćen u 34.3 % a kontralateralna injekcija kod 81.8% bolesnika. Retrogradni pristup primenjen je kod 35.8% bolesnika (značajno češće nego u našoj studiji). Prosečan broj stentova iznosio je  $2.0 \pm 1.32$ , dok je ukupna dužina implantiranih stentova sa oslobađanjem leka bila nešto veća nego u našoj studiji i iznosila je  $65.9 \pm 28.9$  mm, sa maksimalnim dijametrom stenta  $3.3 \pm 2.49$  mm. Prosečno vreme procedure iznosilo je  $121.2 \pm 67.8$  min a vreme fluoroskopije  $49.6 \pm 34.9$  min, što je nešto duže u odnosu na našu studiju. Prosečna količina kontrasta iznosila je  $285 \pm 198$  ml i prosečna doza zračenja bila je  $3685 \pm 3058$  mGy. Uspešnost rekanalizacije CTO iznosila  $220/254$  (86%) bolesnika (28).

U CTO PCI grupi EXPLORE studije uspešnost rekanalizacije iznosila je 77%. Antegradni pristup korišćen je u 84% slučajeva dok se retrogradni pristup koristio u 16% (27).

Dok je u trećoj randomizovanoj studiji uspešnost u PCI CTO grupi bila 91%, retrogradni pristup je korišćen u 24.6%. Prosečan broj stentova je 2.3 sa prosečnom dužinom implantiranih stentova od 68.2 mm i dijametra 3.1 mm. Tehnika antegradne eskalacije žice korišćena je kod većine bolesnika 73.9%, retrogradni pristup je korišćen u 13.3 % (29). Mikrokateter Corsair kao podrška koronarnoj žici je korišćen u 22.1% slučajeva a drugi mikrokateter (da nije Corsair) korišćen je kod 54.9% slučajeva.

Sagledavši proceduralne karakteristike i podatke iz objavljenih registara i prospektivnih randomizovanih studija dolazimo do zaključka da se one među sobom razlikuju a samim tim se i proceduralne karakteristike naše studije uklapaju u savremene

trendove interventne kardiologije. Posebno treba naglasiti činjenicu da se rekanalizacije CTO smatraju vrlo kompleksnim i zahtevnim procedurama i da je iskustvo i znanje operatora od velikog značaja. Smatra se da ovakve procedure u svakom pojedinačnom „high volume“ centru treba da rade operatori posvećeni ovakvim procedurama („dedicated“ operatori). Jasno je pokazano da sa porastom broja procedura CTO PCI uspešnost raste a učestalost komplikacija se značajno smanjuje (slika 5.1.) (79).



Slika 5.1. Povezanost povećanog broja CTO procedura sa proceduralnim uspehom i komplikacijama

Prema do sada dostupnoj literaturi samo su se tri randomizovane studije bavile procenom ishoda lečenja kod bolesnika sa CTO. Neke od njih su pored MACE koristili i kvalitet života kao jedan od parametara procene ishoda lečenja kod ovih bolesnika.

EURO-CTO studija sa uključenih 407 bolesnika je pokazala da su bolesnici koji su randomizovani na OMT sa PCI imali značajno poboljšanje u dva parametra SAQ, učestalosti angine ( $p=0.003$ ) i kvalitetu života ( $p=0.007$ ) u poređenju sa bolesnicima koji su primali samo OMT. Ovi rezultati su konzistentni sa rezultatima u našoj studiji gde je u PCI grupi došlo do poboljšanja u svih 5 domena SAQ (28).

Nasuprot EURO-CTO i našoj studiji, DECISION-CTO studija (Optimal Medical Therapy With or Without Stenting For Coronary Chronic Total Occlusion) u kojoj je randomizovano 417 bolesnika u grupu PCI uz OMT i 398 bolesnika samo na OMT, nije pokazala značajnu razliku niti u jednom od pet domena SAQ. Ovo se lako može objasniti potpuno različitim dizajnom u odnosu na EURO CTO i našu studiju. U EURO CTO i našoj studiji je samo razlika u tretmanu CTO mogla uticati na promene u SAQ jer su sve ostale lezije tretirane pre toga (u EURO CTO studiji) ili nisu postojale (u našoj studiji). Nasuprot tome, 77% bolesnika u DECISION CTO studiji je imalo višesudovnu koronarnu bolest a neCTO lezije su lečene nakon randomizacije i osnovne procene. Praktično ovo znači da je 70% bolesnika u OMT grupi u DECISION CTO studiji lečeno PCI što objašnjava značajno poboljšanje kvaliteta života čak i u OMT grupi (tabela 5.1).

