Artis Kalniņš

**Koronārās sirds slimības
ārstēšanas metožu salīdzinājums
pacienti ar hroniskām totālām
koronāro artēriju oklūzijām**

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – kardioloģija

Rīga, 2021

Artis Kalniņš

ORCID 0000-0001-8906-0111

Koronārās sirds slimības
ārstēšanas metožu salīdzinājums pacientiem
ar hroniskām totālām koronāro artēriju oklūzijām

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – kardioloģija

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. LZA īstenais loceklis **Aivars Lejnieks**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. LZA īstenais loceklis **Andrejs Ērglis**, Latvijas Universitāte

Rīga, 2021

Anotācija

Viena no koronārās sirds slimības (KSS) ārstēšanas metodēm ir perkutānā koronārā intervence (PKI). Pēc pirmās koronārās angioplastikas veikšanas 1977. gadā daudzus gadus PKI tika veikta tikai stabilas KSS pacientiem. Kopš 80. gadu sākuma PKI sāka lietot arī akūtu miokarda infarktu (MI) gadījumā. Jau no pirmajiem pētījumiem arvien skaidrākas kļuva invazīvas ārstēšanas priekšrocības salīdzinājumā ar trombolīzi akūtu MI gadījumos (Keeley et al., 2003). Primārā perkutānā koronārā intervence šobrīd nešaubīgi ir izvēles terapija akūta miokarda infarkta ārstēšanai (Ibanez et al., 2018). Turpretī PKI lietderība un efektivitāte hroniskas koronārās sirds slimības ārstēšanā nemitīgi tiek diskutēta. Veikti vairāki pētījumi, kuros mēģināts apšaubīt PKI efektivitāti stabilas KSS ārstēšanā (COURAGE, ORBITA). Šie pētījumi tomēr bijuši ar relatīvi īsu pacientu novērošanas laiku un nav kļuvuši par iemeslu PKI kā stabilas KSS ārstēšanas metodes ierobežošanai. Liela daļa pacientu ar hroniskām totālām koronāro artēriju oklūzijām (HTO) ir mazsimptomātiski, un pierādīt šīs pacientu grupas invazīvas ārstēšanas metodes priekšrocības un ieguvumus tāpēc ir vēl grūtāk. Ilga novērojuma laika pētījumu, kas ļautu pierādīt vai apšaubīt invazīvas ārstēšanas efektivitāti, ir ļoti maz, tādēļ promocijas darbā apkopoti dati un perkutāno koronāro intervenču rezultāti par 551 pacientu, kam HTO PKI veiktas 10 gadu laikā.

Pētījuma mērķis ir invazīvas ārstēšanas metožu ilgtermiņa rezultātu salīdzinājums pacientiem ar koronāro sirds slimību un hroniskām totālām koronāro artēriju oklūzijām. Promocijas darbā salīdzināta izdzīvotība pēc sekmīgām un pēc nesekmīgām HTO PKI procedūrām, veikts antegrādas un retrogrādas perkutānas koronārās intervences tehnikās veikto procedūru ilgtermiņa rezultātu salīdzinājums, izvērtēta hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sarežģītības daudzfactoru ietekme uz perkutānās koronārās intervences rezultātu un izdzīvotību, kā arī novērtēti HTO PKI rezultāti dažādām pacientu grupām – pacientiem ar cukura diabētu un pacientiem, kuriem tā nav, pacientiem pirms un pēc 65 gadu vecuma, vīriešiem un sievietēm, pacientiem ar un bez koronāro artēriju šuntēšanas operācijas anamnēzē.

Salīdzinot ilgtermiņa rezultātus pēc sekmīgām un nesekmīgām HTO PKI procedūrām, konstatēta labāka izdzīvotība pēc sekmīgi veiktām HTO PKI. Konstatēts arī, ka retrogrādās metodes lietošana uzlabo procedūru rezultātus un nepasliktina prognozi. Secināts, ka gadījumos, kad sekmīga antegrāda HTO PKI maz iespējama, retrogrādā metode izmantojama kā primārā stratēģija. Apstiprināts, ka HTO sarežģītība, kas noteikta, izmantojot J-CTO, PROGRESS CTO, CL un CASTLE skalas, tieši korelē ar procedūras iznākumu. HTO sarežģītība, kas noteikta, izmantojot PROGRESS CTO un CASTLE skalas, var ietekmēt pacienta izdzīvotību, pateicoties šajās skalās iekļautajiem sarežģītības kritērijiem – retrogrādās

metodes lietošanai izmantojamu kolaterāļu trūkumam, pacienta vecumam un KAŠ anamnēzē. Analizējot dažādu grupu pacientus, konstatēts, ka HTO revaskularizācija vīriešiem nodrošina labāku izdzīvotību, nekā sievietēm, cukura diabēta esamība vai neesamība HTO PKI ilgtermiņa rezultātus neietekmē, pacientiem līdz 65 gadu vecumam un pēc tā izdzīvotība pēc sekmīgas PKI procedūras nav saistīta ar pacienta vecumu, bet gan ar procedūras iznākumu, pacienti ar HTO un koronāro artēriju šuntēšanas operāciju anamnēzē vērtējami kā paaugstinātas sarežģītības HTO PKI pacienti.

Iegūtie rezultāti sniedz rekomendācijas par HTO pacientu novērtēšanu, HTO PKI procedūru plānošanu un veikšanu.

Atslēgvārdi: zinātnes nozare – klīniskā medicīna, apakšnozare – internā medicīna; invazīvā kardioloģija, koronārā sirds slimība, perkutānā koronārā intervence, hroniskas totālas koronāro artēriju oklūzijas.

Abstract

One of the methods for coronary heart disease (CHD) treatment is percutaneous coronary intervention (PCI). After the first successful percutaneous coronary angioplasty, done in 1977, PCI many years were performed only for patients with stable CHD. Since the early 1980s, PCI has also been used for acute myocardial infarction (MI) treatment. The benefits of invasive treatment over thrombolysis in acute MI had become clear already after the first studies (Keeley et al., 2003). Primary percutaneous coronary intervention is now undoubtedly the treatment of choice for the treatment of acute myocardial infarction (Ibanez et al., 2018). The usefulness and effectiveness of PCI in the treatment of chronic coronary heart disease, on the other hand, is constantly being discussed. Several studies have been performed trying to attempt to question the efficacy of PCI in the treatment of stable CHD (COURAGE, ORBITA). However, these studies have had a relatively short follow-up time and have not led to a limitation of PCI as a treatment method for stable CHD. A large proportion of CTO patients are asymptomatic and it is therefore even more difficult to demonstrate the benefits and advantages of invasive treatment for this group of patients. There are very few long-term follow-up studies that would prove efficacy or ineffectiveness of CTO invasive treatment, so the dissertation summarizes data and angioplasty results for 551 patients who underwent CTO PCI over 10 years.

The aim of the study is to compare the long-term results of invasive treatment methods for patients with coronary heart disease and chronic total coronary artery occlusions. The dissertation compared the overall survival after successful and unsuccessful CTO PCI procedures, compared the long-term results of antegrade and retrograde percutaneous coronary intervention techniques, evaluated the multifactor effect of chronic total coronary artery occlusion complexity on the outcome of percutaneous coronary intervention and survival. Study also analyses PCI results for different groups of patients: with and without diabetes, before and after the age of 65, men and women, patients with and without a history of coronary artery bypass graft surgery.

Comparing the long-term results after successful and unsuccessful CTO PCI procedures, a better survival was found after successful CTO PCI. Also has been found that the use of the retrograde approach improves the results of procedures and does not worsen the prognosis. It is concluded that in cases where successful antegrade CTO PCI is unlikely, the retrograde approach should be used as the primary strategy. It has been confirmed that the complexity of CTO, calculated by the J-CTO, PROGRESS CTO, CL and CASTLE scores, is directly correlated with the outcome of the procedure. The complexity of CTO, assessed by

the PROGRESS CTO and CASTLE scales, can affect patient survival due to the complexity criteria included in these scales – quality of collaterals available for retrograde approach, age, and previous CABG.

Analyses of different groups of patients have shown that CTO revascularization provides better survival in men than in women, the presence or absence of diabetes does not affect the long-term results of CTO PCI, for patients under and up to 65 years of age long term outcome after CTO PCI is not related to the patients age, but to the success of the procedure, patients with CTO and previous coronary artery bypass grafting should be considered as patients with increased complexity of CTO PCI.

The obtained results provide recommendations for the CTO patients assesement and for CTO PCI procedure planning and performance.

Keywords: field of science – clinical medicine, sub-field – internal medicine; interventional cardiology, coronary heart disease, percutaneous coronary interventions, chronic total coronary artery occlusions.

Saturs

Anotācija	2
Abstract	4
Darbā izmantotie saīsinājumi	8
Ievads	11
Darba mērķis	11
Darba uzdevumi	13
Darba hipotēzes	13
Darba novitāte	13
1. Literatūras apskats	14
1.1. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju anatomija, histoloģija un veidošanās mehānismi	14
1.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju definīcija	17
1.3. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sastopamība	18
1.4. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju lokalizācija	19
1.5. Kolaterāles	19
1.5.1. Kolaterāļu klasifikācija	22
1.6. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācijas indikācijas un metodes	26
1.6.1. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācijas potenciālie ieguvumi	26
1.6.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācija un Eiropas kardiologu biedrības (ESC) vadlīnijas	32
1.6.3. Koronāro artēriju šuntēšanas operācija kā hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācijas metode	33
1.7. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences procedūras apraksts	35
1.7.1. Vispārīgie principi	35
1.7.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju šķērsošanas tehnikas	37
1.7.3. Antikoagulācijas procedūras laikā un duālās antitrombotiskās terapijas ilgums pēc tās	42
1.7.4. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences komplikācijas un situācijas, kad procedūra jāpārtrauc	43
1.8. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sarežģītības novērtēšanas sistēmas	45
1.9. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutāno koronāro intervenču algoritmi	49
1.10. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences speciālās situācijās	53
1.10.1. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānā koronārā intervence zonā, kur iepriekš bijis implantēts stents (<i>in stenta</i> HTO PKI)	53
1.10.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences pacientiem pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas	54
1.10.3. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences pacientiem ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju.....	56
1.10.4. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences koronāro artēriju bifurkāciju zonās	57
1.11. Operatora loma hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutāno koronāro intervenču iznākumā	58

2. Darba metodes un materiāli	59
2.1. Reģistrā iekļauto pacientu un procedūras raksturojums	59
2.1.1. Reģistrā iekļauto pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums	59
2.1.2. Koronārās anatomijas un hroniskās totālās koronārās artērijas oklūzijas raksturojums	60
2.1.3. Perkutānās koronārās intervences apraksts	60
2.1.4. Perkutānās koronārās intervences rezultāti	61
2.2. Reģistrā iekļauto pacientu iedalījums apakšgrupās	61
2.3. Statistiskās datu apstrādes metodes	63
3. Rezultāti	64
3.1. Sekmīgo un nesekmīgo procedūru salīdzinājums	65
3.1.1. Izdzīvotība pēc sekmīgām un nesekmīgām procedūrām dažādām pacientu grupām	67
3.1.2. Nāves iemesli	73
3.2. Antegrādās un retrogrādās metodes lietošana	74
3.3. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sarežģītības, kas novērtēta pēc dažādām skalām, saistība ar PKI rezultātiem	77
3.4. Komplikācijas	82
4. Diskusija	85
5. Pētījuma ierobežojumi	92
6. Rezultātu iespējamais praktiskais lietojums	93
Secinājumi	94
Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu	95
Literatūras saraksts	97
Pateicības	110
Pielikumi	111
1. pielikums. RSU Ētikas komitejas lēmums	112
2. pielikums. Slimību profilakses un kontroles centra izdotā atļauja izmantot medicīniskos dokumentus darbam	113
3. pielikums. Pacientu piekrišanas forma	114
4. pielikums. Pacientu piekrišanas forma	115

Darbā izmantotie saīsinājumi

ACC	Amerikas kardiologu kolēģija (angl. <i>American College of Cardiology</i>)
ACT	aktīvetais recēšanas laiks
ACUITY	pētījums: <i>The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy</i>
ADR	antegrādā disekcija—atgriešana (angl. <i>antegrade dissection—reentry</i>)
AHA	Amerikas Sirds asociācija (angl. <i>American Heart Association</i>)
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
BASE	balona atbalstīta subintimāla iekļūšana (angl. <i>balloon assisted subintimal entry</i>)
BMI	ķermeņa masas indekss (angl. <i>body mass index</i>)
BMS	parastie metāla stenti (angl. <i>bare metal stent</i>)
BNP	nātrijurētiskais peptīds (angl. <i>brain natriuretic peptide</i>)
CART	kontrolēta antegrādā un retrogrādā šķērsošana (angl. <i>controled antegrade and retrograde tracking</i>)
CASTLE score	hroniskas totālas koronārās artērijas oklūzijas sarežģītības vērtēšanas skala (angl.: <i>CABG history</i> , <i>Age</i> (≥ 70 yrs), <i>Stump anatomy</i> (<i>blunt or invisible</i>), <i>Tortuosity degree</i> (<i>severe or unseen</i>), <i>Length of occlusion</i> (≥ 20 mm) and <i>Extent of calcification</i> (<i>severe</i>))
CC	kolaterāļu savienojums (angl. <i>collateral connection</i>)
CCS	Kanādas kardiovaskulārā biedrība (angl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CFI	kolaterālās plūsmas indekss (angl. <i>collateral flow index</i>)
CHD	koronārā sirds slimība (angl. <i>coronary heart disease</i>)
CL	hroniskas totālas koronārās artērijas oklūzijas sarežģītības vērtēšanas skala (angl.: <i>The Clinical and Lesion related score</i>)
CR	pilna revaskularizācija (angl. <i>Complete revasculariation</i>)
CTO	hroniska totāla oklūzija (angl. <i>Chronic total occlusion</i>)
CVP	centrālais venozais spiediens
DATT	duālā antitrombotiskā terapija
DECISION CTO	pētījums: <i>Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion</i>
DES	ar zālēm pildīts stents (angl. <i>drug eluting stent</i>)
EF	izsviedes frakcija (angl. <i>ejection fraction</i>)
EKG	elektrokardiogramma
ESC	Eiropas kardiologu biedrība (angl. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESS	endotēlija bīdes spēks (angl. <i>endothelial shear stress</i>)

EXPLORE	pētījums: <i>Evaluating Xience and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST – Elevation Myocardial Infarction</i>
FDG-PET	floura 18-dezoksiglikozes pozitronu emisijas tomogrāfija
FFR	frakcionētās plūsmas rezerve (angl. <i>fractional flow reserve</i>)
FGF	fibroblastu augšanas faktors
FKBD	beigu <i>kissing</i> balona dilatācija (angl. <i>final kissing balloon dilatation</i>)
hMBF	hiperēmijas miokarda asins plūsma
ICAM-1	intracelulāra adhēzijas molekula-1 (angl. <i>intracellular adhesion molecule</i>)
IVUS	intravaskulāra ultraskaņa (angl. <i>intra vascular ultrasound</i>)
IQR	mediāna ar starpkvartīļu intervālu
J-CTO <i>score</i>	hroniskas totālas koronārās artērijas oklūzijas sarežģītības vērtēšanas skala (<i>Multicenter Chronic Total Occlusion (CTO) Registry in Japan</i>)
KAŠ	koronāro artēriju šuntēšana
KSS	koronārā sirds slimība
LAD	kreisā priekšējā lejupejošā koronārā artērija (angl. <i>left anterior descendens artery</i>)
LAST	limitēta antegrādā subintimālā šķērsošana (angl. <i>limited antegrade subintimal tracking</i>)
LCX	kreisā apliecošā koronārā artērija (angl. <i>left circumflex artery</i>)
LGE	vēlīna gadolīnija uzkrāšanās (angl. <i>late gadolinium enhancement</i>)
LIMA	kreisā iekšējā mammārā artērija (angl. <i>left internal mammary artery</i>)
LM	kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs (angl. <i>left main</i>)
LV	kreisais kambaris (angl. <i>left ventricle</i>)
LVEF	kreisā kambara izsviedes frakcija (angl. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
MACE	nozīmīgi nelabvēlīgi kardiāli notikumi (angl. <i>major adverse cardiac events</i>)
MAP	mitogēna aktivētā olbaltumviela (angl. <i>mitogen-activated protein</i>)
MCP	monocitiskais proteīns
MI	miokarda infarkts
MSCT	daudzslāņu datortomogrāfija (angl. <i>multi-slice computer tomography</i>)
MV	galvenais asinsvads (angl. <i>main vessel</i>)
NS	statistiski nenozīmīga atšķirība (angl. <i>not significant</i>)
OACIS	pētījums: <i>The Osaka Acute Coronary Insufficiency Study</i>
OAT	pētījums: <i>Occluded Artery Trial</i>
OCT	optiskās kohrences tomogrāfija

OM	trulās malas zars
OTW	balons, caur kuru pilnībā iet stīga (angl. <i>over the wire</i>)
PET	pozitronu emisijas tomogrāfija
PKI	perkutāna koronāra intervence (angl. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
POBA	balona angioplastika (angl. <i>plain old balloon angioplasty</i>)
POT	proksimālās optimizācijas dilatācija (angl. <i>proximal optimisation technique</i>)
PROGRESS CTO	hroniskas totālas koronārās artērijas oklūzijas sarežģītības vērtēšanas skala (<i>Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention</i>)
RCA	labā koronārā artērija (angl. <i>right coronary artery</i>)
RDR	retrogrādā disekcija–atgriešana (angl. <i>retrograde dissection– reentry</i>)
REVASC	pētījums: <i>Recovery of Left Ventricular Function in Coronary Chronic Total Occlusion</i>
SB	sānu zars (angl. <i>side branch</i>)
SD	standartnovirze
SE	standartklūda
STAR	subintimāla šķērsošana un atgriešanās (angl. <i>subintimal tracking and re-entry</i>)
SSK	Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija
STEMI	ST segmenta elevāciju miokarda infarkts
SYNTAX	pētījums (angl.: <i>The SYnergy between PCI with TAXus and cardiac surgery</i>)
TIMI	koronārās plūsmas novērtēšanas sistēma (angl. <i>Trombolysis in Myocardial Infarction</i>)
TLR	atkārtota revaskularizācija mērķa bojājuma vietā (angl. <i>target lesion revascularisation</i>)
TOAST – GISE	pētījums (angl.: <i>Total Occlusion Angioplasty Study – supported by GISE (Società Italiana di Cardiologia Invasiva)</i>)
TVR	atkārtota revaskularizācija mērķa asinsvadā (angl. <i>target vessel revascularisation</i>)
VCAM	vaskulārā šūnu adhēzijas molekula (angl. <i>vascular cell adhesion molecule</i>)
VEGF	vaskulārā endotēlija augšanas faktors (angl. <i>vascular endothely growing factor</i>)
VEM	veloergometrija
QCA	kvantitatīvā koronārā angiogrāfija

Ievads

Sirds un asinsvadu slimības ir galvenais nāves cēlonis visā pasaulē. Katru gadu gandrīz 18 miljonu cilvēku nāves gadījumu iemesls ir saistīts ar artēriju aterosklerozi (Roth et al., 2017). Skatoties globāli, vērojama izteikta dažādu pasaules reģionu atšķirība sirds un asinsvadu slimību mirstības rādītājos. Ziemeļamerikā un Rietumeiropā / Ziemeļeiropā tie ir ievērojami zemāki nekā Austrumeiropā, Āzijā un Āfrikā. Piemēram, Francijā vecuma standartizētais mirstības rādītājs 2017. gadā bija aptuveni 86 uz 100 000 iedzīvotāju; Austrumeiropā kopumā šis rādītājs bija apmēram 5 reizes lielāks – 400–500 uz 100 000 iedzīvotāju. Latvijā asinsrites sistēmas slimības jau daudzu gadu garumā ir biežākais nāves cēlonis un tas ievērojami pārsniedz tādas iemeslus kā ļaundabīgi audzēji vai ārēji izraisītie nāves cēloņi (Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata, 2018). Lielākā kardiovaskulārās mirstības daļa ir tieši koronārās sirds slimības (KSS) dēļ, kas, neraugoties uz daudzās pasaules valstīs un arī Latvijā panākto mirstības samazināšanos, joprojām ir galvenais priekšlaicīgas nāves iemesls.

Viena no KSS ārstēšanas metodēm ir perkutānā koronārā intervence (PKI). Tā ir salīdzinoši jauna ārstēšanas metode, par kuras pamatlicēju uzskata *Andreas Gruntzig*, kurš 1977. gadā veica pirmo koronāro balona angioplastiku (POBA, *plain old balloon angioplasty*). Turpmākajos gados PKI tehnoloģijas strauji attīstījās, balonangioplastikai sekoja stentu implantācijas ēra, kas sākās ar parastajiem metāla stentiem (BMS, *bare metal stent*). Pirmo koronāro angioplastiku ar stenta implantāciju 1987. gadā veica *Ulrich Sigwart* (Roubin, 2014). 2002. gadā klīniskajā praksē ienāca zālēm pārklātie vai pildītie stenti (DES, *drug eluting stent*), kas tiek uzskatīts par vienu no lielākajiem sasniegumiem PKI jomā. DES lietošana ievērojami samazināja parasto metāla stentu bieži izraisīto restenozi. Tomēr grūtības no invazīvās ārstēšanas viedokļa joprojām rada anatomiski sarežģīti bojājumi – garas, kalcinētas stenozes, hroniskas totālas oklūzijas, bojājumi, kas lokalizēti artēriju bifurkācijās, mazo artēriju slimība u. c. Koronāro artēriju bojājuma variants, kas joprojām ir viens no lielākajiem izaicinājumiem invazīvo kardiologu sabiedrībai, ir hroniskas totālas koronāro artēriju oklūzijas (HTO).

HTO sastopamas samērā bieži – vidēji 30 % pacientu ar angiogrāfiski pierādītu nozīmīgu koronāro artēriju slimību (Christofferson et al., 2005). Šo bojājumu ārstēšana ir problemātiska, jo procedūras ir tehniski sarežģītas, materiālu un laika ietilpīgas, sekmīgo perkutāno koronāro intervenču skaits procentuāli ir relatīvi zems, ir paaugstināts iespējamo komplikāciju skaits hospitālajā periodā, kā arī ilgtermiņa rezultāti ir sliktāki, salīdzinot ar neokluzīvu bojājumu ārstēšanu (Shahet al., 2011). Pacienti ar HTO parasti ir vecāki, viņiem ir vairāk blakus slimību un sliktāka kreisā kambara kontraktilitāte (Christofferson et al., 2005; Fefer et al., 2012; Jeroudi et al., 2014).

Pirmā perkutānā koronārā intervence, izmantojot balonu hroniski okludētai koronārajai artērijai, tika izdarīta 1984. gadā (Stein et al., 1984). Veicot procedūras ar tradicionālo antegrādo metodi, sekmīgo procedūru skaits parasti nepārsniedz 65–70 % (Ruocco et al., 1992; Ivanhoe et al., 1992). Lietojot retrogrādo metodi, sekmīgo HTO PKI skaits centros ar lielu šīs metodes lietošanas pieredzi sasniedz 80–100 % (Karpalietis, 2012). Kopš 1990. gadā tika publicēts pirmais ziņojums par retrogrādu HTO atvēršanu caur vēnas šuntu (Kahn et al., 1990), šī metode ir ievērojami attīstījusies. Pēdējo piecu gadu laikā praksē gan ieviesti daudzi jauni materiāli (stīgas, baloni, mikrokateetri), gan izstrādātas jaunas tehnikas, kas speciāli radītas HTO retrogrādas rekanalizācijas rezultātu uzlabošanai (Surmely, 2006; Saito, 2009; Kimura, 2009; Tomasello, 2014). Veicot vairāku retrospektīvu reģistru metaanalīzi, konstatēts, ka sekmīga HTO rekanalizācija samazina stenokardijas lēkmju biežumu, uzlabo kreisā kambara funkciju, palielina dzīvildzi un samazina fatālu aritmiju risku (Joyal, 2010). Kaut arī vairāku reģistru dati uzrāda mirstības samazināšanos sekmīgi atvērtu HTO grupā, randomizētos pētījumos šāds ieguvums no HTO invazīvas rekanalizācijas, salīdzinot ar medikamentozu terapiju vai ar aortokoronāru šuntēšanu, nav pierādīts (Nombela-Franco, 2012).

Latvijā pirmā sekmīgā retrogrādā HTO perkutānā koronārā intervence veikta 2007. gadā slimnīcā “Gaiļezers” (Kalnins et al., 2013). Kopš 2007. gada slimnīcā “Gaiļezers” izveidots šo procedūru un pacientu reģistrs. 2008. gadā tika izveidots Eiropas Oklūziju klubs (*Euro CTO Club*), lai apkopotu jaunāko informāciju par HTO invazīvu ārstēšanu, kā arī lai invazīvie kardiologi varētu apmainīties pieredzē par HTO PKI procedūru tehniskajiem aspektiem. HTO kluba darbā jau no dibināšanas gada iesaistījušies arī Latvijas kardiologi, un kopš 2011. gada lielākā daļa Latvijā veikto HTO PKI tiek ievadītas vienotajā Eiropas Oklūziju kluba reģistrā.

Nav šaubu, ka daļai HTO pacientu revaskularizācija vai rekanalizācija nemaina ilgtermiņa prognozi un dažiem pacientiem var to pat pasliktināt, īpaši, ja tiek veiktas tehniski sarežģītas procedūras ar augstu komplikāciju risku. Šobrīd, laikā, kad HTO anatomiskā sarežģītība vairs nav šķērslis PKI veikšanai, svarīgi identificēt gan pacientus, kuriem sagaidāms labs procedūras rezultāts, gan arī tos, kuriem ieguvuma var nebūt.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir invazīvas ārstēšanas metožu ilgtermiņa rezultātu salīdzinājums pacientiem ar koronāro sirds slimību un hroniskām totālām koronāro artēriju oklūzijām.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Salīdzināt ilgtermiņa izdzīvotības rezultātus pacientiem pēc sekmīgām un nesekmīgām hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānām koronārām intervencēm.
2. Veikt antegrādas un retrogrādas perkutānās koronārās intervences tehnikās veikto procedūru ilgtermiņa rezultātu salīdzinājumu hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju pacientiem un noskaidrot visu veidu anatomiskos, morfoloģiskos un funkcionālos aspektus, kad var sākt hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutāno koronāro intervenci ar retrogrādo pieeju.
3. Izvērtēt hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sarežģītības daudzfaktoru ietekmi uz perkutānās koronārās intervences rezultātu un izdzīvotību.
4. Izpētīt un novērtēt hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutāno koronāro intervenču rezultātus dažādām pacientu grupām:
 - pacientiem ar cukura diabētu un pacientiem, kam tā nav,
 - pacientiem līdz 65 gadu vecumam un pēc tā,
 - vīriešiem un sievietēm,
 - pacientiem, kam veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija anamnēzē, un pacientiem, kam tā nav bijusi.

Darba hipotēzes

- Pirmā hipotēze – sekmīga hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju invazīva rekanalizācija neatkarīgi no tās sarežģītības un neatkarīgi no izmantotās perkutānās koronārās intervences tehnikas ir efektīva hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju ārstēšanas metode un uzlabo pacientu dzīvildzi.
- Otrā hipotēze – retrogrādās metodes lietošana uzlabo hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences rezultātus, nepasliktina ilgtermiņa prognozi un atsevišķos gadījumos lietojama kā primārā perkutānās koronārās intervences stratēģija.

Darba novitāte

Pēc statistikas datiem, 5–10 % no visām perkutānām koronārām intervencēm tiek veiktas hroniskām totālām oklūzijām. Latvijā šādu operāciju ilgtermiņa rezultāti nav tikuši pētīti un zinātniskajā literatūrā to rezultāti un lietderība ir pretrunīgi vērtēti.

1. Literatūras apskats

1.1. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju anatomija, histoloģija un veidošanās mehānismi

Ateroskleroze ir pastāvīga, hroniska, multifokāla, imūniekaisīga un fibroproliferatīva, izplatīta vidējo un lielo artēriju slimība, kas rodas endotēlija disfunkcijas, asinsvadu iekaisuma, lipīdu izgulsnēšanās un celulāro elementu uzkrāšanās dēļ (Kalvelis, 2018). Visbiežāk aterosklerotiskas izmaiņas attīstās koronārajās, miega, iliofemorālajās artērijās un aortā. Normālas artērijas anatomija parādīta 1.1. attēlā.

1.1. attēls. **Shematisks artērijas sienas anatomijas zīmējums**
(adaptēts no SEER Training Modules, *Classification & Structure of Blood Vessels*.
U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute.
10.06.2021. <<https://training.seer.cancer.gov/>>)

1.2. attēls. **Normālas koronārās artērijas** (attēls no personiskā arhīva)
A – labā koronārā artērija; B – kreisās koronārās artērijas; LAD – kreisā priekšējā lejupejošā koronārā artērija; LCX – kreisā apliecošā koronārā artērija.

Agrīnie aterosklerotiskie bojājumi, kas parasti norit bez klīniskas manifestācijas, ir “putu šūnu” jeb holesterīnu fagocitējušo makrofāgu izgulsnējumi artēriju sienīņu subendoteliālajā telpā. Autopsiju materiālos šādas izmaiņas, kas makroskopiski atgādina tauku

svītras, var atrast aortā jau pirmajos dzīves gados vai pat intrauterīni (D'Armiento et al., 1993; Napoli et al., 1997; Palinski et al., 1999). Koronārajās artērijās tās ir konstatējamas otrajā, bet brahiocefālajā baseinā – trešajā un ceturtajā gadu desmitā (Waksman et al., 2007). Kaut gan izmaiņas sākotnēji nav klīniski nozīmīgas un nerada asins plūsmas hemodinamikas izmaiņas, šīs intīmas ksantomas ir uzskatāmas par aterosklerozes attīstības sākuma stadiju. Bojājuma progresēšana atkarīga no ģenētikas, dzimuma un riska faktoriem. Dažiem indivīdiem ar aterosklerozi simptomi nerodas nekad, dažiem novērojamas hroniskas stabilas izpausmes. Liela aterosklerotiska plātne var klīniski neizpausties gadiem ilgi vai radīt tikai stabilus simptomus, piemēram, stenokardiju, ko izraisa paaugstināts asins piegādes pieprasījums, kā, piemēram, slodze. Tomēr dažreiz arī šādi stabili bojājumi var komplicēties ar trombozi un izraisīt akūtas aterosklerozes izpausmes, piemēram, akūtu miokarda infarktu vai insultu. Aterosklerotiskās plātnes kļūst potenciāli bīstamākas, pievienojoties kalcinozei un izčūlojumiem uz artērijas lūmena pusi. Tāpat iespējamās hemorāģijas no maziem asinsvadiem, kas apasiņo plātņi un ieauguši tajā no *intima media* slāņa puses. Plātne, lēni augot, var pilnībā nosprostot asinsvada lūmenu, taču daudz bīstamāka ir akūta asinsvada slēgšanās, kad plātnes ruptūras vai erozijas rezultātā var veidoties tromboze, kas asinsvadu pilnībā slēdz. Lielāko daļu akūtu miokarda infarktu izraisa ateromas, kas, angiogrāfiski vērtējot, asinsvada lūmenu sašaurina par mazāk nekā 50 % (Libby et al., 1999). Tāpat koronāro artēriju morfoloģiskie pētījumi norāda, ka aterosklerotiskās pangas progresija, kas vairāk par 50 % sašaurina lūmena diametru, parasti rodas sekundāri – atkārtotu fibrotiskās kapsulas ruptūru un to spontānas sadzīšanas dēļ, kas klīniski var neizpausties (Burke et al., 2001).

Tādējādi HTO veidošanās mehānismi pamatā ir divi:

1. Organizējoties akūtai masīvai trombozei, kas notikusi pēc plātnes ruptūras.
2. Lēni un / vai epizodiski progresējot aterosklerotiskajai plātnei, kas rezultātā asinsvadu pilnībā slēdz. Tas savukārt iespējams 2 veidos:
 - plātnes lēna augšana,
 - recidivējoši nelieli plātnes plīsumi ar uzslāņojušos nelielo trombu organizāciju.

1.3. attēls. Plātnes augšana pēc ruptūras

(adaptēts no <https://www.webpathology.com/case.asp?case=781>)

A – aterosklerotiska stabila plātne; B – plātnes ruptūra; C – plātnes augšana pēc ruptūras sadzīšanas;
D – oklūzijas veidošanās pēc recidivējošām plātnes ruptūrām.

Ne vienmēr akūtas koronārās artērijas trombozes gadījumā oklūzija kļūst hroniska. Vienā no “pirms trombolīzes ēras” pētījumiem, kas veikts pagājušā gadsimta 70. gados, koronārās angiogrāfijas laikā pacientiem, kuri pārcietuši ST elevāciju miokarda infarktus un nav tikuši revaskularizēti, okludēta koronārā artērija infarkta zonā 87 % gadījumu tika konstatēta 4 stundas pēc infarkta, 65 % gadījumu – 12 līdz 24 stundas pēc infarkta, 53 % gadījumu – 15. dienā pēc infarkta un tikai 45 % gadījumu – vienu mēnesi pēc infarkta (DeWood et al., 1980).

Histoloģiski izpētot hroniski okludētos koronāro artēriju segmentus, konstatēts, ka tajos atrodas gan aterosklerotiskas plātnes, gan trombīns, fibrīns, iekaisuma šūnas (*intima media, adventitia* slānī), neovaskulāri kanāli. Trombotiskas ģenēzes hroniskās oklūzijās ir vairāk kolagēna, intra un ekstracelulāru lipīdu, gludo muskuļa šūnu un nedaudz holesterīna, kas ar laiku samazinās un tiek aizvietots ar kolagēnu un kalcija depozītiem. Sastopamas arī iekaisuma šūnas – makrofāgi, “putu šūnas” un limfocīti. Histoloģiskā aina mainās līdz ar oklūzijas vecumu. Vecākās oklūzijās ir vairāk fibrozā materiāla un mazāk holesterīna, līdz ar to vecākas oklūzijas ir cietākas un grūtāk šķērsojamas ar stīgu.

Pēc koronārās artērijas slēgšanās notiek okludēto segmentu neovaskularizācijas process gan okludētajā lumenā, gan asinsvada sienā. Jaunu asinsvadu veidošanās pastiprinās līdz ar oklūzijas vecumu. Oklūzijās, kas jaunākas par vienu gadu, jaunu asinsvadu veidošanās notiek galvenokārt adventīcijas slānī. Oklūzijās, kas vecākas par vienu gadu, parasti jau ir attīstījies plašs jaunu asinsvadu tīklojums, kas šķērso visu asinsvada sienu no adventīcijas *vasa vasorum* slāņa līdz intīmai (tā sauktās *bridging collaterals*). Tas liek secināt, ka jaunu asinsvadu icaugšana notiek no okludētā asinsvada perifērijas. Šā procesa rezultātā var veidoties samērā liela izmēra kapilāri (100–500 mikronu diametrā), kas ir angiogrāfiski saskatāmi. Šādi mikrokanāli, kas saistīti ar *vasa vasorum* slāni, var nodrošināt asins plūsmai ceļu uz asinsvada distālo daļu (Sakuda et al., 2002). Angiogrāfiski šādu atradni dēvē par *caput medusae*.

Histoloģiskie pētījumi parāda, ka vairāk fibrozo audu atrodams okudētā segmenta proksimālajā un distālajā galā (*proximal and distal cap*), kas padara šīs daļas cietākas un grūtāk penetrējamas. HTO histoloģija aplūkojama 1.4. attēlā.

1.4. attēls. **HTO histoloģija**
(adaptēts no van der Wal Allard C, Euro PCR, 2007)

1.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju definīcija

Hroniskas totālas koronārās artērijas oklūzijas ilgums bieži ir grūti nosakāms, jo precīzi to var definēt tikai tad, ja iepriekš veikta koronāra angiogrāfija. Šis ir viens no iemesliem, kāpēc HTO jēdziens ilgus gadus tika brīvi interpretēts un līdz 2007. gadam vienota viedokļa par to, pēc cik ilga laika oklūziju no tās rašanās brīža var uzskatīt par hronisku, nebija. Tas redzams no HTO pētījumiem, kas veikti pagājušā gadsimta beigās un šā gadsimta sākumā, kuros šis laiks variē no 1 līdz 2 nedēļām līdz pat 3 mēnešiem (Werner et al., 2003; Zidar et al., 1996). Tā, piemēram, pētījumā TOAST – GISE (*Total Occlusion Angioplasty Study – supported by GISE (Società Italiana di Cardiologia Invasiva)*), kas ilga no 1999. gada janvāra līdz 2000. gada janvārim, oklūzija tika uzskatīta par hronisku, ja tās ilgums bija lielāks par 30 dienām. Bieži citētajā OAT (*Occluded Artery Trial*) pētījumā tika iekļauti pacienti 3.–28. dienā pēc pārciesta akūta miokarda infarkta (Hochman et al., 2006). Oklūzijas pastāvēšanas laiks ir svarīgs, ne tikai lai objektīvi varētu salīdzināt dažādus pētījumus, bet galvenokārt sakarā ar izmaiņām, kas laika gaitā okludētajā asinsvadā notiek. 2007. gadā Eiropas oklūziju klubs (*Euro CTO Club*) savstarpēju diskusiju rezultātā publicēja vienošanās (*consensus*) dokumentu ar skaidri definētu HTO jēdzienu, ko vēlāk akceptēja visa invazīvo kardiologu sabiedrība. Saskaņā ar šo dokumentu HTO tika definēta kā 100 % koronārās artērijas slēgums ar TIMI 0 koronāro plūsmu, kas pastāv vismaz 3 mēnešus ilgi. TIMI (*Trombolysis in Myocardial Infarction*) skala ir invazīvajā kardioloģijā vispārēji pieņemta koronārās plūsmas vērtēšanas sistēma, kas sākotnēji tika radīta, lai izvērtētu trombolīzes efektu, un pēc kuras koronāro plūsmu iedala pakāpēs no 0 līdz 3 (Chesebro et al., 1987) (sk. 1.1.tabulu).

