

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Maciej Mączyński

**Wpływ rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej
na rokowanie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.**

Rozprawa doktorska

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Promotor: Prof. UM dr hab. Maciej Lesiak

Poznań 2014

Ogromne podziękowania dla mojego Promotora,
Pana Profesora Macieja Lesiaka za nieocenioną pomoc, wsparcie i
zaangażowanie w powstanie niniejszej pracy.

Składam wyrazy szacunku i podziękowania dla
Pana Profesora Stefana Grajka za umożliwienie rozwoju zawodowego
oraz Pani Profesor Tatianie Mularek - Kubzdeli za życzliwość, inspirację,
zaangażowanie i opiekę naukową,
a także
Koleżankom i Kolegom z I Kliniki Kardiologii za pomoc i przyjaźń.

Serdeczne podziękowania dla mojej Rodziny za nieustanne wsparcie,
wrozumiałość i mobilizację.

Spis treści

1. Wstęp	10
1.1. Patogeneza miażdżycy i formowanie blaszki miażdżycowej.....	10
1.2 Czynniki ryzyka choroby wieńcowej.....	13
1.3 Przewlekła choroba niedokrwienna serca (CAD).....	13
1.4 Klasyfikacja zwężeń naczyń wieńcowych.....	15
1.5 Przewlekła niedrożność tętnic wieńcowych CTO.....	16
1.6 Leczenie inwazyjne choroby niedokrwiennej serca - angioplastyka wieńcowa (PCI).....	18
1.7 Wskazania do leczenia inwazyjnego metodą PCI przewlekle niedrożnych tętnic wieńcowych.....	19
2. Cele badania	22
3. Materiał i metody	23
3.1 Dobór pacjentów.....	23
3.1.1 Kwalifikacja do zabiegu.....	23
3.2 Hospitalizacja, postępowanie diagnostyczne i wybór terapii.....	24
3.3 Koronarografia i przezskórna interwencja wieńcowa.....	24
3.4 Badanie rezonansu magnetycznego serca (MRI) i echokardiograficzne (ECHO).....	27
3.5 Oceniane parametry kliniczne.....	29
3.6 Obserwacje.....	29
3.7 Definicje zdarzeń klinicznych.....	29
3.8 Opis zastosowanych metod statystycznych.....	32

4. Wyniki.....33

4.1 Analiza badanej grupy.....	33
4.2 Analiza wartości prognostycznej parametrów demograficznych i klinicznych w przewidywaniu skuteczności zabiegów PCI CTO.....	36
4.3 Analiza parametrów angiograficznych i ich wpływu na skuteczność zabiegu	36
4.3.1 Analiza stopnia trudności zabiegu PCI CTO według skali J-CTO.....	40
4.3.2 Analiza sumarycznego wpływu badanych parametrów angiograficznych na skuteczność zabiegu PCI CTO – model regresji logistycznej.....	43
4.4 Analiza wybranych parametrów mierzonych w badaniu rezonansu magnetycznego.....	43

5. Obserwacje.....53

5.1 Analiza kliniczna.....	53
5.1.1 Ocena występowania objawów choroby niedokrwiennej serca w badanej grupie.....	53
5.1.2 Ocena nasilenia dolegliwości dławicowych, w zależności od występowania załamka Q w ECG.....	59
5.1.3 Ocena występowania objawów niewydolności serca w badanej grupie.....	61
5.2 Wpływ skuteczności zabiegu PCI oraz czynników klinicznych i demograficznych na czas przeżycia w badanej populacji.....	67
5.3 Analiza wpływu czynników angiograficznych na czas przeżycia w badanej populacji.....	70
5.4 Analiza występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowych.....	70

6. Dyskusja.....	74
7. Wnioski.....	84
8. Wykaz rycin i tabel	85
8.1 Wykaz rycin.....	85
8.2 Wykaz tabel.....	87
9. Streszczenie.....	90
10. Abstract.....	94
11. Piśmiennictwo.....	98

Wykaz używanych skrótów

AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>American Heart Association</i>)
AF	migotanie przedsionków (<i>atrial fibrillation</i>)
ASA	kwas acetylosalicylowy (<i>acetylsalicylic acid</i>)
BMS	stent metalowy (<i>bare metal stent</i>)
CABG	operacja pomostowania aortalno – wieńcowego (<i>coronary artery bypass surgery</i>)
CAD	choroba niedokrwienna serca (<i>coronary artery disease</i>)
CKD	przewlekła choroba nerek (<i>chronic kidney disease</i>)
CKMB	kinaza kreatynowa izoforma MB (<i>creatine kinase MB - isoform</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
COX 1	Cyklooksygenaza 1 (<i>Cyclooxygenase 1</i>)
COX 2	Cyklooksygenaza 2 (<i>Cyclooxygenase 2</i>)
CTO	przewlekła niedrożność tętnicy wieńcowej (<i>chronic total occlusion</i>)
DES	stent powlekany lekiem antyproliferacyjnym (<i>drug eluting stent</i>)
EF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (<i>ejection fraction</i>)
ECG	elektrokardiogram (<i>electrocardiogram</i>)
EDV	objętość końcowo–rozkurczowa lewej komory serca (<i>end diastolic volume</i>)
ESV	objętość końcowo–skurczowa lewej komory serca (<i>end systolic volume</i>)
FFR	cząstkowa rezerwa wieńcowa (<i>fractional flow reserve</i>)
eNOS	śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (<i>endothelial nitric oxide synthase</i>)
HL	hiperlipidemia (<i>hyperlipidemia</i>)
HA	nadciśnienie tętnicze (<i>arterial hypertension</i>)
IFN	interferon (<i>interferon</i>)
IVS	przegroda międzykomorowa (<i>intraventricular septum</i>)
LAD	tętnica zstępująca przednia (<i>left anterior descending</i>)
LCx	tętnica okalająca (<i>left circumflex</i>)
LM	pień lewej tętnicy wieńcowej (<i>left main trunk</i>)
LV	lewa komora serca (<i>left ventricle</i>)
LVEDD	wymiar końcowo–rozkurczowy lewej komory serca (<i>end-diastolic left ventricle diameter</i>)
MACE	duże niepożądane zdarzenia sercowe (<i>major adverse cardiac event</i>)