Tabela 5.1. Najvažniji podaci o publikovanim randomizovanim prospektivnim kliničkim studijama koje porede PCI vs. OMT kod bolesnika sa CTO

	<b>EXPLORE</b>	<b>EURO-CTO</b>	<b>DECISION-CTO</b>	<b>Juricic i sar.</b>
<b>Lokacija</b>	Evropa i Kanada	Evropa	Azija	Evropa
<b>Dizajn</b>	RKS Multicentrična (14 centara)	RKS Multicentrična (28 centara)	RKS Multicentrična (19 centara)	RKS (1 centar)
<b>Broj bolesnika</b>	304	407	834	100
<b>Studirana populacija</b>	Bolesnici sa STEMI lečeni pPCI na neCTO arteriji	Bolesnici sa SAP i CTO sa simptomima i/ili ishemijom i vijabilnošću	Bolesnici sa CTO sa simptomima i/ili ishemijom i vijabilnošću	Bolesnici sa SAP i CTO sa simptomima i/ili ishemijom i vijabilnošću
<b>Primarni završni cilj</b>	LVEF i LVEDV prema MR	QoL (SAQ, EQ-5D)	Smrt, IM, šlog, revaskularizacija	QoL (SAQ)
<b>Period praćenja</b>	4 meseca	1 godina	4 godine	275±88 dana
<b>J CTO skor</b>	2±1	1.82±1.07	/	1.60±1.18
<b>Uspešnost</b>	73%	86.6%	91%	94%
<b>Pozitivna/negativna studija</b>	Negativna	Pozitivna	Negativna	Pozitivna
<b>MACE</b>	Bez razlike između grupa	Bez razlike između grupa	Bez razlike između grupa	Bez razlike između grupa
<b>QoL</b>	/	Bolji u PCI grupi	Bez razlike između grupa	Bolji u PCI grupi
<b>LVEF</b>	Bez razlike između grupa. PCI CTO RIA može da poboljša LVEF i klinički ishod	/	/	Bez razlike između grupa (LVEF)

RKS – randomizovana klinička studija; STEMI – akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom; SAP – stabilna angina pectoris; CTO – hronična totalna okluzija; MACE – glavni neželjenih kardiovaskularni događaji; QoL – kvalitet života; LVEF – ejectiona frakcija leve komore; PCI – perkutana koronarna intervencija; RIA – prednja descendentna koronarna arterija; SAQ – Sijetl angina upitnik;

OPEN CTO opservacioni registar jasno je pokazao značajno poboljšanje u zdravstvenom statusu procenjenom sa SAQ jedan mesec nakon uspešne rekanalizacije CTO (77).

Pored najnovijih randomizovanih studija i gore pomenutog registra, procena kvaliteta života korišćena je i u četiri opservacione studije. Dve od ovih studija su poredile rezultate SAQ kod bolesnika kod kojih je uspešno rekanalisana CTO sa bolesnicima sa neuspešnim PCI CTO i dokazale značajno poboljšanje SAQ skora kod bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom CTO. U jednoj studiji praćenje bolesnika bilo je rađeno nakon mesec dana dok je u drugoj praćenje trajalo 4 godine. Rezultati ovih opservacionih studija

ukazuju na to da uspešna rekanalizacija CTO značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta života (62,63)

U trećoj opservacionoj studiji bilo je poređenje jedne od revaskularizacionih strategija sa OMT kod bolesnika sa CTO. Kod bolesnika kod kojih je urađena jedna od revaskularizacionih tehnika u teritoriji CTO uočeno je poboljšanje u 3 domena SAQ. Kod bolesnika na OMT nisu uočene promene skora u SAQ domenima za vreme jednogodišnjeg praćenja (65).

Četvrta studija poredila je kvalitet života posle urađene PCI CTO nasuprot PCI na ne-CTO leziji i u obe grupe registrovano je slično poboljšanje u svim domenima SAQ tokom šestomesečnog praćenja (66).