TIMI plūsmas klasifikācija
(adaptēts no Gibson et al., 1996)

TIMI 0 plūsma (perfūzijas nav)	Nav pilnīgi nekādas antegrādas plūsmas
TIMI 1 plūsma (penetrācija bez perfūzijas)	Aizkavēta koronārā plūsma, kas pilnībā neaizpilda asinsvada distālās daļas
TIMI 2 plūsma (daļēja perfūzija)	Aizkavēta koronārā plūsma, kas pilnībā aizpilda asinsvada distālās daļas
TIMI 3 plūsma (pilna perfūzija)	Normāla koronārā plūsma, kas pilnībā aizpilda asinsvada distālās daļas

Pieņemtajā definīcijā arī teikts, ka > 3 mēnešu periodam jābūt angiogrāfiski vai klīniski pierādītam vai arī jāpastāv lielai varbūtībai, ka oklūzija ir vairāk nekā 3 mēnešus veca. Atkarībā no tā, cik pārliecinoši pierādāms ir 3 mēnešu periods, oklūzijas iedalāmas drošās, ticamās un iespējamās. Par drošu oklūzijas laiku var uzskatīt, ja pirms vairāk nekā 3 mēnešiem veikta koronāra angiogrāfija, kuras laikā oklūzija konstatēta. Par ticamu – ja okludētā asinsvada zonā pacients pirms > 3 mēnešiem pārcietis miokarda infarktu, ja bijis akūts koronārs sindroms vai pacientam parādījusies tipiska koronārās sirds slimības klīnika. Par iespējamu > 3 mēnešu periodu uzskata tad, ja angiogrāfiskā aina ar lielāko varbūtību liecina, ka oklūzija ir > 3 mēnešus veca.

2018. gadā daži autori ASV ieteica definīciju uzlabot. Saskaņā ar šo variantu, lai slēgtu asinsvadu varētu izskatīt par HTO, oklūzijai jābūt totālai (100 %), TIMI plūsmai caur to jābūt 0, asins plūsmai, kas redzama aiz HTO, skaidri jāpienāk caur kolaterālēm (*bridging, ipsi* vai *kontralaterālām*), kā arī okludētais koronārās artērijas segments nedrīkst saturēt trombus (Ybarra et al., 2018).

1.3. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sastopamība

HTO patiesā sastopamība populācijā nav zināma, jo daudzi pacienti ir maz simptomātiski vai bez jebkādiem simptomiem un tiem iepriekš nav veiktas koronāras angiogrāfijas. HTO tomēr sastopamas samērā bieži, ko apliecina dati no vairākiem reģistriem par invazīvi izmeklētiem pacientiem. Analizējot 14 439 pēc kārtas ņemtus pacientus Kanādā, kuriem veiktas koronāras angiogrāfijas, HTO tika konstatētas 18,4 % pacientu (Fefer et al., 2012). HTO sastopamība bija biežāka pacientiem, kuriem iepriekš veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija (54 %), un retāka pacientiem ar akūtu ST elevāciju miokarda infarktu (10 %). No visiem pacientiem šajā reģistrā ar konstatētām HTO iepriekš dokumentēts miokarda infarkts anamnēzē bija tikai 40 % gadījumu un tikai 25 % HTO pacientu EKG bija konstatēti Q zobi HTO atbilstošos novadījumos. Citā reģistrā, analizējot tikai tos pacientus, kuriem bija

stenokardija un tika konstatēta vismaz vienas koronārās artērijas stenoze, kas lielāka par 50 %, HTO tika konstatētas 33 % gadījumu (Werner et al., 2013).

Apmēram 30 % STEMI pacientu, kuri ārstēti ar trombolīzi, pēc 3–6 mēnešiem angiogrāfiski tiek konstatēta hroniska totāla oklūzija (Veen et al., 1993). Vēl citā reģistrā starp 8004 pacientiem, kuriem iepriekš nebija veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija un kuriem angiogrāfiski konstatēta nopietna koronāro artēriju slimība ar vismaz vienu stenozi, lielāku par 70 %, HTO tika konstatētas 52 % gadījumu (Christoferson et al., 2005).

Zviedrijas nacionālajā reģistrā, kurā laika posmā no 2005. līdz 2012. gadam reģistrēts 14 441 pacients (Ramundal et al., 2016), un Itālijas multicentru reģistrā (Tomasello et al., 2015), kurā reģistrēti 1777 pacienti, abos analizēti tikai pacienti ar KSS, HTO sastopamība bija attiecīgi 16 % un 13 %.

Nesen pierādīts, ka rētaudi miokardā ir daudz lielākai daļai HTO pacientu, nekā atzīts klīniski. *Choi* et al., izmeklējot 170 HTO pacientus ar vēlino kontrastvielas uzkrāšanās MRI metodi (LGE), 86 % konstatēja rētas HTO teritorijā, lai gan 76 % no tiem nebija dokumentēta miokarda infarkta anamnēzes. Tomēr infarkta izmēri bieži bija mazi, un 95 % HTO segmentu rētaudu nebija vai tie bija ierobežoti. Klīniskajā praksē bieži tiek uzskatīts, ka miokarda infarkts anamnēzē, kas saistīts ar HTO teritoriju, īpaši, ja EKG ir patoloģiski Q viļņi, liecina par transmūrālu rētu. *Choi* pētījums to neapstiprina (*Choi* et al., 2018).

1.4. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju lokalizācija

Biežāk HTO atrodamas labajā koronārajā artērijā. Analizējot 2033 angiogrāfiski konstatētas HTO, 444 (28 %) bija kreisajā priekšējā lejupejošajā koronārajā artērijā, 560 (35 %) – kreisajā apļveidošajā koronārajā artērijā, bet 1027 (64 %) – labajā koronārajā artērijā (*Christoferson* et al., 2005).

1.5. Kolaterāles

Kolaterāles ir tipiska HTO iezīme, ko novēro vairāk nekā 90 % HTO gadījumu (*Azzalini* et al., 2016), un tām ir svarīga loma daudzos ar HTO saistītos procesos:

- kolaterāles ir iesaistītas HTO veidošanās mehānismos,
- kolaterāles bieži nosaka pacientu ar HTO klīnisko ainu un simptomātiku,
- kolaterāles var ietekmēt pacienta prognozi,
- no kolaterālēm ir atkarīgas HTO invazīvās ārstēšanas iespējas un stratēģija.

Cilvēka koronārajai asinsritei piemīt īpatnība, ka angiogrāfiski vizualizējamās koronārās artērijas nav koronārās asinsrites pēdējais gala posms. Aiz kapilāriem eksistē daudz kolaterāļu, kas tos savieno ar citām koronārajām artērijām. Jau 1958. gadā *Laurie and Woods*, veicot autopsijas 150 pacientiem, ieskaitot bērnus, pierādīja, ka koronārās kolaterāles eksistē arī cilvēkiem, kuriem nav koronārās sirds slimības (Laurie W, Woods JD, 1958). Citā pētījumā, veicot dažāda vecuma pacientu salīdzinājumu, tika konstatēts, ka visvairāk koronāru kolaterāļu ir neonatālā vecumā, bērnībā un jaunībā to daudzums mazinās, taču pieaugušā vecumā atkal palielinās (Reiner et al., 1961). Tika secināts, ka kolaterāļu attīstība mūža laikā ir organisma adaptācija uz stresu un išēmiju, kā rezultātā kolaterāļu diametrs var palielināties 2–20 reizes (Schapter et al., 2009).

Šobrīd noskaidrots, ka iedzimto kolaterāļu diametrs ir no 20 līdz 200 mikroniem un parasti tās ir slēgtas, nefunkcionējošas un neaktīvas, kamēr vien nav parādījusies koronārā sirds slimība, jo veselos asinsvados pastāvošais vienāda spiediens no abām pusēm neļauj notikt asins plūsmai caur tām. Asinsvadam nopietni sašaurinoties vai aizveroties, spiediens aiz oklūzijas krītas, rodas spiediena starpība un kolaterāles var sākt funkcionēt. Neaktīvo kolaterāļu transformēšanās par funkcionējošām tiek dēvēta par arterioģenēzi, un tai izdala 3 fāzes:

1. fāze (pirmās 24 stundas). Parādās spiediena gradients, un pulsējoša šķidruma bīdes sprieguma rezultātā notiek pasīva kanālu paplašināšanās un plūsmas parādīšanās tajos. Kanāla endotēlija šūnas kļūst aktīvas, sāk izdalīt proteolītiskus enzīmus, kas sadala bazālo membrānu un šķīdina ekstracelulāro matricu.
2. fāze (24 stundas līdz 3 nedēļas). Šūnu proliferācija. Monocīti migrē un infiltrē asinsvada sienu, izdala citokīnus, augšanas faktorus (fibroblastu augšanas faktoru (bFGF), vaskulārā endotēlija augšanas faktoru (VEGF), monocītisko proteīnu 1 (MCP- 1) u. c). Išēmija pati par sevi uzskatāma par spēcīgāko faktoru, kas atbrīvo VEGF. Kolaterāļu diametrs palielinās.
3. fāze. (3 nedēļas – 6 mēneši) Pieaug kolaterāļu sieniņu biezums, notiek tālāka šūnu proliferācija. Kolaterālēm veidojas 3 slāņu asinsvada sieniņas struktūra, līdzīga koronārajām artērijām.

1.5. attēls. **Koronāro artēriju savienojumu remodelācijas process**
(adaptēts no Schaper, 2009)

ICAM – intracelulāra adhēzijas molekula; VCAM-1 – vaskulāro šūnu adhēzijas molekula (angļu val. – *vascular cell adhesion molecule*); MAP – mitogēna aktivētā olbaltumviela (angļu val. – *mitogen-activated protein*).

Galvenie arterioģenēzi veicinošie faktori – spiediena gradients un pulsējošā šķidruma bīdes spriegums (FSS), išēmija, iekaisuma procesi (sk. 1.5. attēlu). Koronāro interarteriālo savienojumu remodelācijas rezultātā kolaterāļu diametrs var sasniegt 1–2 mm. Kolaterāles bieži nosaka pacientu ar HTO klīnisko ainu un simptomātiku, jo tās spēj nodrošināt alternatīvu plūsmu, apejot okludēto segmentu.

Kolaterālās cirkulācijas nozīmīgums apstiprināts vairākos pētījumos. Kolaterāļu esamība var samazināt infarkta izmēru, pasargāt no infarkta zonas paplašināšanās, uzlabot miokarda perfūziju un saglabāt miokarda dzīvotspēju infarkta skartās artērijas apasiņošanas zonā, kas vēlāk, veicot revaskularizāciju, ļauj miokardam labāk atjaunot funkciju (Cohen et al., 1986; Gregg et al., 1980; Hansen, 1989). Kolaterāļu esamība gan nespēj pasargāt pacientu no stresa inducētas išēmijas.

Labi attīstītas kolaterāles uzlabo KSS pacienta prognozi. OACIS (*The Osaka Acute Coronary Insufficiency Study*) pētījumā tika novēroti 1934 pacienti ar koronāro artēriju oklūzijām pēc pārciestiem miokarda infarktiem. Kolaterāļu trūkums uz okludētās artērijas zonu pacientiem, kuri vecāki par 70 gadiem, tika konstatēts kā neatkarīgs un nozīmīgs intrahospitalālās nāves prognostisks rādītājs (Kurotobi et al., 2004). Citā pētījumā, novērojot 879 KSS pacientus vīriešus divus gadus pēc pārciesta miokarda infarkta, angiogrāfiski redzamas kolaterāles tika

atzītas kā prognostiski labvēlīgs faktors, kas samazina atkārtotu kardiovaskulāru notikumu skaitu un atkārtotu revaskularizāciju nepieciešamību (Regieli et al., 2009).

Neskaidrs ir jautājums, vai kolaterāles, kas veidojas uzreiz pēc akūta miokarda infarkta, ietekmē pacienta prognozi. Vispārpieņemts ir atzinums, ka agrīna kolaterāļu veidošanās uzreiz pēc infarkta spēj samazināt tā izmēru. Pētījumos pierādīts, ka infarkta lielums STEMI pacientiem pēc neveiksmīgas trombolīzes tiešām bija mazāks pacientiem ar labi attīstītām kolaterālēm (Habib, 1993; Elsmann et al., 2004). Tomēr citā pētījumā, izmērot koronārās plūsmas indeksu pacientiem, kuriem uzreiz pēc asinsvada slēgšanās bija vērojama laba kolaterālā plūsma, rezultāti bija ļoti atšķirīgi (Wustmann, 2003). Pacientiem ar vairāku artēriju slimību teorētiski kolaterālā plūsma var būt ierobežota obstruktīva sašaurinājuma dēļ citā koronārajā artērijā (Schumacher, 2020). Iespējams, tādēļ dažos pētījumos agrīni labi attīstītu kolaterāļu pozitīvā ietekme uz nākotnes notikumiem nav tikusi pierādīta (Gohlke et al., 1991; Nicolau et al., 1999; Antonucci et al., 2003).

Schumacher, izpētot un analizējot 218 HTO pacientus, kam veikts MRI izmeklējums, konstatēja, ka labi attīstītas kolaterāles bija saistītas ar mazāku rētu un labāk saglabātu miokarda funkcionalitāti. Savukārt miokarda dzīvotspēja HTO teritorijā ar potenciālu funkcionāli atjaunoties pēc revaskularizācijas labāka bija pacientiem ar vājāk attīstītām kolaterālēm. Vienlaikus secināts, ka pacientu stratifikācijai pēc kolaterāļu attīstības pakāpes nav izšķirošas nozīmes, jo saglabāta miokarda funkcija tika konstatēta arī lielākajai daļai HTO pacientu ar vāji attīstītām kolaterālēm (Schumacher et al., 2020).

Kolaterālā plūsma nodrošina perfūzijas spiedienu 30–40 mmHg diapazonā distāli no okludētā segmenta. Šāds spiediens noved pie asinsvada diametra funkcionālās samazināšanās, kas var būt iemesls patiesā asinsvada diametra nenovērtēšanai rekanalizācijas procedūras laikā (Gallasi et al., 2012).

1.5.1. Kolaterāļu klasifikācija

Kolaterāļu anatomisko variantu pirmo klasifikāciju 1974. gadā izveidoja *David Levine*. Viņš aprakstījis 22 dažādus kolaterāļu tipus, kas pieder kādai no četrām kolaterāļu grupām: septālām kolaterālēm, intraarteriālām kolaterālēm (*bridging collaterals*), epikardiālām kolaterālēm ar proksimālu izeju (atriālām) un epikardiālām kolaterālēm ar distālu izeju (sk. 1.5. attēlu). Pastāvot vienlaikus vairākām kolaterālēm, par galveno *Levine* ieteica uzskatīt to, kura pirmā pilda okludēto segmentu (Levine, 1974). Pamata *Levine* pirmais aprakstīja visus iespējamus anatomiskos variantus, kā trīs lielās, galvenās koronārās artērijas caur kolaterālēm var tikt apasiņotas (sk. 1.6. attēlu).

Rentrop un *Cohen* radīja cita veida klasifikāciju, dalot kolaterāles četrās grupās atkarībā no asins plūsmas pa kolaterāli un atkarībā no tā, kā kolaterāles pilda okludēto segmentu: 0 pakāpe – kolaterāļu nav vispār; 1. pakāpe – kolaterāles ir, bet nepilda okludēto artērijas segmentu; 2. pakāpe – kolaterāle pilda okludētā asinsvada sānu zarus; 3. pakāpe – pilns okludētā asinsvada pildījums no kolaterālēm (Cohen, 1986) (sk. 1.7. attēlu).

HTO gadījumos *Rentrop* klasifikācijas trešās pakāpes kolaterāles novērojamas 85 % gadījumu, tāpēc, analizējot īstas HTO, šo klasifikāciju izmanto reti.

Werner pirmais ieteica klasificēt kolaterāles pēc to izmēra un izveidoja tā saukto CC klasifikāciju (CC = *Collateral Connection*). Saskaņā ar šo klasifikāciju kolaterāles iedala trijās grupās: CC0 – kolaterāle asinsvadu uzpilda, taču ir tik maza, ka pati nav angiogrāfiski saredzama; CC1 – ir redzams diegveidīgs savienojums; CC2 – kolaterāle ir tik liela diametra, ka pēc izmēra līdzinās asinsvadam, kādas galvenās koronārās artērijas sānu zaram (sk. 1.8. attēlu).

Ar cilvēka acs izšķiršanas spēju saskatāmas kolaterāles, kuru diametrs ir 0,3–0,5 mm. Kolaterāles ar izmēru zem 100 mikroniem angiogrāfiski nav redzamas.

1.6. attēls. **Levine** kolaterāļu klasifikācija (attēli no personiskā arhīva)

A – septāla kolaterāle; B – epikardiāla kolaterāle; C – arteriāla (*bridging*) kolaterāle.

1.7. attēls. **Levine** kolaterāļu klasifikācija (adaptēts no Levine, 1974)

A – iespējamās kolaterāles uz kreiso priekšējo lejupejošo koronāro artēriju (LAD); B – iespējamās kolaterāles uz labo koronāro artēriju (RCA); C – iespējamās kolaterāles uz kreiso apļiecošo koronāro artēriju (LCX).

Rentrop 0	Rentrop 1	Rentrop 2	Rentrop 3

Nav redzams asinsvada pildījums pa kolaterālēm	Pa kolaterālēm pildās daži gala un sānu zari, bet ne epikardiālās artērijas	Daļēja asinsvada pildīšanās pa kolaterālēm	Pilnīga asinsvada uzpildīšanās pa kolaterālēm

1.8. attēls. **Rentrop kolaterāļu klasifikācija** (adaptēts no Gestricht et al., 2020)

1.9. attēls. **Werner kolaterāļu klasifikācija** (adaptēts no Werner, 2003)

CC0 – nav savienojuma; CC1 – savienojums ar diametru < 0,4 mm; CC2 – savienojums ar diametru > 0,4 mm; CC3 – savienojums ar diametru > 1 mm.

Kolaterāļu esamības fakts, to skaits un izmērs tomēr neļauj spriest par asins plūsmas intensitāti tajās. *Rees*, publicējot rakstu 1969. gadā par miokarda kolaterālo asinsriti, rakstīja, ka koronārās plūsmas mērīšana kolaterālēs cilvēkam nav iespējama (*Rees*, 1969). Mūsdienās šādi mērījumi koronārajās artērijās ir iespējami. Izstrādātas dažādas formulas un izskaitļoti dažādi indeksi kolaterālās plūsmas novērtēšanai. Svarīgākais no tiem – kolaterālās plūsmas indekss (CFI – *Collateral Flow Index*).

1.10. attēls. **Kolaterālās plūsmas indeksa (CFI) mērīšanas shēma** (adaptēts no Traupe et al., 2010)

Aortālais jeb proksimālais spiediens (P_{prox}); distālais koronārais spiediens (P_{dist});
centrālais venozais spiediens (CVP).

Indeksu pirmais aprakstīja *Pilys N.* Tā noteikšanai nepieciešams izmērīt un zināt centrālo venozo spiedienu (CVP), kā arī spiedienu koronārajā artērijā proksimāli (P_{prox}) un distāli (P_{dist}) no oklūzijas zonas (sk. 1.10. attēlu). Mērījumiem jānotiek pilnas hiperēmijas apstākļos, kas tiek nodrošināta ar adenoīna infūziju. CFI tiek definēts kā attiecība starp P_{dist} -CVP un P_{prox} -CVP:

$$CFI = \frac{P_{dist} - CVP}{P_{prox} - CVP} \quad (1.1. formula)$$

CFI – koronārās plūsmas indekss

P_{dist} – spiediens koronārajā artērijā distāli no oklūzijas zonas

CVP – centrālais venozais spiediens

P_{prox} – spiediens koronārajā artērijā proksimāli no oklūzijas zonas.

Indekss ļauj novērtēt, cik adekvāta ir kolaterālā cirkulācija. Plašā stabilas KSS pacientu grupā, kuriem veica PKI, CFI zem 0,25 korelē ar sagaidāmu išēmiju balona inflācijas laikā un tika konstatēts kā nelabvēlīgs prognostisks rādītājs išēmiskiem notikumiem nākotnē (Seller et al., 1998). Augstāka CFI vērtība korelē ar hemodinamiski nozīmīgāka obstruktīva bojājuma attīstību. Pastāvot HTO, CFI vienmēr būs lielāks nekā pacientiem, kuriem nav HTO (Main et al., 1997).

Vairākos pētījumos noskaidrots, ka laba kolaterālā plūsma korelē ar labāku dzīvildzi hroniskiem KSS pacientiem. *Meier et al.* noteica CFI 845 pacientiem un novēroja tos 10 gadus. Kumulatīvie 10 gadu izdzīvošanas rādītāji (no visiem cēloņiem un sirds mirstības) bija attiecīgi 71 % un 88 % pacientiem ar zemu CFI un 89 % un 97 % grupā ar augstu CFI (attiecīgi $p = 0,04$, $p = 0,01$) (Meier et al., 2007). Šī darba galvenais autors vēlāk veica 12 pētījumu metaanalīzi ar

6529 stabilas KSS vai akūta MI pacientiem. Augstāks CFI bija saistīts ar mazāku mirstību, īpaši stabilas KSS grupā (RR 0,59; CI 0,39–0,89; $p = 0,012$) (Meier et al., 2007).

Werner et al., veicot intrakoronāru USS, konstatējis, ka kolaterālā cirkulācija ir labāk attīstīta pacientiem ar saglabātu miokarda funkciju. Tajā pašā laikā Werner konstatējis, ka kolaterāļu attīstības pakāpei nav saistības ar saglabātu miokarda dzīvotspēju (Werner et al., 2005). Ir arī pētījumi, kuros nav konstatēta sakarība starp miokarda dzīvotspēju un kolaterālās pūsmas intensitāti (Main et al., 1997).

Ikdienas praksē CFI noteikšana tomēr netiek lietota, jo mērījumi ir tehniski sarežģīti.

1.6. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācijas indikācijas un metodes

1.6.1. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācijas potenciālie ieguvumi

Jau pagājušā gadsimta 80. gados veiktie pētījumi ar žurkām parādīja saistību starp laiku, kurā veikta reperfūzija, un miokarda infarkta izmēru. Šajos pētījumos arī tika konstatēts: lai gan vēlina reperfūzija, atverot ligētās koronārās artērijas, vairs būtiski nemaina infarkta izmēru, tai ir citi pozitīvi efekti – tiek saglabāts miokarda sienas biezums, infarkta izmēri tomēr ir mazāki, tiek aizkavēta sirds dilatācija un uzlabota kontraktilitāte (Hochman, Choo, 1987; Hale et al., 1988). Arvien vairāk veicot perkutānās koronārās intervences miokarda infarktu pacientiem un pacientiem ar HTO, līdzīgi pozitīvi efekti tika novēroti arī cilvēkiem. Šie novērojumi kļuva par pamatu tā sauktajai atvērto artēriju hipotēzei (*Open artery hypothesis*), pēc kuras tiek atbalstīta arī vēlina koronāro artēriju reperfūzija (Kim, Braunwald, 1993). Atvērto artēriju hipotēzi var uzskatīt par pamatu gan vienam no pirmajiem okludēto artēriju pētījumiem – OAT (*Occluded Artery Trial*), gan arī daudziem vēlākiem HTO pētījumiem. Vairāki pētījumi apstiprinājuši HTO revaskularizācijas ieguvumus – dzīves kvalitātes uzlabošanu, išēmijas mazināšanos, miokarda kontraktilitātes uzlabošanu, samazinātu nepieciešamību pēc KAŠ operācijām, ilgtermiņa prognozes uzlabošanu, tolerances pret nākotnes notikumiem pieaugumu, aritmiju riska mazināšanos.

Dzīves kvalitātes uzlabošana

Potenciālie ieguvumi no HTO revaskularizācijas atkarīgi no pacienta simptomātikas, išēmijas pakāpes, miokarda funkcijas un no revaskularizācijas procedūras akūtā un ilgtermiņa riska. Simptomu mazināšana ir galvenā HTO revaskularizācijas indikācija. Daļa HTO pacientu gan ir asimptomātiski, daļa maz simptomātiski, bet vēl daļa – ar netipiskiem simptomiem, kā,

piemēram, nogurumu un / vai elpas trūkumu slodzes situācijā. Netipisko simptomu dēļ šādi pacienti var palikt neatpazīti un kļūdaini tikt pieskaitīti asimptomātisku pacientu grupai. Vairāki pacienti netipisko simptomu dēļ mazina savas fiziskās aktivitātes un aktīvi nesūdzas. *Bruchel* konstatējis, ka HTO pacientiem biežāk novērojamas neizskaidrojamas ģenēzes mentālas depresijas, kuras var pāriet, veicot revaskularizāciju (Bruckel et al., 2015).

Simptomu mazināšanās pēc sekmīgas HTO revaskularizācijas šobrīd ir pierādīta gan divos randomizētos pētījumos, gan neskaitāmos klīniskos novērojumos un reģistros.

Euro CTO pētījumā (*A Randomized Multicentre Trial to Evaluate the Utilization of Revascularization or Optimal Medical Therapy for the Treatment of Chronic Total Coronary Occlusions*) tika iekļauti 407 pacienti. Daļa pacientu tika ārstēti tikai medikamentozi, otra daļa saņēma gan medikamentozu ārstēšanu, gan arī viņiem veica HTO PKI. Pēc 12 mēnešiem nozīmīgāka simptomu mazināšanās un dzīves kvalitātes uzlabošanās (pēc *Seattle Angina Questionnaire*) tika novērota PKI grupā (Werner et al., 2018).

Pētījumā IMPACTOR CTO (*Impact on Inducible Myocardial Ischemia of Percutaneous Coronary Intervention versus Optimal Medical Therapy in Patients with Right Coronary Artery Chronic Total Occlusion*), kas notika vienā centrā Krievijā, tika iekļauti 94 pacienti ar izolētām labās koronārās artērijas hroniskām totālām oklūzijām. Arī šajā pētījumā tika salīdzināta medikamentozā ārstēto pacientu grupa ar tiem, kuriem tika veikta PKI. Pēc 12 mēnešiem statistiski ticami labāki rezultāti tika konstatēti PKI grupā gan dzīves kvalitātes novērtējumā, gan arī salīdzinot rezultātus, kas iegūti, veicot 6 minūšu ilgu slodzes testu (Obedinskiy et al., 2018). Abi pētījumi apliecināja jau iepriekš konstatētus faktus no dažādiem agrākos gados veiktiem novērojumiem un reģistriem.

Citā pētījumā – DECISION CTO (*Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion*), kurā tika iekļauti 834 pacienti un kurā arī tika salīdzinātas medikamentozā ārstēto un medikamentozā + invazīvi ārstēto pacientu grupas, klīnisko notikumu un dzīves kvalitātes izmaiņas starp abām grupām 3,1 gada laikā netika konstatētas. Pētījumā tika iekļauts ievērojami vairāk pacientu nekā Euro CTO un IMPACTOR CTO, kopā ņemot, tomēr jāatzīmē, ka pētījumam bija daudz trūkumu: tajā iekļautie pacienti pārsvarā bija maz simptomātiski, tika pieļauta neokluzīvu stenožu invazīva ārstēšana, neprecizējot to klīnisko nozīmi, krustošanās rādītāji bija augsti abās ārstēšanas grupās.

Sekmīga HTO revaskularizācija mazina nepieciešamību pēc medikamentu lietošanas, īpaši nitrātu (Werner et al., 2018).

Išēmijas mazināšanās

Nepilna revaskularizācija un reziduāla išēmija pasliktina pacienta ilgtermiņa prognozi, ko apliecina dati no SCAAR reģistra (> 23000 pacientu) un SYNTAX pētījuma rezultāti (Hambraeus et al., 2016). Viens no biežākajiem nepilnas revaskularizācijas iemesliem ir hroniskas totālas oklūzijas. Plaši izplatīts ir viedoklis, ka laba kolaterālā cirkulācija spēj pilnībā nodrošināt miokardu gan miera stāvoklī, gan stresa situācijā. Vairāki pētījumi atspēko šo pieņēmumu.

Jau 2003. gadā *Seiler* aprakstīja tā saukto apzagšanas fenomenu: stresa apstākļos koronārā plūsma pa kolaterālēm var kļūt nevienmērīga, vienām kolaterālēm dilatējoties, citās plūsma mazinās, radot išēmiju (Seiler, 2003).

Werner, veicot koronārās pūsmas rezerves mērījumos okludētajos asinsvados uzreiz pēc to atvēršanas, konstatēja, ka pietiekama koronārā plūsma tajos caur kolaterālēm ir tikai miera stāvoklī. Vazodilatācijas apstākļos ar adenozinu pietiekama kolaterālā plūsma konstatēta tikai 5 % gadījumu (Werner, 2005).

Svarīgs ir arī donora artērijas stāvoklis, kas nodrošina kolaterāles uz okludēto artēriju. *Sachdeva* aprakstījis 9 pacientus ar vienas koronārās artērijas HTO un FFR pierādītu išēmiju asinsvadā, kas dod kolaterāles uz HTO. Veicot atkārtotus FFR izmeklējumus pēc HTO atvēršanas, išēmija vairs netika konstatēta (Sachdeva, 2014).

Miokarda kontraktilitātes uzlabošanās

Ja miokards HTO zonā ir dzīvotspējīgs, sekmīga HTO revaskularizācija uzlabo miokarda kontraktilitāti (Melchior et al., 1987). Pacientiem ar sistolisku sirds mazspēju revaskularizācija uzlabo sistolisko funkciju un izsviedes frakciju. Pierādīts, ka pacientiem ar paaugstinātu nātrijurētisko peptīdu (BNP) un saglabātu miokarda dzīvotspēju pēc sekmīgas HTO revaskularizācijas BNP līmenis normalizējas (Cardona et al., 2016).

Nelieli novērojumu pētījumi liecina par zināmu kreisā kambara izsviedes frakcijas (LVEF) uzlabošanos pēc HTO PKI. Pētījums, kurā piedalījās 72 pacienti ar LVEF < 35 % un saglabātu miokarda dzīvotspēju, kuriem veica veiksmīgu HTO PKI, parādīja kreisā kambara izsviedes frakcijas uzlabošanos no $29,1 \pm 3,4$ līdz $41,6 \pm 7,9$ % ($p < 0,001$) sešu mēnešu laikā (Gallassi et al., 2017).

EXPLORE (*Evaluating Xience and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST-Elevation Myocardial Infarction*) pētījumā pacientiem ar STEMI, kuriem vienlaikus tika konstatēta HTO citā baseinā ar saglabātu miokarda dzīvotspēju un kuriem tika veikta neatliekama STEMI artērijas perkutānā koronārā

intervence, 7 dienu laikā pēc tās veica arī perkutāno koronāro intervenci okludētai artērijai. Salīdzinošajai pacientu grupai tika veikta vienīgi STEMI artērijas PKI un turpināta medikamentoza terapija. Veicot atkārtotu magnētiskās rezonances izmeklējumu pēc četriem mēnešiem, pētījums neuzrādīja nozīmīgas miokarda kontraktilitātes atšķirības (kreisā kambara izsviedes frakcijas un beigu diastoliskā tilpuma mērījumi) abās grupās. Vienīgi pacientiem ar okludētu kreiso priekšējo lejupejošo koronāro artēriju tika konstatēta statistiski ticama kontraktilitātes uzlabošanās. Jāatzīmē, ka sekmīgo HTO PKI skaits šajā pētījumā bija relatīvi neliels (77 %) un pētījumā netika iekļauti augsta riska pacienti ar smagu kardiālu mazspēju (Henriques et al., 2016).

REVASC (*Recovery of Left Ventricular Function in Coronary Chronic Total Occlusion*) pētījumā tika iekļauti 205 pacienti ar HTO un saglabātu miokarda kontraktilitāti. Ar magnētiskās rezonances palīdzību tika pētīts miokarda sienas biezums pēc sekmīgas revaskularizācijas, salīdzinot ar medikamentozas terapijas grupu. Nozīmīgas atšķirības pēc sešiem mēnešiem abu grupu pacientiem netika novērotas (Mashayekhi et al., 2018).

Metaanalīze par 34 pētījumiem, kuros pētītas sirds izsviedes frakcijas izmaiņas pēc HTO PKI, parādīja vidējo kreisā kambara izsviedes frakcijas pieaugumu par mazāk nekā 5 % (Megaly, 2018). Šādas uzlabošanās klīniskā nozīme ir apšaubāma, un tas korelē ar to randomizēto pētījumu rezultātiem, kas nepierāda HTO PKI priekšrocības attiecībā uz pacientu prognozi salīdzinājumā ar medikamentozo terapiju (Lee, 2019). Daži novērojumi, kuros miokarda dzīvotspēja bija obligāts revaskularizācijas priekšnoteikums, tomēr ir pierādījuši būtisku LVEF pieaugumu (Baks et al., 2006; Gallassi, 2017). Viens no dzīvotspējīga miokarda variantiem ir tā sauktā hibernācija. Vēsturiski hibernācija tiek definēta kā disfunkcionāls miokards, kas atrodas hroniskas hipoperfūzijas stāvoklī. Pastāv arī teorija, ka hibernācijas iemesls HTO gadījumā ir nevis hroniska hipoperfūzija, bet gan atkārtotas miokarda išēmijas epizodes (Vanoverschedle, 1993). Paredzams, ka miokards, kas cieš no hroniskas hipoperfūzijas vai atkārtotām išēmijas epizodēm, pēc revaskularizācijas funkcionāli uzlabosies. Taču, ja pirms HTO PKI miokarda kontraktilitāte jau ir bijusi netraucēta (kā tas var būt ļoti labas kolaterālās pūsma gadījumos) vai arī ja pirms PKI jau ir bijusi miokarda fibroze, izmaiņas kontraktilitātē pēc sekmīgas HTO PKI nebūs vērojamas (Romero, 2012; Baks, 2006). Pašreizējais zelta standarts miokarda hibernācijas un dzīvotspējas noteikšanai ir flouora 18-dezoksiglikozes pozitronu emisijas tomogrāfija (FDG – PET).

Konstatēts, ka nepastāv korelācija starp miokarda disfunkciju un rētaudu apjomu. Līdz ar to nav iespējams pateikt, vai pacientiem pēc Q miokarda infarkta HTO rajonā konstatētā traucētā kontraktilitāte ir miokarda hibernācijas pazīme vai ierobežotas rētas veidošanās sekas.

Dokumentēts miokarda infarkts anamnēzē neizslēdz miokarda dzīvotspēju (Schumacher, 2020).

Mazina nepieciešamību pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijām

1990. gadā Warren et al. publicēja pētījumu par 44 HTO pacientiem, kuriem veica PKI. Tikai 59 % gadījumu (26 pacientiem) perkutānās koronārās intervences bija sekmīgas, taču sekojošā 31 mēneša novērojumu laikā tikai 3 (12 %) pacientiem no sekmīgo HTO PKI grupas bija nepieciešama koronāro artēriju šuntēšanas operācija, turpretī tāda bija vajadzīga 7 no 18 pacientiem (39 %, $p = 0,04$), kuriem HTO PKI nebija sekmīga (Warren et al., 1990).

Citā pētījumā no 100 HTO pacientiem ar smagu, 3–4 CCS klases stenokardiju, kas nepadevās medikamentozai terapijai, 47 sekmīgi veica PKI un tikai 7 (15 %) no viņiem vēlāk bija vajadzīga KAŠ. No 45 pacientiem, kuriem bija nesekmīga, nekomplīcēta PKI, KAŠ vēlāk bija vajadzīga 16 (36 %), bet no 8 nesekmīgiem un komplīcētiem gadījumiem KAŠ vēlāk bija vajadzīga 3 (38 %) pacientiem (Stewart, 1993).

Nepilna revaskularizācija nopietni ietekmē pacienta ilgtermiņa prognozi. KAŠ ir izvēles ārstēšanas metode pacientiem ar kompleksu 3 artēriju slimību, tomēr SYNTAX pētījums ir pierādījis, ka vienkāršākos gadījumos (1–2 koronāro artēriju bojājumi, *Syntax score* < 22) gan PKI, gan KAŠ kā revaskularizācijas metodes ir ar ļoti līdzīgu rezultātu. Ir samērā daudz pacientu, kuri sava vispārējā stāvokļa un ķirurģiskā riska dēļ (vecums, blakus slimības, iepriekš veikta KAŠ) ir slikti kandidāti sirds ķirurģijai. Šādos gadījumos HTO PKI ir laba un alternatīva ārstēšanas metode. Priekšroka PKI kā revaskularizācijas metodei dodama pacientiem ar vienas artērijas slimību – LCX vai RCA oklūziju, kā arī ja pacientam iepriekš veikta KAŠ ar LIMA šunta izveidošanu (Azzalini et al., 2017).