MRI	rezonans magnetyczny (<i>magnetic resonance imaging</i>)
NO	tlenek azotu (<i>nitric oxide</i>)
NS	nieistotne statystycznie (<i>non-significant</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OM	gałąź marginalna (<i>obtuse marginal</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (<i>percutaneous coronary intervention</i>)
PDGF	płytkopochodny czynnik wzrostu (<i>platelet-derived growth factor</i>)
PGI 2	prostacyklina (<i>prostacyclin 2</i>)
PW	ściana tylna lewej komory (<i>posterior wall</i>)
IVS	przegroda międzykomorowa (<i>intraventricular septum</i>)
RCA	prawa tętnica wieńcowa (<i>right coronary artery</i>)
ST	zakrzepica w stencie (<i>stent thrombosis</i>)
TIMI	Tromboliza w Zawale Serca (<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>)
TVR	ponowny zabieg rewaskularyzacyjny w operowanym uprzednio naczyniu (<i>target vessel revascularization</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>vascular endothelial growth factor</i>)

1. Wstęp

1.1. Patogeneza miażdżycy i formowanie blaszki miażdżycowej

Miażdżycza tętnic wieńcowych to przewlekły proces zapalny, polegający na gromadzeniu się w błonie wewnętrznej naczynia lipidów i nacieków zapalnych podlegających procesom włóknienia. Zmiany prowadzą z czasem do zwężenia światła naczynia, a w końcowym etapie mogą prowadzić do jego zamknięcia. Proces miażdżycowy rozpoczyna się już w życiu płodowym od powstania najwcześniejszych form - bezobjawowych nacieczeń tłuszczowych, które mogą z czasem podlegać zanikowi lub rozwojowi w kierunku dojrzałych blaszek miażdżycowych.

Postęp zmian stymulowany jest poprzez współdziałanie czynników genetycznych oraz środowiskowych. W proces formowania blaszki miażdżycowej zaangażowane są limfocyty T (głównie Th1), makrofagi, mastocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, a jej zawartość stanowią głównie komórki mięśni gładkich, makrofagi i limfocyty T. Na ich aktywność, a tym samym na strukturę i rozwój blaszki miażdżycowej wpływa toczący się lokalnie proces zapalny.

Wyróżnia się następujące typy zmian miażdżycowych wg. AHA (American Heart Association) (*Tabela 1*)[1].

Tabela 1. Typy blaszek miażdżycowych [1]

Typ zmiany	Cechy zmiany
I	Pogrubienie błony wewnętrznej, obecne makrofagi, pojedyncze komórki piankowe
II	Gromadzenie się lipidów w makrofagach i komórkach mięśni gładkich
III	Gromadzenie się lipidów w makrofagach i komórkach mięśni gładkich oraz obecność pozakomórkowego cholesterolu
IV	Rdzeń pozakomórkowy cholesterolu z naciekiem komórek zapalnych
Va	Blaszka z pokrywą włóknistą
Vb	Blaszka z dużym wapnieniem w rdzeniu lipidów lub poza nim
Vc	Blaszka zwłókniasta lub ze zorganizowanym zakrzepem, z małą ilością lipidów
VI	Pęknięta blaszka miażdżycowa typu IV lub V z zakrzepem na powierzchni lub krwotokiem do wnętrza blaszki

Proces formowania blaszki miażdżycowej dzieli się na trzy etapy: inicjacji, progresji i okres powikłań.

Inicjacja związana jest z dysfunkcją śródbłonna wywołaną stresem oksydacyjnym i udowodnionym wpływem hipercholesterolemii. Aktywacja śródbłonna naczyniowego związana jest z odwracalnym zmniejszeniem biodostępności tlenu azotu (NO). Efekt plejotropowy NO polega na hamowaniu proliferacji mięśni gładkich, procesu zapalnego, ekspresji cząsteczek adhezyjnych i agregacji płytek.