Ukupno sagledavši u našoj studiji veoma niska učestalost MACE-a tokom perioda praćenja i niska učestalost periproceduralnih komplikacija (0%) govori u prilog visoke efikasnosti PCI CTO kao i odličnog sigurnosnog profila. U poređenju sa drugim studijama, u EURO CTO studiji ukupan numerički odnos MACE-a bio je u korist bolesnika lečenih samo sa OMT (9vs.13,  $p=0.55$ ) što govori u prilog činjenici da kompleksne procedure ipak doprinose većoj učestalosti MACE tokom perioda praćenja (28). U DECISION-CTO nije bilo razlike između PCI CTO i nePCI CTO grupe u pogledu smrti bilo kog uzroka, infarkta miokarda, šloga, revaskularizacije ili bilo kog sekundarnog završnog cilja studije (29).

Iznad svega, smanjenje smrtnosti od svih uzroka u podacima iz registra i metaanaliza povezano je sa uspešnim PCI CTO, ali svakako je opravdana potreba za velikim randomizovanim studijama (12,80).

U EURO CTO studiji su procenjene samo EF na početku praćenja kao deo karakteristika studirane populacije i iznosile su: OMT grupa  $55.7\pm 10.8\%$  ; PCI grupa  $54.5\pm 10.8\%$  (28). Slično važi i za DECISION CTO studiju. U ovoj studiji na početku praćenja u PCI CTO grupi EF bila je  $57.3\pm 9.8\%$  a u nePCI CTO grupi bila je  $57.6\pm 9.1\%$  (29).

Prema dostupnoj literaturi dve studije su evaluirale funkciju leve srčane komore kod bolesnika sa CTO pre i nakon perkutane revaskularizacije hronično okludirane koronarne arterije:

1. EXPLORE studija (Evaluating Xience and Left Ventricular Function in PCI on Occlusions After STEMI) koja je uključila 304 bolesnika sa neculprit CTO lezijom u vreme dijagnoze infarkta miokarda sa ST elevacijom (27). U ovoj studiji nakon uspešne pPCI lezije odgovorne za infarkt bolesnici su randomizovani na OMT grupu sa CTO-PCI ili samo OMT. PCI CTO se pokazao kao bezbedan, ali bez značajne kliničke koristi i bez poboljšanja u EF leve srčane komore ili end-dijastolnog volumena leve komore merenih magnetnom rezonancom četiri meseca nakon randomizacije. Međutim, kod bolesnika kod kojih je rekanalisana RIA došlo je do značajnog poboljšanja EF leve komore ( $47.2\%$  vs.  $40.4\%$ ,  $p=0.02$ ). Jedna od glavnih zamerki ove studije je nedostatak procene vijabilnosti i ishemije u teritoriji koja odgovara okludiranoj koronarnoj arteriji.
2. S druge strane, REVASC studija (A randomized trial to assess regional left ventricular function after stent implantation in chronic total occlusion) uključila je 205 bolesnika sa CTO (bolesnici su randomizovani na OMT sa PCI CTO ili samo OMT) i sa jasnim kliničkim simptomima ili pozitivnim funkcionalnim testom na

ishemiju. PCI CTO nije poboljšala segmentno debljanje zida leve komore nakon 6 meseci praćenja, kada su se procenjivali svi CTO segmenti ( $p = 0.57$ ) ili kada su se procenjivali disfunkcionalni CTO segment ( $p = 0.51$ ). Globalna funkcija leve komore, EF leve komore i end-dijastolni volume leve komore nisu se razlikovali među grupama. U ovoj studiji EF i ostali parametri procenjivani su magnetnom rezonancom.

Ovi rezultati su u potpunosti saglasni sa rezultatima u našem istraživanju. Rezultati su očekivani i realni jer poboljšanje prosečno normalne ejsione frakcije savremenim interventnim procedurama ili medikamentnom terapijom nije realno. Poboljšanje EF se može očekivati kod bolesnika sa značajnom redukovanom sistolnom funkcijom leve srčane komore što potvrđuje i publikacija Galasija i saradnika iz 2017.god (81).