Ilgtermiņa prognozes uzlabošanās

Vairākos reģistros un novērojumos konstatēts, ka pacientiem pēc sekmīgām HTO revaskularizācijām ir labāka prognoze, nekā pacientiem pēc nesekmīgām procedūrām (Mehran et al., 2011). Teorētiski to var izskaidrot ar miokarda kontraktilitātes uzlabošanos, mazāku aritmiju risku, pilnu revaskularizāciju, kas pasargā pacientu no fatāla iznākuma, ja akūts notikums skar asinsvadu, kas dod kolaterāles uz jau iepriekš okludēta asinsvada teritoriju. Jāatzīmē gan, ka reģistri ir retrospektīvi pētījumi un tajos nav kontroles grupu, kurās pacienti būtu ārstēti tikai ar medikamentozu terapiju. Pacientiem, kuriem PKI HTO bijušas nesekmīgas, biežāk asinsvadu bojājumi ir sarežģītāki, nesekmīgas procedūras ir garākas, bieži ar komplikācijām, kas kopējo ilgtermiņa prognozi šajā pacientu grupā pasliktina.

Akūta ST elevāciju miokarda infarkta gadījumā HTO esamība kādā no akūtā infarkta neskartajām artērijām ir neatkarīgs un nozīmīgs faktors, kas ietekmē mirstību gada laikā pēc miokarda infarkta. Salīdzinot ar PKI ārstētus STEMI pacientus ar vienas artērijas slimību, vairāku artēriju slimību un tādus, kuriem bija arī HTO, *van der Schaaf* konstatēja mirstību attiecīgi 8, 16 un 35 % (*van der Schaaf et al.*, 2006).

2019. gadā publicēts pētījums *Complete*. Pētījumā iekļauts 4041 akūta miokarda infarkta pacients ar vairāku artēriju slimību, viņi tika novēroti trīs gadus. Pusei pacientu ārstēts tikai miokarda infarktu izraisījušais koronārās artērijas bojājums, otram pusei 45 dienu laikā pēc miokarda infarkta tika veikta pilna revaskularizācija. Kardiovaskulārās nāves un jauni miokarda infarkti pārliecinoši mazāk tika konstatēti pilnas revaskularizācijas pacientu grupā. Pacienti ar miokarda infarktu un kardiogēnu šoku šajā pētījumā nebija iekļauti (*Mehta et al.*, 2019).

Bataille savukārt konstatējis, ka HTO esamība kādā no akūtā infarkta neskartajām artērijām ir neatkarīgs un nozīmīgs faktors, kas pasliktina prognozi pacientiem ar akūtu infarktu un kardiogēnu šoku. Kardiogēns šoks ir vissvarīgākais priekšlaicīgas mirstības prognostiskais rādītājs STEMI gadījumos. Vairāk nekā 25 % pacientu, kuriem ir kardiogēns šoks, ir arī vismaz viena HTO kādā infarkta neskartā koronārajā artērijā. Mirstība bija ievērojami augstāka pacientiem ar vienu HTO un vēl augstāka tiem, kuriem bija vairāk nekā viena HTO. Viena vai vairāku HTO esamība artērijās, kas nav saistītas ar infarktu, bija 23 % un 5 %, salīdzinot ar 6 % un 0,5 % pacientu bez šoka ($p < 0,001$). Trīsdesmit dienu mirstība bija 100 % šoka pacientu ar vairāk nekā vienu HTO, 65,6 % ar vienu HTO un 40,2 % pacientu bez HTO ($p < 0,001$) (*Bataille Y et al.*, 2012).

Saikne starp izolētiem HTO bojājumiem un paaugstinātu mirstību joprojām atstāj neatbildētu jautājumu par to, vai HTO revaskularizācija maina šo risku, jo aplēses par iespējamiem izdzīvošanas ieguvumiem, veicot HTO PKI, aprobežojas ar datiem, kas iegūti tikai no novērojumu sērijām un reģistriem, bet ne no randomizētiem pētījumiem.

Palielina toleranci pret iespējamiem nākotnes notikumiem

Pacientiem ar jau esošu HTO, kuriem notiek akūts koronārs sindroms citas koronārās artērijas baseinā, ir ievērojami sliktāka īstermiņa un ilgtermiņa prognoze salīdzinājumā ar tiem, kuriem pirms akūta koronāra sindroma hronisku totālu oklūziju nav. Šobrīd nav prospektīvu pētījumu, kas apliecinātu, ka HTO profilaktiska atvēršana uzlabo iespējamu nākotnes akūtu koronāru sindromu iznākumus. Tomēr pēc vairāku reģistru metaanalīzes pārliecinoši redzams, ka pacientiem ar AKS, kuriem jau ir HTO kādā citā baseinā, ir ievērojami lielāks nāves risks 25,2 mēnešu periodā (OR 2,90, $p < 0,0001$) (*O'Connor*, 2015).

ACUITY (*The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) pētījumā tika iekļauti pacienti ar ne ST elevāciju akūtiem koronāriem sindromiem, kuriem HTO citā koronārajā artērijā bija paralēli konstatēts bojājums. Šis pētījums parādīja, ka pacientiem ar HTO lielo kardiovaskulāro notikumu (MACE) skaits viena gada laikā pēc AKS bija augstāks, salīdzinot ar tiem, kuri tika pilnībā revaskularizēti (attiecīgi 25,9 % pret 22,2 %) (Rosner et al., 2012).

HORIZONS-AMI pētījuma analīze parādīja lielāku trīs gadu mirstību pacientiem, kuriem ir STEMI un trīs artēriju slimība ar vismaz vienu HTO, salīdzinot ar pacientiem ar STEMI ar trīs koronāro artēriju slimību bez HTO (19,4 % pret 7 %); HR 2,97; 95 % TI 1,84–4,8). Pacientiem, kuriem STEMI un HTO atrodas artērijās, kas nav saistītas ar infarktu, bija lielāka mirstība 30 dienu laikā (HR 3,6; 95 % TI no 2,6 līdz 4,7) (Claesen et al., 2009).

Mazina aritmiju risku

Išēmija ir viens no ventrikulāru aritmiju iemesliem. VACTO pētījumā tika iekļauti 162 pacienti ar išēmisku kardiomiopātiju, kuriem tika implantēti defibrillatori–kardioverteri. 44 % no viņiem bija konstatēta kādas koronārās artērijas HTO. 26 mēnešu novērošanas periodā HTO pacientu grupā bija konstatēts nozīmīgi lielāks ventrikulāru aritmiju un fatālu notikumu skaits (Nombela-Franko et al., 2012).

Leidenes Universitātes medicīnas centrā tika novēroti 722 pacienti ar išēmisku kardiomiopātiju un implantētiem defibrillatoriem–kardioverteriem. 240 no pacientiem bija angiogrāfiski pierādītas HTO. Pacienti vidēji tika novēroti 4–6 gadus, un arī šajā pētījumā HTO esamība implantējamu kardioverteru–defibrillatoru pacientiem bija saistīta ar biežāku ierīces terapiju (izlādi) un sliktāku prognozi ilgstošā novērošanā (van Dongen et al., 2018).

Līdzīgā pētījumā ar 307 pacientiem tomēr netika konstatēta mirstības atšķirība HTO un ne HTO pacientu (Raja et al., 2015) grupā.

Infarkta skartā zona pati par sevi ir riska faktors aritmiju attīstībā. Ieguvums varētu būt pacientiem, kuriem aritmijas izraisa išēmija.

1.6.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācija un Eiropas kardiologu biedrības (ESC) vadlīnijas

Pēdējās Eiropas kardiologu biedrības (ESC) revaskularizācijas vadlīnijas publicētas 2018. gadā. Kopš pirmajām vadlīnijām, kas publicētas 2010. gadā, redzams, ka indikācijas revaskularizācijai hroniskas, stabilas KSS gadījumā nav mainījušās un joprojām ir tikai divas – simptomu mazināšana un prognozes uzlabošana. 2014. gada ESC vadlīnijās hronisku totālu

oklūziju revaskularizācijai bija izdalītas atsevišķas rekomendāciju klases un līmeņi, kas bija zemāki, nekā citiem koronāro artēriju bojājumiem, tas tika pamatots ar pētījumu trūkumu. Pēdējās vadlīnijās šī neatbilstība ir labota. Sadaļā, kas veltīta HTO, uzsvērts, ka HTO invazīva ārstēšana jāuzskata par analogisku “ne HTO” bojājumu ārstēšanai. Gadījumos, kad HTO zona nav normokinētiska, jāpārlicinās par miokarda dzīvotspēju. Lēmums par HTO PKI mēģinājumu jāapsver, ņemot vērā riskus, kas saistīti ar lielāku kontrasta patēriņu, ilgāku starojuma laiku un augstāku komplikāciju risku salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem veic ne – HTO PKI.

1.2. tabula

ESC 2018. gada revaskularizācijas vadlīnijas. Rekomendācijas stabilas KSS ārstēšanai
(<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>)

Koronārā anatomija		Klase	Līmenis
Prognozei	LM stenoze > 50 %	I	A
	Proksimāla LAD stenoze > 50 %	I	A
	2 vai 3 asinsvadu stenoze > 50 % ar samazinātu LV funkciju (LVEF < 40 %)	I	A
	Liela išēmijas zona (> 10 % LV)	I	B
	Vienīgās atlikušās koronārās artērijas stenoze > 50 %	I	C
Simptomu mazināšanai	Jebkura koronāra stenoze > 50 %, ja saglabājas stenokardija vai stenokardijas ekvivalents uz optimālas medikamentozas terapijas fona	I	A

1.6.3. Koronāro artēriju šuntēšanas operācija kā hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju revaskularizācijas metode

Saskaņā ar literatūtas datiem HTO ķirurģiski tiek ārstētas biežāk, nekā neoklūzīvi koronāro artēriju bojājumi. *Christoferson* et al. konstatēja, ka no 8004 HTO pacientiem, kuri 1990–2000. gadā tika ārstēti vienā stacionārā, 11 % tika veikta PKI, 49 % tika ārstēti medikamentozī, bet 40 % tika veikta koronāro artēriju šuntēšana. Biežāka izvēle par labu kardioķirurģijai HTO gadījumos, visticamāk, saistāma ar to, ka ilgstoši HTO invazīvas ārstēšanas rezultāti ir bijuši ar zemu sekmīgu procedūru skaitu.

Pētījumu un datu par HTO ķirurģiskas revaskularizācijas rezultātiem ir maz. Vēl mazāk ir salīdzinošu pētījumu starp HTO invazīvu un ķirurģisku ārstēšanu. *Kawashima* et al., analizējot *Syntax* pētījumā iekļautos 460 pacientus ar vismaz vienu HTO un salīdzinot 10 gadu

rezultātus pacientiem pēc sekmīgām un pacientiem pēc nesekmīgām HTO revaskularizācijām, nekonstatēja atšķirības mirstībā neatkarīgi no tā, vai pacientam bija veikta PKI vai KAŠ (Kawashima et al., 2021).

Galvenās KAŠ indikācijas HTO revaskularizācijai neatšķiras no PKI indikācijām. Tās ir simptomu mazināšana un prognozes uzlabošana, kā arī, iespējams, sirds mazspējas attīstības prevencija. Simptomu mazināšana ar perkutānās koronārās intervences palīdzību HTO pacientiem ir pierādīta *Euro CTO* pētījumā (Werner et al., 2018). Stenokardijas mazināšana HTO pacientiem, veicot KAŠ, ir mazāk pētīta. Lai uzlabotu dzīvildzi, šuntēšanai būtu jānovērš miokarda infarkta attīstība nākotnē, jāuzlabo sirds funkcija un jānovērš sirds mazspējas attīstība.

Jautājums par ķirurģiskas ārstēšanas izvēli HTO gadījumā bieži ir saistīts ar jautājumu par pilnu revaskularizāciju (CR – *Complete revasculariation*). Pārliecinoši pierādīts, ka pilna revaskularizācija pacientiem ar vairāku artēriju slimību uzlabo prognozi (Sandoval, 2016). Oficiāla pilnas revaskularizācijas definīcija nav tikusi izstrādāta, taču, pēc biežāk citētās versijas, tā ir veiksmīga visu galveno koronāro artēriju ārstēšana ar KAŠ vai PKI (Strauss, Shuvy, Wijesundera, 2014; Oshimaa et al., 2016). Tāpat pastāv samērā liela vienprātība, ka pilnas revaskularizācijas definīcijā nedrīkst būt iekļauta prasība revaskularizēt sīka diametra asinsvadus vai arī zonas bez miokarda dzīvotspējas.

Nav randomizētu, aklu pētījumu, kas salīdzinātu pilnu un nepilnu revaskularizāciju, lietojot KAŠ. Lai arī pacientiem ar pilnu ķirurģisku revaskularizāciju ir labāki ilgtermiņa rezultāti, nepilnīgi revaskularizētie pacienti kopumā ir slimāki (Ong et al., 2006).

SYNTAX pētījumā, kurā tika salīdzināta sirds ķirurģija un PKI pacientiem ar dažādiem koronāro artēriju bojājumiem, 27 % pacientu bija vismaz viena HTO. Starp HTO pacientiem bija vairāk diabēta pacientu, viņiem biežāk bija 3 artēriju slimība, kreisās koronārās artērijas stumbra stenozes, difūza ateroskleroze un kalcinoze, kā rezultātā viņiem bija augstāki vidējie SYNTAX rādītāji (32 pret 23 grupā, kuriem nebija HTO). HTO sekmīgas revaskularizācijas procents bija 68,1 % KAŠ pacientiem un 49,4 % PKI pacientiem (krietni zemāks par sekmīgo procedūru līmeni, kas konstatēts tā laika reģistros) (Patel, 2013). Pilna revaskularizācija tika sasniegta tikai 49,6 % KAŠ grupas un 35,8 % PKI grupas pacientiem, kas papildus liek domāt, ka daudzus HTO (vai citus) bojājumus nebija iespējams revaskularizēt. Tas, visticamāk, atspoguļo mazu, iespējams, klīniski nenožīmīgu, asinsvadu ieguldījumu kopējā SYNTAX rādītājā. Pilna revaskularizācija SYNTAX pētījumā bija saistīta ar labāku ilgtermiņa prognozi gan PKI, gan KAŠ grupā, gan pacientiem ar HTO, gan bez HTO, taču SYNTAX pētījums arī parādīja (Ong, Serruys, 2006; Farooq et al., 2013), ka pacientiem ar HTO retāk tika sasniegta pilna revaskularizācija gan PKI, gan KAŠ grupās. Nepilnīga revaskularizācija kopējā SYNTAX

populācijā (atlikušais SYNTAX rādītājs > 8) bija saistīta ar mirstības palielināšanos par 35 % no visiem cēloņiem piecu gadu laikā, turpretī pacientiem ar pilnīgu vai gandrīz pilnīgu revaskularizāciju (atlikušais SYNTAX rādītājs ≤ 8) bija salīdzināmi rezultāti (Faroog, 2013).

Divu mēnešu laikā nebija atšķirības starp KAŠ un PKI HTO grupām nāves, MI, insulta, simptomātiskas stenta trombozes vai šunta oklūziju skaita ziņā, bet kopumā lielo kardiovaskulāro notikumu (MACE) bija vairāk PKI grupā, jo biežāk bija nepieciešama atkārtota revaskularizācija. Runājot par HTO PKI drošību, lielo kardiovaskulāro notikumu rādītāji neatšķīrās pacientiem ar HTO PKI un pacientiem ar ne-HTO PKI (Faroog, 2013).

Svarīga nozīme ir arī šuntētā okludētā asinsvada lokalizācijai. Pēc ASV ķirurģisko operāciju reģistra datiem, no visām KAŠ operācijām, kurās bija iesaistītas HTO, 48 % gadījumu tās ir bijušas labās koronārās artērijas oklūzijas (Banerjee et al., 2012). Šunti uz HTO artērijām ilgtermiņā darbojas sliktāk nekā šunti uz ne-HTO artērijām. Okludētās koronārās artērijas, kas nav LAD, ir vairāk aterosklerotiskas, difūzi sašaurinātas un kalcinētas. Liela vaskulārā rezistence var kļūt par iemeslu, kāpēc caur šuntu ir vāja plūsma un tas slēdzas. LAD šuntu saglabātība (*patency*) pēc viena gada ir 100 %, bet PRAGUE-4 pētījums parādīja, ka tikai 23 % vēnu šuntu uz RCA pēc viena gada bija funkcionējoši. Reoklūzijas pēc PKI HTO gada laikā ir vien 3 % (Widimsky et al., 2004). Šunta anastomozes izveidošanai HTO gadījumā ir vairākas problēmas – grūti identificēt anastomozes vietu sliktā kolaterālā pildījuma dēļ, tāpēc bieži šunti tiek piešūti pārāk distāli (Opolsky et al., 2004).

1.7. Hroniskas totālas koronārās artērijas oklūzijas perkutānās koronārās intervences procedūras apraksts

1.7.1. Vispārīgie principi

Duālā angiogrāfija (kontralaterālas injekcijas)

Vienkāršākā metode HTO PKI rezultātu uzlabošanai un komplikāciju riska mazināšanai ir duālo jeb kontralaterālo kontrasta injekciju veikšana (Brilakis, 2019). Kaut arī otras arteriālās pieejas nodrošināšana procedūru pagarina un padara sarežģītāku, ar duālām injekcijām tiek panākta labāka asinsvadu vizualizācija un līdz ar to labāka HTO anatomijas izpratne. PKI procedūras laikā ar duālo injekciju palīdzību iespējams kontrolēt antegrādās stīgas gaitu un izvairīties no perforācijām. Vienpusēju injekciju lietošana pieļaujama atsevišķos gadījumos, kad kolaterālo plūsmu nodrošina ipsilaterālas kolaterāles vai ja kolaterāles savieno kreiso priekšējo lejupejošo un kreiso aplicešo koronāro artēriju, ko dažreiz novēro kreisā apasiņošanas tipa gadījumā (Azzalini et al., 2017).

Divkāršu injekciju vislabāk veikt ar mazu rentgena attēla palielinājumu, ar ilgstošu attēla ekspozīciju un bez angiogrāfijas galda kustībām, lai varētu optimāli novērtēt HTO segmentu un kolaterālo asinsvadu atrašanās vietu un gaitu. Lai samazinātu starojuma iedarbību, vispirms kontrastviela tiek ievadīta donora artērijā (koronārā artērija, no kuras atiet kolaterāles uz okludēto artēriju), pēc tam injekcija notiek okludētajā asinsvadā (Singh, 1999). Kontrasta patēriņa mazināšanai iespējams veikt selektīvas kontrasta injekcijas caur mikrokatetru.

Angiogrammu analīze

Pirms jebkuras HTO PKI procedūras nepieciešama rūpīga angiogrammu analīze. Analīzi vieglāk veikt, ja iepriekš veikta datorkoronarogrāfija. Analīze nepieciešama, gan lai veidotu rīcības plānu, gan arī lai izvērtētu procedūras labumu / risku. Svarīgākās analizējamās pozīcijas: proksimālā ieeja, HTO garums, gaita, izlocījums, distālais segments un kolaterāles.

1.11. attēls. **Analizējamie koronāro artēriju segmenti HTO gadījumos: proksimālā ieeja, HTO garums, gaita, izlocījums, distālais segments, kolaterāles**
(adaptēts no Brilakis, Manual of Coronary Chronic Total Occlusion Interventions, 2017)

Proksimālā ieeja (*proximal cup*)

Oklūzijas proksimālās ieejas analīze svarīga, lai izvēlētos optimālu HTO šķērsošanas tehniku. Literatūrā bieži sastopams jēdziens “proksimālās ieejas neskaidrība” (*proximal cap ambiguity*). Ar to saprot nespēju droši noteikt proksimālās ieejas atrašanās vietu, un tas parasti ir situācijās, kad proksimālās ieejas vietā atrodas galvenās artērijas sānu zars vai zari. Skaidra proksimālā ieeja savukārt nozīmē, ka oklūzijas sākuma punkts un asinsvada gaita ir skaidra (Hanratty, 2014). Skaidra proksimālā ieeja ir obligāts priekšnoteikums drošai izvēlei procedūru sākt antegrādi. Apmēram 1/3 gadījumu proksimālā ieeja vērtējama kā neskaidra jeb sarežģīta (*ambiguous*) (Karatasakis, 2016). Neskaidra proksimālā ieeja ir svarīgs punkts vairākos HTO PKI algoritmos. Ja proksimālā ieeja nav skaidra, vadot stīgu, iespējams izraisīt perforāciju.

HTO garums, gaita, izlocījums

Oklūzijas garuma noteikšana ir svarīga, jo oklūzijas garums ir viens no faktoriem, kas nosaka gan HTO šķērsošanas stratēģijas izvēli, gan arī bojājuma sarežģītību. Sarežģītība savukārt korelē ar veiksmes procentu. Veicot injekcijas tikai no vienas puses, HTO garumu ir grūti novērtēt un parasti tas tiek pārvērtēts. Tikai izdarot kontralaterālas kontrasta injekcijas, angiogrāfiski iespējams novērtēt okludētās zonas reālo garumu. Vēl precīzāk to iespējams noteikt ar datorkoronarogrāfiju. Dažādās skalās un algoritmos kā robežgarums īsai un garai oklūzijai minēti 20 mm (Morino et al., 2011). Okludētā segmenta izlocījums un kalcinoze apgrūtina okludētā segmenta šķērsošanu ar stīgu.

Okludētās artērijas distālais segments

HTO distālo daļu perfūzija notiek caur kolaterālēm, kur perfūzijas spiediens ir zemāks, tāpēc distālās ieejas morfoloģija angiogrāfiski parasti ir sliktāk saskatāma un grūtāk izvērtējama. Distālās plātnes penetrācija arī var izrādīties apgrūtināta, īpaši garu un izlocītu okludēto segmentu gadījumā, kad manipulācijas ar antegrādo stīgu ir ierobežotas. Gadījums kļūst sarežģītāks, ja distālā plātne atrodas bifurkācijās zonā. Laba pildījuma distālais segments, kurā nav izteiktas aterosklerozes, oklūzijas šķērsošanai vērtējams kā prognostiski labvēlīgāks, nekā maza izmēra un / vai difūzi sklerozēts. Maza diametra distālais segments ievērojami apgrūtina antegrādas disekcijas – atgriešanās tehnikas lietošanu. Distālā asinsvada diametrs angiogrāfiski var būt neliels sakarā ar hronisko hipoperfūziju, un tas var palielināties diametrā pēc rekanalizācijas (Gallassi et al., 2012). Toties pacientiem ar HTO pēc KAŠ distālā plātne bieži ir kalcinēta un tikpat grūti penetrējama, kā proksimālā, jo perfūzijas spiediens caur šuntu ilgstoši ir bijis augsts (Sakakura et al., 2014). Dažreiz distālā segmenta diametrs var tikt nepilnīgi novērtēts sakarā ar konkurējošo plūsmu starp ipsilaterālām un kontralaterālām kolaterālēm (Brilakis, 2018).

1.7.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju šķērsošanas tehnikas

Šobrīd pastāv četras galvenās HTO šķērsošanas stratēģijas jeb tehnikas, kuras klasificē atkarībā no tā, vai HTO tiek šķērsota antegrādi vai retrogrādi un vai stīga tiek virzīta vai netiek virzīta subintimāli (vai tiek lietota *dissection–reentry* tehnika).

Antegrādā šķērsošana

Antegrādā šķērsošana, ko bieži veic, izmantojot antegrādās stīgas eskalāciju, joprojām ir populārākā, izplatītākā un galvenā HTO šķērsošanas tehnika (Suzuki, 2020). Vismaz 50 % HTO perkutāno koronāro intervenču tiek sekmīgi veiktas, lietojot šo tehniku (Christopoulos, 2015; Wilson, 2016; Maeremans, 2016).

HTO antegrādās šķērsošanas procesu iedala 3 posmos:

1. Proksimālās plātnes šķērsošana.
2. Virzīšanās cauri oklūzijai.
3. Iekļūšana distālajā lūmenā.

Pie antegrādās šķērsošanas stīgas vienmēr tiek virzītas asins plūsmas virzienā. Stīgas izvēle atkarīga no koronārās anatomijas. Pie konusveida proksimālās ieejas vai pastāvot mikrokanāliem parasti tiek lietotas ar polimēru pārklātas smaile gala stīgas ar zemu penetrācijas spēju. Nepieciešamības gadījumā stīga tiek mainīta (eskalēta) uz stiprāku – vidējas vai augstas penetrācijas spējas stīgu. Cietākas stīgas parasti nepieciešamas augstākas proksimālās plātnes rezistences gadījumos. Pēc proksimālās plātnes penetrācijas stīga bieži tiek mainīta atpakaļ uz vājāku (deeskalēta), jo pēc proksimālās plātnes punkcijas cieta stīga vairs nav nepieciešama. Ja oklūziju izdodas šķērsot ar stīgu un izdodas to ievadīt distālajā lūmenā (par ko pārliecinās, veicot kontralaterālas injekcijas), uz stīgas līdz distālajam lūmenam tiek ievadīts mikrokatetrs un cietā stīga tiek mainīta uz parasto, mīksto stīgu. Tas nepieciešams, lai izvairītos no riska bojāt artērijas distālo daļu ar cieto HTO stīgu. Obligāts antegrādās tehnikas lietošanas priekšnosacījums – kontralaterālo injekciju izmantošana, jo bez tām praktiski nav iespējams noteikt, vai antegrādā stīga iet intralumināli, pareizajā virzienā vai tomēr ne. Ja stīga iet subintimāli un nerasniedz distālo pareizo lūmenu, tās virzienu var mainīt vai arī lietot otru stīgu, paralēli, cenšoties to ievadīt pareizajā lūmenā. To sauc par paralēlo stīgu tehniku (*parallel wire technique*). Arvien populārāki paralēlo stīgu tehnikas lietošanas gadījumā kļūst dubultlūmena mikrokateetri. Ar to palīdzību iespējams panākt labāku atbalstu paralēlajai stīgai un nodrošināt otrās, paralēlās stīgas drošu nokļūšanu līdz vajadzīgajam punktam, netraumējot intravazālo ceļu līdz tam. Iespējams izmantot arī intravaskulāru ultrasonoskopiju, lai tās kontrolē ievadītu stīgu distālajā pareizajā lūmenā. Pārlika manipulēšana ar stīgu, kura atrodas subintimāli, netiek rekomendēta, jo tas var radīt hematomu, kura var kompromitēt īsto asinsvada lūmenu un padarīt procedūras turpināšanu neiespējamu.

Ļoti svarīga ir mikrokatetru izmantošana. Pastāv samērā liela vienprātība, ka to lietošana ir obligāta visos HTO PKI gadījumos. Mikrokatetru lietošana:

- uzlabo stīgas penetrēšanas spējas,
- ļauj modificēt stīgas gala izlocījumu,
- atvieglo stīgas maiņu,
- neļauj stīgām sapīties, lietojot paralēlu stīgu tehniku,
- pasargā stīgas no savērpšanās.

Tradicionāli pastāv trīs integrādās stīgas virzīšanas veidi, no kuriem divi tiek izmantoti arī jebkuras citas PKI gadījumā un kuri bieži tiek kombinēti:

1. Bīdīšana (*Sliding*).
2. Urbšana (*Drilling*).
3. Penetrācija (*Penetration*).

Antegrādā disekcija–atgriešana (*antegrade dissection–reentry*)

Šīs metodes izmantošanas laikā antegrādā stīga tiek virzīta zem asinsvada sienīgas intīmas slāņa (subintimāli), kam seko stīgas atgriešana īstajā lūmenā (*re-entry*) aiz okludētā segmenta HTO asinsvada distālajā daļā. Šādu tehniku pirmais sāka aizmantot *Bolia*, veicot perkutānās intervences perifēriem asinsvadiem (*Bolia*, 1998). Vēlāk metodi plaši sāka lietot invazīvajā kardioloģijā. Antegrādās stīgas virzība subintimāli un atgriešana pareizajā lūmenā var būt gan tīša, gan netīša. Speciālu, tīšu stīgas virzīšanu subintimāli koronārajās artērijās un tās atgriešanu pareizajā lūmenā artērijas distālajā daļā kā HTO šķērsošanas tehniku pirmais aprakstīja *Colombo* (*Colombo*, 2005). Tehnika tika nosaukta par STAR (*Subintimal Tracking And Re-Entry*). Šajā tehnikā stīga tiek virzīta nekontrolēti tālu distāli, līdz kamēr tā spontāni atgriežas pareizajā lūmenā, kas parasti ir koronārā asinsvada distālā daļa. Metodes lietošanai obligāti nepieciešams, lai okludētās artērijas distālā daļa būtu brīva no aterosklerozes, kā arī lai distālā daļa, kurā stīga iet atpakaļ pareizajā lūmenā, būtu ar pietiekami daudz gala zariem, kas spētu nodrošināt labu plūsmu, kas savukārt mazinātu reoklūzijas risku. Metode nav lietojama, ārstējot kreisās priekšējās lejupejošās koronārās artērijas (LAD) oklūzijas, jo LAD ir daudz un svarīgu sānu zaru.

Pat ievērojot visus nosacījumus un lietojot STAR tehniku, parasti tiek okludēti maģistrālās koronārās artērijas sānu zari, garo disekciju dēļ nepieciešams stentēt garus artēriju segmentus, kas savukārt bieži var izraisīt restenozes un reoklūzijas. Šo iemeslu dēļ STAR tehnika mūsdienās praktiski vairs netiek lietota un to iesaka tikai bezizejas situācijās, kad cita veida, kā šķērsot oklūziju, nav.

Subintīmālu disekciju iespējams izraisīt ne tikai ar koronāru vadītājstīgu, bet arī hidrauliski. 2008. gadā *Carlino* publicēja datus par STAR tehnikas lietošanu, izmantojot kontrastvielu (*Carlino et al.*, 2008). Metode ieguvusi nosaukumu *Karlino* tehnika (*Carlino technique*). Tās būtība – neliela daudzuma kontrasta (0,3–0,5 mm) injekcija caur mikrokatetru subintīmāli, kas gan norāda pareizo okudētās artērijas gaitu, gan atvieglo vēlāku koronārās stīgas subintīmālu virzīšanu.

Laika gaitā radītas vēl vairākas STAR tehnikas modifikācijas. STAR tehnikas koncepcija ir pamatā arī visām disekcijas–atgriešanas metodēm.

Pirms apmēram 10 gadiem, pateicoties jaunu ierīču izstrādei, kas ļauj no disekcijas telpas stīgai iekļūt atpakaļ pareizajā lūmenā, STAR tehnika no nekontrolētas disekcijas–atgriešanas modificēta uz limitētu un kontrolētu disekcijas–atgriešanas tehniku (*ADR – Antegrade Dissection Reentry*), kas ļauj samazināt asinsvada traumu, samazina disekcijas un nepieciešamo stentu garumu, pasargā sānu zarus no slēgšanās un uzlabo ilgtermiņa rezultātus (*Azzalini et al.*, 2018; *Whitlow et al.*, 2012; *Karatasakis et al.*, 2018). *ADR* tehniku lieto sarežģītākos gadījumos, kad *HTO* tieša šķērsošana ar vienu stīgu vai ar paralēlo stīgu tehniku nav iespējama. 2020. gadā publicēti *Consistent* pētījuma dati, kurā salīdzināti trīs gadu rezultāti (lielie kardiovaskulārie notikumi, atkārtotas revaskularizācijas) pacientiem, kuri ārstēti, izmantojot tiešo *HTO* šķērsošanu, un pacientiem, kuri ārstēti ar *ADR* tehniku. Lai arī *ADR* tehnikas lietošana saistīta ar garāku asinsvada stentēšanu un lielāku atkārtotu revaskularizāciju skaitu, statistiski nozīmīgas lielo kardiovaskulāro notikumu skaita atšķirības starp abām grupām *Consistent* pētījumā nebija (*Walsh et al.*, 2020).

Retrogrādā pieeja

Retrogrādā pieeja atšķiras no antegrādās galvenokārt ar to, ka okludētais segments tiek sasniegts no otras puses, koronārai stīgai ejot pretēji koronārās asins plūsmas virzienam, t. i., retrogrādi. Lai lietotu retrogrādu pieeju, nepieciešams kanāls starp segmentu aiz oklūzijas un kādu veselu, atvērtu koronāro artēriju vai arī aortu. Kā šāds kanāls var kalpot kolaterāles vai šunts. Retrogrādās tehnikas lietošanu pirmo reizi aprakstīja *Kahn* un *Hartzler* 1990.gadā, kuri veica balona angioplastiku kreisajai priekšējai lejupejošajai koronārajai artērijai caur venozu šuntu. Turpmākos vairāk nekā 10 gadus retrogrādā metode tika lietota, izmantojot vēnu šuntus vai ļoti liela izmēra kolaterāles. 1996. gadā *Silvestri* ziņoja par pirmo retrogrādi implantēto stentu kreisās koronārās artērijas stumbrā caur vēnas šuntu. Turpmākos gadus, parādoties jaunām un labākām koronārām stīgām, tika konstatēts, ka tās iespējams izvadīt caur mazāka izmēra kolaterālēm okludēto asinsvadu distālajās daļās bez papildu riska pacientam. Šādas

stīgas sākotnēji tika izmantotas kā marķieri sekojošai antegrādei oklūzijas šķērsošanai. Parādoties aprītē modernākiem, mazāka profila baloniem, kļuva iespējams arī tos ievadīt kolaterālēs. 2000. gadā *Katoh* publicēja savus pētījumus un pieredzi, ievadot septālās kolaterālēs maza izmēra (1,0–1,25 mm) balonus un veicot saudzīgas septālo kolaterāļu dilatācijas ar zema spiediena inflācijām (2–3 atm) (Surmely et al., 2007). Tas ļāva tālāk caur šādu predilatētu septālu kolaterāli ievadīt okludētā asinsvada distālajā daļā OTW (*Over The Wire*) balonu, kas savukārt ļāva mīksto stīgu nomainīt uz cietāku un mēģināt šķērsot oklūziju retrogrādi. Metode strauji kļuva populāra Japānā un tika pierādīta kā droša pacientam (Ochiai, 2007). Drīz vien tika konstatēts: ja retrogrādo stīgu un OTW balonu neizdodas ievadīt pareizajā lūmenā un tie iet subintimāli, tas var kalpot kā ceļš un kā palīgs sekojošai oklūzijas šķērsošanai antegrādi. Metode tika nodēvēta par CART (*Controlled Antegrade and Retrograde Tracking*). Gūstot lielāku pieredzi CART tehnikas lietošanā, tika konstatēts, ka retrogrāda balona aizvadīšana caur kolaterālēm ne vienmēr ir iespējama, arī gadījumos, kad veikta septālo kolaterāļu predilatācija. Šādos gadījumos, nostādot antegrādo un retrogrādo stīgu paralēli okludētā segmentā, daudz vienkāršāk izrādījās veikt balondilatāciju antegrādi. Lietojot šo metodi, antegrādā un retrogrādā stīga tiek nostādīta paralēli okludētā segmenta zonā, antegrādi tiek ievadīts balons un veikta balona inflācija, kas rada telpu, caur kuru tiek vadīta retrogrādā stīga. Šī CART tehnikas modifikācija tika nodēvēta par *Reverse CART* (*Reverse Controlled Antegrade and Retrograde Tracking*). Par modernās retrogrādās tehnikas ēras sākumu tiek uzskatīts 2006. gads, kad *Surmely*, *Tsuchikane*, *Katoh* et al. publicēja savu pieredzi, veicot procedūras caur septālām un epikardiālām kolaterālēm un vēnu šuntiem (Surmely et al., 2006). Tālāk retrogrādās metodes lietošana strauji izplatījās Eiropā un Ziemeļamerikā.

Kā iepriekš minēts, retrogrādā metode HTO PKI gadījumos tiek lietota 35–50 % gadījumu. Retrogrādi oklūziju dažreiz ir vieglāk šķērsot nekā antegrādi, jo:

- okludētā segmenta distālā ieeja biežāk ir smaila,
- okludētā segmenta distālā ieeja ļoti reti mēdz būt ar sarežģītu anatomiju vai neskaidra (*ambiguous*). Distālā daļa parasti ir mīkstāka un vieglāk penetrējama. Tas skaidrojams ar zemāku arteriālo spiedienu no retrogrādas puses (Fuji et al., 2006).

Retrogrādei pieejai dodama priekšroka, ja oklūzija lokalizēta ostiāli, ieeja nav redzama, ja oklūzijas distālais gals atrodas bifurkācijas zonā, ja iepriekš jau bijis nesekmīgs antegrāds mēģinājums, īpaši, ja bijusi plaša disekcija un ja distāli no oklūzijas ir izteikta ateroskleroze.

Vienkāršākās no retrogrādām metodēm ir retrogrādas stīgas izmantošana tikai par orientējošu mērķi jeb marķieri sekojošai antegrādei šķērsošanai (*marker wire technique* un *kissing wire technique*) un retrogrādā šķērsošana (*retrograde crossing technique*). Vienkāršu

retrogrādo šķērsošanu iespējams lietot īsu oklūziju gadījumā, ja oklūzijas distālā ieeja ir smaila tipa, kā dēļ daudz biežāk praksē tiek lietotas sarežģītākas retrogrādas tehnikas.

Retrogrādā disekcija–atgriešana (*retrograde dissection–reentry* jeb RDR)

Metode līdzīga antegrādās disekcijas–atgriešanas metodei, tikai šajā gadījumā stīga subintimāli tiek virzīta pretēji koronārās plūsmas virzienam. Parasti tas notiek caur kolaterāli un caur mikrokatetru.