Innym czynnikiem rozwoju miażdżycy jest zaburzenie równowagi pomiędzy prostacykliną (PGI₂), a tromboksanem A₂. Cyklooksigenaza 1 (COX 1) wytwarza

z PGI₂ nadtenki prostaglandyn, które mają działanie naczynioskurczowe oraz ulegają dalszej konwersji do PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂ i tromboksanu A₂. Ekspresja COX 1 i COX 2 wzrasta wraz z wiekiem i w hipercholesterolemii [1].

Spadek biodostępności NO indukuje wzrost produkcji endoteliny, prostanoidów oraz wzrost konwersji angiotensyny I do angiotensyny II, wywołując skurcz naczyń, aktywację płytek i wzrost adhezji leukocytów.

Adhezja i diapedeza leukocytów jednojądrzastych leży u podstaw formowania się i progresji blaszki miażdżycowej. Związana jest bezpośrednio z ekspresją adhezyn na powierzchni śródbłonna, głównie VCAM-1, które łączą się z integryną VLA-4, obecną na limfocytach T i monocytach. Wzmoczona ekspresja VCAM-1 wywoływana jest głównie utlenionymi cząsteczkami LDL.

Monocyty które ulegną transmigracji, przekształcają się w błonie wewnętrznej w makrofagi, pod wpływem czynnika stymulującego kolonie monocytów. Poprzez wchłanianie zmodyfikowanych lipoprotein, przekształcają się dalej w komórki piankowate. Makrofagi uwalniają czynniki wzrostu i cytokiny nasilające proces zapalny i dalszą dysfunkcję śródbłonna naczyniowego. Tak powstała struktura stanowi pasma tłuszczowe, które mogą ulec zarówno regresji, jak i progresji w kierunku blaszki miażdżycowej.

Przekształcenie pasma tłuszczowego w blaszkę miażdżycową, związane jest z migracją komórek mięśni gładkich z błony środkowej do błony wewnętrznej naczyń, zależną od płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF), endoteliny 1, trombiny i angiotensyny II. Pod wpływem transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-beta) i PDGF dochodzi do nasilonej syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej przez komórki mięśni gładkich – głównie kolagenu I i III, proteoglikanów i elastyny [1].

Proporcje pomiędzy poszczególnymi składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej mają bezpośredni wpływ na stabilność blaszki miażdżycowej: przewaga kolagenu i elastyny zwiększa integralność pokrywy blaszki.

Wewnątrz blaszki miażdżycowej, z upływem czasu, dochodzi do wapnienia oraz neoangiogenezy. Produkcja czynników wzrostu i serotoniny przez płytki krwi wywołuje podziały komórek mięśni gładkich.

Formującą się dojrzałą blaszkę miażdżycową, od strony światła naczyń otacza pokrywa, w skład której wchodzi głównie kolagen i komórki mięśni gładkich. Pod nią znajduje się rdzeń lipidowy. Większa grubość pokrywy oraz kalcyfikacja, sprzyjają

stabilności struktury blaszki miażdżycowej. Przebudowa blaszki miażdżycowej w kierunku światła naczyń, stopniowo zwężająca jego średnicę odbywa się głównie za sprawą aktywacji wewnętrznego procesu zapalnego i metaloproteinaz.

1.2 Czynniki ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych

Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego najistotniejszymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca są [2]:

- styl życia
- nikotynizm
- dieta obfitująca w kalorie i tłuszcze zwierzęce
- nadciśnienie tętnicze
- podwyższone stężenie cholesterolu LDL
- nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca
- otyłość

W czynnikach niemodyfikowalnych wymienia się:

- czynniki genetyczne
- wiek powyżej 45 lat u mężczyzn i 55 lat u kobiet
- przedwczesna menopauza
- choroba innych tętnic (kończyn dolnych, mózgu) na tle miażdżycowym

1.3 Przewlekła choroba niedokrwienne serca (CAD)

Formowanie się blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych stopniowo upośledza ukrwienie mięśnia sercowego, prowadząc do rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Zaburzenie równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem kardiomiocytów na tlen, a możliwością jego dostarczenia, pomimo wykorzystania mechanizmów rezerwy wieńcowej, prowadzi do wystąpienia niedokrwienia i może manifestować się zespołem objawów zwanych dławicą piersiową. Typowym objawem jest ból zamostkowy z promieniowaniem do żuchwy, lewego ramienia i łopatki, o charakterze ucisku lub rozpierania, podczas wykonywanego wysiłku fizycznego, ustępujący samoistnie w spoczynku. Nasilenie

objawów klinicznych choroby niedokrwiennej serca ujęte jest w czterostopniowej klasyfikacji CCS (Canadian Cardiovascular Society) (Tabela 2) [2].