Svakako treba napomenuti da u svakoj studiji postoje određena ograničenja. Najpre, naša studija je prospektivna randomizovana studija sprovedena u samo jednom centru. Većina gore pomenutih studija su multicentrične. Zatim, dizajn studije nema statističku snagu za detekciju razlike u učestalosti glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja između ispitivanih grupa. Uspešna PCI CTO je relativno visoka (94%) i može pozitivno uticati na rezultate primarnog završnog cilja studije (procena kvaliteta života). Primena SAQ u studiji otvorenog dizajna omogućuje izvestan placebo efekat u ispitivanoj grupi. Ovakva mogućnost se smanjuje ponovnom procenom kvaliteta života nakon perioda praćenja (oko 9 meseci u našoj studiji). Preselekcija bolesnika (izostavljanje visoko simptomatskih bolesnika) ili klinička procena da je odnos koristi i rizika od procedura mali, takođe može uticati na rezultate ove studije. U prilog ovome govori činjenica da su SAQ skorovi u svih 5 domena na početku studije niži u poređenju sa istim rezultatima EURO-CTO studije. Kao i u mnogim randomizovanim kliničkim studijama postoji izvestan stepen predubeđenja da se u ovakve studije uključuju nešto manje simptomatski bolesnici.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Postoji značajno poboljšanje kvaliteta života kod bolesnika sa jednom CTO na magistralnom koronarnom krvnom sudu u korist grupe bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom CTO uz OMT.
2. Poboljšanje kvaliteta života registrovano je u svih 5 domena SAQ.
3. Multivarijantna regresiona analiza promena vrednosti svih 5 domena SAQ i razlicith kliničkih i angiografski varijabli pokazala je da „pripadnost“ PCI grupi predstavlja nezavistan prediktor poboljšanja kvaliteta života.
4. Učestalost glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja je bila vrlo niska (dve perkutane revaskularizacije u OMT grupi i jedna hirurška revaskularizacija u PCI grupi), bez srčane smrti i bez infarkta miokarda.
5. Efikasnost rekanalizacije CTO je bila vrlo visoka (47/50, 94%).
6. Periproceduralne komplikacije PCI CTO nisu registrovane (tamponada, perforacije koronarnih arterija, periproceduralni infarkt, periproceduralni smrtni ishod, vaskularne komplikacije, disekcija donorske arterije)
7. Nije registrovana značajna promena u prosečnim vrednostima ejejkione frakcije u unutar i između ispitivanih grupa

## 7. LITERATURA

1. Grüntzig A. Transluminal Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. Vol. 311, The Lancet. 1978. p. 263.
2. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J.* 1995;129(1):146–72.
3. Sheldon WC. F. Mason Sones, Jr. – Stormy petrel of cardiology. *Clin Cardiol.* 1994;17(7):405–7.
4. Galassi AR, 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.
5. 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.
6. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov 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.
7. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes DR. Trends in Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions. A 25-Year Experience From the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1611–8.
8. Råmunddal T, Hoebbers LP, Henriques JPS, Dworeck C, Angerås O, Odenstedt J, et al. Prognostic Impact of Chronic Total Occlusions: A Report From SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;
9. 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.
10. O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, Hoebbers LP, Untersee T, Benamer H, et al. Meta-analysis of the impact on mortality of noninfarct-related artery coronary chronic total occlusion in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):8–14.
11. Pancholy SB, Boruah P, Ahmed I, Kwan T, Patel TM, Saito S. Meta-analysis of effect on mortality of percutaneous recanalization of coronary chronic total occlusions using a stent-based strategy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):521–5.
12. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2010;160(1):179–87.
13. Hoye A, Van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: The Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J.* 2005;26(24):2630–6.
14. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi L V., et al. Procedural



- outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: A 20-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):409-14.
15. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T, et al. Effect of Recanalization of Chronic Total Occlusions on Global and Regional Left Ventricular Function in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60(3):368-74.
  16. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2005;95(2):161-6.
  17. 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(4):721-5.
  18. Cheng ASH, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Neubauer S, et al. Percutaneous Treatment of Chronic Total Coronary Occlusions Improves Regional Hyperemic Myocardial Blood Flow and Contractility. Insights From Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(1):44-53.
  19. 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. Vol. 2, *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2009. p. 489-97.
  20. Saito S. Progress in angioplasty for chronic total occlusions again. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(6):850-1.
  21. 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.
  22. Cuneo A, Tebbe U. The management of chronic total coronary occlusions. Vol. 56, *Minerva Cardioangiologica.* 2008. p. 527-41.
  23. Serruys PWJC, van Geuns RJ. Arguments for Recanalization of Chronic Total Occlusions\*\*Editorials published in the *JACC: Cardiovascular Interventions* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of *JACC: Cardiovascular Interventions* or the American College of Cardiology. Vol. 1, *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2008. p. 54-5.
  24. 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(35):2692-700.
  25. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Vol. 40, *European Heart Journal.* 2019. p. 87-165.
  26. Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, Marzà F, Tomasello SD. Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Total Occlusions: More Benefit for the Patient or

for the Interventionist's Ego? *Can J Cardiol.* 2015;31(8):974–9.

27. Henriques JPS, Hoebbers LP, Råmunddal 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(15):1622–32.
28. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2484–93.
29. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Yun SC, Han S, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. *Circulation.* 2019;139(14):1674–83.
30. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayama S. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: Comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(3):604–11.
31. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, et al. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions. Influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol.* 1997;
32. 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. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):213–21.
33. Alessandrino G, Chevalier B, Lefèvre T, Sanguineti F, Garot P, Untersee T, et al. A Clinical and Angiographic Scoring System to Predict the Probability of Successful First-Attempt Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Total Chronic Coronary Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(12):1540–8.
34. Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, Castaing M, Marzà F, Tomasello SD. Percutaneous Coronary Revascularization for Chronic Total Occlusions A Novel Predictive Score of Technical Failure Using Advanced Technologies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(9):911–22.
35. 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. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):1–9.
36. Song L, Maehara A, Finn MT, Kalra S, Moses JW, Parikh MA, et al. Intravascular Ultrasound Analysis of Intraplaque Versus Subintimal Tracking in Percutaneous Intervention for Coronary Chronic Total Occlusions and Association With Procedural Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(10):1011–21.
37. Touma G, Ramsay D, Weaver J. Chronic total occlusions - Current techniques and future directions. *IJC Hear Vasc.* 2015;7:28–39.
38. Colombo A, Mikhail GW, Michev I, Iakovou I, Airolidi F, Chieffo A, et al. Treating

- chronic total occlusions using subintimal tracking and reentry: The STAR technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(4):407–11.
39. Carlino M, Godino C, Latib A, Moses JW, Colombo A. Subintimal tracking and re-entry technique with contrast guidance: A safer approach. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72(6):790–6.
  40. Galassi AR, Tomasello SD, Costanzo L, Campisano MB, Barrano G, Ueno M, et al. Mini-STAR as bail-out strategy for percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;79(1):30–40.
  41. Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, Wyman RM, Burke MN, Karpaliotis D, et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. Vol. 5, *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2012. p. 367–79.
  42. Dautov R, Nguyen CM, Altisent O, Gibrat C, Rinfret S. Recanalization of chronic total occlusions in patients with previous coronary bypass surgery and consideration of retrograde access via saphenous vein grafts. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(7).
  43. 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(18):1958–70.
  44. 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(22):2388–400.
  45. Vo MN, McCabe JM, Lombardi WL, Ducas J, Ravandi A, Brilakis ES. Adoption of the hybrid CTO approach by a single non-CTO operator: Procedural and clinical outcomes. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(3):139–44.
  46. 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(17):1854–66.
  47. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, et al. 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(10105):1843–52.
  48. Teeuwen K, van der Schaaf RJ, Adriaenssens T, Koolen JJ, Smits PC, Henriques JPS, et al. Randomized Multicenter Trial Investigating Angiographic Outcomes of Hybrid Sirolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer Compared With Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Chronic Total Occlusions: The PRISON IV Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(2):133–43.
  49. Opolski MP, Achenbach S, Schuhbäck A, Rolf A, Möllmann H, Nef H, et al. Coronary computed tomographic prediction rule for time-efficient guidewire crossing through chronic total occlusion: Insights from the CT-RECTOR multicenter

registry (computed tomography registry of chronic total occlusion revascularization). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):257–67.