1.7.3. Antikoagulācija procedūras laikā un duālās antitrombotiskās terapijas ilgums pēc tās

Antikoagulācija ir viens no PKI pamatprincipiem, un tās mērķi ir divi: mazināt aterosklerotiskās plāksnes jātrogēnā plūsuma sekas balona angioplastikas vai stentēšanas laikā un samazināt trombu veidošanās risku uz intravaskulārajiem PKI materiāliem. Saskaņā ar ESC Revaskularizācijas vadlīnijām pirms katras procedūras nepieciešams ievadīt 70–100 DV heparīna uz kilogramu pacienta svara (*ESC Revascularisation Guidelines*, 2018). Vadlīnijas neprasa ne aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) līmeņa kontroli, ne atkārtotu heparīna ievadīšanu. Nav arī speciālu antikoagulācijas rekomendāciju HTO PKI gadījumos. Tomēr, zinot heparīna pussabrukšanas laiku (2 stundas), to, ka HTO procedūras parasti ilgst vairāk par šo laiku, kā arī zinot to, ka HTO PKI procedūru laikā intravazāli atrodas krietni vairāk materiālu nekā parastu PKI gadījumos, Eiropas oklūziju klubs rekomendē HTO PKI procedūru laikā uzturēt APTL 250–300 sek. līmenī un regulāri, ik pēc 30 min., APTL līmeni kontrolēt, nepieciešamības gadījumā ievadot papildu heparīnu (Gallassi et al., 2019).

Saskaņā ar ESC Revaskularizācijas vadlīnijām pacientiem ar stabilu koronāro sirds slimību pēc stentēšanas duālā antitrombotiskā terapija (DATT) tiek rekomendēta sešus mēnešus, šī terapija ilgstošāk apsverama pacientiem, kuriem veiktas tehniski sarežģītas PKI (IIB klases rekomendācija). Optimālais DATT ilgums pacientiem pēc HTO PKI nav zināms. Veicot sešu randomizētu pētījumu metanalīzi, *Giustino* pierādījis, ka DATT ilgums virs 12 mēnešiem pacientiem pēc PKI HTO neuzlabo klīniskos rezultātus. Citu kompleksu bojājumu gadījumā (stentu garums virs 60 mm, 2 stentu bifurkācijas tehnika, implantēti 3 un vairāk stenti) tas tika konstatēts (*Giustino et al.*, 2016). Citā retrospektīvā pētījumā *Lee* nekonstatēja klīnisko simptomu, lielo kardiovaskulāro notikumu vai asiņošanas biežuma atšķirības starp tiem HTO PKI pacientiem, kuri pēc 12 mēnešiem pārgāja uz viena antiagreganta lietošanu, un tiem, kuri turpināja divu lietošanu (*Lee et al.*, 2017).

1.7.4. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences komplikācijas un situācijas, kad procedūra jāpārtrauc

Komplikācijas, ko novēro perkutānās koronārās iejaukšanās laikā, ietver tādas, kas saistītas ar sirds katetrizāciju un koronāro angiogrāfiju, kā arī tādas, kas rodas sakarā ar specifiska aprīkojumu lietošanu vai pašu iejaukšanos. Ierīču un aprīkojuma uzlabojumi, stentu lietošana un uzlabota antitrombotiskā terapija pēdējo 20 gadu laikā ievērojami mazinājusi galveno komplikāciju biežumu. Piemēram, nepieciešamība pēc koronāro artēriju šuntēšanas samazinājusies no 2,9 % 1979–1994. gadā līdz 0,3 % 2000–2003. gadā (Seshadri et al., 2002).

Tradicionāli PKI neokluzīvas slimības gadījumā tiek uzskatīta par zema riska procedūru pacientiem ar stabilu koronāro sirds slimību. Lielbritānijā, valsts auditā analizējot vairāk nekā 100 000 PKI, kas veiktas gada laikā, konstatēti agrīni Q viļņa miokarda infarkti, neatliekamas KAŠ operācijas, akūti smadzeņu asinsrites traucējumi un mirstības līmenis attiecīgi 0,03 %, 0,02 %, 0,04 % un 0,14 % (Ludman et al., 2018) (sk. 1.3. tabulu).

Plaša ASV kardiovaskulāro datu reģistra analīze, salīdzinot 22 365 pacientus, kuriem tika veikta HTO PKI, ar 572 145 pacientiem, kuriem tika veiktas ne – HTO PKI, parādīja kopumā sliktākus rezultātus HTO grupā: lielāku stacionāro lielo kardiovaskulāro notikumu (MACE) daudzumu (1,6 % pret 0,8 %; $p < 0,001$), mirstību (0,4 % pret 0,3 %; $p < 0,001$), insultu (0,1 % pret 0,1 %; $p = 0,045$), sirds tamponādes (0,3 % pret 0,1 %; $p < 0,001$), MI (2,7 % pret 1,9 %; $p < 0,001$) un nepieciešamību veikt eritrocītu masas pārlišanu (2,7 % pret 1,9 %; $p < 0,001$) (Brilakis et al., 2015).

Rigger, veicot četru plašu reģistru metaanalīzi, konstatējis, ka HTO PKI pacientiem, salīdzinot ar ne – HTO PKI pacientiem, ir vairāk tādu intrahospitālu komplikāciju kā Q miokarda infarkti, perforācijas, neatliekamas KAŠ, insultu, kā arī lielāka kopējā intrahospitālā mirstība (Rigger, 2018).

1.3. tabula

PKI komplikāciju skaits pacientiem ar un bez HTO
(Ludman, 2017; Prasad, 2017; Patel, 2017)

Intrahospitālas komplikācijas	Ne – HTO PKI	HTO PKI
Q miokarda infarkti	0,02 %	2,5 %
Akūta KAŠ	0,03 %	0,1 %
Insults	0,04 %	0,01 %
Mirstība	0,14 %	0,2–0,9 %
Perforācijas	0,38 %	2–4,8 %

Salīdzinot sekmīgas un nesekmīgas HTO PKI, nesekmīgas procedūras saistītas ar paaugstinātu nāves un stenokardijas risku (Joyal et al., 2010).

HTO PKI komplikācijas iedala pēc laika, kad tās parādās – akūtās un ilgtermiņa; pēc lokalizācijas – kardiālas (koronāras vai nekoronāras) un nekardiālas (sk. 1.12. attēlu).

1.12. attēls. **HTO PKI komplikāciju klasifikācija**
(adaptēts no El Sabbagh et al., 2018)

Perforācijas uzskatāmas par bīstamāko un biežāk sastopamo HTO PKI komplikāciju. Pēc dažādu reģistru datiem, perforācijas novēro 1–9 % no visām HTO PKI procedūrām (Riley et al., 2018). Savlaicīgi nediagnosticēta un neārstēta perforācija var būt sirds tamponādes un nāves iemesls. Pastāv arī pieņēmums, ka perforācijas palielina visu veidu nāves risku gada laikā pēc HTO PKI procedūrām (Kinnaid, 2017). Atkarībā no lokalizācijas koronārās perforācijas iedala galvenā asinsvada, distālo gala zaru un donora artērijas kolaterāļu perforācijās (sk. 1.13. attēlu).

1.13. attēls. **Perforāciju dalījums pēc lokalizācijas** (adaptēts no El Sabbagh et al., 2018)

A – galvenā asinsvada jeb laterālā perforācija; B – distālo gala zaru perforācija;
C – kolaterāļu perforācija.

Perforācijas smaguma pakāpi nosaka pēc Ellisa skalas. Tās pamatā ir perforācijas angiogrāfiskais izskats: I pakāpe – ekstraluminālais krāteris bez ekstravazācijas; II pakāpe – perikarda vai miokarda iekrāsošanās ar kontrastvielu, kas liecina par ekstravazāciju; III pakāpe – īsta perforācija, > 1 mm diametrā ar kontrasta izplūšanu (Ellis et al., 1994).

Lēmums par HTO šķērsošanas mēģinājuma pārtraukšanu atkarīgs no dinamiskā līdzsvara starp veiksmes iespējamību un pacienta drošību. Vairākums ekspertu iesaka pārtraukt HTO PKI procedūru, ja procedūras laiks ir vairāk nekā trīs stundas un ja nav progresā, ja ievadītā kontrasta daudzums vairāk nekā trīs reizes pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu vai ja starojuma deva pārsniedz piecus grejus un procedūras gaitā nav progresā. Zemāku kontrasta daudzuma sliekšni iesaka piemērot pacientiem ar hroniskām nieru slimībām un blakusslimībām, piemēram, diabētu (Gurm et al., 2011). Procedūra jāpārtrauc arī tad, ja progresā nav un ja kļūst skaidrs, ka veiksmīgai šķērsošanai ir nepieciešams radikāli mainīt stratēģiju, piemēram, sākt retrogrādu pieeju vai lietot antegrādu disekciju / atgriešanos, bet operatoram nav zināšanu par šīm metodēm. Arī nopietnu komplikāciju gadījumā HTO šķērsošanas mēģinājumi jāpārtrauc.

1.8. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sarežģītības novērtēšanas sistēmas

Ilgus gadus HTO perkutānajām koronārajām intervencēm bija raksturīgs zems sekmīgo procedūru skaits. Pateicoties jauniem materiāliem, operatoru zināšanām un pieredzei, sekmīgu procedūru skaits pēdējo desmit gadu laikā pieaudzis un centros ar lielāku pieredzi pārsniedz 90 %. Procedūras sekmīgs rezultāts atkarīgs gan no operatora prasmes, gan no paša bojājuma sarežģītības. Jau no pašiem HTO angioplastiku pirmsākumiem mēģināts analizēt dažādus anatomiskos un klīniskos parametrus, lai varētu novērtēt gan HTO sarežģītību, gan iespēju sekmīgi veikt PKI. Daudzi no šiem parametriem integrēti dažādos rādītājos, kurus izmanto, lai prognozētu iespējamo sekmīgo procedūras rezultātu.

Pirmā HTO novērtēšanas sistēma J-CTO *score* (*Multicenter Chronic Total Occlusion (CTO) Registry in Japan*) tika radīta 2006. gadā Japānā (Morino et al., 2011). Retrospektīvi tika analizēti 494 HTO PKI gadījumi, izvērtēti vairāk nekā 30 klīniskie un anatomiskie rādītāji un izpētīts, kā tie korelē ar iespēju, ka HTO tiks šķērsota ar koronāru stīgu 30 min. laikā. Kā nozīmīgi faktori, kuri korelē ar šo 30 minūšu laiku, tika noteikti pieci: oklūzijas garums ≥ 20 mm, trula HTO ieeja, okludētās artērijas kalcinoze, izlocīta HTO un jau iepriekš veikts nesekmīgs HTO PKI mēģinājums. Saskaitot katram HTO gadījumam visus šos kritērijus, katru konkrētu HTO iespējams novērtēt pēc piecu punktu skalas. Punktu skaits labi korelē ar iespēju oklūziju šķērsot ar stīgu 30 minūtēs un ar iespēju procedūru sekmīgi veikt vispār.

1.14. attēls. **Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju J-CTO novērtēšanas sistēma**
(adaptēts no Morino et al., 2011)

J-CTO novērtēšanas sistēma pēdējos gadus tiek kritizēta, jo tā radīta 2006. gadā, kopš kura daudzas lietas (materiāli, invazīvo procedūru tehnika) ir mainījušās; 2006. gadā procedūras galvenokārt tika veiktas, izmantojot antegrādo tehniku, kaut gan mūsdienās 30–50 % gadījumu tiek izmantota retrogrāda pieeja; bija analizēti tikai 494 gadījumi, kas, no mūsdienu viedokļa raugoties, nav daudz; analizēts bija tikai oklūzijas šķērsošanas laiks ar koronāro stīgu, tomēr, kā zināms, tās vēl nav procedūras beigas un oklūzijas šķērsošana ar stīgu sekmīgu procedūras gala rezultātu negarantē.

Ziemeļamerikā HTO novērtēšanai bieži tiek lietota PROGRESS CTO (*Prospective Global Registry for the study of Chronic Total Occlusion Intervention*) skala, kurā tiek vērtēti četri kritēriji – proksimālās ieejas sarežģītība, vidējs vai izteikts izlocījums, kolaterāļu trūkums, oklūzijas lokalizācija kreisajā apliecošajā koronārajā artērijā. Arī šī skala radīta ar mērķi prognozēt tehniskās veiksmes iespēju. Skalas priekšrocība, ka tajā iekļautas tādas svarīgas pazīmes kā kolaterāles, proksimālās ieejas sarežģītība, HTO lokalizācija apliecošajā koronārajā artērijā, kas ļauj izvērtēt arī retrogrādās pieejas iespējamību. Trūkums – skalā nav iekļauta kalcinoze, ietvertas vienīgi anatomiskās pazīmes un nav neviena klīniskā kritērija.

Mēģinot apvienot anatomiskos un klīniskos kritērijus, radīta CL (*The Clinical and Lesion related score*) skala (Allesandrino et al., 2015). Skala veidota, analizējot 1657 HTO PKI procedūras, kas veiktas vienā centrā. Skalā iekļauti seši kritēriji (izteikta kalcinoze, iepriekš izdarīta KAŠ, oklūzijas garums 20 mm, iepriekš pārciests infarkts, trula ieeja, oklūzijas lokalizācija ne LAD zonā). Katrai pazīmei piešķirts atšķirīgs punktu skaits – 1, 1,5 vai 2.

No savākto punktu summas gadījumi iedalāmi ļoti vieglos (0–2 punkti), vieglos (2–3 punkti), vidēji smagos (3–5 punkti) un sarežģītos (> 5 punkti). Skalas priekšrocība un trūkums, ka novērtēšanas punktu ir daudz. Tāpat kā trūkums – nav kritēriju retrogrādās pieejas novērtēšanai. Daudzo kritēriju un sarežģītās punktu uzskaites dēļ sistēma plaši praksē nav ieviesusies.

Cenšoties HTO novērtēšanas sistēmu vienkāršot, radīta ORA skala (Gallassi et al., 2016), pēc kuras vērtējami tikai trīs kritēriji – pacienta vecums virs 75 gadiem, okludētā segmenta pildījums pa kolaterālēm un oklūzijas ostiāla lokalizācija. Slikts pildījums pa kolaterālēm pēc šīs skalas vērtējams ar diviem punktiem. Skalas priekšrocība un vienlaikus trūkums ir mazais kritēriju skaits. Arī šī skala nav guvusi plašu invazīvo kardiologu atzinību.

Jaunākā no HTO vērtēšanas skalām – CASTLE score (*CABG history, Age (≥ 70 yrs), Stump anatomy (blunt or invisible), Tortuosity degree (severe or unseen), Length of occlusion (≥ 20 mm) and Extent of calcification (severe)*) – radīta 2019. gadā, pamatojoties uz > 20 000 HTO perkutānu koronāru intervenču analīzi, ko veikuši Euro CTO kluba biedri. Šajā skalā tiek vērtēti seši kritēriji (pacienta vecums, KAŠ anamnēzē, trula ieeja, izlocījums, oklūzijas garums, kalcinoze), starp kuriem ir gan klīniskās, gan anatomiskās pazīmes. Divi no kritērijiem ir pilnībā objektīvi (vecums virs 70 gadiem un KAŠ anamnēzē), pārējie vairāk vai mazāk subjektīvi.

Eksistē arī HTO novērtēšanas skolas, kas nav balstītas uz koronarogrāfijas rezultātiem. Populārākā no tām CT-RECTOR (*Computer Tomography Registry of Chronic Total Occlusion Revascularization*) skala, kurā tiek vērtēts viens klīniskais kritērijs (oklūzijas ilgums virs 12 mēnešiem) un piecas dažādas datortomogrāfijas HTO pazīmes. Skalas priekšrocība, ka tā ļauj prognozēt procedūras sarežģītību un iespējamo rezultātu vēl pirms invazīvas koronāras angiogrāfijas.

Kolaterāļu retrogrādās šķērsošanas iespēju novērtēšanas skolas

Retrogrādai pieejai absolūti nepieciešams retrogrādaļš – kolaterāle vai šunts. Bez šī ceļa šķērsošanas sekmīgi veikt procedūru nav iespējams. Ir radītas speciālas skolas retrogrādās pieejas sekmīguma prognozēšanai. Populārākās no tām *Huang score* un *J-chanel score*. Apsekojot 216 HTO PKI gadījumus Ķīnā, kuros izmantota retrogrādā pieeja, par nozīmīgiem veiksmes prognozētājiem konstatēti kolaterāles izmērs un tas, vai kolaterāle ir izlocīta vai ne. Kā svarīgākais faktors, kas mazina iespēju šķērsot kolaterāli, konstatēts izlocījums (Huang, 2018).

Analizējot 886 HTO PKI gadījumus Japānā, kur lietota retrogrādā pieeja, veikta sīkāka gadījumu analīze, jo atsevišķi pētītas septālas un atsevišķi epikardiālas kolaterāles un analizēti vairāki potenciālie apgrūtinājumi. Kā nozīmīgi šķēršļi sekmīgai kolaterāļu šķērsošanai atzīts izmērs, izlocījumi, korķviļķim līdzīga anatomija. Interesanti, ka šajā vērtējumu sistēmā kā

būtiskākais kolaterāļu šķērsošanas apgrūtinājums atzīts mazs kolaterāles izmērs (Nagamatsu et al., 2019) (sk. 1.15. attēlu).

Kolaterāļu novērtēšanas skala J Channel

A Kolaterāles izmērs pēc CC
 -Liela (CC2)
 -Maza (CC0 vai CC1)

B Atpaklejošs lenķis
 -Nav: <90°
 -Ir: ≥90°

C Sekojoši izlocījumi
 -Nav: ≤2
 -Ir: ≥3

Sekojoši līkumi: a > b

D Korkvilļa anatomija
 -Nav
 -Ir: sekojoši izlocījumi ≥3 ar AD attiecību
 ≤2

AD attiecība=amplitūda/diametrs

	Septāla	Ne septāla
CC izmērs	2	3
Atpaklejošs lenķis	1	1
Sekojoši izlocījumi	1	0
Korkvilļa anatomija	0	1
Punktu summa:		

Sarežģītības līmeņi
 -Viegls: 0
 -Vidējs: 1-2
 -Sarežģīts: ≥3

Kā pielietot?
 1) Noteikt CC tipu
 2) Saskaitīt visu punktu summu
 3) Novērtēt sarežģītību

1.15. attēls. Kolaterāļu vērtēšanas sistēma J-Channel score
 (adaptēts no Nagamatsu et al., 2019)

HTO un Syntax skala (Syntax score)

Koronāro artēriju bojājumu sarežģītības novērtēšanai tradicionāli tiek izmantota SYNTAX skala, kas bieži kalpo par pamatu, lai pacientam izvēlētos invazīvu vai ķirurģisku revaskularizāciju. SYNTAX (*The SYnergy between PCI with TAXus and cardiac surgery*) pētījums notika 2005.–2007. gadā, tajā bija iesaistīti 85 centri Eiropā un ASV un iekļauti 3075 pacienti. Šī pētījuma mērķis bija salīdzināt PKI un KAŠ ilgtermiņa rezultātus pacientiem ar dažādas sarežģītības koronāro artēriju bojājumiem. SYNTAX koronāro artēriju bojājumu vērtēšanas sistēma tika izstrādāta Thoraxcenter, Erasmus medicīnas centrā Nīderlandē, lai klasificētu pacientus, kuri tiks iekļauti SYNTAX pētījumā. Sistēmas izveidē par pamatu tika ņemtas jau iepriekš lietotās koronāro artēriju bojājumu vērtēšanas sistēmas: AHA koronāro segmentu klasifikācija, ACC, AHA koronāro bojājumu klasifikācija, DUKE klasifikācija, ko izmantoja bifurkāciju novērtēšanai (ICPS) u. c. SYNTAX rādītājs ir punktu summa, kas tiek piešķirti katram no koronāro artēriju identificētajiem atsevišķiem bojājumiem ar > 50 % sašaurinājumu asinsvadiem, kuru diametrs lielāks par 1,5 mm. Koronārās artērijas sadalītas 16 segmentos, un katram segmentam piešķirts vērtējums 1 vai 2, pamatojoties uz slimības izteiktību, un pēc tam šis rādītājs tiek reizināts ar vērtībām no 0,5 līdz 5 atkarībā no bojājuma

lokalizācijas. SYNTAX *score* aprēķināšanai izveidotas speciālas tabulas. Lielāks SYNTAX *score* liecina par nopietnākiem koronāro artēriju bojājumiem.

SYNTAX rādītāja loma HTO pacientu novērtēšanā ir mazāk piemērota, jo SYNTAX skalā HTO bojājumi tiek vērtēti augstāk ($\times 5$) nekā bojājumi, kas nav HTO ($\times 2$). Tāpēc pacientiem ar HTO SYNTAX rādītāji ir daudz augstāki nekā pacientiem ar ne-HTO bojājumiem līdzīgas slimības izpausmē. Līdz ar to augstie SYNTAX rādītāji pastiprina lēmumu biežāk nosūtīt HTO pacientus uz ķirurģisku revaskularizāciju. Tā kā HTO PKI tehniskie rezultāti kopš SYNTAX skalas radīšanas ir ievērojami uzlabojušies, iespējams, ka HTO bojājumu ietekme uz SYNTAX rādītāja aprēķināšanu tiek pārvērtēta (Arain et al., 2017).

Šo pieņēmumu apstiprina arī pēdējās ESC revaskularizācijas vadlīnijas, kurās norādīts, ka HTO bojājumu gadījumā lēmums par revaskularizāciju jāpieņem tāpat kā ne-HTO gadījumos.

1.9. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju PKI algoritmi

Eksistē dažādas tehnikas un stratēģijas HTO PKI veikšanai, un konkrēta bojājuma gadījumā parasti iespējami vairāki procedūras varianti. Algoritmiska pieeja HTO PKI pirmo reizi tika izveidota 2011. gadā (Brilakis, 2012).

Hibrīdais algoritms

HTO PKI hibrīdais algoritms bija pirmais izveidotais HTO PKI algoritms, un to izstrādāja grupa pieredzējušu HTO operatoru darba semināra laikā, kas notika Belingemā (ASV) 2011. gada janvārī (Brilakis, 2012). Mērķis bija radīt algoritmu, kas invazīvajam kardiologam nodrošinātu drošu, reproducējamu un efektīvu stratēģiju, veicot HTO PKI. Kopumā trīs dienu laikā tika veiktas 17 sarežģītas HTO PKI (visi gadījumi veiksmīgi). Pieci operatori veica intervences, bet atlikušie dalībnieki paralēli vēroja procedūras, sniedzot komentārus. Tika panākta vienprātība par to, kāds ir visefektīvākais perkutānās koronārās intervences veikšanas plāns (sk. 1.16. attēlu). Hibrīdā algoritma galvenie principi:

1. Pēc klīniskā lēmuma par PKI veikšanu intervences stratēģiju nosaka jeb diktē koronārā anatomija.
2. Vienas procedūras laikā var un drīkst tikt izmantotas vairākas tehnikas, laikus pārejot no neveiksmīgas stratēģijas uz citu, kas varētu būt sekmīgāka, lai palielinātu veiksmes iespēju ("pārslēgšanās koncepcija").
3. Ja vairākas intervences stratēģijas ir vienlīdz piemērojamas, jāizvēlas saudzīgākā attiecībā uz radiāciju un kontrasta izmantošanu.

Koronārās anatomijas izvērtēšanā kā svarīgas tika atzītas četras anatomiskās pazīmes: proksimālās ieejas sarežģītība (*ambiguous proximal cup*), oklūzijas garums, HTO asinsvada distālās daļas stāvoklis, retrogrādi pieejai derīgu kolaterāļu esamība vai neesamība.

1.16. attēls. **Hibrīdais algoritms** (adaptēts no Thompson CA, 2012)

Lai gan katram no algoritmā aprakstītajiem soļiem nav vispārpieņemtu laika ierobežojumu, tomēr tiek ieteikts pārtraukt izmantot paņēmienus, kas saprātīgā laika posmā nav devuši ievērojamu progresu. Saprātīga laika definīcija nav sniegta.

Algoritma priekšrocība ir tā vieglā reproducējamība un vienkāršība, kas ļauj to viegli apgūt operatoriem ar mazāku pieredzi HTO jomā.

Asia Pacific algoritms

2017. gadā Āzijas un Klusā okeāna valstu HTO klubs (*Asia Pacific CTO Club*) izstrādāja modificētu hibrīdo algoritmu (sk. 1.17. attēlu) (Harding et al., 2017). Neskatoties uz līdzību ar agrāk izstrādāto hibrīdo algoritmu, tajā tomēr ir būtiskas atšķirības:

1. Uzsvērta intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) lietošanas nozīme procedūras laikā, ko rekomendē neskaidras proksimālās ieejas gadījumā.
2. Mazāka loma atvēlēta HTO garumam. Pēc *Asia Pacific* algoritma, HTO garums pats par sevi nenosaka izvēli mēģināt HTO šķērsot ar arvien cietāku stīgu vai izvēlēties disekcijas atgriešanas (*dissection reentry*) stratēģiju.
3. Algoritms pieļauj paralēlo stīgu tehniku, un IVUS kontrolē izdarītu LAST tehnikā veiktu procedūru kā glābjošu stratēģiju.

4. *CrossBoss* katetrs tiek rekomendēts par pirmās izvēles ierīci HTO rekanamilizācijai gadījumos, kad HTO atrodas iepriekš implantēta stenta zonā (*in stenta* HTO) (Harding et al., 2017).

1.17. attēls. **Asia Pacific algoritms**
(adaptēts no Harding et al., 2017)

DTA – datortomogrāfijas angiogrāfija; IVUS – intravaskulāra ultraskaņa; PKI – perkutānā koronārā intervence;
LAST – limitēta antegrādā subintimālā šķērsošana; *Cross Boss* – materiāla nosaukums;
e GFR – aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums.

Euro CTO Club algoritms

Kopš darbības uzsākšanas 2006. gada decembrī arī *Euro CTO* klubs centies radīt savas rekomendācijas HTO invazīvai ārstēšanai. Pirmos kluba pastāvēšanas gadus ikgadēji, regulāri tika publicēti *consensus* dokumenti (pēdējais no tiem 2012. gadā), kuros bija ietverts ieteikumu kopums par HTO PKI tehniskajiem aspektiem, aplūkotas HTO PKI klīniskās indikācijas, aprakstītas tehnikas un aprīkojuma izmantošana. 2019. gadā publicēts kluba pēdējais atjauninātais dokuments, kurā iekļauts modificēts hibrīdais algoritms, kurā mēģināts apvienot visu iepriekš publicēto algoritmu labākās īpašības (sk. 1.18. attēlu).

1.18. attēls. **Euro CTO Club algoritms** (adaptēts no Galassi et al., 2019)

ADR – antegrādā disekcija–atgriešana; AWE – antegrādās stīgas eskalācija; BASA – balona asistēta subintimāla šķērsošana; CART – kontrolēta antegrāda–retrogrāda šķērsošana; *Cross Boss* – materiāla nosaukums; e GFR – aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums; IVUS – intravaskulāra ultraskaņa; POBA – vienkārša balona angioplastika; RWE – retrogrādā stīgas eskalācija; STAR – subintimāla šķērsošana un atgriešanās.

Japānas oklūziju kluba algoritms

2019. gadā Japānas oklūziju klubs nāca klajā ar jaunu algoritmu, kas principiāli atšķiras no hibrīdā algoritma. Tas izstrādāts, pamatojoties uz 9424 HTO PKI analīzi, kuras veikuši pieredzējuši Japānas operatori. Ja visos iepriekšējos algoritmos, kas vairāk vai mazāk bija hibrīdā algoritma modifikācijas, stratēģiju noteica angiogrāfiskie (anatomiskie) parametri, šā algoritma centrā atrodas manipulācijas laiks ar stīgu. Sarežģītāki bojājumi prasa ilgāku manipulācijas laiku ar stīgu, lai tos šķērsotu, tajā pašā laikā, jo ilgāk ar stīgu tiek manipulēts, jo vairāk samazinās iespēja oklūziju šķērsot. Manipulācijas laiks ar stīgu korelē ar komplikāciju biežumu, kā arī ar starojumu un izmantotā kontrasta daudzumu. Ja HTO tiek novērtēta kā viegli šķērsojama, jāizvēlas antegrāda pieeja; ja tas ir atkārtots mēģinājums, oklūzija garāka par 20 mm, grūta proksimālā ieeja, jāapsver procedūras uzsākšana retrogrādi. Ja 20 minūšu laikā netiek panākts progress, algoritms rekomendē mainīt stratēģiju (sk. 1.19. attēlu) (Tanaka et al., 2019).

1.19. attēls. Japānas oklūziju kluba algoritms
(adaptēts no Tanaka et al., 2019)

1.10. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences speciālās situācijās

1.10.1. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānā koronārā intervence zonā, kur iepriekš bijis implantēts stents (*in stenta* HTO PKI)

Hroniskas totālas oklūzijas iepriekš implantēta stenta zonā jeb *in stenta* HTO sastopamas relatīvi bieži, un to daudzums starp visām HTO PKI veido 11–12 % (Azzalini et al., 2017; Christopoulos et al., 2014). Šīs procedūras bieži ir sarežģītākas par parastām HTO PKI sakarā ar paaugstinātu fibrozo audu pretestību, tiešu stenta stratu tuvumu mikrokatetriem, stīgām un baloniem, kas arī palielina pretestību, kā arī ar nepieciešamību saglabāt pareizo lūmenu. Stentētajām HTO ir līdzīga angiogrāfiskā sarežģītība, salīdzinot ar *de novo* oklūzijām (Azzalini et al., 2017). Lai ātri šķērsotu garus, okludētus, iepriekš stentētus segmentus un izvairītos no iziešanas ārpus stratām un subintimāli, rekomendē lietot liela izmēra materiālus, kā, piemēram, *Cross Boss* katetru (*Boston Scientific*) (Wilson et al., 2014). *Cross Boss* katetrs kā pirmās izvēles metode tiek rekomendēts arī *Asia Pacific* un *Euro CTO* kluba algoritmos. *In stenta* HTO PKI sekmīgo procedūru līmenis vēsturiski ir zemāks nekā *de novo* bojājumiem, taču nesen tie ir sasnieguši līdzīgus skaitļus (86–87 % pret 87–90 %) (Azzalini et al., 2017; Christopoulos et al., 2014). Ilgtermiņa neokluzīvu stenožu novērojumi parāda, ka PKI stenta restenozei var uzskatīt kā turpmāko restenotisko notikumu prognostisku faktoru (Azzalini

et al., 2017). Šī iemesla dēļ svarīgi izmantot intravaskulāru ultraskaņu, lai noteiktu restenozes cēloni, pareizi izvēlētos stentu un optimizētu gala rezultātu. Lai gan stenta iepriekšējā lūmena atjaunošana tiek rekomendēta, dažreiz to nav iespējams sasniegt, un vienīgā iespēja sekmīgi veikt procedūru varētu būt subintimāla šķērsošana ar iepriekš implantētā stenta saspiešanu (Capretti et al., 2017).

1.10.2. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences pacientiem pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas

Pacientiem pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijām HTO novērojamas ievērojami biežāk, nekā pacientiem, kuriem KAŠ nav veiktas (sk. 1.20. attēlu) (Christoferson, 2005; Fefer, 2012).

1.20. attēls. **HTO prevalence pacientiem, kuriem veic koronārās angiogrāfijas**
(Fefer et al., 2012)

Galvenie skaidrojumi tam ir divi:

1. Pacienti ar HTO biežāk tiek virzīti uz ķirurģisku revaskularizāciju (Christoferson, 2005).
2. KAŠ operācijas pašas par sevi uzskatāmas par HTO veidošanās veicinošu faktoru (Pereg, 2014).

Apsekojot 388 pacientus pirms KAŠ un 3 un 7 gadus pēc KAŠ, *Pereg* konstatējis ievērojamu okludēto asinsvadu skaita pieaugumu. Īpaši bieži slēgušās natīvās koronārās artērijas, kurās pirms operācijas bijušas > 90 % stenozes. Šuntēto pacientu grupā, kuriem septiņu gadu laikā konstatētas jaunas natīvo koronāro artēriju oklūzijas, novērota lielāka gan kardiālā, gan visu veidu mirstība, vairāk miokarda infarktu, vairāk revaskularizācijas procedūru. Biežāk slēgušās koronārās artērijas, uz kurām likti vēnu šunti. No trijām galvenajām koronārajām artērijām biežāk slēgšanās novērota labajā koronārajā artērijā (Pereg, 2014; Pereg, 2016). Galvenie iemesli, kas noved pie jaunu HTO veidošanās, varētu būt šunta un natīvās

koronārās artērijas diametru neatbilstība, pārāk distāla šunta anastomozes vieta, konkurējoša plūsma, kas noved pie stāzes.

1.21. attēls. Aterosklerozes progresēšana pacientam pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas (attēli no personīgā arhīva)

A – 2014. g., B – 2016. g.

Pētījumu par koronāro šuntu dzīvotspēju ir samērā maz. Saskaņā ar dažādu reģistru datiem 10 gadu laikā pēc operācijas atvērti ir 32–71 % vēnu šuntu un 88–95 % LIMA šuntu (ESC Revasc. Guidelines, 2018). Atsevišķi mazāki un senāki pētījumi uzrāda arī sliktākus rezultātus. *Widimski* 2004. gadā *Prague IV* pētījuma ietvaros, pētot mākslīgā sirds asinsritē un bez tās veiktas KAŠ operācijas (kopā 388 pacienti), konstatējis, ka gada laikā slēgušies 100 % visi vēnu šunti, kas tikuši uzlikti uz okludētajām labajām koronārajām artērijām (*Widimsky*, 2004). Pētījumā *PREVENT IV*, kurā 2005. gadā tika iekļauti 1933 pacienti, pēc 18 mēnešu novērojuma perioda slēgti bija 41 % venozo šuntu (*Hess et al.*, 2014).

Dati no vairākiem reģistriem pārliecinoši pierāda, ka HTO PKI pacientiem, kuriem iepriekš veikta KAŠ, sekmīgo procedūru ir mazāk, komplikācijas (perforācijas, miokarda infarkti u. c.) notiek biežāk un intrahospitālā mirstība ir lielāka (*Megaly et al.*, 2020). Salīdzinot datus no četriem reģistriem ar 8131 pacientu, redzams, ka HTO PKI pacienti pēc KAŠ ir vecāki, HTO bojājumi tiem ir sarežģītāki, vairāk kalcinēti un garāki (*Megaly et al.*, 2020).

Starp visiem HTO PKI gadījumiem pacientu pēc KAŠ ir samērā daudz. Analizējot pēc kārtas veiktas 1657 HTO PKI, konstatēts, ka 124 (7,5 %) no viņiem iepriekš bijusi veikta KAŠ (*Alessandrino*, 2015). Analizējot 650 pēc kārtas veiktas HTO PKI ASV, 36 % no viņiem iepriekš bijusi veikta KAŠ (*Alaswad*, 2015).

Aplūkojot HTO sarežģītības novērtēšanas skalas, redzams, ka KAŠ anamnēzē trijās no skalām (CL, RECHARGE, CASTLE) tiek atzīts par papildu sarežģītības un riska faktoru, taču J-CTO un PROGRESS skalās KAŠ netiek pieminēta. Tam ir savs skaidrojums – veidojot

J-CTO skalu, pacienti pēc KAŠ analizē netika iekļauti, PROGRESS skala savukārt balstīta tikai un vienīgi uz HTO anatomiskām pazīmēm.

Lai gan HTO PKI pacientiem pēc KAŠ ir zināmas priekšrocības (iespējams veikt trīskāršas kontrasta injekcijas, iespējams izmantot šuntus retrogrādei pieejai), riska faktoru ir vairāk (pacienti ir vecāki, vairāk kalcinozes, īpaši HTO distālajā daļā, šunti bieži nenodrošina retrogrādas pieejas iespēju, pastāv augstāks komplikāciju risks, no kurām bīstamākā – grūti pamanāmā lokalizētā tamponāde, kas var veidoties perikarda adhēziju dēļ). Vairāku reģistru dati apliecina sliktākus HTO PKI rezultātus pacientiem, kuriem iepriekš bijusi KAŠ. Megaly konstatējis zemāku sekmīgo HTO PKI procedūru skaitu KAŠ pacientu grupā (80,7 % pret 86,5 %, $p < 0,001$) un vairāk komplikāciju (Megaly et al., 2020) (sk. 1.4. tabulu). Zemāks sekmīgo HTO PKI procedūru skaits, iespējams, saistīts ar plašāku un izteiktāku kalcinozi un iespējamo koronāro artēriju anatomijas izkropļojumu, ko rada šuntu anastomozes (Michael, 2013; Sakura, 2014).

1.4. tabula

HTO PKI salīdzinājums pacientiem ar un bez KAŠ anamnēzē
(Megaly et al., 2020)

Rādītājs	Iepriekš KAŠ	Nav KAŠ	OR	95 % TI
Mirstība	0,8 %	0,3 %	2,77	1,43–5,39
Koronāras perforācijas	7,3 %	4,9 %	2,07	1,49–2,86
Miokarda infarkts	1,4 %	0,5 %	2,46	1,46–4,15
Tamponāde	0,1 %	0,8 %	0,19	0,04–0,87

Arī vairāku centru HTO reģistrā ASV no 1363 pacientiem 37 % bija KAŠ operācijas anamnēzē. Šie pacienti kopumā bija vecāki, viņiem bija vairāk blakusslimību, veicot PKI, viņiem biežāk tika lietota retrogrādā pieeja (46,7 % pret 27,1 %, $p < 0,001$). Šiem pacientiem bija zemāki sekmīgo procedūru rādītāji (79,7 % pret 88,3 %, $p = 0,015$), bet līdzīgs nopietnu komplikāciju skaits (2,1 % pret 1,5 %, $p = 0,392$) salīdzinājumā ar pacientiem bez iepriekšējas KAŠ (Brilakis, 2015).