Tabela 2. Klasyfikacja objawów choroby niedokrwiennej serca wg. Canadian Cardiovascular Society (CCS) [2]

Klasa I	ból dławicowy podczas ciężkich wysiłków
Klasa II	niewielkie bóle dławicowe podczas szybkiego wchodzenia po schodach, na drugie piętro i wyżej
Klasa III	znaczne dolegliwości wieńcowe, podczas wolnego wchodzenia na pierwsze piętro
Klasa IV	bóle dławicowe podczas niewielkich wysiłków oraz bóle spoczynkowe

W wyniku kilkuminutowego zaburzenia ukrwienia mięśnia sercowego i następnie jego przywrócenia, dochodzi do zjawiska *prekondycjonowania niedokrwiennego*, które polega na utrzymywaniu się przez 1–2 godziny po incydencie niedokrwienia zwiększonej tolerancji miokardium na kolejne zaburzenia ukrwienia. Jest to swoisty mechanizm obronny przed skutkami niewystarczającego zaopatrzenia kardiomiocytów w tlen. W przypadkach utrzymującego się przewlekłego niedokrwienia pojawia się stan zwany hibernacją mięśnia sercowego, który jest potencjalnie odwracalny po reperfuzji niedokrwionego segmentu mięśnia sercowego. Hibernacja jest wywołana reakcją adaptacyjną na obniżenie przepływu krwi przez naczynia wieńcowe w warunkach długotrwałego niedokrwienia. W kardiomiocytach ulegających hibernacji dochodzi do zmian wstecznych, głównie pod postacią zaniku włókien mięśniowych oraz redukcji liczby i rozmiaru mitochondriów. Obszar hibernowanego miokardium charakteryzuje się potencjalnie odwracalnym pogorszeniem kurczliwości, ustępującym po przywróceniu prawidłowej perfuzji wieńcowej. Różni się od obszaru martwicy prawidłowym wychwytem glukozy, takim samym jaki występuje w niezmiennym miokardium.

Manifestacją kliniczną istotnych zaburzeń funkcji skurczowej LV, są objawy niewydolności serca. Stopień ich nasilenia mierzony jest w czterostopniowej skali NYHA

(wg. New York Heart Association) (Tabela 3) [3].

Tabela 3. Klasyfikacja objawów niewydolności serca wg. New York Heart Association (NYHA) [3]

NYHA	Objawy
I	Chorzy z niewydolnością serca, która nie powoduje u nich ograniczenia codziennej aktywności fizycznej.
II	Chorzy z niewielkim upośledzeniem aktywności. Codzienne czynności powodują pojawienie się duszności, zmęczenia. Dolegliwości nie występują w spoczynku.
III	Chorzy ze znacznie ograniczoną aktywnością, wskutek dolegliwości występujących przy małych wysiłkach, np. takich jak mycie. Dolegliwości nie występują w spoczynku.
IV	Chorzy, u których najmniejszy wysiłek powoduje pojawienie się zmęczenia duszności, kołatania serca; dolegliwości pojawiają się także w spoczynku.

1.4 Klasyfikacja zwężeń tętnic wieńcowych

W badaniu angiograficznym (koronarografia), za istotne zwężenia tętnic wieńcowych uważa się takie, które przekraczają 50% średnicy światła naczynia [4].

Należy zaznaczyć, że badanie angiograficzne nie jest wiarygodną metodą oceny istotności hemodynamicznej zwężeń, ponieważ pomiaru dokonujemy poprzez porównanie średnicy światła zwężenia z przyległym „zdrowym“ segmentem naczynia, który w rzeczywistości często jest także zajęty przez proces miażdżycowy. Obecnie standardem oceny funkcjonalnej zmiany jest badanie cząstkowej rezerwy wieńcowej (FFR), które w wiarygodny i powtarzalny sposób pozwala udokumentować istotny spadek przepływu krwi za zwężeniem w czasie maksymalnego przekrwienia, wywołanego zazwyczaj podaniem nitrogliceryny. Badania FFR uwzględniają nie tylko samą zmianę wieńcową, ale również

wielkość obszaru żywego mięśnia sercowego zaopatrywanego przez to naczynie. Za funkcjonalnie istotne zwężenie tętnicy wieńcowej przyjmuje się takie, przy którym wartość FFR <0,80 [4].

1.5 Przewlekła niedrożność tętnic wieńcowych (CTO)

Według obowiązującej obecnie definicji CTO (chronic total occlusion) jest to przewlekłe zamknięcie tętnicy wieńcowej, trwające ponad 3 miesiące, powodujące całkowity brak przepływu krwi (TIMI 0) stwierdzany w angiografii tętnic wieńcowych [4]. Przepływ TIMI 0 w zamkniętym naczyniu wieńcowym dotyczy jedynie niedrożnego segmentu i nie wyklucza wypełniania dystalnego odcinka naczynia poprzez wykształcone krążenie oboczne [5,6].