50. Tan Y, Zhou J, Zhang W, Zhou Y, Du L, Tian F, et al. Comparison of CT-RECTOR and J-CTO scores to predict chronic total occlusion difficulty for percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2017;235:169–75.
51. Tian NL, Gami SK, Ye F, Zhang JJ, Liu ZZ, Lin S, et al. Angiographic and clinical comparisons of intravascular ultrasound-versus angiography-guided drug-eluting stent implantation for patients with chronic total occlusion lesions: Two-year results from a randomised AIR-CTO study. *EuroIntervention.* 2015;10(12):1409–17.
52. Kim BK, Shin DH, Hong MK, Park HS, Rha SW, Mintz GS, et al. Clinical impact of intravascular ultrasound-guided chronic total occlusion intervention with zotarolimus-eluting versus biolimus-eluting stent implantation randomized study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(7).
53. Bhatt H, Janzer S, George JC. Utility of adjunctive modalities in Coronary chronic total occlusion intervention. Vol. 69, *Indian Heart Journal.* 2017. p. 375–81.
54. Jia H, Hu S, Liu H, Zhu Y, Zhe CY, Li L, et al. Chronic total occlusion is associated with a higher incidence of malapposition and uncovered stent struts: OCT findings at 6 months following DES implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89:582–91.
55. Pavlidis AN, Jones DA, Sirker A, Mathur A, Smith EJ. Prevention of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions. Vol. 115, *American Journal of Cardiology.* 2015. p. 844–51.
56. 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(4):472–9.
57. Galassi AR, Sumitsuji S, Boukhris M, Brilakis ES, Di Mario C, Garbo R, et al. Utility of Intravascular Ultrasound in Percutaneous Revascularization of Chronic Total Occlusions: An Overview. Vol. 9, *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2016. p. 1979–91.
58. Lo N, Michael TT, Moin D, Patel VG, Alomar M, Papayannis A, et al. Periprocedural myocardial injury in chronic total occlusion percutaneous interventions: A systematic cardiac biomarker evaluation study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):47–54.
59. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2018;53(1):34–78.
60. Lee SH, Yang JH, Choi SH, Park TK, Jang WJ, Song Y Bin, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion. *PLoS One.* 2017;12(5).
61. 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(17):1851-64.

62. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion Recanalization results from the FlowCardia's Approach to chronic total occlusion Recanalization (FACTOR) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):284-90.
63. Borgia F, Viceconte N, Ali O, Stuart-Buttle C, Saraswathyamma A, Parisi R, et al. Improved cardiac survival, freedom from mace and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol*. 2012;161(1):31-8.
64. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell 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.
65. 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(10):1165-72.
66. 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(4):629-34.
67. Juričić S, Stojković S, Beleslin B. Contemporary indications for percutaneous coronary revascularization in patients with chronic total occlusion of coronary arteries. *Srce i krvni Sudov*. 2015;34(4):174-8.
68. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(10):1020-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa067731>
69. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation* [Internet]. 1994;90(6):2725-30. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.90.6.2725>
70. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71.
71. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2014;46(4):517-92.
72. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular Ultrasound in the Drug-Eluting Stent Era. Vol. 48, *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. p. 421-9.
73. Rathore S, Katoh O, Matsuo H, Terashima M, Tanaka N, Kinoshita Y, et al. Retrograde percutaneous recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries procedural outcomes and predictors of success in contemporary practice.

Circ Cardiovasc Interv. 2009;2(2):124-32.

74. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafaklis MI, Büttner J, Galassi AR, et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the EuroCTO club. *EuroIntervention*. 2008;4(1):84-92.
75. Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, Jeroudi OM, Roesle M, Rangan B V., et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1367-75.
76. Gao L, Wang Y, Liu Y, Cao F, Chen Y. Long-term clinical outcomes of successful revascularization with drug-eluting stents for chronic total occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:574-81.
77. 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). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;
78. Sapontis J, Marso SP, Cohen DJ, Lombardi W, Karpaliotis D, Moses J, et al. The Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency IN Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures registry: Rationale and design. *Coron Artery Dis*. 2017;28(2):110-9.
79. 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). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):245-53.
80. George S, Cockburn J, Clayton TC, Ludman P, Cotton J, Spratt J, et al. Long-term follow-up of elective chronic total coronary occlusion angioplasty: Analysis from the U.K. central cardiac audit database. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):235-43.
81. Galassi AR, Boukhris M, Toma A, Elhadj ZI, Laroussi L, Gaemperli O, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions in Patients With Low Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(21):2158-70.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