1.10.3. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences pacientiem ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju

Pašreizējās miokarda revaskularizācijas vadlīnijas nesniedz speciālus ieteikumus par piemērotāko ārstēšanas stratēģiju HTO pacientiem ar zemu kreisā kambara izsviedes frakciju (LVEF). Tajā pašā laikā jau samērā sen ir pierādīts, ka LVEF ir viens no svarīgākajiem kardiovaskulāro notikumu prognostiskiem rādītājiem pacientiem ar koronāro sirds slimību (Emond, 1994). Relatīvi nesen tika pierādīts, ka pacientiem ar išēmisku sirds mazspēju

(LVEF ≤ 35 %) HTO klātbūtne bija saistīta ar sliktāku ilgtermiņa prognozi (Tajstra et al., 2016). Tajstra arī atklāja, ka pacientiem ar HTO un sistolisku sirds mazspēju 12 mēnešu visu cēloņu mirstība (19,4 % pret 13,1 %; $p < 0,001$) un kardiovaskulārā mirstība (16,2 % pret 8,3 %; $p = 0,001$) bija augstāka, nekā pacientiem bez HTO. HTO klātbūtne neatkarīgi palielināja 12 mēnešu mirstības risku (relatīvais risks: 1,84; 95 % TI: 1,18 līdz 2,85; $p = 0,006$) (Tajstra, 2016).

Gallassi 2016. gadā publicēja pētījuma rezultātus, kurā tika iekļauti 836 pacienti ar HTO un dažādas pakāpes sirds mazspēju. Obligāts pacientu iekļaušanas kritērijs pētījumā bija saglabāta miokarda dzīvotspēja HTO teritorijā. Pacienti tika sadalīti trijās grupās: ar LVEF zem 35 %, ar LVEF 35–50 % un ar LVEF virs 50 %. Visiem pacientiem veiktas HTO PKI. Angiogrāfiski sekmīgas kopumā bija 93,6 % procedūru (attiecīgi pa grupām: 93,5 % pret 94,4 % pret 91,7 %; visi $p = \text{NS}$). Vidējais $16,3 \pm 8,2$ mēnešu ilga klīniskais novērtējums veikts 781 (93,1 %) pacientam, ieskaitot pacientus ar LVEF ≤ 35 %. Pēc diviem gadiem lielo kardiovaskulāro notikumu skaits (MACE) bija līdzīgs visās trijās grupās (86 % pret 82,8 % pret 75,2 %; visi $p = \text{NS}$). Pacientiem ar LVEF ≤ 35 %, kuriem tika veikta sekmīga HTO PKI, LVEF ievērojami uzlabojās no $29,1 \pm 3,4$ % līdz $41,6 \pm 7,9$ % ($p < 0,001$) (Gallassi et al., 2016) (sk. 1.22. attēlu).

1.22. attēls. Kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) pieaugums 6 mēnešus pēc sekmīgām HTO PKI pacientiem ar izsviedes frakciju zem 35 % (Gallasi et al., 2016)

1.10.4. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānas koronāras intervences koronāro artēriju bifurkāciju zonās

Saskaņā ar Eiropas oklūziju kluba definīciju par nozīmīgu sānu zaru uzskata zaru, kuru operators procedūras laikā nevēlas zaudēt. HTO samērā bieži mēdz būt sānu zari gan proksimālās ieejas, gan paša HTO segmenta, gan distālās ieejas zonās. Pēc dažādu reģistru datiem, HTO bifurkāciju zonās sastopamas samērā bieži. Izpētot 906 HTO PKI gadījumus, Galassi konstatējis to lokalizāciju bifurkāciju zonās 26,1 % gadījumu (Galassi et al., 2015). Pēc Euro CTO kluba datiem, 83 % gadījumu operatori sekmīgai HTO atvēršanai izvēlas viena

stenta stratēģiju. Publicēti divi nelieli pētījumi, kuros mēģināts salīdzināt dažādas stentēšanas taktikas HTO un bifurkācijas gadījumos, taču relatīvi nelielā pētījumā iekļautā pacientu skaita dēļ speciālas rekomendācijas HTO un bifurkācijas gadījumos netiek dotas (Ojeda et al., 2018; Baystrukov et al., 2018).

1.11. Operatora loma HTO PKI iznākumā

HTO PKI procedūras iznākumu ietekmē ne tikai faktori, kas saistīti ar pacientu (vecums, smēķēšana, pārciests MI, iepriekš veikta KAŠ u. c.), bet arī faktori, kas saistīti ar operatoru. Eiropā un visā pasaulē svarīgs ir jautājums par invazīvo kardiologu apmācību un kvalifikāciju. Ļoti variē rādītāji, cik daudz PKI operatori veic gada laikā, tās var būt no 50 līdz pat 700 procedūrām (Strom et al., 2014). *Brilakis*, analizējot ASV Nacionālā datu reģistra informāciju, konstatējis, ka sekmīgo HTO PKI procedūru skaits ir tieši atkarīgs no izdarīto HTO PKI daudzuma. Palielinoties gada laikā izdarīto HTO PKI skaitam par 10, par 5 % pieauga sekmīgo procedūru skaits (sk. 1.23. attēlu). Jāatzīmē, ka kopējais operatora veikto PKI skaits nebija saistīts ar sekmīgo HTO PKI procedūru pieaugumu. Tas nav pārsteidzoši, ņemot vērā, ka HTO PKI ir principiāli atšķirīga procedūra, kurai nepieciešami atšķirīgi paņēmieni un prasmes salīdzinājumā ar PKI, kas nav HTO. Abas subintimālās šķērsošanas metodes, kā arī retrogrāda pieeja netiek lietotas ne HTO PKI gadījumos, un to apgūšanai ir vajadzīgs laiks un prakse. Operatora HTO PKI pieredze ļauj veikt procedūru ar zemāku starojumu (Werner et al., 2021) un kontrasta mazāku izmantošanu (Brilakis, 2016).

1.23. attēls. Operatora veikto HTO PKI procedūru un komplikāciju attiecība (Brilakis, 2016)

2. Darba metodes un materiāli

Zinātniskais darbs tika veikts Rīgas Austrumu Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds asinsvadu slimību klīnikā. 2007. gadā tika izveidots Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju invazīvas ārstēšanas reģistrs. 10 gadu laikā līdz 2016. gada 31. decembrim reģistrā tika iekļauts 551 pacients. Visi pacienti bija parakstījuši slimnīcas administrācijas apstiprinātu informētu piekrišanu PKI procedūrai.

2.1. Reģistrā iekļauto pacientu un procedūras raksturojums

2.1.1. Reģistrā iekļauto pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

Par visiem reģistrā iekļautajiem pacientiem tika apkopota detalizēta demogrāfiskā, klīniskā un anamnēzes informācija:

- vecums (gadi),
- dzimums (vīrietis, sieviete),
- augums (cm), svars (kg), KMI,
- smēķēšana (nekad nav smēķējis, atmetis, aktīvs smēķētājs),
- cukura diabēts (nav, insulinējams, neinsulinējams),
- dislipidēmija (nav, ir),
- HOPS (nav, ir),
- arteriālā hipertensija (nav, ir),
- pārciests galvas smadzeņu insults (nav, ir),
- perifēro artēriju slimība (nav, ir),
- miokarda infarkts anamnēzē (nav, ir),
- KAŠ anamnēzē (nav, ir),
- PKI anamnēzē (nav, ir; ja ir, tad vai tā veikta HTO asinsvadam),
- stenokardija (nav, ir),
- elpas trūkums (nav, ir),
- EKG (izmaiņas HTO zonā – nav, ir ne Q izmaiņas, ir Q zobi, EKG nav izvērtējama),
- Eho KG (kreisā kambara izsviedes frakcija, ir vai nav izmaiņas HTO zonā),
- miokarda išēmija (pārbaude nav veikta, nav pierādīta, ir pierādīta, neskaidra),
- miokarda dzīvotspējas pierādījumi (nav Q zobu EKG, MPS, MR).

2.1.2. Koronārās anatomijas un HTO raksturojums

- cik koronārās artērijas bojātas (1, 2 vai 3),
- HTO artērija (LAD, LCX, RCA, cita),
- HTO lokalizācija (ostiāla, proksimāla, vidējās daļas, distāla),
- iesaistīto segmentu daudzums (viens, vairāki),
- vai HTO ietver bifurkācijas zonu (nē, jā),
- HTO ilgums (ja ir nosakāms, tad izteikts mēnešos vai nenosakāms),
- HTO ilguma noteikšanas metode (angiogrāfiski, klīniski, vizuāli),
- HTO asinsvada izlocījums (nav, neliels, izteikts, ļoti izteikts),
- kalcinoze (nav, neliela, izteikta, ļoti izteikta),
- HTO asinsvada diametra vizuāls novērtējums (mm),
- HTO garuma vizuāls novērtējums (mm),
- proksimālās ieejas novērtējums (smaila, trula, nav nosakāma),
- distālā segmenta novērtējums (neizmainīts, stenozēts, izteikti stenozēts),
- distālā segmenta pildījums (labs, nepilnīgs, nav redzams),
- kolaterāles (septālas, epikardiālas, ipsilaterālas),
- kolaterāļu novērtējums pēc CC sistēmas (CC0, CC1, CC2),
- iepriekšējie HTO PKI mēģinājumi (nav, ir),
- HTO sarežģītības novērtējums punktos (pēc J-CTO, Progress, CASTLE, CL novērtēšanas sistēmām).

2.1.3. Perkutānās koronārās intervences apraksts

Reģistrā apkopota detalizēta informācija par HTO PKI procedūru:

- PKI datums,
- plānotā un aktuālā pieeja (primāra antegrāda, primāra retrogrāda, ante-retrogrāda, retro-antegrāda),
- vadītājzondes diametrs (Fr),
- kontralaterālās injekcijas (nav, ir veiktas),
- mikrokatetru un speciālu ierīču lietošana,
- izmantoto koronāro stīgu skaits,
- stīgu nosaukumi, kas tieši izmantotas kolaterāļu un HTO šķērsošanai,
- izmantoto balonu skaits un balona nosaukums, kas tieši izmantots HTO šķērsošanai,
- implantēto stentu skaits un izmēri,

- atlieku stenoze, koronārā plūsma, procedūru beidzot (TIMI 0, TIMI 1, TIMI 2, TIMI 3),
- HTO PKI iznākums (sekmīgs, nesekmīgs),
- procedūras kopējais ilgums (minūtes),
- rentgena starojuma laiks (minūtes),
- pacienta saņemtais starojums (greji),
- izmantotā kontrasta daudzums (ml),
- komplikācijas,
- analīžu rezultāti 48 stundu laikā pēc procedūras.

2.1.4. Perkutānās koronārās intervences rezultāti

Reģistrā tika uzskaitīta visa informācija par procedūras tehniskajiem rezultātiem un klīniskajiem iznākumiem hospitālajā periodā. 2019. gadā pacienti tika apsekoti, iegūstot datus no Slimību profilakses un kontroles centra, kā arī no Nacionālā veselības dienesta. Tika iegūta informācija par mirušajiem pacientiem, nāves iestāšanās datumu un nāves iemesliem, kas šifrēti atbilstoši SSK-10 klasifikācijai.

HTO sarežģītības novērtēšana

Visiem pacientiem retrospektīvi tika veikts HTO novērtējums pēc 4 dažādām HTO sarežģītības vērtēšanas sistēmām (*J-CTO score*, *PROGRESS CTO score*, *CL score*, *CASTLE score*), kas pamatojas uz angiogrāfijas un klīniskajiem datiem.

2.2. Reģistrā iekļauto pacientu iedalījums apakšgrupās

Lai izvērtētu hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju invazīvās ārstēšanas rezultātus un tendences, reģistra ietvaros tika izveidotas vairākas pacientu apakšgrupas:

1. Pacientu grupas ar sekmīgu un nesekmīgu procedūras rezultātu.

2.1. attēls. HTO PKI pacientu sadalījums pēc procedūras rezultāta

2. Pacientu grupas, kuriem lietota tikai antegrādā un kuriem lietota retrogrādā metode.

2.2. attēls. HTO PKI pacientu sadalījums pēc izmantotās pieejas

3. Izdalītas pacientu grupas ar zemu, vidēju un augstu sarežģītības līmeni, vērtējot pēc četrām dažādām skalām.

2.3. attēls. HTO PKI pacientu iedalījums apakšgrupās

4. Atsevišķi analizētas dažādas apakšgrupas: vīrieši un sievietes, pacienti pirms 65 gadu vecuma un vecāki, pacienti ar cukura diabētu un pacienti, kam tā nav, kuriem iepriekš bijusi veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija un pacienti, kuriem šādas operācijas anamnēzē nav bijis.

2.4. attēls. Pacientu pēc sekmīgām HTO PKI iedalījums apakšgrupās

2.3. Statistiskās datu apstrādes metodes

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammas SPSS un *Microsoft Office Excel*. Pacientu parametru raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes – m kopsavilkuma tabulas kopā ar stabiņu joslu grafikiem vai histogrammām. Tika izvērtēti centrālās tendences rādītāji (vidējais aritmētiskais un izkliedes rādītājs – standartnovirze (SD)). Bet, ja dati neatbilda normālam sadalījumam, mediāna ar starpkvartīļu intervālu (IQR). Dihotomiem un kategoriskiem mainīgajiem tika rēķinātas proporcijas (%) un 95 % ticamības intervāls (TI) proporcijām. Proporcijas apakšgrupās tika salīdzinātas ar *hī* kvadrāta testu, vidējie aritmētiskie lielumi – ar divpusējo t-testu, mainīgie, kas neatbilda normālsadalījumam – ar Manna–Vitnija U testu.

Dzīvildzes analīze tika veikta ar Kaplana–Meiera metodi un ar Koksa regresiju. Novērošanas laiks sākās procedūras veikšanas dienā, bet beidzās – nāves dienā vai 2019. gada 31. decembrī. Tika aprēķināta izdzīvojušo pacientu daļa % un standartklūda (SE) noteiktos laika periodos pēc procedūras. Kaplana–Meiera izdzīvotības līkņu salīdzināšanai starp apakšgrupām tika izmantots *log-rank* tests. Koksa regresijā tika veikts vairāku faktoru ietekmes uz izdzīvotību novērtējums, tos savstarpēji samērojot. Pieņēmums par nāves riska proporcionalitāti tika pārbaudīts, vizuāli novērtējot *log-log* līknes, un būtiskas novirzes no proporcionalitātes netika novērotas. Faktoru saistība ar izdzīvotību Koksa regresijas modelī tika izteikta ar draudu attiecības (*Hazard Ratio*) palīdzību. HTO sarežģītības saistība ar procedūras sekmīgu vai nesekmīgu rezultātu tika novērtēta ar ROC līknēm, aprēķinot laukumu zem līknes (AUC) ar 95 % TI. Par statistiski nozīmīgu tika pieņemta p vērtība < 0,05.

3. Rezultāti

No 2007. gada 1. janvāra līdz 2016. gada 31. decembrim RAKUS Gaiļezera slimnīcas HTO reģistrā tika iekļauts 551 pacients, kam tika veiktas HTO PKI. Vidējais pacientu vecums bija 63,5 (+ / -10,4) gadi, un 80 % pacientu bija vīrieši. 4,5 % anamnēzē bija veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija (KAŠ), bet 52,5 % – iepriekš bijusi veikta PKI. 20 % pacientu bija diabēts, 72,6 % – anamnēzē pārciests miokarda infarkts (sk. 3.1. tabulu).

Pacienti tika sadalīti divās grupās pēc HTO PKI procedūras rezultāta – sekmīgu gadījumu grupa (N = 454) un nesekmīgu gadījumu grupa (N = 97). Tāpat pacienti sadalīti grupās pēc lietotās tehnikas – antegrādās metodes grupā (N = 368) un retrogrādās metodes grupā (N = 183). Atsevišķi analizētas arī citas pacientu grupas: vīrieši un sievietes, pacienti ar un bez cukura diabēta, pacienti ar un bez KAŠ operācijas anamnēzē, pacienti līdz un pēc 65 gadu vecuma.

Visi pacienti pirms procedūras saņēma aspirīnu un P2Y12 receptoru inhibitoru (klopidogrelu). Katram pacientam procedūras sākumā tika ievadīts 5000 vienību heparīna. Katru stundu tika injicētas papildu 2500 vienību. Aktivētais recēšanas laiks (ACT) netika kontrolēts. Nevienā no procedūrām netika izmantoti glikoproteīdu 2B3A receptoru blokatori.

J-CTO, PROGRESS CTO, CL un CASTLE rādītāji tika aprēķināti retrospektīvi, pamatojoties uz koronāro angiogrāfiju un medicīnisko dokumentāciju.

Primārais gala rezultāts bija procedūras iznākums (sekmīgums) un visu cēloņu mirstība. HTO tika definēta kā koronārās artērijas pilnīga oklūzija (TIMI plūsma 0), kuras ilgums bija vismaz trīs mēneši. Oklūzijas ilgums tika novērtēts saskaņā ar anamnēzi (iepriekš pārciestu miokarda infarktu, pirmo stenokardijas simptomu parādīšanos) vai ņemot vērā iepriekš veiktas angiogrāfijas datus. Ja reģistrācijas periodā vienu HTO tika mēģināts atvērt divās vai vairākās atsevišķās procedūrās, tikai pēdējā procedūra tika uzskaitīta un iekļauta analīzē. Ja reģistrācijas periodā pacientam ar divām vai vairākām HTO perkutāno koronāro intervenci mēģināja veikt vairākas reizes un ar atšķirīgu rezultātu (viena procedūra vienai HTO bija veiksmīga, otra procedūra citai HTO – ne), pacients no reģistra tika izslēgts. Pētījuma periodā bija 12 šādu pacientu.

Sekmīga procedūra tika definēta kā pilnīga antegrādās asins plūsmas atjaunošana (TIMI plūsmas 3. pakāpe) ar artērijas lūmena atlieku stenozi, ne lielāku par 10 %.

3.1. Sekmīgo un nesekmīgo procedūru salīdzinājums

No 551 reģistrētā HTO PKI pacienta 454 gadījumos procedūras bija veiksmīgas. Sekmīgo procedūru skaits 10 gadu laikā pieaudzis no 73,9 % 2007. gadā līdz 84 % 2016. gadā (sk. 3.1. attēlu).

3.1. attēls. Sekmīgo un nesekmīgo HTO PKI procedūru sadalījums 2007–2016

Sekmīgu un nesekmīgu gadījumu grupā netika konstatētas būtiskas atšķirības sākotnējiem raksturlielumiem (sk. 3.1. tabulu). Nesekmīgo procedūru grupā procentuāli vairāk, taču statistiski nenoīmīgi bija pacienti pēc pārciestiem dokumentētiem miokarda infarktiem un pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijām un statistiski ticami vairāk pacientu pēc iepriekš veiktām PKI.

3.1. tabula

HTO PKI pacientu raksturojums

Rādītājs	Kopā (n = 551)	Sekmīgie gadījumi (n = 454)	Nesekmīgie gadījumi (n = 97)	p-vērtība
Vidējais vecums (± SD)	63,5 (10,4)	63,3 (10,5)	64,3 (9,9)	0,394
Vīrieši, n (%)	441 (80,0 %)	364 (80,2 %)	77 (79,4 %)	0,859
Smēķētāji:				
• nekad	309 (56,1 %)	248 (54,6 %)	61 (62,9 %)	0,296
• bijušie	173 (31,4 %)	146 (32,2 %)	27 (27,8 %)	
• esoši	69 (12,5 %)	60 (13,2 %)	9 (9,3 %)	
Hipertensija	461 (83,7 %)	383 (84,4 %)	78 (80,4 %)	0,340
Dislipidēmija	390 (70,8 %)	329 (72,5 %)	61 (62,9 %)	0,060
Diabēts	110 (20,0 %)	95 (20,9 %)	15 (15,5 %)	0,222
Iepriekš MI	400 (72,6 %)	323 (71,1 %)	77 (79,4 %)	0,099
Iepriekš KAŠ	45 (8,2 %)	35 (7,7 %)	10 (10,3 %)	0,396
Iepriekš PKI	289 (52,5 %)	229 (50,4 %)	60 (61,9 %)	0,041

Salīdzinot anatomiskos rādītājus sekmīgo un nesekmīgo HTO PKI gadījumos, netika konstatēta saistība starp procedūras sekmīgumu un HTO lokalizāciju kreisajā priekšējā lejupejošajā, kreisajā apliecošajā vai labajā koronārajā artērijā. Vidējie okludētās koronārās artērijas diametri abās grupās neatšķīrās. Nesekmīgo procedūru grupā vidējais HTO garums bija lielāks (sk. 3.2. tabulu).

3.2. tabula

Sekmīgās un nesekmīgās HTO PKI. HTO anatomiskais salīdzinājums

Rādītājs	Kopā (n = 551)	Sekmīgie gadījumi (n = 454)	Nesekmīgie gadījumi (n = 97)	p-vērtība
HTO lokalizācija:				
• LAD	176 (32,0 %)	149 (32,7 %)	28 (28,9 %)	0,507
• LCX	48 (8,7 %)	39 (8,5 %)	9 (9,3 %)	
• RCA	320 (58,0 %)	259 (57,1 %)	60 (61,9 %)	
• Cita	7 (1,3 %)	7 (1,7 %)	0 (0 %)	
Vidējais HTO garums (± SD), mm	22,5 (10,1)	22,0 (9,8)	24,7 (11,0)	0,025
Vidējais HTO asinsvada diametrs (± SD), mm	3,2 (0,3)	3,2 (0,4)	3,3 (0,3)	0,172
Vidējais J-CTO <i>score</i> (± SD)	1,8 (1,2)	1,7 (1,2)	2,5 (1,0)	< 0,001
Vidējais PROGRESS <i>score</i> (± SD)	0,9 (0,8)	0,8 (0,8)	1,1 (0,7)	< 0,001
Vidējais CL <i>score</i> (± SD)	3,2 (1,4)	3,1 (1,4)	3,7 (1,3)	< 0,001
Vidējais CASTLE <i>score</i> (± SD)	1,8 (1,0)	1,7 (1,0)	2,2 (1,0)	< 0,001

Vidējais (mediānais) novērošanas laiks bija 7,5 gadi (IQR 4,6–10,1 gads); minimālais un maksimālais novērošanas laiks – attiecīgi 0,03 gadi un 13,0 gadi. Salīdzinot pacientu izdzīvotību – pacientu skaitu procentuāli, kuri ir dzīvi pēc noteikta laika perioda, statistiski labāka izdzīvotība tika konstatēta sekmīgo procedūru grupā ($p = 0,033$) (sk. 3.2. attēlu).

3.2. attēls. Izdzīvotība pēc HTO PKI atkarībā no procedūras rezultāta

Analizējot mirstības dinamiku pēc 1, 3, 5 un 10 gadiem, lielākais mirstības samazinājums pēc sekmīgām procedūrām tika novērots trīs gadu laikā pēc procedūras, kad sekmīgo PKI grupā bija miruši 9,3 % pacientu, bet nesekmīgo PKI grupā 21,6 % pacientu (sk. 3.3. attēlu).

3.3. tabula

Izdzīvotība pēc sekmīgām un nesekmīgām HTO PKI. 1, 3, 5 un 10 gadu rezultāti

HTO PKI rezultāts	Mirušie / Visi	Izdzīvotība % (SE)			
		1 gads	3 gadi	5 gadi	10 gadi
Sekmīgs	128 / 454	97,1 (0,8)	90,7 (1,4)	85,4 (1,7)	66,7 (2,7)
Nesekmīgs	41 / 97	86,6 (3,5)	78,4 (4,2)	74,0 (4,5)	55,7 (5,5)

3.1.1. Izdzīvotība pēc sekmīgām un nesekmīgām procedūrām dažādām pacientu grupām

Vīrieši un sievietes

Salīdzinot pacientus pēc dzimuma, statistiski ticama saistība starp sekmīgu procedūru un dzīvildzi konstatēta vīriešiem (*long-rank* $p = 0,009$). Sievietēm turpretim atšķirības starp rezultātiem ilgtermiņā praktiski netika konstatētas (*long-rank* $p = 0,761$) (sk. 3.3. attēlu). Iespējamais skaidrojums – nelielais sieviešu kopējais skaits pētījumā – 110.

3.3. attēls. HTO PKI sekmīgums / nesekmīgums un dzīvildze vīriešiem un sievietēm

Pacienti līdz 65 gadu vecumam un vecāki

Salīdzinot sekmīgo un nesekmīgo procedūru ilgtermiņa rezultātus pacientiem vecuma grupā līdz 65 gadu vecumam un pēc 65 gadu vecuma, abās vecuma grupās izdzīvotības līkne bija labāka sekmīgu procedūru gadījumā, tomēr šīs atšķirības nevienā vecuma grupā nebija statistiski nozīmīgas (sk. 3.4. attēlu).

3.4. attēls. HTO PKI sekmīgums / nesekmīgums un izdzīvotība pacientiem līdz 65 gadu vecumam un vecākiem

Pacienti ar cukura diabētu un pacienti, kuriem tā nav

Salīdzinot pacientus ar cukura diabētu un pacientus, kuriem tā nav, abās grupās novērota līdzīga procedūras sekmīguma saistība ar dzīvildzi (sk. 3.5. attēlu un 3.4. tabulu).

3.5. attēls. HTO PKI rezultāts un izdzīvotība pacientiem ar cukura diabētu un bez tā

3.4. tabula

Izdzīvotība pacientiem ar un bez cukura diabēta pēc sekmīgām un nesekmīgām HTO PKI procedūrām

Diabēts	Procedūras rezultāts	Mirusī / Kopā	Izdzīvotība % (SE) noteiktā laika periodā pēc procedūras			
			1 gada	3 gadu	5 gadu	10 gadu
Ir	Visi kopā	41 / 110	97,3 (1,6)	90,9 (2,7)	82,0 (3,8)	60,6 (5,2)
Nav	Visi kopā	128 / 441	94,8 (1,1)	88,0 (1,5)	83,8 (1,8)	65,7 (2,7)
Ir	Sekmīgs	32 / 95	97,9 (1,5)	92,6 (2,7)	84,5 (3,8)	63,7 (5,6)
	Nesekmīgs	9 / 15	93,3 (6,4)	80,0 (10,3)	66,7 (12,2)	44,4 (13,5)
Nav	Sekmīgs	96 / 359	96,9 (0,9)	90,3 (1,6)	85,7 (1,9)	67,7 (3,1)
	Nesekmīgs	32 / 82	85,4 (3,9)	78,0 (4,6)	75,5 (4,8)	58,0 (6,0)

Izmantojot Koksas regresijas metodi un analizējot dzīvildzi atkarībā no procedūras sekmīguma, pacienta vecuma, dzimuma un diabēta esamības vai neesamības un šos faktorus savstarpēji samērojot, konstatēts, ka mirstība palielinās līdz ar vecumu ($p < 0,001$, HR 1,05, kas nozīmē, ka nāves risks, vecumam palielinoties par vienu gadu, pieaug par 5 %), kā arī mirstība bija 1,6 reizes lielāka vīriešiem salīdzinājumā ar sievietēm ($p = 0,023$). Diabēta saistība ar lielāku nāves risku (HR 1,34) nebija statistiski nozīmīga (sk. 3.5. tabulu). Nesekmīgas procedūras gadījumā nāves risks bija par 46 % lielāks, turklāt saistība starp izdzīvotību un procedūras rezultātu pirms un pēc samērošanas bija vienāda. Tātad saistība starp procedūras sekmīgumu un dzīvildzi nebija atkarīga no pārējiem modelī iekļautajiem faktoriem. Nesamērojot pacientus pēc vecuma, mirstība vīriešiem bija par 18 % lielāka nekā sievietēm, kas nav statistiski ticami, bet, samērojot abus dzimumus pēc vecuma, mirstība vīriešiem bija par 57 % lielāka.

3.5. tabula

**Dzīvildzes saistība ar procedūras rezultātu, pacienta vecumu, dzimumu, cukura diabētu.
Koksas regresijas modelis**

Faktori	Bez samērošanas			Faktorus savstarpēji samērojot		
	HR	95 % TI	p-vērtība	HR	95 % TI	p-vērtība
Vecums:						
pieaugums par 1 gadu	1,04	1,02–1,06	< 0,001	1,05	1,03–1,06	< 0,001
Dzimums:						
vīrieši vs. sievietes	1,18	0,81–1,73	0,384	1,57	1,06–2,32	0,023
Procedūra:						
nesekmīga vs. sekmīga	1,47	1,03–2,09	0,034	1,47	1,03–2,09	0,033
Diabēts:						
jā vs. nē	1,23	0,87–1,75	0,248	1,34	0,94–1,90	0,108

**Pacienti, kam veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija anamnēzē,
un pacienti, kam tās nav bijis**

No visiem reģistrā iekļautajiem pacientiem (551), 45 anamnēzē bija veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija. Vidējais pacientu pēc KAŠ vecums bija 64,82 gadi (bez KAŠ grupā 63,35), un 75,56 % no tiem bija vīrieši. No visām oklūzijām 7 bija lokalizētas LAD, 6 – LCX, 33 – RCA. Sekmīgas bija 77,78 % procedūru. 50 % gadījumu tika lietota retrogrādā pieeja. Sekmīgo procedūru skaits pacientiem ar KAŠ anamnēzē bija 78,3 %.

Salīdzinot pacientus, kam veikta KAŠ operācija, un pacientus bez iepriekš veiktas operācijas, pacientiem ar KAŠ anamnēzē biežāk bija gan cukura diabēts (33,3 % pret 18,8 %, $p = 0,019$), gan pārciests miokarda infarkts (86,7 % pret 71,3 %, $p = 0,027$). Salīdzinot HTO PKI procedūras tehniskos aspektus un lietotās metodes, pacientiem pēc KAŠ ievērojami biežāk

izmantota retrogrādā pieeja (sk. 3.5. tabulu). Izdzīvotības rādītāji pacientiem ar KAŠ anamnēzē konstatēti sliktāki nekā pacientiem bez KAŠ (sk. 3.6. attēlu, 3.6. un 3.7. tabulu).

3.6. tabula

HTO PKI pacientu ar un bez KAŠ anamnēzē salīdzinājums

Rādītājs	Kopā (n = 551)	Pacienti bez KAŠ (n = 506)	Pacienti pēc KAŠ (n = 45)	p-vērtība
Vidējais vecums (± SN)	63,5 (10,4)	63,4 (10,4)	64,8 (10,7)	0,363
Vīrieši, n (%)	441 (80,0 %)	407 (80,4 %)	34 (75,6 %)	0,433
Smēķētāji:				
• nekad	309 (56,1 %)	286 (56,5 %)	23 (51,1 %)	0,728
• bijušie	173 (31,4 %)	158 (31,2 %)	15 (33,3 %)	
• esoši	69 (12,5 %)	62 (12,3 %)	7 (15,6 %)	
Hipertensija	461 (83,7 %)	419 (82,8 %)	42 (93,3 %)	0,067
Dislipidēmija	390 (70,8 %)	354 (70,0 %)	36 (80,0 %)	0,156
Diabēts	110 (20,0 %)	95 (18,8 %)	15 (33,3 %)	0,019
Iepriekš MI	400 (72,6 %)	361 (71,3 %)	39 (86,7 %)	0,027
Iepriekš PKI	289 (52,5 %)	260 (51,4 %)	29 (64,4 %)	0,093
Procedūras sekmīgums	454 (82,4 %)	419 (82,8 %)	35 (77,8 %)	0,396
Retrogrādās metodes lietojums	183(33,2 %)	160 (31,6 %)	23 (51,1 %)	0,008

3.6. attēls. Izdzīvotības salīdzinājums HTO PKI pacientiem ar un bez KAŠ anamnēzē

Izdzīvotība HTO PKI pacientiem ar un bez KAŠ anamnēzē

KAŠ anamnēzē	Procedūras rezultāts	Mirusie / Kopā	Izdzīvotība % (SE) noteiktā laika periodā pēc procedūras			
			1 gada	3 gadu	5 gadu	10 gadu
Ir bijusi	Sekmīgs	14 / 35	94,3 (3,9)	82,9 (6,4)	79,9 (6,8)	53,9 (9,4)
	Nesekmīgs	5 / 10	70,0 (14,5)	50,0 (15,8)	50,0 (15,8)	50,0 (15,8)
Nav bijusi	Sekmīgs	114 / 419	97,4 (0,8)	91,4 (1,4)	85,8 (1,7)	68,0 (2,8)
	Nesekmīgs	36 / 87	88,5 (3,4)	81,6 (4,2)	76,8 (4,6)	56,8 (5,8)

3.1.2. Nāves iemesli

No visiem 169 mirušajiem pacientiem 118 (69,8 %) gadījumos nāves pamatcēlonis bija sirds un asinsrites sistēmas slimības (I00 – I99 kodi pēc SSK – 10), no kuriem 87 gadījumos pamatcēlonis bija koronārā sirds slimība (I20 – I25 kodi pēc SSK – 10) un 18 gadījumos – cerebrovaskulāra slimība (I60 – I69 kodi pēc SSK – 10). Otra biežākā nāves pamatcēloņu grupa bija ļaundabīgi audzēji (C00 – C97 kodi pēc SSK – 10), no kā bija miris 31 pacients (18,3 % no mirušajiem).

Analizējot saistību starp procedūras rezultātu un mirstību atkarībā no nāves cēloņa, nesekmīgo procedūru grupā bija tendence lielākai mirstībai no jebkāda kardiovaskulāra cēloņa, tomēr atšķirība nerasniedza statistiskās nozīmības līmeni ($p = 0,060$) (sk. 3.7. attēlu). Salīdzinot nāves no KSS un nāves no ļaundabīgiem audzējiem, ilgtermiņā statistiski nozīmīgas atšķirības sekmiņo un nesekmiņo procedūru grupās netika konstatētas (sk. 3.8. un 3.9. attēlu).

3.7. attēls. Mirstība no jebkāda kardiovaskulāra cēloņa sekmiņo un nesekmiņo procedūru grupās

3.8. attēls. Mirstība no ļaundabīgiem audzējiem sekmīgo un nesekmīgo procedūru grupās

3.9. attēls. Mirstība no KSS sekmīgo un nesekmīgo procedūru grupās

3.2. Antegrādās un retrogrādās metodes lietošana

Retrogrādās metodes lietošana pieaugusi no 13 % gadījumu 2007. gadā līdz 51 % gadījumu 2013. gadā un tad atkal samazinājusies līdz 40–46 % 2015–2016. gadā (sk. 3.10. attēlu). Kopumā no 551 reģistrā iekļautā pacienta retrogrādā pieeja lietota 183 (33,39 %) pacientiem (sk. 3.8. tabulu).

3.10. attēls. Retrogrādās metodes lietojums 2007.–2016. gadā

3.8. tabula

Retrogrādo HTO PKI skaits 2007.–2016. gadā

Gads	Kopā HTO PKI	Retrogrādas HTO PKI	Retrogrādo HTO PKI %
2007	69	9	13,0
2008	100	20	20,0
2009	59	12	20,3
2010	65	25	38,5
2011	50	23	46,0
2012	51	24	47,1
2013	34	17	50,0
2014	42	17	40,5
2015	42	16	38,1
2016	39	20	51,3
Kopā:	551	183	33,2

Nav konstatēta biežāka retrogrādās metodes lietošana saistībā ar pacientu vecumu, dzimumu, anamnēzē pārciestu infarktu. Biežāk retrogrādā metode izmantota pacientiem pēc KAS (p = 0,008), pēc iepriekš veiktas PKI (p < 0,001), kā arī pacientiem, kuriem HTO mēģinājums veikts atkārtoti (p = 0,003). Tāpat biežāk retrogrādā metode lietota pacientiem ar sarežģītākiem HTO bojājumiem (ar lielākiem sarežģītības rādītājiem, vērtējot pēc visām četrām vērtēšanas skalām) (p < 0,001) (sk. 3.9. tabulu).

No visiem 183 retrogrādo HTO PKI gadījumiem 151 (83 %) gadījumā retrogrādā metode lietota uzreiz pēc nesekmīga mēģinājuma šķērsot oklūziju antegrādi un sekmīgas bijušas 92 (60,5 %) procedūras. 32 (17 %) gadījumos procedūra sāka primāri retrogrādi, no tiem 9 gadījumos tas darīts, jo iepriekš jau bijis veikts nesekmīgs antegrāds mēģinājums, sekmīgas bijušas attiecīgi 13 (59 %) un 5 (55 %) procedūras (sk. 3.10. tabulu).

Salīdzinot divas dažādas retrogrādo HTO PKI procedūru veikšanas stratēģijas – retrogrādās metodes lietošana uzreiz pēc nesekmīga antegrāda mēģinājuma un HTO PKI procedūras, kas uzreiz sāktas ar retrogrādo pieeju, – konstatēts, ka primāra retrogrādā pieeja

biežāk izvēlēta pacientiem ar sarežģītāku anatomiju – biežāk HTO bijušas lokalizētas ostiāli un biežāk bijusi neskaidra proksimālā ieeja, kā arī tā biežāk lietota, ja iepriekš jau bijis nesekmīgs antegrāds PKI mēģinājums. Okludētā segmenta garumam primāras vai sekundāras retrogrādas stratēģijas izvēlē nav bijusi nozīme, jo šis rādītājs abās grupās neatšķiras (sk. 3.11. tabulu).