W związku z tym, że nie zawsze możliwe jest dokładne oszacowanie czasu trwania niedrożności, Euro CTO Club zaleca stosowanie trzech poziomów pewności [7]:

- CTO pewne, gdy we wcześniej wykonanej koronarografii > 3 miesiące przed planowaną interwencją stwierdzono niedrożność tętnicy wieńcowej
- CTO prawdopodobne, gdy w obszarze zaopatrywanym przez niedrożne naczynie wieńcowe wystąpił zawał serca ponad 3 miesiące wcześniej
- CTO możliwe, obecność niedrożnego naczynia stwierdza się u chorego o stałym nasileniu objawów dławicowych, niezmiennym od ponad 3 miesięcy

Błazki miażdżycowe powodujące całkowitą okluzję naczynia są zazwyczaj bogato uwapnione, a ich zrąb w >50% jest zwłókniały, z dużą zawartością kolagenu I, III oraz elastyny [5,6]. Histopatologicznie blaszki tego typu mogą być znacznie zróżnicowane pod względem uwapnienia, nasilenia procesu zapalnego oraz neoangiogenezy. Ma to istotny wpływ na skuteczność zabiegów rekanalizacji CTO za pomocą zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) [5,6]. W badaniu histopatologicznym blaszki CTO dzielą się na twarde, miękkie i mieszane [5,6]. Zrąb blaszki miękkiej stanowią głównie komórki piankowate oraz złogi cholesterolu; są to zazwyczaj zmiany o czasie trwania mniejszym niż jeden rok i ich obecność zwiększa szansę na skuteczne udrożnienie metodą PCI. Blaszki twarde zbudowane są z bogato uwapnionego włóknistego zrębu, który znacznie utrudnia przeprowadzenie przewodnika, tym samym zmniejszając odsetek skuteczności PCI oraz zwiększając ryzyko powikłań takich jak dyssekcja naczynia i jego perforacja.

Istotnymi zjawiskami patofizjologicznymi podczas formowania się blaszki miażdżycowej tworzącej CTO, są przebudowa (remodeling) warstwy środkowej naczynia oraz proces neoangiogenezy. W przypadku CTO występuje głównie remodeling negatywny, prowadzący do zmniejszenia wymiaru poprzecznego naczynia. Neoangiogeneza zachodzą głównie w mechanizmie rozrostu naczyń odżywczych przydanki, pod wpływem lokalnego procesu zapalnego oraz reakcji na obecność organizującego się zakrzepu. Formowanie się mikronaczyń o przebiegu równoległym w stosunku do osi naczynia stanowi podstawę procesu jego samoistnej rekanalizacji.

Obecność dobrze wykształconych mikronaczyń w niedrożnym segmencie skutkuje śladowym przepływem (TIMI 1) w koronarografii, mimo widocznego braku ciągłości naczynia. Dzieje się tak dlatego, ponieważ średnica mikronaczyń nie przekracza 300 μm , zatem jest mniejsza niż rozdzielczość dostępnych dziś aparatów angiograficznych. Poprzez światło tych drobnych naczyń, możliwe jest wprowadzenie cienkiego (ok. 230 μm), hydrofilnego przewodnika w trakcie PCI, co zwiększa szansę na powodzenie zabiegu.

Pacjenci z przewlekle zamkniętym naczyniem wieńcowym stanowią około 20 - 30% chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych poddawanych koronarografii.

W związku z trudnościami technicznymi i mniejszą skutecznością zabiegów PCI w tej grupie, postępowanie terapeutyczne różni się tu od leczenia chorych z niecałkowitym zamknięciem naczyń wieńcowych. Mniej niż połowa chorych z CTO jest leczonych PCI, ok. 20% leczy się zachowawczo, a 30% kieruje się na rewaskularyzację kardiochirurgiczną (CABG). Spośród pacjentów bez CTO około 75% leczonych jest PCI, 9% zachowawczo, a 18% CABG [8]. Obecnie, w najlepszych ośrodkach specjalizujących się w zabiegach PCI CTO, posiadających operatorów dedykowanych tego typu zabiegom, możliwe jest uzyskanie skuteczności zabiegu przekraczającej 90%.

1.6 Leczenie inwazyjne choroby niedokrwiennej serca - angioplastyka wieńcowa (PCI)

Angioplastyka wieńcowa (PCI) to metoda przezskórnego leczenia zwężeń naczyń wieńcowych, po raz pierwszy zastosowana w 1977 przez A. Greuntziga. Polega na przezskórnym wprowadzeniu do zwężonej tętnicy cewnika balonowego, w celu jej poszerzenia i zazwyczaj implantacji stentu. Stenty wieńcowe dzielą się na metalowe niepokryte substancją aktywną (BMS), powlekane lekiem antyproliferacyjnym (DES) (np. sirolimus, paklitaksel, ewerolimus i inne) oraz wprowadzone niedawno rusztowania

zbudowane z bioresorbowalnych polimerów, ulegających całkowitej resorpcji w czasie kilku lat.

Stenty DES, dzięki stopniowemu uwalnianiu leku antyproliferacyjnego, hamują proces ponownego zarostania światła naczynia zwany restenozą. Uwalniany lek wpływa hamująco na lokalny proces zapalny w blaszce miażdżycowej, a co za tym idzie, osłabia migrację i proliferację komórek mięśni gładkich naczynia oraz makrofagów. W ten sposób dochodzi do hamowania procesu tworzenia tzw. neointimy, zbudowanej głównie z miofibroblastów i w konsekwencji do zmniejszenia utraty światła naczynia (late loss) w kolejnych miesiącach po zabiegu.