- CTO – hronična totalna okluzija
- SAQ – Sijetl Angina upitnik
- PCI – perkutana koronarna intervencija
- OMT – optimalna medikamentna terapija
- FUP – period praćenja
- QoL – kvalitet života
- PL – fizička ograničenja
- AS – stabilnost angine
- AF – učestalost angine
- TS – zadovoljstvo lečenjem
- IM – infarkt miokarda
- LVEF – e젝ciona frakcija leve srčane komore
- MACE – glavni neželjeni kardiovaskularni događaji
- CABG – koronarno-arterijski bajpas graft
- RIA – prednja descedentna koronarna arterija
- Cx – cirkumfleksna koronarna arterija
- ACdex – desna koronarna arterije
- DAPT – dvojna antitrombocitna terapija
- CVI – cerebrovaskularni insult
- TIA – tranzitorni ishemijski atak
- ARC – Akademski instraživački konsorcijum
- CIN – kontrastom indukovana nefropatija
- ADP – adenozin difosfat
- DES – stentovi sa osobađanjem leka
- ICAM – intracelularni adhezioni molekul
- ELMA – endotelijalni leukocitni adhezioni molekul
- VCAM – vaskularni ćelijski adhesion molekul
- MCP -1 – monocitni hemotaksični protein – 1
- AWE – antegradna eskalacije žice
- IVUS – intravaskularni ultrazvuk

OCT – optička koherentna tomografija

MSCT – multislajсна компјутерска томografija

TIMI – „Thrombolysis in Myocardial Infarction“

TVR – revaskularizaciju ciljnog krvnog suda

TLR – revaskularizaciju ciljne lezije

STEMI - akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom



## BIOGRAFIJA

Stefan Juričić je rođen 05.10.1986.god u Lazarevcu gde je pohađao osnovnu školu i prirodno-matematički smer Gimnazije.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 2005.godine, a diplomirao je 2011.godine.

Doktorske studije iz kardiologije upisao je 2012.godine a specijalistički ispit iz Interne medicine položio je 2020.godine.

Zaposlen je na Klinici za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, u Odeljenju za interventnu kardiologiju i kateter ablaciju.

Autor je i koautor više radova publikovanih u stranim i domaćim časopisima i prezentovanih na domaćim i inostranim kongresima.

Sekretar Beogradskog samita interventnih kardiologa (BASICS9+, 2015.god, BASICS10 2016, BASICS11 2017. god)

Sekretar Naučnog odbora XXII Kongresa Udruženja kardiologa Srbije (2019.god)

Predavac po pozivu na SzegedCTO2017 i SzegedCTO 2019.

Član je udruženja kardiologa Srbije i Radne grupe za interventnu kardiologiju Udruženja kardiologa Srbije. Član je Evropskog udruženja kardiologa.

Prilog 1.

### Izjava o autorstvu

Potpisani: Stefan Juričić

broj upisa KA-12/12

### Izjavljujem

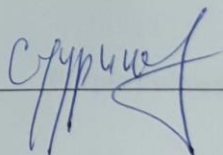
da je doktorska disertacija pod naslovom

**Procena kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarne arterije: randomizovano poređenje optimalne medikamentne terapije i perkutane revaskularizacije hronične totalne okluzije**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30. 06. 2020.



\_\_\_\_\_

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Stefan Juričić

Broj upisa: KA-12/12

Studijski program: Kardiologija

Naslov rada: **Procena kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarne arterije: randomizovano poređenje optimalne medikamentne terapije i perkutane revaskularizacije hronične totalne okluzije.**

Mentor: prof. dr Siniša Stojković

Potpisani: Stefan Juričić

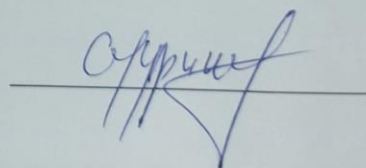
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30. 06. 2020.



**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**Procena kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarne arterije: randomizovano poređenje optimalne medikamentne terapije i perkutane revaskularizacije hronične totalne okluzije**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30. 06. 2020.