3.9. tabula

Retrogrādās metodes lietošanas korelācija ar dažādiem faktoriem

Korelācija	Retr vs. V S	Retr vs. vecums	Retr vs. iepriekš MI	Retr vs. diabēts	Retr vs. iepriekš KAŠ	Retr vs. iepriekš PKI	Retr vs. piegājiens	Retr vs. gala rez.	Retr vs. J-CTO score	Retr vs. PROGRESS	Retr vs. CASTLE	Retr vs. CL	Retr vs. Stentu garums
Spearman r	-0,073	0,012	0,026	-0,061	0,113	0,225	0,227	-0,179	0,331	0,176	0,265	0,315	0,074
p-vērtība	0,086	0,786	0,548	0,158	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,084

3.10. tabula

Retrogrādās metodes lietošanas stratēģijas un to sekmīgums

	Retrogrādā pieeja uzreiz pēc nesekmīga antegrāda mēģinājuma	Procedūra uzreiz sāka ar retrogrādo pieeju	Procedūra sāka ar retrogrādo pieeju pēc iepriekš veiktas nesekmīgas HTO PKI
Kopējais skaits (sekmīgas / nesekmīgas)	151 (92 / 59)	23 (13 / 10)	9 (5 / 4)
Sekmīgās procedūras (%)	61	57	55

3.11. tabula

HTO sarežģītības rādītāji primāras un sekundāras retrogrādās pieejas gadījumos

Sarežģītības rādītājs	Retrogrādā pieeja uzreiz pēc nesekmīga antegrāda mēģinājuma (n = 151)	Procedūra uzreiz sāka ar retrogrādo pieeju (n = 32)
HTO ostiāla lokalizācija (%)	16 (11 %)	8 (25 %)
Neskaidra proksimālā ieeja (%)	41 (27 %)	14 (44 %)

Sarežģītības rādītājs	Retrogrādā pieeja uzreiz pēc nesekmīga antegrāda mēģinājuma (n = 151)	Procedūra uzreiz sākta ar retrogrādo pieeju (n = 32)
Okludētā segmenta garums > 20 mm (%)	80 (53 %)	16 (50 %)
Iepriekš veikts nesekmīgs antegrāds HTO PKI mēģinājums (%)	27 (18 %)	9 (28 %)

3.3. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju sarežģītības, kas novērtēta pēc dažādām skalām, saistība ar PKI rezultātiem

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem (551) retrospektīvi tika aprēķināti HTO sarežģītības rādītāji pēc 4 dažādām novērtēšanas sistēmām: J-CTO, PROGRESS, CASTLE, CL. Atkarībā no savākto punktu skaita pacienti tika sadalīti grupās pēc HTO sarežģītības pakāpes. Pacientu sadalījums bija nevienmērīgs, lielākā daļa pacientu iekļāvās zemas un vidējas sarežģītības pakāpes grupās (sk. 3.12. tabulu).

3.12. tabula

Pacientu sadalījums pēc slimības izteiktības pēc dažādām novērtējumu sistēmām

J-CTO		PROGRESS CTO		CASTLE		CL*	
Punkti	N	Punkti	N	Punkti	N	Punkti	N
0	82	0	182	0	62	0–1 1,5–2,5 > 2,5	71 146 334
1	165	1	255	1	146		
2	165	2	105	2	202		
3	111	3	9	3	118		
4	28	4	0	4	22		
5	0			5 un 6	1		

* Sarežģītās punktu uzskaites dēļ CL skalā iespējami 16 dažādi rezultāti, tāpēc pacienti sadalīti 3 grupās.

Salīdzinot HTO sarežģītības novērtējumus ar procedūru rezultātiem, tika konstatēts, ka, palielinoties sarežģītības pakāpei, sekmīgo procedūru skaits ievērojami samazinājās visās vērtēšanas sistēmās (sk. 3.11. attēlu), bet PROGRESS CTO rādītājā tas bija mazāk nozīmīgs (sk. 3.13. tabulu). Visām četrām vērtēšanas sistēmām bija mērena prognozēšanas spēja (AUC J-CTO vērtībai 0,714, $p < 0,001$; AUC PROGRESS CTO vērtībai 0,605, $p < 0,001$; AUC CL vērtībai 0,624, $p < 0,001$; AUC CASTLE vērtībai 0,641, $p < 0,001$). Tomēr J-CTO rezultāts bija precīzāks par citiem rādītājiem (sk. 3.11. attēlu).

Pacientu sadalījums pēc HTO sarežģītības pakāpes un tā korelācija ar procedūras rezultātu

Slimības sarežģītība (score novērtējums)	Skaitis	Sekmīgās procedūras, n (%)	p-vērtība
J-CTO			
Zems (0; 1)	247	229 (92,7 %)	< 0,001
Vidējs (2)	165	136 (82,4 %)	
Augsts (3; 4; 5)	139	89 (64,0 %)	
PROGRESS			
Zems(0; 1)	437	369 (84,4 %)	0,014
Augsts (2; 3; 4)	114	85 (74,6 %)	
CASTLE			
Zems (0; 1)	208	188 (90,4 %)	< 0,001
Vidējs (2; 3)	320	250 (78,1 %)	
Augsts (4–6)	23	16 (69,6 %)	
CL			
Zems (0–1)	71	68 (95,8 %)	< 0,001
Vidējs (1,5–2,5)	146	126 (86,3 %)	
Augsts (> 2,5)	334	260 (77,8 %)

3.11. attēls. ROC līknes: sekmīgas procedūras prognozējamība pēc dažādām HTO sarežģītības vērtēšanas skalām

ROC līknes: sekmīgas procedūras prognozējamība pēc dažādām HTO sarežģītības vērtēšanas skalām

Novērtēšanas sistēma	AUC*	95 % TI	p-vērtība
J-CTO	0,714	0,660–0,768	< 0,001
PROGRESS	0,605	0,546–0,665	0,001
CASTLE	0,641	0,581–0,701	< 0,001
CL	0,624	0,565–0,683	< 0,001

*AUC – laukums zem līknes.

HTO sarežģītība, kas novērtēta pēc PROGRESS un CASTLE rādītājiem, parādīja saistību ar visu iemeslu mirstību (sk. 3.11. attēlu), tomēr pēc pieciem gadiem novērojumu saistība tika konstatēta tikai PROGRESS rādītāja gadījumā (sk. 3.15. tabulu). Pacientiem ar augstu PROGRESS rādītāju mirstība bija par 64 % augstāka nekā pacientiem ar zemu punktu skaitu (HR 1,64; 95 % TI 1,09–2,46); tiem, kuriem bija augsts un vidējs CASTLE rādītājs, mirstība bija attiecīgi 2,6 (HR 2,64; 95 % TI 1,11–6,27) un divas reizes (HR 2,05; 95 % TI 1,39–3,02) augstāka nekā pacientiem ar zemu rezultātu. Samērošana pēc dzimuma un J-CTO un PROGRESS rādītāju gadījumā arī pēc vecuma (jo vecums šajos rādītājos nav iekļauts) neietekmēja rezultātus (sk. 3.16. tabulu).

Turpmāka CASTLE rādītāja salīdzināšana ar vecumu nedaudz samazināja asociācijas stiprumu: mirstības HR pacientiem ar augstu rezultātu bija 1,83 (95 % TI 0,75–4,50; $p = 0,185$) un pacientiem ar vidēju riska rādītāju – 1,63 (95 % TI 1,09–2,45; $p = 0,017$) salīdzinājumā ar grupu ar viszemāko punktu skaitu, kas liecina, ka lielāks vecums daļēji veicināja šo saistību. PROGRESS rādītāja gadījumā vecuma korekcija neietekmēja aprēķinus.

3.12. attēls. HTO pacientu dzīvildze pēc veiksmīgas procedūras atkarībā no sarežģītības pakāpes, kas novērtēta, izmantojot dažādas vērtēšanas sistēmas

A – J-CTO skala; B – PROGRESS skala; C – CL skala; D – CASTLE skala.

3.15. tabula

Saistība starp HTO sarežģītību un 5 gadu dzīvildzi pēc dažādām vērtēšanas sistēmām pacientiem pēc sekmīgām PKI procedūrām

HTO sarežģītība (score novērtējums)	5 gadu dzīvildze, %	95 % TI, %	p-vērtība
J-CTO			
Zems (0; 1)	83,5	78,4–88,6	> 0,05
Vidējs (2)	81,9	75,2–88,6	
Augsts (3; 4; 5)	89,5	83,0–96,0	
PROGRESS			
Zems (0; 1)	86,3	82,6–90,0	0,028
Augsts (2; 3; 4)	74,6	64,8–84,4	
CASTLE			
Zems (0; 1)	88,0	83,1–92,9	> 0,05
Vidējs (2; 3)	81,9	77,0–86,8	
Augsts (4; 5; 6)	74,5	52,9–96,1	
CL			
Zems (0–1)	86,3	78,1–94,5	> 0,05
Vidējs (1,5–2,5)	84,0	77,1–90,9	
Augsts (> 2,5)	83,7	79,0–88,4	

Saistība starp HTO sarežģītību un dzīvildzi visā novērošanas periodā pēc dažādām vērtēšanas sistēmām pacientiem pēc sekmīgām procedūrām

Novērtēšanas sistēma, sarežģītības novērtējums	Mirusie / kopā	Bez samērošanas			Samērots pēc dzimuma un vecuma*		
		HR	95 % TI	p-vērtība	HR	95 % TI	p-vērtība
J-CTO							
Zems (0–1)	60 / 229	Ref.	–	–	Ref.	–	–
Vidējs (2)	43 / 136	1,33	0,90–1,97	0,151	1,34	0,91–1,99	0,142
Augsts (3–5)	25 / 89	1,18	0,74–1,88	0,490	1,12	0,70–1,79	0,641
PROGRESS							
Zems (0–1)	97 / 369	Ref.	–	–	Ref.	–	–
Augsts (2–4)	31 / 85	1,64	1,09–2,46	0,017	1,69	1,12–2,55	0,012
CASTLE							
Zems (0–1)	37 / 188	Ref.	–	–	Ref.	–	–
Vidējs (2–3)	85 / 250	2,05	1,39–3,02	< 0,001	2,05	1,39–3,03	< 0,001
Augsts (4–6)	6 / 16	2,64	1,11–6,27	0,028	2,66	1,12–6,33	0,027
CL							
Zems (0–1)	18 / 68	Ref.	–	–	Ref.	–	–
Vidējs (1,5–2,5)	36 / 126	1,16	0,66–2,04	0,606	1,16	0,66–2,05	0,605
Augsts (> 2,5)	74 / 260	1,33	0,80–2,24	0,275	1,33	0,79–2,24	0,281

* CASTLE un CL – tikai samērots pēc dzimuma, jo vecums jau ir iekļauts skalā.

3.4. Komplikācijas

Nopietnas, ar vaskulārās pieejas vietu saistītas komplikācijas netika konstatētas nevienam no pētījumā iekļautajiem pacientiem. Tāpat nevienam no pacientiem netika konstatētas ar kontrasta ievadīšanu un ar radiāciju saistītas komplikācijas. Nieru funkcijas rādītāji pēc procedūrām tika kontrolēti vienīgi pacientiem ar zināmiem nieru darbības traucējumiem.

Kardiālas, ar PKI procedūru saistītas komplikācijas novērotas 29 pacientiem, kas veido 5,25 %. Reģistrētas divas aortālas disekcijas, kas abas ārstētas konservatīvi. Trijos gadījumos konstatēta materiālu iestrēgšana. 19 gadījumos notikušas koronāro artēriju perforācijas, kas 5 gadījumos novedušas pie sirds tamponādes. Visi tamponādes gadījumi sekmīgi ārstēti ar perikarda drenāžu un sekojošu koilu ievietošanu perforētajā asinsvadā. Nāves gadījumi intrahospitālajā etapā nevienam pacientam nav konstatēti.

Procentuāli vairāk perforāciju konstatēts pacientiem, kuriem izmantota retrogrādā pieeja (perforācijas 5,46 % pret 2,44 %) (sk. 3.17. tabulu).

Salīdzinot kumulatīvo izdzīvotību pacientiem pēc sekmīgām HTO PKI procedūrām, nav konstatēta nozīmīga atšķirība starp pacientiem, kuriem lietota tikai antegrādā pieeja, un tiem, kuriem lietota retrogrādā metode. Arī salīdzinot kumulatīvo izdzīvotību pacientiem pēc nesekmīgām HTO PKI, nav konstatēta atšķirība atkarībā no antegrādās vai retrogrādās pieejas,

kas liecina, ka lielākais perforāciju skaits retrogrādās metodes grupā pacientu ilgtermiņa izdzīvotību neietekmē (sk. 3.13. un 3.14. attēlu).

3.17. tabula

HTO PKI komplikācijas

Komplikācijas	Kopā (n = 551)	Antegrāda pieeja (n = 368)	Retrogrāda pieeja (n = 183)	p-vērtība
Aortas disekcija	2 (0,36 %)	1 (0,27 %)	1 (0,54 %)	—
Materiālu iestrēgšana, “pazaudēšana”	3 (0,54 %)	2 (0,54 %)	1 (0,54 %)	—
Perforācija t. sk. sirds tamponāde	19 (3,44 %) 5 (0,90 %)	9 (2,44 %) 1 (0,27 %)	10 (5,46 %) 4 (2,18 %)	p = 0,07 p = 0,03
Nāve intrahospitālajā periodā	0	0	0	—

3.13. attēls. Kumulatīvās izdzīvotības salīdzinājums pēc sekmīgām HTO PKI procedūrām, kas veiktas, izmantojot retrogrādo vai tikai antegrādo metodi

3.14. attēls. **Kumulatīvās izdzīvotības salīdzinājums pēc nesekmīgām HTO PKI procedūrām, kas veiktas, izmantojot retrogrādo vai tikai antegrādo metodi**

4. Diskusija

Šajā retrospektīvajā pētījumā analizēta 551 pacienta grupa, kurai 10 gadu laikā tika veiktas HTO PKI procedūras vienā centrā. 454 procedūras bija veiksmīgas. Sekmīgo procedūru skaits pieaudzis no 73,9 % 2007. gadā līdz 84,4 % 2016. gadā. Sekmīgo procedūru pieaugums korelē ar retrogrādās pieejas izmantošanas pieaugumu, kas palielinājusies no 13,04 % 2007. gadā līdz 46,88 % 2016. gadā. 2014. gadā publicētajā 26 pētījumu metaanalīzē par retrogrādās metodes izmantošanu novērotas līdzīgas tendences (El Sabbagh, 2014).

Pētījums apstiprināja, ka pacientiem pēc veiksmīgas HTO PKI bija labāka izdzīvotība salīdzinājumā ar nesekmīgu HTO PKI grupu. Vairāki nejauši salīdzinoši pētījumi ir parādījuši HTO rekanalizācijas labvēlīgo ietekmi uz simptomiem, dzīves kvalitāti un kreisā kambara funkciju (Christakopoulos et al., 2015; Joyal et al., 2010), savukārt tā ietekme uz ilgtermiņa prognozi joprojām nav skaidra (Christakopoulos et al., 2015; Joyal et al., 2010; Lee et al., 2016; Henriques et al., 2016). Tā, piemēram, iepriekš veiktajā DECISION-CTO pētījumā visu veidu izraisītās nāves, MI, insulta un jebkādas revaskularizācijas trīs gadu periodā bija līdzīgas PKI un optimālas medikamentozas terapijas un tikai optimālas medikamentozas terapijas grupām (20,6 % pret 19,6 %) (Lee, 2019). Jāpiebilst gan, ka tikai medikamentozas terapijas grupa šajā pētījumā bija visai nosacīta, jo šīs grupas pacientiem tika pieļauts veikt perkutānās koronārās intervences ne-HTO bojājumiem un vidējais stentu skaits, kas tika implantēts vienam optimālas medikamentozas terapijas grupas pacientam, būtiski neatšķīrās no PKI grupas pacienta stentu skaita.

Plašas diskusijas nesen izraisīja ISCHEMIA pētījums. Lai gan ISCHEMIA nebija HTO pētījums, tajā tika iekļauti pacienti ar pierādītu išēmiju, un arī šajā pētījumā neizdevās pierādīt, ka revaskularizācija papildus optimālai medikamentozai terapijai sniedz klīnisku ieguvumu.

HTO PKI efektivitāte simptomu mazināšanai ir apstiprināta *Euro CTO* pētījumā, kas parādīja labāku PKI un optimālas medikamentozas terapijas ietekmi uz stenokardijas biežumu un dzīves kvalitāti, salīdzinot ar tikai optimālu medikamentozu terapiju bez PKI (Werner et al., 2018), tāpēc HTO PKI šodien pamatā tiek veiktas simptomātiskiem pacientiem un atteikums no HTO PKI bieži tiek pamatots ar randomizētu datu trūkumu, ka veiksmīga HTO PKI varētu uzlabot ilgtermiņa rezultātu.

Kawashima, analizējot *Syntax* pētījumā iekļautos 460 pacientus ar vismaz vienu HTO un salīdzinot 10 gadu rezultātus pacientiem pēc sekmīgām un pacientiem pēc nesekmīgām HTO revaskularizācijām, nekonstatēja atšķirības mirstībā, turklāt neatkarīgi no tā, vai pacientam bija veikta PKI vai KAS (sk. 4.1. tabulu) (Kawashima et al., 2021).

10 gadu mirstība HTO pacientiem pēc invazīvas rekanalizācijas un ķirurģiski veiktas revaskularizācijas (Kawashima, 2021)

	Sekmīgas	Nesekmīgas	HR	95 % TI
PKI	29,9 %	29,4 %	0,99	0,47–2,08
KAŠ	28,0 %	21,4 %	0,66	0,28–1,53

Šajā pētījumā arī netika konstatēts, ka HTO lokalizācija ietekmētu mirstību. Salīdzinot HTO tikai kreisajā priekšējā lejupejošajā un HTO kreisajā apliecošajā artērijā, mirstība, salīdzinot sekmīgi un nesekmīgi rekanalizētos vai revaskularizētos pacientus, neatšķīrās (34,5 % pret 26,9 %; korigētā HR 0,90; 95 % TI 0,31–2,56). Salīdzinot PKI un KAŠ, PKI sekmīguma rādītāji bija zemāki, nekā veicot KAŠ (43,5 % pret 60,5 %; $p < 0,001$) (Kawashima, 2021).

Jāatzīmē, ka sekmīgo HTO revaskularizāciju un rekanalizāciju skaits *Syntax* pētījumā iekļautajiem pacientiem bija ļoti neliels – tikai 49 % sekmīgu HTO PKI procedūru un 68 % sekmīgu ķirurģisku rekanalizāciju (Farooq, 2013), kas, visticamāk, neļauj novērtēt sekmīgas revaskularizācijas vai rekanalizācijas ilgtermiņa ieguvumus.

Citā analīzē, kas veikta Ķīnā un kurā iekļauti 2659 HTO pacienti, tie tika novēroti piecus gadus (Guan, 2021). Atšķirībā no tradicionālā pacientu sadalījuma divās grupās – pēc sekmīgām un pēc nesekmīgām procedūrām – šajā novērojumā pacienti tika sadalīti trijās grupās:

- optimāla rekanalizācija (58,7 %): HTO un sānu zaru (ja tādi ir) reperfūzija ar TIMI 3 plūsmas pakāpi;
- suboptimāla rekanalizācija (15,0 %): HTO reperfūzija ar TIMI 1–2 plūsmu un / vai atlieku stenozi $> 30\%$ un / vai palikuši okludēti lieli sānu zari;
- nesekmīgas procedūras (26,3 %): procedūras laikā nav izdevies šķērsot HTO ar balona katetru.

Piecu gadu laikā veiksmīga HTO rekanalizācija nebija saistīta ar samazinātu kardiālas nāves vai miokarda infarkta risku, salīdzinot ar nesekmīgām procedūrām, taču šis rādītājs bija ievērojami augstāks tiem, kuriem bija suboptimāli rezultāti (10,1 %), salīdzinājumā ar tiem, kuriem bija optimāla rekanalizācija (6,5 %; $p = 0,02$), un tiem, kuriem procedūras bija nesekmīgas (6,3 %; $p = 0,03$). Arī periprocedurāli miokarda infarkti un atkārtotas revaskularizācijas novērojuma periodā vairāk bija suboptimālās rekanalizācijas kohortā. Kā galvenais miokarda infarkta cēlonis suboptimālajā grupā bija tieši sānu zaru oklūzijas.

Pētījumā secināts, ka viens no svarīgākajiem pasākumiem, kas varētu palielināt optimāla rezultāta HTO PKI skaitu, ir rūpīga pirmsprocedūras plānošana, izmantojot kādu no HTO sarežģītības vērtēšanas sistēmām vai koronārās datortomogrāfijas angiogrāfiju. Tāpat

pētījums sniedza pierādījumu: ja nav optimālas HTO rekanalizācijas, lēmums pārtraukt procedūru var būt labākā izvēle gadījumos, kad procedūras turpināšana un stentēšana var novest pie “ne optimāla” angiogrāfiska rezultāta. Atzīmējams, ka pētījuma ziņojumā nebija iekļauta informācija par procedūras ietekmi uz pacienta simptomiem (stenokardijas klasi) (Guan, 2021).

Mūsu pētījumā atsevišķa suboptimālas HTO revaskularizācijas grupa netika izdalīta. Nelielais nopietno komplikāciju skaits tomēr netieši liecina par relatīvi saudzīgu HTO PKI veikšanas stratēģiju. Tas, iespējams, ir ļāvis izvairīties no suboptimāla rezultāta pacientu iekļaušanas sekmīgo procedūru grupā, kas izdzīvotību sekmīgo procedūru grupā varētu samazināt.

Nesen publicēta metaanalīze par 25 pētījumiem, kuros kopā iekļauti 19 806 pacienti ar stabilu KSS un kuros visos salīdzināta revaskularizācija kopā ar medikamentozu terapiju pret tikai medikamentozu terapiju un analizēta gan kardiāla mirstība, gan spontāni miokarda infarkti un to saistība ar kardiālu nāvi (Navarese et al., 2021). Trīs no 25 pētījumiem bijuši HTO pētījumi, taču pacienti ar HTO bijuši iekļauti arī daļā no pārējiem. Metaanalīze pārliecinoši parāda zemāku kardiālo mirstību un mazāku spontānu miokarda infarktu skaitu revaskularizēto pacientu grupā. Mūsu pētījumā spontānu miokarda infarktu gadījumi novērojumu periodā netika uzskaitīti, speciāli analizētas netika kardiālas nāves, bet gan kopējā kardiovaskulārā mirstība. Mūsu pētījums parādīja lielāku gan kopējo ($p = 0,033$), gan kardiovaskulāro mirstību ($p = 0,06$) nesekmīgo HTO PKI grupā, tajā pašā laikā nāvju skaits onkoloģisku iemeslu dēļ abās grupās neatšķīrās. Kopumā varam uzskatīt, ka 25 pētījumu metaanalīzes dati saskan ar mūsu pētījuma rezultātiem.

Pētījumos, kuros salīdzināti invazīvas un medikamentozas un tikai medikamentozas ārstēšanas ilgtermiņa rezultāti, līdz šim pamatā tika vērtēta kopējā mirstība. Tas, iespējams, ir viens no iemesliem, kāpēc invazīvas ārstēšanas stratēģijas priekšrocības līdz šim nav bijušas novērtētas un pierādītas. Skaidrs, ka nekardiālu nāvju skaits ar katru gadu pieaug un ilgstoša novērojumu laika gadījumā mirstība neizbēgami tuvosies 100 % neatkarīgi no ārstēšanas. Savā pētījumā salīdzinājām pacientus līdz 65 gadu vecumam un pēc šā vecuma. Līdz 65 gadu vecumam pacientiem pēc nesekmīgām HTO PKI procedūrām bija par 49 % lielāka kopējā mirstība, bet pēc 65 gadu vecuma pacientiem pēc nesekmīgām procedūrām bija par 32 % lielāka mirstība. Tas ir loģiski, jo ilgstoša novērojuma laika gadījumā, kā tas bija mūsu pētījumā, vecāki pacienti mirst vairāk neatkarīgi no procedūras rezultāta. Precīzāks invazīvās ārstēšanas ilgtermiņa rezultāta rādītājs, visticamāk, būtu kardāla nāve un / vai atkārtotu spontānu miokarda infarktu biežums.

Retrogrādā metode HTO PKI veikšanai lietota 183 pacientiem, turklāt 31 pacientam tā bijusi primārā stratēģija. Procentuāli sekmīgo procedūru skaits bijis vienāds gan gadījumos, kad retrogrādā metode lietota uzreiz pēc nesekmīga antegrāda mēģinājuma, gan arī gadījumos, kad tā izmantota kā primārā stratēģija, kas liecina, ka lēmums uzreiz sākt procedūru retrogrādi šajos gadījumos ir bijis pareizs. Salīdzinot anatomiskos sarežģītības kritērijus retrogrādo HTO PKI pacientiem, redzams, ka pacientiem, kuriem procedūra uzreiz sākta retrogrādi, biežāk bijusi nesekmīga proksimālā ieeja, biežāk HTO bijusi lokalizēta ostiāli un biežāk iepriekš jau bijis nesekmīgs HTO PKI mēģinājums. Savukārt tāds sarežģītības rādītājs kā okludētā segmenta garums abās grupās neatšķiras, kas nozīmē, ka tas nav kalpojis par labu izvēlei uzreiz sākt procedūru retrogrādi.

Kaut arī retrogrādās metodes lietošanas grupā konstatēts lielāks nopietnāko komplikāciju – perforāciju – skaits, nāves gadījumi intrahospitālajā etapā nav konstatēti un arī ilgtermiņa izdzīvotību tas nav ietekmējis. Objektivitātes dēļ izdzīvotība salīdzināta gan starp sekmīgām antegrādām un sekmīgām retrogrādām procedūrām, gan starp nesekmīgām antegrādām un nesekmīgām retrogrādām procedūrām. Nesekmīga rezultāta pacientu grupā izdzīvotība pacientiem, kuriem lietota retrogrādā metode, bija pat labāka. Laikus konstatēta komplikāciju diagnostika un sekmīga to ārstēšana spēj mazināt pacienta risku līdz minimumam.

Nesen publicēti dati no Nīderlandē veikta reģistra, kurā bija iekļauti 212 HTO pacienti, kuriem 2013.–2019. gadā veiktas sekmīgas HTO PKI un kuriem pirms procedūras un trīs mēnešus pēc tās veikti PET izmeklējumi miokarda išēmijas noteikšanai. Pacientu vidējais vecums bija 62 gadi, un 84 % pacientu bija vīrieši. 16 % pacientu bija asimptomātiski, 41% bija saglabāta izsviedes frakcija, bet 59 % tā bija nedaudz samazināta (EF virs 40 %). Pēc 2,8 gadu vidējā novērošanas perioda mirstība bija 8 %, bet 2 % pacientu bija pārcietuši nefatālus miokarda infarktus. Labāka izdzīvotība tika konstatēta pacientiem, kam bija panākta perfūzijas uzlabošanās un nebija reziduālās išēmijas ($p = 0,04$; HR 0,34; 95 % TI 0,13–0,93). Tāpat labāka izdzīvotība konstatēta pacientiem, kuriem pēc HTO PKI tika panākts hiperēmijas miokarda asins plūsmas (hMBF) pieaugums virs populācijas vidējā līmeņa ($p < 0,01$; HR 0,16; 95 % TI 0,05–0,54) (Schumacher et al., 2021). Kaut arī šis bija nevis randomizēts pētījums, bet reģistrs, tas uzskatāmi parāda, ka, pareizi izvēlētiem pacientiem, veicot tehniski perfektu procedūru centrā ar lielu HTO PKI veikšanas pieredzi, iespējams gūt ilgtermiņa ieguvumu.

Skaidrojums, kāpēc atsevišķos reģistros tiek konstatēts ieguvums no HTO PKI, bet randomizētos pētījumos ne, varētu būt saistīts ar to plašumu. Randomizētos pētījumos, kuros piedalās daudz centru, nenovēršami pastāv gan pacientu atlases, gan dažādas datu interpretācijas riski, tāpat arī atšķirības revaskularizācijas procedūru veikšanas kvalitātē.

Mūsu pētījumā išēmijas testi ne pirms, ne pēc HTO PKI procedūras netika veikti un galvenā indikācija procedūras veikšanai bija simptomi. Nīderlandē veiktajā pētījumā 16 % pacientu bija asimptomātiski, taču kvalitatīvi veiktie išēmijas testi parādīja, ka praktiski visiem HTO pacientiem (93 %) bija inducējama išēmija. Tas liek apšaubīt išēmijas testu lietderību vienas artērijas slimības HTO pacientiem, ja ir simptomi un saglabāta miokarda kontraktilitāte (Schumacher et al., 2021).

Neskatoties uz labu angiogrāfisko rezultātu, 50 % pacientu pēc sekmīgas HTO PKI Nīderlandes pētījumā tomēr saglabājās reziduālā išēmija, un šobrīd nav precīzu metožu, lai prognozētu, kurš pacients būs ieguvējs un kurš ne no HTO PKI procedūras. Atbilde, visticamāk, meklējama HTO sarežģītības novērtēšanā.

Pirmā HTO sarežģītības vērtēšanas sistēma J-CTO *score* tika izveidota, lai prognozētu iespēju šķērsot HTO ar stīgu un tā varētu prognozēt procedūras tehnisko iznākumu (Joyal, 2010). Procedūras ar augstāku HTO punktu skaitu ir tehniski sarežģītākas un ar mazāku sekmīguma līmeni. Sarežģītākas procedūras savukārt saistītas ar agresīvāku tehniku lietošanu, lielāku materiālu patēriņu, procedūras ilgumu, lielāku starojumu un kontrasta patēriņu, kā arī lielāku komplikāciju risku.

Mūsu pētījumā tika vērtēts, vai tehniski sarežģītas HTO PKI ietekmē ilgtermiņa rezultātus. Nav noslēpums, ka nesekmīgas HTO PKI iemesls un / vai procedūras pārtraukšanas iemesls nereti ir komplikācijas. Lai objektīvi novērtētu, vai tehniski sarežģītu HTO invazīva ārstēšana tiešām ietekmē pacienta izdzīvotību, salīdzināti tika vienīgi dažādas sarežģītības sekmīgo procedūru rezultāti.

Netika atrastas ilgtermiņa rezultātu atšķirības starp dažādas sarežģītības procedūrām, analizējot gadījumus ar J-CTO un CL rādītāju sistēmām. Tajā pašā laikā, analizējot gadījumus ar PROGRESS CTO un CASTLE rādītājiem, sarežģītākiem pacientiem bija statistiski sliktāka ilgtermiņa prognoze. Daži no HTO sarežģītības rādītājiem iekļauti vairākās vērtēšanas sistēmās, tomēr daži ir unikāli. PROGRESS CTO vērtēšanas skala atšķiras no citām, jo balstās tikai un vienīgi uz četriem anatomiskiem kritērijiem, kuros ietilpst kolaterāļu novērtējums un HTO lokalizācija kreisajā apliecošajā koronārajā artērijā, kas kā sarežģītības kritēriji nav iekļauti nevienā citā novērtēšanas skalā. Šie divi faktori procedūru noteikti sarežģī, jo PROGRESS CTO skalas prognostiskā vērtība no citām skalām būtiski neatšķiras, – lielāks PROGRESS CTO punktu skaits korelē ar zemāku sekmīgo procedūru skaitu, tomēr, salīdzinot ar citām novērtēšanas sistēmām, korelācija bija zemāka, kas varētu liecināt par zemāku kolaterāļu trūkuma un LCX lokalizācijas kā sarežģītības rādītāju nozīmīgumu. Ilgtermiņa rezultāti tomēr pacientiem ar augstāku PROGRESS CTO vērtējumu bija krietni sliktāki, nekā pacientiem ar zemu vērtējumu. Salīdzinot dažādas novērtēšanas skalas pēc

maksimāli iespējamā sarežģītības punktu skaita, PROGRESS vērtējumam tas ir vismazākais – maksimāli, tikai 4 punkti, līdz ar to pacientu sadalījums nav tik plašs, kā citos vērtējumos un katra atsevišķa sarežģītības punkta vērtība pieaug. Hroniskas totālas oklūzijas kreisajā apliecošajā koronārajā artērijā sastopamas retāk, nekā kreisajā priekšējā lejupejošajā un labajā koronārajā artērijā. Nav pētījumu, kas apliecinātu sliktāku prognozi pacientiem ar LCX HTO. Retrogrādei pieejai izmantojamu kolaterāļu esamība vai neesamība savukārt ir ļoti nozīmīgs faktors, kas iekļauts pilnīgi visos HTO šķērsošanas algoritmos. Izmantojamu kolaterāļu trūkums pieļauj tikai antegrādo HTO šķērsošanas metožu izmantošanu. Tas savukārt sarežģītākos gadījumos var palielināt sānu zaru slēgšanās un periprocedurālu miokarda infarkta risku, kas, kā apliecina iepriekš minētais Ķīnā veiktais pētījums, var novest pie suboptimāla procedūras iznākuma un procedūras ilgtermiņa rezultātus pasliktina.

CASTLE *score* vērtējums ir atšķirīgs ar to, ka tas kā sarežģītības faktorus ietver pacienta vecumu un koronāro artēriju šuntēšanas operāciju anamnēzē. Vecums un novecošana, kā zināms, ir neatkarīgs kardiovaskulāru notikumu riska faktors (Stahli, 2018).

KAS anamnēzē vērtējama kā vairāku nozīmīgu riska faktoru kopums, jo HTO pacienti ar KAS operācijām anamnēzē ir gan gados vecāki, gan biežāk pārcietuši miokarda infarktu, gan arī viņiem biežāk iepriekš jau ir veiktas PKI. Lai gan lielākajai daļai HTO pacientu (60 %) nav iepriekš dokumentētu miokarda infarktu (Fefer et al., 2012), vairāk nekā 90 % HTO pacientu rētaudus HTO zonā var konstatēt (Schumacher et al., 2021). HTO pēc pārciesta miokarda infarkta ir zināms kā neatkarīgs riska faktors kambaru aritmijām, kas 2–3 reizes palielina ventrikulāru aritmiju rašanos pat pēc radiofrekvences ablācijas (Di Marko et al., 2017, 2019). Pacientiem ar HTO un implantētu defibrillatoru–kardioverteri pēkšņas sirds nāves primārai vai sekundārai profilaksei biežāk tiek konstatētas izlādes, salīdzinot ar pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju un bez HTO (Fefer et al., 2012). Visticamāk, ka nekrotiskā zona un rēta darbojas kā kambaru aritmijas ierosinātājs (Di Marko et al., 2017, 2019). Iespējams, tāpēc pacientiem ar augstāku CASTLE *score* punktu skaitu ilgtermiņā ir sliktāki rezultāti.

Nedaudz negaidīts pētījuma atklājums bija ilgtermiņa HTO PKI rezultātu salīdzinājums pēc sekmīgām un nesekmīgām procedūrām vīriešiem un sievietēm. Sievietēm netika konstatētas būtiskas atšķirības sekmīgo un nesekmīgo procedūru grupās. Rūpīgi izpētot citu reģistru datus, redzams tomēr, ka līdzīgi rezultāti iegūti arī citos pētījumos. Pēc dažādu reģistru datiem, sievietēm HTO atrod retāk un sieviešu īpatsvars HTO PKI reģistros parasti svārstās starp 10–20 %. Tā, piemēram, no 1791 HTO pacienta, kam ASV un Korejā laikā no 1998. līdz 2007. gadam tika veiktas HTO PKI procedūras, tikai 14 % bija sievietes. Salīdzinot sekmīgās un nesekmīgās procedūras, lielo kardiovaskulāro notikumu 2,9 gadu ilgā apsekojuma periodā krietni mazāk bija sekmīgu procedūru grupā gan starp vīriešiem, gan starp sievietēm (vīriešiem

13,1 % pret 24,4 % ($p < 0,01$), sievietēm 12,3 % pret 15,5 % ($p = 0,04$)), tomēr vīriešu grupā tika novērots krietni lielāks notikumu samazinājums ($p < 0,01$) (Claessen, 2012).

Līdzīgā pētījumā Ķīnā, kurš publicēts 2019. gadā un kurā iekļauti 1702 pacienti, 23,5 % bija sievietes. Šajā pētījumā puse pacientu saņēma vienīgi optimālu medikamentozu terapiju, otrai pusei tika veiktas HTO PKI. Pacienti tika sadalīti trijās grupās: tikai medikamentozā ārstētie, pacienti pēc sekmīgām HTO PKI, pacienti pēc nesekmīgām HTO PKI. Salīdzināta tika medikamentozās terapijas grupa ar sekmīgo HTO PKI grupu. Sieviešu grupā netika konstatētas nozīmīgas atšķirības starp medikamentozo terapiju un veiksmīgu HTO PKI grupām attiecībā uz kardiālu nāvi (medikamentozā terapija pret veiksmīgu PKI: 6,8 % pret 3,9 %, $p = 0,287$) un lieliem kardiovaskulāriem notikumiem (20,9 % pret 21,3 %, $p = 0,810$). Vīriešu grupā kardiālas nāves gadījumi (medikamentozā terapija pret veiksmīgu PKI: 6,6 % pret 3,8 %, $p = 0,066$) abās grupās bija līdzīgi, toties lielo kardiovaskulāro notikumu līmenis (30,0 % pret 18,5 %, $p < 0,001$) medikamentozās terapijas grupā bija ievērojami augstāks (Guo et al., 2019).