Według licznych badań, w tym metaanalizy Cochrain [9], w której brało udział ponad 14,500 pacjentów z 47 randomizowanych badań klinicznych (2010 rok), nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy stentami BMS i DES, jeśli chodzi o przeżycie po zabiegach PCI, a także co do częstości występowania zawałów serca i zakrzepicy w stencie (ST). Istotna przewaga DES nad BMS przejawia się w redukcji ryzyka powtórnych rewaskularyzacji leczonej zmiany (TLR) lub tego samego naczynia (TVR). We wspomnianym badaniu, ten korzystny efekt utrzymywał się kolejno do 5 lat dla DES uwalniających sirolimus, do 4 lat dla DES uwalniających paklitaksel oraz do 3 lat dla DES uwalniających zotarolimus i do roku dla DES uwalniających deksametazon, przy czym różnice te wynikały z różnych czasów obserwacji.

1.7 Wskazania do leczenia inwazyjnego metodą PCI przewlekle niedrożnych tętnic wieńcowych

W związku z tym, że obecność CTO naczynia wieńcowego jest stanem przewlekłym, często niemyym klinicznie, a w koronarografii zazwyczaj widoczne jest dobrze rozwinięte krążenie oboczne wypełniające obwód naczynia, nadal istnieje szereg kontrowersji dotyczących wskazań do leczenia inwazyjnego. Ponadto, niedrożne naczynie często znajduje się w obszarze dotkniętym wcześniej zawałem serca, co dodatkowo podważa zasadność tego typu terapii. W badaniu OAT randomizowano 2166 pacjentów do leczenia inwazyjnego PCI lub zachowawczego w czasie 3 – 28 dni po przebytych zawale serca. Badanie nie wykazało żadnych korzyści strategii inwazyjnej w 4. letniej obserwacji [10]. Z kolei inne badania wskazują, iż skuteczna rekanalizacja CTO może przynosić korzyści leczonym pacjentom, pod warunkiem jednak, że niedrożne naczynie zaopatruje istotny obszar żywego serca, prowadząc do dużego niedokrwienia tego obszaru. Jak wykazał Werner i wsp. obecność dobrze rozwiniętego krążenia obocznego, w zdecydowanej większości przypadków nie zapewnia właściwego ukrwienia mięśnia sercowego i nie chroni przed niedokrwieniem. Pomiar cząstkowej rezerwy wieńcowej (FFR) dystalnie do miejsca niedrożności zwykle pokazuje wartość poniżej 0.5 [11]. W związku z tym, skuteczny zabieg PCI zmniejszając istotnie obszar niedokrwienia, może zredukować związane z nim niekorzystne zjawiska, takie jak występowanie dolegliwości dławicowych i arytmii komorowych. Należy się także spodziewać odcinkowej poprawy funkcji skurczowej mięśnia sercowego w uprzednio niedokrwionych segmentach oraz związanym z tym zwiększeniem tolerancji wysiłku [12]. Nadal jednak nie wykazano jednoznacznie wpływu zabiegów PCI na poprawę przeżycia pacjentów z CTO [13,14,15]. Na taką możliwość wskazują niektóre badania obserwacyjne i rejestry [16,17,18], jednakże brak jest badań randomizowanych poświęconych temu zagadnieniu. Wykazano także, że skuteczne PCI CTO poprawia rokowanie chorych, u których dochodzi do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego [19,20]. W przypadku chorych z CTO, kompensowanie ukrwienia miokardium związane jest z funkcjonowaniem krążenia obocznego. Jeżeli tętnica wieńcowa, od której odchodzą kolaterale do dystalnej części naczynia z CTO, ulegnie nagłemu zamknięciu, wówczas zwiększa się obszar niedokrwienia, ryzyko wystąpienia wstrząsu kardiogenego i zgonu, w porównaniu z chorymi bez CTO [20,21]. Po raz pierwszy zabieg PCI CTO wykonano w roku 1982. Od tego czasu kardiologia inwazyjna uległa znaczącemu rozwojowi, wzrosła skuteczność zabiegów i poprawiło się

ich bezpieczeństwo. Przede wszystkim do zabiegu kwalifikuje się pacjentów objawowych celem zmniejszenia występowania objawów dławicy piersiowej. Wyniki badań TOAST – GISE [22] wskazują, iż po skutecznej próbie PCI CTO w bardzo krótkim czasie dochodzi do zmniejszenia objawów CAD. Ponadto, w przypadku stwierdzenia dużego obszaru żywego mięśnia w obszarze zaopatrywanym przez zamkniętą tętnicę wieńcową zabieg wykonuje się celem redukcji niedokrwienia i poprawy funkcji lewej komory (LV). Możliwa poprawa funkcji skurczowej LV po skutecznym PCI CTO zależy jest od obecności hibernowanego miokardium i zaopatrywania go na minimalnym niezbędnym poziomie metabolicznym warunkującym przeżycie kardiomiocytów. Przywrócenie krążenia krwi w niedokrwionym obszarze umożliwia powrót funkcji skurczowej „zamrożonych” kardiomiocytów. Przewidywanie możliwości poprawy funkcji skurczowej LV w obszarze zaopatrywanym przez naczynie z CTO możliwe jest dzięki badaniu rezonansu magnetycznego serca, metodą późnego wzmocnienia pokontrastowego (rozdział 1.8) [23,24]. Należy się również spodziewać, że zmniejszenie stopnia niedokrwienia po skutecznym PCI CTO i poprawa funkcji skurczowej LV, będącej czynnikiem rokowniczym chorych z CAD, polepszy ich rokowanie, poprzez zmniejszenie częstości występowania niewydolności serca i arytmii skutkujących nagłymi zgonami sercowymi [25,26].