Gan mūsu, gan abos pieminētajos pētījumos iekļauto sieviešu vidējais vecums bija lielāks, nekā vīriešu. Tas apstiprina jau iepriekš zināmo faktu par estrogēnu protektīvo ietekmi uz aterosklerozes veidošanos sievietēm līdz menopauzei un vēlāku aterosklerozes attīstību. Lielāks vecums savukārt ilgā novērojuma periodā mazina izdzīvotības atšķirības starp sekmīgo un nesekmīgo HTO PKI pacientu grupām.

46 no pētījumā iekļautajiem pacientiem (8,35 %) anamnēzē bija KAŠ operācijas. Salīdzinot ar citiem HTO PKI reģistriem, kur KAŠ pacientu skaits svārstās no 7,5 % Japānā (Usui et al., 2015) līdz 37 % Ziemeļamerikā (Dautov, 2016), šis procents nav liels, kas skaidrojams ar PKI un KAŠ veikšanas vēsturisko attiecību Latvijā, kur tā ir 7–8 : 1. Salīdzinot pacientus ar un bez KAŠ anamnēzē, statistiski ticamu atšķirību starp grupām nebija, taču pēc visiem analizētajiem parametriem redzams, ka šuntētie pacienti kopumā bija gados vecāki un slimāki, viņiem biežāk bija KSS riska faktori – hipertensija, dislipidēmija, viņi biežāk bija pārcietuši miokarda infarktu, viņiem biežāk jau iepriekš bija veiktas PKI. Statistiski ticami biežāk šiem pacientiem tika lietota retrogrādā pieeja. Sekmīgo procedūru skaits šiem pacientiem bija zemāks, un ilgtermiņa izdzīvotība pēc sekmīgām HTO PKI procedūrām bija sliktāka. Šuntēto pacientu starp mūsu pētījumā iekļautajiem (551) bija tikai 45 (8,2 %), kas neļauj veikt šīs pacientu grupas objektīvu un pilnvērtīgu analīzi.

5. Pētījuma ierobežojumi

Pētījumam ir daži ierobežojumi. Pirmkārt, pētījumā reģistrēto pacientu skaits ir salīdzinoši mazs un visus gadījumus veica viens operators, kas varētu norādīt uz zināmu pacientu atlasī. Otrkārt, pētījumā ir iekļauti HTO pacienti, kuri no 2007. līdz 2016. gadam – 10 gadu laikā – ārstēti ar PKI. Procedūras tehnikas, operatora pieredze un sekmīgo procedūru procents šo gadu laikā ir mainījies. Treškārt, analizē netika iekļauti tādi nozīmīgi dati kā miokarda dzīvotspējas un išēmijas noteikšana, medikamentozā terapija, atkārtotas hospitalizācijas un citi.

6. Rezultātu iespējamais praktiskais lietojums

Balstoties uz darba rezultātiem, apstiprināta sekmīgu HTO PKI nozīme pacientu izdzīvotības uzlabošanai. Pierādīts retrogrādās metodes lietošanas nozīmīgums HTO revaskularizācijas rezultātu uzlabošanai. Sekmēta retrogrādās metodes ieviešana klīniskajā praksē visā Latvijā. Pierādīta HTO sarežģītības novērtēšanas nozīme, lai prognozētu gan procedūras iznākumu, gan ilgtermiņa rezultātus.

Secinājumi

1. Sekmīga HTO revaskularizācija, salīdzinot ar nesekmīgu, uzlabo pacientu izdzīvotību.
2. Retrogrādās metodes lietošana uzlabo procedūru rezultātus un nepasliktina prognozi. Retrogrādā metode apsverama kā primārā stratēģija gadījumos, kad HTO lokalizēta ostiāli un / vai proksimālā ieeja ir neskaidra.
3. HTO sarežģītība, kas noteikta, izmantojot J-CTO, PROGRESS CTO, CL un CASTLE skalas, tieši korelē ar HTO PKI iznākumu. HTO sarežģītība, kas noteikta, izmantojot PROGRESS CTO un CASTLE skalas, var ietekmēt pacienta izdzīvotību, pateicoties šajās skalās iekļautajiem sarežģītības kritērijiem – kolaterālēm, vecumam un KAŠ anamnēzē.
4. HTO revaskularizācija vīriešiem nodrošina labāku izdzīvotību, nekā sievietēm. Cukura diabēta esamība vai neesamība HTO PKI ilgtermiņa rezultātus neietekmē. Pacientiem līdz 65 gadu vecumam un vecākiem izdzīvotība pēc sekmīgas PKI procedūras nav saistīta ar pacienta vecumu, bet gan ar procedūras iznākumu. Pacienti ar HTO un koronāro artēriju šuntēšanas operāciju anamnēzē vērtējami kā paaugstinātas sarežģītības HTO PKI pacienti.

Hipotēze “sekmīga hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju invazīva rekanalizācija neatkarīgi no tās sarežģītības un neatkarīgi no izmantotās perkutānās koronārās intervences tehnikas ir efektīva hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju ārstēšanas metode un uzlabo pacientu dzīvildzi” pētījuma ietvaros tika apstiprināta. Pacientiem pēc sekmīgām HTO PKI procedūrām tika novērota statistiski ticami labāka izdzīvotība, nekā pēc nesekmīgām HTO PKI procedūrām.

Hipotēze “retrogrādās metodes lietošana uzlabo hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju perkutānās koronārās intervences rezultātus, nepasliktina ilgtermiņa prognozi un atsevišķos gadījumos lietojama kā primārā perkutānās koronārās intervences stratēģija” pētījuma ietvaros arī tika apstiprināta. Konstatēta saistība starp retrogrādās metodes lietošanu un sekmīgo procedūru skaita pieaugumu. Pacientiem, kuriem izmantota retrogrādā metode, netika konstatēta sliktāka izdzīvotība. Sekmīgums primāru retrogrādu HTO PKI gadījumā konstatēts līdzīgs retrogrādās metodes lietojumam uzreiz pēc nesekmīga antegrāda mēģinājuma.

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskās datubāzēs:

1. Kalnins, A., Strele, I., & Lejnieks, A. 2019. Comparison among Different Scoring Systems in Predicting Procedural Success and Long-Term Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Chronic Total Coronary Artery Occlusions. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 55(8), 494. <https://doi.org/10.3390/medicina55080494>.
2. Kalniņš, A., Strēle, I., Kurcalte, I., Lejnieks, A., Ērglis, A. 2018. Chronic Total Coronary Artery Occlusion Recanalisation with Percutaneous Coronary Intervention – Single Centre 10-Year Experience. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*. 72(1), 1–8. doi: <https://doi.org/10.1515/prolas-2018-0001>.
3. Brilakis, E. S., Mashayekhi, K., Tsuchikane, E., Abi Rafeh, N., Alaswad, K., Araya, M., Avran, A., Azzalini, L., Babunashvili, A. M., Bayani, B., Bhindi, R., Boudou, N., Boukhris, M., Božinović, N. Ž., Bryniarski, L., Bufe, A., Buller, C. E., Burke, M. N., Büttner, H. J., Cardoso, P., Carlino, M., Christiansen, E. H., Colombo, A., Croce, K., Damas de Los Santos, F., de Martini, T., Dens, J., di Mario, C., Dou, K., Egred, M., ElGuindy, A. M., Escaned, J., Furkalo, S., Gagnor, A., Galassi, A. R., Garbo, R., Ge, J., Goel, P. K., Goktekin, O., Grancini, L., Grantham, J. A., Hanratty, C., Harb, S., Harding, S. A., Henriques, J. P. S., Hill, J. M., Jaffer, F. A., Jang, Y., Jussila, R., Kalnins, A., Kalyanasundaram, A., Kandzari, D. E., Kao, H. L., Karpaliotis, D., Kassem, H. H., Knaapen, P., Kornowski, R., Krestyaninov, O., Kumar, A. V. G., Laanmets, P., Lamelas, P., Lee, S. W., Lefevre, T., Li, Y., Lim, S. T., Lo, S., Lombardi, W., McEntegart, M., Munawar, M., Navarro Lecaro, J. A., Ngo, H. M., Nicholson, W., Olivecrona, G. K., Padilla, L., Postu, M., Quadros, A., Quesada, F. H., Prakasa Rao, V. S., Reifart, N., Saghatelian, M., Santiago, R., Sianos, G., Smith, E. C., Spratt, J., Stone, G. W., Strange, J. W., Tammam, K., Ungi, I., Vo, M., Vu, V. H., Walsh, S., Werner, G. S., Wollmuth, J. R., Wu, E. B., Wyman, R. M., Xu, B., Yamane, M., Ybarra, L. F., Yeh, R. W., Zhang, Q., Rinfret, S. 2019. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 140(5), 420–433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039797. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31356129.
4. Galassi, A. R., Sianos, G., Werner, G. S., Escaned, J., Tomasello, S. D., Boukhris, M., Castaing, M., Büttner, J. H., Bufe, A., Kalnins, A., Spratt, J. C., Garbo, R., Hildick-Smith, D., Elhadad, S., Gagnor, A., Lauer, B., Bryniarski, L., Christiansen, E. H., Thuesen, L., Meyer-Geßner, M., Goktekin, O., Carlino, M., Louvard, Y., Lefèvre, T., Lismanis, A., Gelev, V. L., Serra, A., Marzà, F., di Mario, C., Reifart, N. Euro CTO Club. 2015. Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe: Procedural, In-Hospital, and Long-Term Outcomes From the Multicenter ERCTO Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 65(22), 2388–2400. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.566>.
5. Werner, G. S., Avran, A., Mashayekhi, K., Reifart, J., Galassi, A. R., Boudou, N., Meyer-Gessner, M., Garbo, R., Buettner, J. H., Bufe, A., Spratt, J. C., Bryniarski, L., Kalnins, A., Lismanis, A., Christiansen, E. H., Martin-Yuste, V., Isaaz, K., Sianos, G., Gagnor, A., di Mario, C., Reifart, N. 2021. Radiation Exposure for Percutaneous Interventions of Chronic Total Coronary Occlusions in a Multicenter Registry: The Influence of Operator Variability and Technical Set-up. *The Journal of invasive cardiology*. 33(3), E146–E154.
6. Wu, E. B., Brilakis, E. S., Mashayekhi, K., Tsuchikane, E., Alaswad, K., Araya, M., Avran, A., Azzalini, L., Babunashvili, A. M., Bayani, B., Behnes, M., Bhindi, R., Boudou, N., Boukhris, M., Bozinovic, N. Z., Bryniarski, L., Bufe, A., Buller, C. E., Burke, M. N., Buttner, A., Cardoso, P., Carlino, M., Chen, J.Y., Christiansen, E. H., Colombo, A., Croce, K., de Los Santos, F. D., de Martini, T., Dens, J., di Mario, C., Dou, K., Egred, M., Elbarouni, B., ElGuindy, A. M., Escaned, J., Furkalo, S., Gagnor, A., Galassi, A. R., Garbo, R., Gasparini, G., Ge, J., Ge, L., Goel, P. K., Goktekin, O., Gonzalo, N., Grancini, L., Hall, A., Hanna Quesada, F. L., Hanratty, C., Harb, S., Harding, S. A., Hatem, R., Henriques, J. P. S., Hildick-Smith, D., Hill, J. M., Hoyer, A., Jaber, W., Jaffer, F. A., Jang, Y., Jussila, R., Kalnins, A., Kalyanasundaram, A., Kandzari, D. E., Kao, H. L., Karpaliotis, D., Kassem, H. H., Khatir, J., Knaapen, P., Kornowski, R., Krestyaninov, O., Kumar, A. V. G., Lamelas, P. M., Lee, S. W., Lefevre, T., Leung, R., Li, Y., Li, Y., Lim, S. T., Lo, S., Lombardi, W., Maran,

A., McEntegart, M., Moses, J., Munawar, M., Navarro, A., Ngo, H. M., Nicholson, W., Oksnes, A., Olivecrona, G. K., Padilla, L., Patel, M., Pershad, A., Postu, M., Qian, J., Quadros, A., Rafeh, N. A., Råmunddal, T., Prakasa Rao, V. S., Reifart, N., Riley, R. F., Rinfret, S., Saghatelian, M., Sianos, G., Smith, E., Spaedy, A., Spratt, J., Stone, G., Strange, J. W., Tammam, K. O., Thompson, C. A., Toma, A., Tremmel, J. A., Trinidad, R. S., Ungi, I., Vo, M., Vu, V.H., Walsh, S., Werner, G., Wojcik, J., Wollmuth, J., Xu, B., Yamane, M., Ybarra, L. F., Yeh, R. W., Zhang, Q. 2021. Global Chronic Total Occlusion Crossing Algorithm: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(8), 840–853.

Zinātniski raksti Latvijā izdotos recenzējamās izdevumos:

1. Kalnins, A., Strele, I., Lejnieks, A., Lukstins, G. 2013. Chronic total coronary artery occlusion recanalization with percutaneous coronary intervention using anterograde and retrograde approach – Riga EAST Clinical University Hospital Experience. *Acta Chirurgica Latviensis*. Volume 13 (1) de Gruyter – Dec 1, 2013.
2. Kalniņš, A., Lismanis, A., Lejnieks, A., Ērglis, A. 2015. Retrogrādās metodes lietošana hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju invazīvā ārstēšanā. *RSU Zinātniskie raksti*. 53–63.

Tēzes un ziņojumi starptautiskās konferencēs:

1. Kalniņš, A., Strēle, I., Lejnieks, A., Kurcalte, I., XXIV Nordic – Baltic Congress of Cardiology: CTO PCI Retrograde approach. 13.06.2013.–15.06.2013. Oslo, Norway. *Cardiology, International Journal of Cardiovascular Medicine, Surgery, Pathology and Pharmacology* 39, PC–006.

Tēzes un ziņojumi vietējās konferencēs:

1. Kalniņš, A., Strēle, I., Lejnieks, A., Kurcalte, I., Strēlnieks, A. RSU 2013. gada zinātniskā konference. Mutisks ziņojums. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju invazīvas ārstēšanas metožu salīdzinājums. Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2013. g. 21.–22. martā) / Rīgas Stradiņa universitāte – Rīga, 2013. – 105. lpp.
2. Kalniņš, A., Kurcalte, I., Strēlnieks, A., Lejnieks, A. RSU 2016. gada zinātniskā konference. Mutisks ziņojums. Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju invazīva ārstēšana, lietojot retrogrādo metodi. Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016. g. 17.–18. martā) / Rīgas Stradiņa universitāte – Rīga, 2016. – 33. lpp.

Literatūras saraksts

1. Alessandrino, G., Chevalier, B., Lefèvre, T., Sanguineti, F., Garot, P., Untersee, T., Hovasse, T., Morice, M. C. and Louvard, Y. 2015. 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. Cardiovascular interventions*. 8(12), 1540–1548.
2. Arain, S. A. and Anderson, H.V. 2017. The SYNTAX Score for Chronic Total Occlusions: Building a Better Mousetrap. *J Invasive Cardiol*. 29, 132–3.
3. Azzalini, L., Dautov, R., Ojeda, S., Benincasa, S., Bellini, B., Giannini, F., Chavarria, J., Pan, M., Carlino, M., Colombo, A. and Rinfret, S. 2017. Procedural and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for In-Stent Chronic Total Occlusion. *JACC. Cardiovascular interventions*. 10(9), 892–902.
4. Azzalini, L., Torregrossa, G., Puskas, J. D., Brilakis, E. S., Lombardi, W. L., Karpaliotis, D., Nakamura, S., Colombo, A. and Carlino, M. 2017. Percutaneous revascularization of chronic total occlusions: Rationale, indications, techniques, and the cardiac surgeon's point of view. *International journal of cardiology*. 231, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.026>
5. Azzalini, L., Agostoni, P., Benincasa, S., Knaapen, P., Schumacher, S. P., Dens, J., Maeremans, J., Kraaijeveld, A. O., Timmers, L., Behnes, M., Akin, I., Toma, A., Neumann, F. J., Colombo, A., Carlino, M. and Mashayekhi, K. 2017. Retrograde Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Through Ipsilateral Collateral Channels: A Multicenter Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 10(15), 1489–1497. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.002>.
6. Azzalini, L., Carlino, M., Brilakis, E. S., Vo, M., Rinfret, S., Uretsky, B. F., Karpaliotis, D. and Colombo, A. 2018. Subadventitial techniques for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: The concept of vessel architecture. *Catheter Cardiovasc Interv*. 91, 725–734.
7. Azzalini, L., Jolicœur, E. M., Pighi, M., Millán, X., Picard, F., Tadros, V. X., Fortier, A., L'Allier, P. L. and Ly, H. Q. 2016. Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *The American journal of cardiology*. 118(8), 1128–1135.
8. Baks, T., van Geuns, R. J., Duncker, D. J., Cademartiri, F., Mollet, N. R., Krestin, G. P., Serruys, P. W., & de Feyter, P. J. 2006. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *Journal of the American College of Cardiology*. 47(4), 721–725. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.042>.
9. Banerjee, S., Master, R. G., Peltz, M., Willis, B., Mohammed, A., Little, B. B., DiMaio, M. J., Jessen, M. E. and Brilakis, E. S. 2012. Influence of chronic total occlusions on coronary artery bypass graft surgical outcomes. *Journal of cardiac surgery*. 27(6), 662–667.
10. Bataille, Y., Déry, J. P., Larose, É., Déry, U., Costerousse, O., Rodés-Cabau, J., Gleeton, O., Proulx, G., Abdelaal, E., Machaalany, J., Nguyen, C. M., Noël, B., Bertrand, O. F. 2012. Deadly association of cardiogenic shock and chronic total occlusion in acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 164(4), 509–515.
11. Bolia, A. 1998. Percutaneous intentional extraluminal (subintimal) recanalization of crural arteries. *European journal of radiology*. 28(3), 199–204.
12. Brilakis, E., Badhey, N., Banerjee, S. 2011. Bilateral knuckle technique and Stingray re-entry system for retrograde chronic total occlusion intervention. *J Invasive Cardiol*. 23, E37–E39.
13. Brilakis, E., Grantham, J., Rinfret, S. et al. 2012. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc. Interv*. 5, 367–379.
14. Brilakis, E. S., Banerjee, S., Karpaliotis, D., Lombardi, W. L., Tsai, T. T., Shunk, K. A., Kennedy, K. F., Spertus, J. A., Holmes, D. R., Jr. and Grantham, J. A. 2015. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC. Cardiovascular interventions*. 8(2), 245–253.

15. Bruckel, J. T., Jaffer, F. A., O'Brien, C., Stone, L., Pomerantsev, E., Yeh, R. W. 2016. Angina Severity, Depression, and Response to Percutaneous Revascularization in Patients With Chronic Total Occlusion of Coronary Arteries. *J Invasive Cardiol.* 28(2):44–51.
16. Capretti, G., Mitomo, S., Giglio, M., Carlino, M., Colombo, A., Azzalini, L. 2017. Subintimal Crush of an Occluded Stent to Recanalize a Chronic Total Occlusion Due to In-Stent Restenosis: Insights From a Multimodality Imaging Approach. *JACC Cardiovasc Interv.* 10, e81–e83.
17. Cardona, M., Martín, V., Prat-Gonzalez, S., Ortiz, J. T., Perea, R. J., de Caralt, T. M., Masotti, M., Pérez-Villa, F. and Sabaté, M. 2016. Benefits of chronic total coronary occlusion percutaneous intervention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance.* 18(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0287-5>.
18. Carlino, M., Latib, A., Godino, C., Cosgrave, J. and Colombo, A. 2008. CTO recanalization by intraocclusion injection of contrast: the microchannel technique. *Catheterization and cardiovascular interventions.* 71(1), 20–26.
19. Chesebro, J. H., Knatterud, G., Roberts, R., Borer, J., Cohen, L. S., Dalen, J., Dodge, H. T., Francis, C. K., Hillis, D. & Ludbrook, P. 1987. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation.* 76(1), 142–154.
20. Christofferson, R. D., Lehmann, K. G., Martin, G. V., Every, N., Caldwell, J. H. and Kapadia, S. R. 2005. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *The American journal of cardiology.* 95(9), 1088–1091.
21. Christopoulos, G., Karpaliotis, D., Alaswad, K., Lombardi, W. L., Grantham, J. A., Rangan, B. V., Kotsia, A. P., Lembo, N., Kandzari, D. E., Lee, J., Kalynych, A., Carlson, H., Garcia, S., Banerjee, S., Thompson, C. A. and Brilakis, E. S. 2014. The efficacy of hybrid percutaneous coronary intervention in chronic total occlusions caused by in-stent restenosis: insights from a US multicenter registry. *Catheterization and cardiovascular interventions.* 84(4), 646–651.
22. Christopoulos, G., Karpaliotis, D., Alaswad, K., Yeh, R. W., Jaffer, F. A., Wyman, R. M., Lombardi, W. L., Menon, R. V., Grantham, J. A., Kandzari, D. E., Lembo, N., Moses, J. W., Kirtane, A. J., Parikh, M., Green, P., Finn, M., Garcia, S., Doing, A., Patel, M., Bahadorani, J., Brilakis, E. S. 2015. Application and outcomes of a hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in a contemporary multicenter US registry. *International journal of cardiology.* 198, 222–228.
23. Claessen, B. E., van der Schaaf, R. J., Verouden, N. J., Stegenga, N. K., Engstrom, A. E., Sjaauw, K. D., Kikkert, W. J., Vis, M. M., Baan, J., Jr, Koch, K. T., de Winter, R. J., Tijssen, J. G., Piek, J. J. & Henriques, J. P. 2009. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2(11), 1128–1134.
24. Claessen, B. E., Chieffo, A., Dangas, G. D., Godino, C., Lee, S. W., Obunai, K., Carlino, M., Chantziara, V., Apostolidou, I., Henriques, J. P., Leon, M. B., di Mario, C., Park, S. J., Stone, G. W., Moses, J. W., Colombo, A., Mehran, R. 2012. Multinational CTO Registry. Gender differences in long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *J Invasive Cardiol.* 24(10), 484–488.
25. Cohen, M., Rentrop, K. P. 1986. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation.* 74(3), 469–476. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.3.469>.
26. Colombo, A., Mikhail, G. W., Michev, I., Iakovou, I., Airolidi, F., Chieffo, A., Rogacka, R., Carlino, M., Montorfano, M., Sangiorgi, G. M., Corvaja, N. and Stankovic, G. 2005. Treating chronic total occlusions using subintimal tracking and reentry: the STAR technique. *Catheterization and cardiovascular interventions.* 64(4), 407–412.

27. Dautov, R., Manh Nguyen, C., Altisent, O., Gibrat, C. and Rinfret, S. 2016. Recanalization of Chronic Total Occlusions in Patients With Previous Coronary Bypass Surgery and Consideration of Retrograde Access via Saphenous Vein Grafts. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 9(7), e003515. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003515>.
28. Di Marco, A., Anguera, I., Teruel, L., Muntane, G., Campbell, N. G., Fox, D. J., Brown, B., Skene, C., Davidson, N., Leon, V., Dallaglio, P., Elzein, H., Garcia-Romero, E., Gomez-Hospital, J. A. & Cequier, A. 2017. Chronic total occlusion in an infarct-related coronary artery and the risk of appropriate ICD therapies. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 28(10), 1169–1178.
29. Di Marco, A., Paglino, G., Oloriz, T., Maccabelli, G., Baratto, F., Vergara, P., Bisceglia, C., Anguera, I., Sala, S., Sora, N., Dallaglio, P., Marzi, A., Trevisi, N., Mazzone, P. and Della Bella, P. 2015. Impact of a chronic total occlusion in an infarct-related artery on the long-term outcome of ventricular tachycardia ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 26(5), 532–539.
30. DeWood, M. A., Spores, J., Notske, R., Mouser, L. T., Burroughs, R., Golden, M. S. and Lang, H. T. 1980. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 303(16), 897–902.
31. Ellis, S. G., Ajluni, S., Arnold, A. Z., Popma, J. J., Bittl, J. A., Eigler, N. L., Cowley, M. J., Raymond, R. E., Safian, R. D. and Whitlow, P. L. 1994. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*. 90(6), 2725–2730.
32. Emond, M., Mock, M. B., Davis, K. B., Fisher, L. D., Holmes, D. R., Jr, Chaitman, B. R., Kaiser, G. C., Alderman, E. and Killip, T., 3rd. 1994. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 90(6), 2645–2657.
33. Farooq, V., Serruys, P. W., Garcia-Garcia, H. M., Zhang, Y., Bourantas, C. V., Holmes, D. R., Mack, M., Feldman, T., Morice, M. C., Stähle, E., James, S., Colombo, A., Diletti, R., Papafaklis, M. I., de Vries, T., Morel, M. A., van Es, G. A., Mohr, F. W., Dawkins, K. D., Kappetein, A. P., Boersma, E. 2013. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 61(3), 282–294.
34. Farooq, V., Serruys, P. W., Bourantas, C. V., Zhang, Y., Muramatsu, T., Feldman, T., Holmes, D. R., Mack, M., Morice, M. C., Stähle, E., Colombo, A., de Vries, T., Morel, M. A., Dawkins, K. D., Kappetein, A. P. and Mohr, F. W. 2013. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 128(2), 141–151.
35. Fefer, P., Knudtson, M. L., Cheema, A. N., Galbraith, P. D., Osherov, A. B., Yalonetsky, S., Gannot, S., Samuel, M., Weisbrod, M., Bierstone, D., Sparkes, J. D., Wright, G. A. and Strauss, B. H. 2012. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 59(11), 991–997. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.007>.
36. Fujii, K., Ochiai, M., Mintz, G. S., Kan, Y., Awano, K., Masutani, M., Ashida, K., Ohyanagi, M., Ichikawa, S., Ura, S., Araki, H., Stone, G. W., Moses, J. W., Leon, M. B. and Carlier, S. G. 2006. Procedural implications of intravascular ultrasound morphologic features of chronic total coronary occlusions. *The American journal of cardiology*. 97(10), 1455–1462.
37. Galassi, A. R., Boukhris, M., Tomasello, S. D., Marzà, F., Azzarelli, S., Giubilato, S. and Khamis, H. 2015. Incidence, treatment, and in-hospital outcome of bifurcation lesions in patients undergoing percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Coronary artery disease*. 26(2), 142–149.
38. Galassi, A. R., Tomasello, S. D., Crea, F., Costanzo, L., Campisano, M. B., Marzá, F. and Tamburino, C. 2012. Transient impairment of vasomotion function after successful chronic total occlusion recanalization. *Journal of the American College of Cardiology*. 59(8), 711–718.

39. Galassi, A. R., Boukhris, M., Toma, A., Elhadj, Z., Laroussi, L., Gaemperli, O., Behnes, M., Akin, I., Lüscher, T. F., Neumann, F. J. and Mashayekhi, K. 2017. Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions in Patients With Low Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC. Cardiovascular interventions*. 10(21), 2158–2170. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.058>.
40. Galassi, A. R., Werner, G. S., Boukhris, M., Azzalini, L., Mashayekhi, K., Carlino, M., Avran, A., Konstantinidis, N. V., Grancini, L., Bryniarski, L., Garbo, R., Bozinovic, N., Gershlick, A. H., Rathore, S., di Mario, C., Louvard, Y., Reifart, N. and Sianos, G. 2019. Percutaneous recanalisation of chronic total occlusions: 2019 consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 15(2), 198–208. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00826>.
41. Gestrich, C., Lagemann, D., Duerr, G. D., Konrad, N., Sinning, J. M. and Mellert, F. 2020. Surgical Revascularization of Chronically Occluded Coronary Arteries—What You See Is What You Get? *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 68(8), 660–668.
42. Gibson, C. M., Cannon, C. P., Daley, W. L., Dodge, J. T., Jr, Alexander, B., Jr, Marble, S. J., McCabe, C. H., Raymond, L., Fortin, T., Poole, W. K. and Braunwald, E. 1996. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 93(5), 879–888.
43. Giustino, G., Chieffo, A., Palmerini, T., Valgimigli, M., Feres, F., Abizaid, A., Costa, R. A., Hong, M. K., Kim, B. K., Jang, Y., Kim, H. S., Park, K. W., Gilard, M., Morice, M. C., Sawaya, F., Sardella, G., Genereux, P., Redfors, B., Leon, M. B., Colombo, A. 2016. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 68(17), 1851–1864. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.760>.
44. Gregg, D. E., Patterson, R. E. 1980. Functional importance of the coronary collaterals. *The New England journal of medicine*. 303(24), 1404–1406.
45. Guan, C., Yang, W., Song, L., Chen, J., Qian, J., Wu, F., Zou, T., Shi, Y., Sun, Z., Xie, L., Gao, L., Cui, J., Zhao, J., Kirtane, A. J., Yeh, R. W., Wu, Y., Yang, Y., Qiao, S., Brilakis, E. S. and Xu, B. 2021. Association of Acute Procedural Results With Long-Term Outcomes After CTO PCI. *JACC. Cardiovascular interventions*. 14(3), 278–288.
46. Guo, L., Lv, H., Zhong, L., Wu, J., Ding, H., Xu, J. and Huang, R. 2019. Gender Differences in Long-Term Outcomes of Medical Therapy and Successful Percutaneous Coronary Intervention for Coronary Chronic Total Occlusions. *Journal of interventional cardiology*. 2019, 2017958. <https://doi.org/10.1155/2019/2017958>.
47. Gurm, H. S., Dixon, S. R., Smith, D. E., Share, D., Lalonde, T., Greenbaum, A., Moscucci, M. and BMC2 (Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium) Registry. 2011. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 58(9), 907–914. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.023>.
48. Hale, S. L., Kloner, R. A. 1988. Left ventricular topographic alterations in the completely healed rat infarct caused by early and late coronary artery reperfusion. *American heart journal*. 116(6–1), 1508–1513.
49. Hambræus, K., Jensevik, K., Lagerqvist, B., Lindahl, B., Carlsson, R., Farzaneh-Far, R., Kellerth, T., Omerovic, E., Stone, G., Varenhorst, C. and James, S. 2016. Long-Term Outcome of Incomplete Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention in SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *JACC. Cardiovascular interventions*. 93, 207–215.
50. Hanratty, C., Walsh, S. 2014. Procedure planning: anatomical determinants of strategy. *Current cardiology reviews*. 10(2), 108–119.
51. Hansen, J. F. 1989. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *American heart journal*. 117(2), 290–295.
52. Harding, S. A., Wu, E. B., Lo, S., Lim, S. T., Ge, L., Chen, J. Y., Quan, J., Lee, S. W., Kao, H. L. and Tsuchikane, E. 2017. A New Algorithm for Crossing Chronic Total Occlusions From the Asia Pacific Chronic Total Occlusion Club. *JACC. Cardiovascular interventions*. 10(21), 2135–2143.

53. Henriques, J. P., Hoebbers, L. P., Råmunddal, T., Laanmets, P., Eriksen, E., Bax, M., Ioanes, D., Suttorp, M. J., Strauss, B. H., Barbato, E., Nijveldt, R., van Rossum, A. C., Marques, K. M., Elias, J., van Dongen, I. M., Claessen, B. E., Tijssen, J. G., van der Schaaf, R. J. and EXPLORE Trial Investigators. 2016. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI: The EXPLORE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 68(15), 1622–1632. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.744>.
54. Hess, C. N., Lopes, R. D., Gibson, C. M., Hager, R., Wojdyla, D. M., Englum, B. R., Mack, M. J., Califf, R. M., Kouchoukos, N. T., Peterson, E. D. and Alexander, J. H. 2014. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation*. 130(17), 1445–1451.
55. Hirokami, M., Saito, S. and Muto, H. 2006. Anchoring technique to improve guiding catheter support in coronary angioplasty of chronic total occlusions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 67(3), 366–371. <https://doi.org/10.1002/ccd.20624>
56. Hochman, J. S. and Choo, H. 1987. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation*. 75(1), 299–306.
57. Hochman, J. S., Lamas, G. A., Buller, C. E., Dzavik, V., Reynolds, H. R., Abramsky, S. J., Forman, S., Ruzyllo, W., Maggioni, A. P., White, H., Sadowski, Z., Carvalho, A. C., Rankin, J. M., Renkin, J. P., Steg, P. G., Mascette, A. M., Sopko, G., Pfisterer, M. E., Leor, J., Fridrich, V. and Occluded Artery Trial Investigators. 2006. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 355(23), 2395–2407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066139>.
58. Huang, C. C., Lee, C. K., Meng, S. W., Hung, C. S., Chen, Y. H., Lin, M. S., Yeh, C. F. and Kao, H. L. 2018. Collateral Channel Size and Tortuosity Predict Retrograde Percutaneous Coronary Intervention Success for Chronic Total Occlusion. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 11(1), e005124. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005124>.
59. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P. and ESC Scientific Document Group. 2018. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 39(2), 119–177.
60. Ivanhoe, R. J., Weintraub, W. S., Douglas, J. S. Jr., Lembo, N. J., Furman, M., Gershony, G., Cohen, C. L., King, S. B. 3rd. 1992. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Primary success, restenosis, and long term clinical follow up. *Circulation*. 85, 106–15.
61. Jeroudi, O. M., Alomar, M. E., Michael, T. T., El Sabbagh, A., Patel, V. G., Mogabgab, O., Fuh, E., Sherbet, D., Lo, N., Roesle, M., Rangan, B. V., Abdullah, S. M., Hastings, J. L., Grodin, J., Banerjee, S. and Brilakis, E. S. 2014. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary Veterans Affairs hospital. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 84(4), 637–643. <https://doi.org/10.1002/ccd.25264>.
62. Joyal, D., Afilalo, J. and Rinfret, S. 2010. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *American heart journal*. 160(1), 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.04.015>.
63. Kahn, J. K., Hartzler, G. O. 1990. Retrograde coronary angioplasty of isolated arterial segments through saphenous vein bypass grafts. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 20(2), 88–93. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810200205>.

64. Kalnins, A., Strele, I., Lejnieks, A., Lukstins, G. 2013. Chronic total coronary artery occlusion recanalization with percutaneous coronary intervention using antegrade and retrograde approach – Riga EAST Clinical University Hospital Experience. *Acta Chirurgica Latviensis*. 13 (1), 17–21.
65. Karmaliotis, D., Michael, T. T., Brilakis, E. S., Papayannis, A. C., Tran, D. L., Kirkland, B. L., Lembo, N., Kalynych, A., Carlson, H., Banerjee, S., Lombardi, W. and Kandzari, D. E. 2012. Retrograde coronary chronic total occlusion revascularization: procedural and in-hospital outcomes from a multicenter registry in the United States. *JACC. Cardiovascular interventions*. 5(12), 1273–1279.
66. Karatasakis, A., Danek, B. A., Karmaliotis, D., Alaswad, K., Jaffer, F. A., Yeh, R. W., Patel, M. P., Bahadorani, J. N., Wyman, R. M., Lombardi, W. L., Grantham, J. A., Kandzari, D. E., Lembo, N. J., Doing, A. H., Moses, J. W., Kirtane, A. J., Garcia, S., Parikh, M. A., Ali, Z. A., Karacsonyi, J., Brilakis, E. S. 2016. Impact of Proximal Cap Ambiguity on Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Multicenter US Registry. *The Journal of invasive cardiology*. 28(10), 391–396.
67. Karatasakis, A., Danek, B. A., Karacsonyi, J., Azzalini, L., Carlino, M., Rinfret, S., Vo, M., Rangan, B. V., Burke, M. N., Banerjee, S. and Brilakis, E. S. 2018. Mid-term outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention with subadventitial vs. intraplaque crossing: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 253, 29–34.
68. Kaku, D., Nakahira, A., Hirai, H., Sasaki, Y., Hosono, M., Bito, Y., Suehiro, Y. and Suehiro, S. 2013. Does rich coronary collateral circulation distal to chronically occluded left anterior descending artery compete with graft flow? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 17(6), 944–949.
69. Kawashima, H., Takahashi, K., Ono, M., Hara, H., Wang, R., Gao, C., Sharif, F., Mack, M. J., Holmes, D. R., Morice, M. C., Head, S. J., Kappetein, A. P., Thuijs, D., Milojevic, M., Noack, T., Mohr, F. W., Davierwala, P. M., Serruys, P. W., Onuma, Y. and SYNTAX Extended Survival Investigators. 2021. Mortality 10 Years After Percutaneous or Surgical Revascularization in Patients With Total Coronary Artery Occlusions. *Journal of the American College of Cardiology*. 77(5), 529–540.
70. Keeley, E. C., Boura, J. A. and Grines, C. L. 2003. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 361(9351), 13–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12113-7).
71. Kim, C. B. and Braunwald, E. 1993. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation*. 88(5), 2426–2436.
72. Kimura, M., Katoh, O., Tsuchikane, E., Nasu, K., Kinoshita, Y., Ehara, M., Terashima, M., Matsuo, H., Matsubara, T., Asakura, K., Asakura, Y., Nakamura, S., Oida, A., Takase, S., Reifart, N., di Mario, C. & Suzuki, T. 2009. The efficacy of a bilateral approach for treating lesions with chronic total occlusions the CART (controlled antegrade and retrograde subintimal tracking) registry. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2(11), 1135–1141.
73. Kinnaird, T., Anderson, R., Ossei-Gemeng, N., Cockburn, J., Sirker, A., Ludman, P., deBelder, M., Walsh, S., Smith, E., Hanratty, C., Spratt, J., Strange, J., Hildick-Smith, D., Mamas, M. A. 2017. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Legacy Effect of Coronary Perforation Complicating Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusive Disease: An Analysis of 26 807 Cases From the British Cardiovascular Intervention Society Database. *Circ Cardiovasc Interv*. 10:e004642. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004642>.
74. Kirschbaum, S. W., Baks, T., van den Ent, M., Sianos, G., Krestin, G. P., Serruys, P. W., de Feyter, P. J. and van Geuns, R. J. 2008. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *The American journal of cardiology*. 101(2), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.060>.