W ostatnich latach, w związku ze znacznym rozwojem technik zabiegowych, w kwalifikacji do PCI coraz mniejszą rolę odgrywa czas trwania CTO oraz morfologia zmiany (długość niedrożności, obecność zwapnień i inne). U pacjentów bez dolegliwości dławicowych, u których nie wykazano istnienia dużego obszaru niedokrwienia, lub stwierdzono rozległą martwicę mięśnia sercowego nie ma wskazań do podejmowania próby leczenia zabiegowego.

Według aktualnych wytycznych [4] PCI CTO należy rozważyć u pacjentów z kliniczną manifestacją choroby niedokrwiennej serca. Zabieg powinien być wykonany przez operatora z wysokim doświadczeniem. Doświadczenie operatora jest niesłychanie ważne, bowiem zabiegi przezskórnej rekanalizacji CTO to najtrudniejsze zabiegi kardiologii interwencyjnej tętnic wieńcowych. W specjalistycznych ośrodkach, w których zabiegi wykonują specjalnie wyszkoleni operatorzy o dużym doświadczeniu skuteczność PCI CTO sięga 90%. Ponadto interwencje w obrębie CTO obarczone są niemałym ryzykiem powikłań [13]. Do najczęstszych należą dyssekcje i perforacje leczonego naczynia, uszkodzenie kolaterali, dyssekcje naczynia będącego drogą dostępu do miejsca

CTO (donor vessel) i inne. Na szczęście większość z tych powikłań udaje się szybko opanować jeszcze w trakcie zabiegu. Niemniej jednak podawany odsetek zgonów okołozabiegowych (1,3%) zawałów serca (1,9%) oraz wystąpienia tamponady worka osierdziowego (1,3%) jest istotnie wyższy niż w zabiegach PCI drożnych naczyń [13,14,16,27].

2. Cele badania

Podstawowym celem badania była ocena wpływu skutecznej rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej na częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej pacjentów.

Ponadto oceniano:

- wpływ wybranych czynników klinicznych, laboratoryjnych i angiograficznych na skuteczność przezskórnej rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej oraz rokowanie odległe pacjentów
- wpływ skutecznego zabiegu udrożnienia przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej na występowanie objawów dławicy piersiowej i niewydolności serca,
- wpływ skutecznej rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej na funkcję lewej komory serca ocenianej w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI).

3. Materiał i metody

3.1 Dobór pacjentów

Do badania włączono 169 kolejnych pacjentów, poddawanych planowym zabiegom rekanalizacji CTO w okresie od stycznia 2010 do grudnia 2012 roku. Pierwszych 75 chorych włączono do badania *ex post*, po wcześniej wykonanym zabiegu, zatem obserwacja w tej grupie miała charakter retrospektywny. Od grudnia 2010 roku kolejni pacjenci (94) włączani byli prospektywnie. Wszyscy chorzy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu, zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Przy Uniwersytecie Medycznym Imienia Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (numer zgody: 952/10 z dnia 02.12.2010 r.).

3.1.1 Kwalifikacja do zabiegu

Chorych kwalifikowano do zabiegu na podstawie obrazu angiograficznego tętnic wieńcowych, występowania objawów klinicznych oraz badania echokardiograficznego, a od czerwca 2011, u pacjentów skąpoobjawowych, wykonywano dodatkowo badanie MRI serca z oceną żywotności mięśnia sercowego lewej komory.

Do zabiegu kwalifikowano pacjentów, u których stwierdzono:

- obecność zmian o charakterze CTO w jednym z głównych naczyń wieńcowych oraz przynajmniej jedno z dwóch poniższych:
- obecność typowych objawów dławicy piersiowej lub udokumentowane nieme niedokrwienie
- przynajmniej częściowo zachowana kurczliwość w segmentach zaopatrywanych przez przewlekle niedrożną tętnicę wieńcową, oceniana badaniem echokardiograficznym lub obecność żywotności $\geq 50\%$ grubości mięśnia sercowego lewej komory w obszarze zaopatrywanym przez niedrożne naczynie wieńcowe, w badaniu MRI.

Do badania nie włączano pacjentów w przypadku:

- braku zgody na udział w badaniu,
- braku klinicznych lub laboratoryjnych cech niedokrwienia mięśnia sercowego oraz braku kurczliwości całego segmentu zaopatrywanego przez naczynie CTO i/lub braku żywotności $\geq 50\%$ grubości mięśnia sercowego lewej komory w tym obszarze w badaniu MRI.

W kwalifikacji nie posługiwano się cechami anatomicznymi uzyskanymi z koronarografii (brak lub obecność kikuta, widoczne zwapnienia, długość segmentu CTO, krętość naczynia i inne) mogącymi mieć istotny wpływ na powodzenie zabiegu, podobnie jak nie brano pod uwagę czasu trwania niedrożności.