75. Kurotobi, T., Sato, H., Kinjo, K., Nakatani, D., Mizuno, H., Shimizu, M., Imai, K., Hirayama, A., Kodama, K., Hori, M. and OACIS Group. 2004. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 44(1), 28–34.
76. Laurie, W. and Woods, J. D. 1958. Anastomosis in the coronary circulation. *Lancet*. 2(7051), 812–816.
77. Lee, S. H., Yang, J. H., Choi, S. H., Park, T. K., Jang, W. J., Song, Y. B., Hahn, J. Y., Choi, J. H. and Gwon, H. C. 2017. Duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion. 12(5), e0176737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176737>.
78. Lee, P. H., Lee, S. W., Park, H. S., Kang, S. H., Bae, B. J., Chang, M., Roh, J. H., Yoon, S. H., Ahn, J. M., Park, D. W., Kang, S. J., Kim, Y. H., Lee, C. W., Park, S. W. and Park, S. J. 2016. Successful Recanalization of Native Coronary Chronic Total Occlusion Is Not Associated With Improved Long-Term Survival. *JACC. Cardiovascular interventions*. 9(6), 530–538.
79. Levin, D. C. 1974. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 50(4), 831–837.
80. Libby, P. 2000. Changing concepts of atherogenesis. *Journal of internal medicine*. 247(3), 349–358.
81. Ludman, P. 2017. British Cardiovascular Intervention Society. BCIS audit returns. Adult interventional procedures January 2016 to December 2016. Available at: www.bcis.org.uk/resources/audit-results/
82. Maeremans, J., Walsh, S., Knaapen, P., Spratt, J. C., Avran, A., Hanratty, C. G., Faurie, B., Agostoni, P., Bressollette, E., Kayaert, P., Bagnall, A. J., Egred, M., Smith, D., Chase, A., McEntegart, M. B., Smith, W. H., Harcombe, A., Kelly, P., Irving, J., Smith, E. J., Dens, J. 2016. The Hybrid Algorithm for Treating Chronic Total Occlusions in Europe: The RECHARGE Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 68(18), 1958–1970.
83. Main, M. L., Grayburn, P. A., Landau, C. and Afridi, I. 1997. Relation of contractile reserve during low-dose dobutamine echocardiography and angiographic extent and severity of coronary artery disease in the presence of left ventricular dysfunction. *The American journal of cardiology*. 79(10), 1309–1313.
84. Mashayekhi, K., Nührenberg, T. G., Toma, A., Gick, M., Ferenc, M., Hochholzer, W., Comberg, T., Rothe, J., Valina, C. M., Löffelhardt, N., Ayoub, M., Zhao, M., Bremicker, J., Jander, N., Minners, J., Ruile, P., Behnes, M., Akin, I., Schäufele, T., Büttner, H. J. 2018. A Randomized Trial to Assess Regional Left Ventricular Function After Stent Implantation in Chronic Total Occlusion: The REVASC Trial. *JACC. Cardiovascular interventions*. 11(19), 1982–1991.
85. Megaly, M., Abraham, B., Pershad, A., Rinfret, S., Alaswad, K., Garcia, S., Azzalini, L., Gershlick, A., Burke, M. N. and Brilakis, E. S. 2020. Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Prior Bypass Surgery. *JACC. Cardiovascular interventions*. 13(7), 900–902.
86. Mehran, R., Claessen, B. E., Godino, C., Dangas, G. D., Obunai, K., Kanwal, S., Carlino, M., Henriques, J. P., di Mario, C., Kim, Y. H., Park, S. J., Stone, G. W., Leon, M. B., Moses, J. W., Colombo, A. and Multinational Chronic Total Occlusion Registry. 2011. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC. Cardiovascular interventions*. 4(9), 952–961.
87. Mehta, S. R., Wood, D. A., Storey, R. F., Mehran, R., Bainey, K. R., Nguyen, H., Meeks, B., di Pasquale, G., López-Sendón, J., Faxon, D. P., Mauri, L., Rao, S. V., Feldman, L., Steg, P. G., Avezum, Á., Sheth, T., Pinilla-Echeverri, N., Moreno, R., Campo, G., Wrigley, B., COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. 2019. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 381(15), 1411–1421.

88. Meier, P., Gloekler, S., Zbinden, R., Beckh, S., de Marchi, S. F., Zbinden, S., Wustmann, K., Billinger, M., Vogel, R., Cook, S., Wenaweser, P., Togni, M., Windecker, S., Meier, B. and Seiler, C. 2007. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. *Circulation*. 116(9), 975–983. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703959>.
89. Melchior, J. P., Doriot, P. A., Chatelain, P., Meier, B., Urban, P., Finci, L. and Rutishauser, W. 1987. Improvement of left ventricular contraction and relaxation synchronism after recanalization of chronic total coronary occlusion by angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 9(4), 763–768. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(87\)80230-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(87)80230-9).
90. Michael, T. T., Karpalotis, D., Brilakis, E. S., Abdullah, S. M., Kirkland, B. L., Mishoe, K. L., Lembo, N., Kalynych, A., Carlson, H., Banerjee, S., Lombardi, W. and Kandzari, D. E. 2013. Impact of prior coronary artery bypass graft surgery on chronic total occlusion revascularisation: insights from a multicentre US registry. *Heart (British Cardiac Society)*. 99(20), 1515–1518.
91. Morino, Y., Abe, M., Morimoto, T., Kimura, T., Hayashi, Y., Muramatsu, T., Ochiai, M., Noguchi, Y., Kato, K., Shibata, Y., Hiasa, Y., Doi, O., Yamashita, T., Hinohara, T., Tanaka, H., Mitsudo, K. & J-CTO Registry Investigators. 2011. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC. Cardiovascular interventions*. 4(2), 213–221.
92. Moses, J. W., Prasad, M. 2021. Are all total occlusions created equal? Striving for complete revascularization while differentiating apples from oranges. *J Am Coll Cardiol*. 77, 541–543.
93. Nagamatsu, W., Tsuchikane, E., Oikawa, Y., Sumitsuji, S., Igarashi, Y., Yoshikawa, R., Muto, M., Okada, H. and Katoh, O. 2020. Successful guidewire crossing via collateral channel at retrograde percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion: the J-Channel score. *EuroIntervention*. 15(18), e1624–e1632. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00993>.
94. Napoli, C., D'Armiento, F. P., Mancini, F. P., Postiglione, A., Witztum, J. L., Palumbo, G. and Palinski, W. 1997. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation*. 100(11), 2680–2690. <https://doi.org/10.1172/JCI119813>.
95. Navarese, E. P., Lansky, A. J., Kereiakes, D. J., Kubica, J., Gurbel, P. A., Gorog, D. A., Valgimigli, M., Curzen, N., Kandzari, D. E., Bonaca, M. P., Brouwer, M., Umińska, J., Jaguszewski, M. J., Raggi, P., Waksman, R., Leon, M. B., Wijns, W. and Andreotti, F. 2021. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. ehab246. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>.
96. Nombela-Franco, L., Mitroi, C. D., Fernández-Lozano, I., García-Touchard, A., Toquero, J., Castro-Urda, V., Fernández-Díaz, J. A., Perez-Pereira, E., Beltrán-Correas, P., Segovia, J., Werner, G. S. and Luis, A. P. 2012. Ventricular arrhythmias among implantable cardioverter-defibrillator recipients for primary prevention: impact of chronic total coronary occlusion (VACTO Primary Study). *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 5(1), 147–154.
97. Obedinskiy, A. A., Kretov, E. I., Boukhris, M., Kurbatov, V. P., Osiev, A. G., Ibn Elhadj, Z., Obedinskaya, N. R., Kasbaoui, S., Grazhdankin, I. O., Prokhorikhin, A. A., Zubarev, D. D., Biryukov, A., Pokushalov, E., Galassi, A. R. and Baystrukov, V. I. 2018. The IMPACTOR-CTO Trial. *JACC. Cardiovascular interventions*. 11(13), 1309–1311.
98. Ochiai M. 2007. Retrograde approach for chronic total occlusion: present status and prospects. *EuroIntervention*. 3(2), 169–173.

99. Opolski, M. P., Kepka, C., Achenbach, S., Juraszynski, Z., Pregowski, J., Kruk, M., Niewada, M., Jakubczyk, M., Teresinska, A., Chojnowska, L., Bilinska, Z. T., Dzielinska, Z., Demkow, M., Ruzyllo, W., Chmielak, Z. and Witkowski, A. 2012. Coronary computed tomographic angiography for prediction of procedural and intermediate outcome of bypass grafting to left anterior descending artery occlusion with failed visualization on conventional angiography. *The American journal of cardiology*. 109(12), 1722–1728.
100. O'Neill, W., Timmis, G. C., Bourdillon, P. D., Lai, P., Ganghadarhan, V., Walton, J., Jr, Ramos, R., Laufer, N., Gordon, S. and Schork, M. A. 1986. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 314(13), 812–818.
101. O'Connor, S. A., Garot, P., Sanguineti, F., Hoebers, L. P., Untersee, T., Benamer, H., Chevalier, B., Hovasse, T., Morice, M. C., Lefèvre, T. & Louvard, Y. 2015. Meta-Analysis of the Impact on Mortality of Noninfarct-Related Artery Coronary Chronic Total Occlusion in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*. 116(1), 8–14.
102. Ong, A. T. and Serruys, P. W. 2006. Complete revascularization: coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 114(3), 249–255.
103. Oshima, H., Tokuda, Y., Araki, Y., Ishii, H., Murohara, T., Ozaki, Y. and Usui, A. 2016. Predictors of early graft failure after coronary artery bypass grafting for chronic total occlusion. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 23(1), 142–149.
104. Patel, V. G., Brayton, K. M., Tamayo, A., Mogabgab, O., Michael, T. T., Lo, N., Alomar, M., Shorrock, D., Cipher, D., Abdullah, S., Banerjee, S. and Brilakis, E. S. 2013. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC. Cardiovascular interventions*. 6(2), 128–136.
105. Raja, V., Wiegand, P., Obel, O., Christakopoulos, G., Christopoulos, G., Rangan, B. V., Roesle, M., Abdullah, S. M., Luna, M., Addo, T., Ayers, C., Garcia, S., de Lemos, J. A., Banerjee, S. and Brilakis, E. S. 2015. Impact of Chronic Total Occlusions and Coronary Revascularization on All-Cause Mortality and the Incidence of Ventricular Arrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 116(9), 1358–1362.
106. Regieli, J. J., Jukema, J. W., Nathoe, H. M., Zwinderman, A. H., Ng, S., Grobbee, D. E., van der Graaf, Y. and Doevendans, P. A. 2009. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. *International journal of cardiology*. 132(2), 257–262.
107. Reiner, L., Molnar, J., Jimenez, F. A. and Freudenthal, R. R. 1961. Interarterial coronary anastomoses in neonates. *Archives of pathology*. 71, 103–112.
108. Rees J. R. 1969. The myocardial collateral circulation. *British heart journal*. 31(1), 1–4.
109. Rigger, J., Hanratty, C. G. and Walsh, S. J. 2018. Common and Uncommon CTO Complications. *Interventional cardiology*. 13(3), 121–125. <https://doi.org/10.15420/icr.2018.10.2>.
110. Riley, R. F., Sapontis, J., Kirtane, A. J., Karpalitis, D., Kalra, S., Jones, P. G., Lombardi, W. L., Grantham, J. A., McCabe, J. M. 2018. Prevalence, predictors, and health status implications of periprocedural complications during coronary chronic total occlusion angioplasty. *EuroIntervention*. 14(11), 1199–1206. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00976. PMID: 29808821.
111. Rosner, G. F., Kirtane, A. J., Genereux, P., Lansky, A. J., Cristea, E., Gersh, B. J., Weisz, G., Parise, H., Fahy, M., Mehran, R. and Stone, G. W. 2012. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Circulation*. 125(21), 2613–2620.

112. Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N. et al. 2018. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 392(10159), 1736–1788.
113. Roubin, G. S. 2014. The First Balloon Expandable Coronary Stent. *University of Queensland Press*. 61–68. ISBN 978-0-7022-5348-5.
114. Ruocco, N. A., Jr, Ring, M. E., Holubkov, R., Jacobs, A. K., Detre, K. M. and Faxon, D. P. 1992. Results of coronary angioplasty of chronic total occlusions (the National Heart, Lung, and Blood Institute 1985–1986 Percutaneous Transluminal Angioplasty Registry). *The American journal of cardiology*. 69(1), 69–76.
115. El Sabbagh, A., Patel, V. G., Jeroudi, O. M., Michael, T. T., Alomar, M. E., Mogabgab, O., Fuh, E., Roesle, M., Rangan, B. V., Abdullah, S., Hastings, J. L., Grodin, J., Kumbhani, D. J., Alexopoulos, D., Fasseas, P., Banerjee, S. and Brilakis, E. S. 2014. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing retrograde percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 3,482 patients from 26 studies. *International journal of cardiology*. 174(2), 243–248.
116. Sachdeva, R., Agrawal, M., Flynn, S. E., Werner, G. S. and Uretsky, B. F. 2013. Reversal of ischemia of donor artery myocardium after recanalization of a chronic total occlusion. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 82(4), E453–E458. <https://doi.org/10.1002/ccd.25031>.
117. Saito, S. 2008. Different strategies of retrograde approach in coronary angioplasty for chronic total occlusion. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 71(1), 8–19.
118. Sakuda, H., Nakashima, Y., Kuriyama, S. and Sueishi, K. 1992. Media conditioned by smooth muscle cells cultured in a variety of hypoxic environments stimulates in vitro angiogenesis. A relationship to transforming growth factor-beta 1. *The American journal of pathology*. 141(6), 1507–1516.
119. Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Yahagi, K., Kutys, R., Ladich, E., Finn, A. V., Kolodgie, F. D. and Virmani, R. 2014. Comparison of pathology of chronic total occlusion with and without coronary artery bypass graft. *European heart journal*. 35(25), 1683–1693.
120. Sekiguchi, M., Muramatsu, T., Kashima, Y., Okamura, A., Tsuchikane, E., Mutoh, M., Yamane, M., Habara, M., Oikawa, Y. and Yoshikawa, R. 2018. The Role of the Retrograde Approach in Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Total Occlusions : Insights from the Japanese Retrograde Summit Registry. *Interventional Cardiology*. 10, 97–104.
121. Sandoval, Y., Lobo, A. S. and Brilakis, E. S. 2017. Covered stent implantation through a single 8-french guide catheter for the management of a distal coronary perforation. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 90(4), 584–588.
122. Schaper, W. 2009. Collateral circulation: past and present. *Basic research in cardiology*. 104(1), 5–21.
123. Seiler, C. 2003. The human coronary collateral circulation. *Heart (British Cardiac Society)*. 89(11), 1352–1357.
124. Seiler, C., Fleisch, M., Garachemani, A. and Meier, B. 1998. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *Journal of the American College of Cardiology*. 32(5), 1272–1279.
125. Seshadri, N., Whitlow, P. L., Acharya, N., Houghtaling, P., Blackstone, E. H. & Ellis, S. G. 2002. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation*. 106(18), 2346–2350.
126. Shah, P. B. 2011. Management of coronary chronic total occlusion. *Circulation*. 123(16), 1780–1784. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972802>.

127. Singh, M., Bell, M. R., Berger, P. B. and Holmes, D. R., Jr. 1999. Utility of bilateral coronary injections during complex coronary angioplasty. *The Journal of invasive cardiology*. 11(2), 70–74.
128. Stähli, B. E., Wischnewsky, M. B., Jakob, P., Klingenberg, R., Obeid, S., Heg, D., Räber, L., Windecker, S., Roffi, M., Mach, F., Gencer, B., Nanchen, D., Jüni, P., Landmesser, U., Matter, C. M., Lüscher, T. F. and Maier, W. 2018. Predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score in patients with acute coronary syndromes. *International journal of cardiology*. 270, 7–13.
129. Stein, J. H., Weiss, M. B., Ro, J. H., Herman, M. V. 1984. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of a coronary artery with a total occlusion. *Arch Intern Med*. 144, 1875–1877.
130. Stewart, J. T., Denne, L., Bowker, T. J., Mulcahy, D. A., Williams, M. G., Buller, N. P., Sigwart, U. and Rickards, A. F. 1993. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic coronary artery occlusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 21(6), 1371–1376.
131. Strauss, B. H., Shuvy, M., Wijeyesundera, H. C. 2014. Revascularization of chronic total occlusions: time to reconsider? *Journal of the American College of Cardiology*. 64(12), 1281–1289 DOI 10.1016/j.jacc.2014.06.1181.
132. Strom, J. B., Wimmer, N. J., Wasfy, J. H., Kennedy, K. and Yeh, R. W. 2014. Association between operator procedure volume and patient outcomes in percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 7(4), 560–566.
133. Schumacher, S. P., Everaars, H., Stuijzand, W. J., Huynh, J. W., van Diemen, P. A., Bom, M. J., de Winter, R. W., van Loon, R. B., van de Ven, P. M., van Rossum, A. C., Opolski, M. P., Nap, A. and Knaapen, P. 2020. Coronary collaterals and myocardial viability in patients with chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 16(6), e453–e461. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-01006>.
134. Schumacher, S. P., Kockx, M., Stuijzand, W. J., Driessen, R. S., van Diemen, P. A., Bom, M. J., Everaars, H., Raijmakers, P. G., Boellaard, R., van Rossum, A. C., Opolski, M. P., Nap, A. and Knaapen, P. 2021. Ischaemic burden and changes in absolute myocardial perfusion after chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 16(6), E471–E462. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00631>.
135. Schumacher, S. P., Stuijzand, W. J., de Winter, R. W., van Diemen, P. A., Bom, M. J., Everaars, H., Driessen, R. S., Kamperman, L., Kockx, M., Hagen, B., Raijmakers, P. G., van de Ven, P. M., van Rossum, A. C., Opolski, M. P., Nap, A. and Knaapen, P. 2021. Ischemic Burden Reduction and Long-Term Clinical Outcomes After Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *JACC. Cardiovascular interventions*. 14(13), 1407–1418.
136. Surmely, J. F., Katoh, O., Tsuchikane, E., Nasu, K. and Suzuki, T. 2007. Coronary septal collaterals as an access for the retrograde approach in the percutaneous treatment of coronary chronic total occlusions. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 69(6), 826–832.
137. Surmely, J. F., Tsuchikane, E., Katoh, O., Nishida, Y., Nakayama, M., Nakamura, S., Oida, A., Hattori, E. and Suzuki, T. 2006. New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: the CART technique. *The Journal of invasive cardiology*. 18(7), 334–338.
138. Suzuki, Y., Tsuchikane, E., Katoh, O., Muramatsu, T., Muto, M., Kishi, K., Hamazaki, Y., Oikawa, Y., Kawasaki, T. and Okamura, A. 2017. Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Total Occlusion Performed by Highly Experienced Japanese Specialists: The First Report From the Japanese CTO–PCI Expert Registry. *JACC. Cardiovascular interventions*. 10(21), 2144–2154.
139. Tajstra, M., Pyka, Ł., Gorol, J. et al. 2016. Impact of chronic total occlusion of the coronary artery on long-term prognosis in patients with ischemic systolic heart failure: insights from the COMMITHF registry. *J Am Coll Cardiol Interv*. 9, 1790.
140. Thompson, C. A. 2012. The Hybrid Approach for Percutaneous Revascularization of Coronary Chronic Total Occlusions. *Interventional cardiology clinics*. 1(3), 349–353.

141. Traupe, T., Gloekler, S., de Marchi, S. F., Werner, G. S. and Seiler, C. 2010. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation*. 122(12), 1210–1220.
142. Tomasello, S. D., Boukhris, M., Giubilato, S., Marzà, F., Garbo, R., Contegiacomo, G., Marzocchi, A., Niccoli, G., Gagnor, A., Varbella, F., Desideri, A., Rubartelli, P., Cioppa, A., Baralis, G., Galassi, A. R. 2015. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *European heart journal*. 36(45), 3189–3198.
143. Usui, A., Abe, T., Araki, Y., Narita, Y., Mutsuga, M. and Oshima, H. 2015. The number of cardiovascular surgeries in Japan may decrease after 2020. *Nagoya journal of medical science*. 77(3), 389–398.
144. Van Dongen, I. M., Yilmaz, D., Elias, J., Claessen, B., Delewi, R., Knops, R. E., Wilde, A., van Erven, L., Schalij, M. J. & Henriques, J. 2018. Evaluation of the Impact of a Chronic Total Coronary Occlusion on Ventricular Arrhythmias and Long-Term Mortality in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and an Implantable Cardioverter-Defibrillator (the eCTOpy-in-ICD Study). *Journal of the American Heart Association*, 7(10), e008609. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008609>.
145. Van der Schaaf, R. J., Vis, M. M., Sjaauw, K. D., Koch, K. T., Baan, J., Jr, Tijssen, J. G., de Winter, R. J., Piek, J. J., Henriques, J. P. 2006. Impact of multivessel coronary disease on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction is due to the presence of a chronic total occlusion. *The American journal of cardiology*. 98(9), 1165–1169.
146. Veen, G., Meyer, A., Verheugt, F. W., Werter, C. J., de Swart, H., Lie, K. I., van der Pol, J. M., Michels, H. R., van Eenige, M. J. 1993. Culprit lesion morphology and stenosis severity in the prediction of reocclusion after coronary thrombolysis: angiographic results of the APRICOT study. Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 22(7), 1755–1762.
147. Warren, R. J., Black, A. J., Valentine, P. A. et al. 1990. Coronary angioplasty for chronic total occlusion reduces the need for subsequent coronary bypass surgery. *American heart journal*. 120(2), 270–274. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90069-a](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90069-a).
148. Werner, G. S. 2014. The role of coronary collaterals in chronic total occlusions. *Current cardiology reviews*. 10(1), 57–64.
149. Werner, G. S., Emig, U., Mutschke, O., Schwarz, G., Bahrmann, P. & Figulla, H. R. 2003. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions: a serial assessment by intracoronary pressure and Doppler recordings. *Circulation*. 108(23), 2877–2882.
150. Werner, G. S., Surber, R., Kueth, F., Emig, U., Schwarz, G., Bahrmann, P., and Figulla, H. R. 2005. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *American heart journal*. 149(1), 129–137.
151. Werner, G. S., Martin-Yuste, V., Hildick-Smith, D., Boudou, N., Sianos, G., Gelev, V., Rumoroso, J. R., Erglis, A., Christiansen, E. H., Escaned, J., di Mario, C., Hovasse, T., Teruel, L., Bufe, A., Lauer, B., Bogaerts, K., Goicolea, J., Spratt, J. C., Gershlick, A. H., Galassi, A. R., EUROCTO trial investigators. 2018. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *European heart journal*. 39(26), 2484–2493.
152. Whitlow, P. L., Burke, M. N., Lombardi, W. L. et al. 2012. Use of a novel crossing and re-entry system in coronary chronic total occlusions that have failed standard crossing techniques: results of the FAST-CTOs (Facilitated Antegrade Steering Technique in Chronic Total Occlusions) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 5(4), 393–401.
153. Widimsky, P., Straka, Z., Stros, P., Jirasek, K., Dvorak, J., Votava, J., Lisa, L., Budesinsky, T., Kolesar, M., Vanek, T. & Brucek, P. 2004. One-year coronary bypass graft patency: a randomized comparison between off-pump and on-pump surgery angiographic results of the PRAGUE-4 trial. *Circulation*. 110(22), 3418–3423.

154. Wilson, W. M., Walsh, S., Hanratty, C., Strange, J., Hill, J., Sapontis, J., Spratt, J. C. 2014. A novel approach to the management of occlusive in-stent restenosis (ISR). *EuroIntervention*. 9(11), 1285–1293.
155. Wilson, W. M., Walsh, S. J., Yan, A. T., Hanratty, C. G., Bagnall, A. J., Egred, M., Smith, E., Oldroyd, K. G., McEntegart, M., Irving, J., Strange, J., Douglas, H. & Spratt, J. C. 2016. Hybrid approach improves success of chronic total occlusion angioplasty. *Heart (British Cardiac Society)*. 102(18), 1486–1493.
156. Ybarra, L. F., Bagur, R. 2021. When Something Can Be Worse Than Failing: Suboptimal Results in CTO PCI. JACC. *Cardiovascular interventions*. 14(3), 289–291.
157. Zidar, F. J., Kaplan, B. M., O'Neill, W. W., Jones, D. E., Schreiber, T. L., Safian, R. D., Ajluni, S. C., Sobolski, J., Timmis, G. C., Grines, C. L. 1996. Prospective, randomized trial of prolonged intracoronary urokinase infusion for chronic total occlusions in native coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 27(6), 1406–1412.

Pateicības

Vēlos izteikt visdziļāko pateicību par morālo atbalstu un profesionālo palīdzību daudzu gadu garumā darba vadītājiem Dr. med. LZA īstenajam loceklim profesoram Aivaram Lejniekam, Dr. med. LZA īstenajam loceklim profesoram Andrejam Ērglim, konsultantei statistikas jautājumos asociētajai profesorei Ievai Strēlei.

Liels paldies par morālo atbalstu asociētajai profesorei Ilzei Konrādei.

Liels paldies RAKUS Sirds asinsvadu slimību klīnikas kolektīvam un īpaši Invazīvās kardioloģijas laboratorijas un dienas stacionāra darbiniekiem – ārstiem, māsām.

Sirsnīgs paldies pacientiem par piekrišanu piedalīties pētījumā.

Vissirsnīgākais paldies un pateicība manai sievai Intai, dēlam Kristapam par sapratni, atbalstu un rūpēm.

Pielikumi

RSU Ētikas komitejas lēmums

Veidlapa Nr E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
6. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
7. Asoc. prof. Egils Korņevs	Dr.habil.med.	stomatologs

Pieteikuma iesniedzējs: Artis Kalniņš
RSU Doktorantūras nodaļa

Pētījuma nosaukums: Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju ārstēšanas metožu salīdzinājums pacientiem ar koronāro sirds slimību.

Iesniegšanas datums: 06.01.2010.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids: medikamentoza terapija, perkutānā koronārā intrervence (PCI *percutaneous coronary intervention*), ķirurģiska ārstēšana – koronāro artēriju šuntēšanas operācija (KAS)

(X) Pētījuma populācija: pacienti, kuriem RAKUS „Gaiļezers” klīnikā būs veikta koronārā angiogrāfija un tiks konstatēta vismaz vienas maģistrālās koronārās artērijas hroniska totāla oklūzija

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana daļēbai pētījumā:

Citi dokumenti:

1. Koronāro artēriju bojājuma sarežģītības novērtēšana (*Syntax score*)
2. Dzīves kvalitātes anketa
3. Protokols katram pētījumā iekļautajam pacientam
4. SIA „Rīgas Austrumu KUS” klīnika „Gaiļezers” direktora piekrišana

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 14.01.2010.

**Slimību profilakses un kontroles centra izdotā atļauja izmantot
medicīniskos dokumentus darbam**

Slimību profilakses un kontroles centrs

Dunties iela 22, K-5, Rīga, LV-1005, tālr. 67501590, fākss 67501591, e-pasts pasts@spkc.gov.lv

ATĻAUJA

izmantot medicīniskajos dokumentos fiksētos pacienta datus pētījumā
**“Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju ārstēšanas metožu salīdzinājums
pacienti ar koronāro sirds slimību”**

Nr.11

Izsniegta **ARTIM KALNIŅAM**

Pētījuma mērķis:

izvērtēt dažādu hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju ārstēšanas metodes, to priekšrocības, kā arī izvērtēt ārstēšanas rezultātus atkarībā no izvēlētajās ārstēšanas metodes, salīdzināt perkutānās koronārās intervences rezultātus.

Pētniecībai nepieciešamā medicīniskā dokumentācija:

- no Nacionālā veselības dienesta (NVD) Vadības informācijas sistēmas (VIS) – dati par no stacionāra izrakstītajiem (mirušajiem) pacientiem (atbilstoši 04.04.2006. MK noteikumu Nr.265 “Medicīnisko dokumentu lietvedības kārtība” 83. pielikumam);
- no Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) Nāves cēloņu datu bāzes (NCDB) - dati par nāves cēloni, (atbilstoši 04.04.2006. MK noteikumu Nr.265 “Medicīnisko dokumentu lietvedības kārtība” 40. pielikumam).

Ārstniecības iestāžu saraksts, no kurām ir paredzēts pieprasīt pētniecībai nepieciešamo medicīnisko dokumentāciju: Nacionālais veselības dienests, Slimību profilakses un kontroles centrs.

Pētāmo datu kategorijas:

No NVD VIS (par no stacionāra izrakstītajiem (mirušajiem) pacientiem):

pamata diagnoze, blakus diagnozes, iestāšanās datums, izrakstīšanas datums, manipulācijas (koronarogrāfija un/vai koronāra angioplastija) datums.

No SPKC NCDB:

nāves iestāšanās datums, pamata diagnoze, citas diagnozes.

Personas, kurām būs pieejama identificējama medicīniskā dokumentācija:

Artis Kalniņš (p.k. 241067-10120).

Lēmuma par atļaujas izsniegšanu datums, vieta, lēmuma numurs: 2019. gada 19. decembris, Rīga, Nr.6.1-2/3

ATĻAUJA derīga līdz 2020. gada 31. decembrim

ATĻAUJA izsniegta 2019. gada 19. decembrī

Slimību profilakses un kontroles centra direktore

Iveta Gavare

Pacientu piekrišanas forma*Pacienta piekrišanu apliecinoša veidlapa.*

Es, _____ ar šo apliecinu, ka esmu informēts par dr. Arta Kalniņa veikto pētījumu „Hronisku totālu koronāro artēriju oklūziju ārstēšanas metožu salīdzinājums pacientiem ar koronāro sirds slimību”. Piekrītu, ka manā ārstēšanā tiks izmantotas vispārpieņemtas ārstēšanas metodes. Piekrītu sniegt datus par manu ārstēšanu un veselības stāvokli, lai tos varētu izmantot pētījumā. Apstiprinu, ka esmu informēts, ka visa informācija, kas saistīta ar pētījuma norisi, tiks uzskatīta par konfidenciālu un ka mans vārds netiks minēts nevienā atskaitē. Man ir bijusi iespēja noskaidrot visus mani interesējušos jautājumus pētījuma sakarā un esmu sapratis(-usi) man sniegtās atbildes.

Ar šo apliecinu, ka esmu brīvprātīgi piekritis sniegt datus par sevi, paturot sev tiesības jebkurā laikā saņemt papildus informāciju par pētījumu, kā arī atsaukt tālāku piedalīšanos pētījumā.

Pacienta vārds, uzvārds _____

Pacienta paraksts _____

Datums _____

Pacientu piekrišanas forma

RĪGAS AUSTRUMU KLINISKA UNIVERSITĀTES SLIMNICA
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038, Latvija
Tālr. 67 042 400, fakss 67 042 799
E-pasts: slimnica@slimnica.lv, www.slimnica.lv

Sirds un asinsvadu slimību klīnika
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038
Tālr. 67 042 493, 67 042 458, fakss 67 042 511

PACIENTA INFORMĀCIJAS UN PIEKRIŠANAS PROTOKOLS KORONĀRAI ANGIOPLASTIJAI (PCI)

Koronāra angioplastija, perkutāna koronāra intervence (PCI)

Cien. Pacient-(e)!

Ņemot vērā Jums iepriekš veiktos izmeklējumus, koronarogrāfijas datus, ārsts invazīvais kardiologs kā tālāko ārstēšanas metodi Jums rekomendē koronāro angioplastiju jeb perkutānu koronāro intervenci (PCI), tās rezultātā normalizētā sirds asinsapgāde ļaus Jums uzlabot savas dzīves kvalitāti. Koronāro angioplastiju veic šajā specialitātē sertificēts ārsts-invazīvais kardiologs ar tiesībām veikt minēto manipulāciju.

Pirms procedūras:

Iepriekšējās dienas vakarā vai procedūras dienas rītā jums tiks noskūts apmatojums cirkšņa rajonā vai plaukstas locītavas rajonā, parasti labajā pusē, vietā, kur ārsts veiks asinsvada punkciju. Procedūras dienas rītā, kā parasti Jums jāizdzer jau iepriekš nozīmētie medikamenti ar nelielu šķidruma daudzumu. Sešas stundas pirms procedūras Jūs nedrīkstat ēst un dzert.

Koronārās angioplastijas procedūras norise:

Procedūras laikā vispārējā anestēzija nav nepieciešama. Jūs būsit pie samaņas, varēsiet sarunāties ar medicīnas personālu. Vietējā anestēzijā tiks veikta cirkšņa vai spieķa kaula artērijas punkcija līdzīgi kā pie diagnostiskās koronarogrāfijas. Pēc tam caur īpašu zondi asinsvada sašaurinātajā vietā tiek ievadīts balons, tiek veikta balona uzpūšana, kas ilgst no dažām sekundēm līdz 2 minūtes. Šajā laikā Jūs varat sajust sāpes, kas līdzīgas stenokardijas lēkmei. Procedūras beigās parasti sašaurinātajā asinsvada vietā tiek implantēta metāliska asinsvada protēze-stents, retos gadījumos stenta implantācija nav nepieciešama. Koronāra angioplastija ilgst aptuveni 30-60 minūtes. Pēc procedūras pacients tiek novērots intensīvās terapijas palātā, tikai retos gadījumos speciāla uzraudzība nav nepieciešama. Ja angioplastija veikta caur spieķa kaula artēriju, ap roku plaukstas locītavas rajonā Jums tiks aplikta spiedoša aproce, kas pakāpeniski tiks noņemta aptuveni 4-6 stundu laikā pēc procedūras. Ja angioplastija veikta caur punkciju cirkšņa artērijā, pēc procedūras ārsts dūriena vietā ievadīs materiālu punkcijas vietas slēgšanai, lai apturētu asiņošanu vai arī dūriena vietā ievadītais kateters tiks izņemts aptuveni 3 stundas pēc angioplastijas. Atrodoties intensīvās terapijas palātā jāievēro gultas režīms, nedrīkstēs celties, staigāt, jums tiks pievienoti sirds ritma kontroles elektrodu, saņemsiet medikamentus venozā infūzijā.

Ja esat ļoti uztraucies vai slikti panesat medicīniskas manipulācijas, iepriekš par to brīdiniet ārstu, kas var nozīmēt nomierinošus medikamentus.

Veidlapas reģistrs: nr. SAS (piekrišana PCI)-7

Datums: 10/2010

Versija: nr. 1

Lapa 1/2

Iespējamās komplikācijas:

Pie angioplastijas iespējamās tās pašas komplikācijas, kas izdarot diagnostisko koronarogrāfiju. Tomēr jāatzīmē, ka atkarībā no slimības smaguma pakāpes, ir augstāks miokarda infarkta risks (0-3%). Pēkšņu sarežģījumu dēļ var būt nepieciešama sirds operācija (0-1%). Nāves risks (0-1%).

Lai mazinātu un novērstu iespējamās komplikācijas, gan procedūras laikā, gan pēc procedūras Jums tiks nodrošināta medicīnas personāla uzraudzība.

Pēc procedūras:

- atļauts ēst, dzert

Ja procedūra veikta caur cirkšņa artēriju (caur kāju):

- jāievēro gultas režīms 3-6, retāk 8 stundas
- šajā laikā nedrīkst sēdēt, celties, stipri grozīties, nedrīkst celties un iet uz tualeti, jāizmanto "pīle"
- atļauts salocīt otru kāju
- 5-7 dienas pēc procedūras jāizvairās no lielām slodzēm kājām

Ja procedūra veikta caur spieka kaula artēriju (caur roku):

- jāievēro gultas režīms 3-6, retāk 8 stundas
- nedrīkst ņemt priekšmetus(ēšanas piederumi, rakstāmpiederumi) rokā, kurā veikts dūriens aptuveni 2-3 stundas, jāizmanto otra roka
- rekomendējam saudzēt roku vēl aptuveni 2 dienas, necilāt smagumus, neveikt smagus darbus, atļauts turēt rokā telefonu, ēšanas piederumus, rakstāmpiederumus, strādāt ar datoru, vadīt automašīnu.

Ja Jums radušies jautājumi par gaidāmo procedūru vai pēc procedūras, lūdzu, jautājiet savam ārstam, vai zvanot pa tālruni 67042458 (Invazīvās kardioloģijas kabinets), 67042911 (Dienas stacionārs), 67042493 (3. kardioloģijas nodaļa)

Ja esat iepazinies/-ies ar informāciju un piekrītat procedūrai, lūdzu, parakstieties.

Ārsts: _____
Paraksta vieta, zīmogs

Pacienta vārds, uzvārds _____
paraksts: _____

Datums _____
Rīgā (dd.mm.gggg)

Datums _____
(dd.mm.gggg)