3.2 Hospitalizacja, postępowanie diagnostyczne i wybór terapii

Chorzy przyjmowani byli do I Kliniki Kardiologii w celu wykonania planowej koronarografii, na podstawie skierowań od kardiologa lub lekarza pierwszego kontaktu. W przypadku stwierdzenia zmiany typu CTO w badaniu angiograficznym, przy braku istotnych zmian w pozostałych naczyniach, chorzy z dobrze udokumentowanym niedokrwieniem, lub mający typowe dolegliwości dławicowe kwalifikowani byli do zabiegu PCI. Zabieg wykonywano w odrębnym terminie (większość pacjentów) lub jednocześnie. W pozostałych przypadkach, badanie kończono, a decyzję dotyczącą rewaskularyzacji podejmowano po potwierdzeniu niedokrwienia oraz żywotności właściwego obszaru mięśnia sercowego. Pacjentów bez istotnego niedokrwienia leczono zachowawczo. Pacjentów z chorobą wielonaczyniową i obecnością niedokrwienia omawiano na spotkaniach kardiogrupy, gdzie w obecności kardiologa inwazyjnego, kardiochirurga oraz lekarza prowadzącego podejmowano decyzję o sposobie rewaskularyzacji. Pacjentów leczonych CABG nie włączano do badania.

3.3 Koronarografia i przeszłórna interwencja wieńcowa

Wszyscy chorzy, przynajmniej jedną dobę przed zabiegiem, otrzymywali nasycającą dawkę kłopidogrelu – 300 mg, i kwasu acetylosalicylowego (ASA) - 300 mg, jeśli wcześniej nie przyjmowali tych leków przewlekle. Przed zabiegiem, u chorych wykonywano 12. odprowadzeniowy zapis elektrokardiograficzny (ECG) z przesuwem papieru 25 mm/s i cechą 1 mV, w którym, między innymi oceniano obecność patologicznego załamka Q w obszarze mięśnia lewej komory zaopatrywanego przez niedrożne naczynie wieńcowe.

Zarówno przed jak i po zabiegu przepływ w tętnicach wieńcowych oceniano wg skali TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*)[4]:

- TIMI 0** – brak napływu do segmentów poniżej (zamknięcia) tętnicy wieńcowej,
- TIMI 1** – napływ kontrastu do segmentów poniżej zmiany znacznie zwolniony, kontrast nie dociera do dystalnych odcinków naczynia poza zwężeniem,
- TIMI 2** – napływ i odpływ kontrastu wyraźnie wolniejsze niż w naczyniu referencyjnym, naczynie drożne z upośledzonym przepływem,
- TIMI 3** – napływ do odcinka naczynia dystalnie do zmiany taki sam jak do odcinka proksymalnego oraz znikanie kontrastu z naczynia jak w tętnicy referencyjnej.

Za CTO uznawano zmianę całkowicie zamykającą naczynie, bez widocznego przepływu (TIMI 0), jeśli czas trwania niedrożności wynosił przynajmniej trzy miesiące (np. przebyty zawał serca w tym obszarze, lub utrzymywanie się objawów dławicowych o podobnym nasileniu przez ponad trzy miesiące), lub był niemożliwy do ustalenia.

W badaniu angiograficznym naczyń wieńcowych (koronarografia) ocenianymi parametrami były:

- rodzaj oraz segment naczynia, w którym występowała przewlekła niedrożność, z podziałem na: tętnicę przednią zstępującą – LAD, tętnicę okalającą – LCx, prawą tętnicę wieńcową – RCA, z dalszym podziałem na segment proksymalny, środkowy i dystalny.
 - liczba naczyń wieńcowych, w których występują istotne zwężenia (> 50%),
 - przepływ w skali TIMI w leczonym naczyniu, przed i po zabiegu,
 - długość niedrożnego segmentu,
 - obecność lub brak kikuta CTO, jego kształt, obecność zwapnień, krętość naczynia oraz przyczynę CTO (zmiana pierwotna czy restenoza w stencie),
 - stopień trudności zabiegu oceniano wg. japońskiej skali „J - CTO Score” [28]
- (Tabela 4).

Tabela 4. Skala J - CTO score oceny trudności zabiegu PCI [28]

Parametr angiograficzny	Punkty
Wcześniejsza nieskuteczna próba PCI tej samej zmiany	1
Tępe zakończenie kikuta	1
Krętość naczynia	1
Zwapnienia	1
Długość zmiany ≥ 20mm	1
Suma punktów = J-CTO score	

Zabieg PCI przeprowadzono w sposób typowy, w większości przypadków z dostępu udowego, z zastosowaniem cewników prowadzących 7 lub 6 F. W większości przypadków uzyskiwano także dostęp naczyniowy z drugiej pachwiny lub tętnicy promieniowej, celem uwidocznienia obwodu udrażnianego naczynia przez podanie kontrastu do tętnicy kontralateralnej. Po wprowadzeniu koszulki naczyniowej rozpoczynano typową antykoagulację dożylną, podając heparynę niefrakcjonowaną w dawce 100 jednostek na kilogram masy ciała pacjenta. Po każdej godzinie zabiegu podawano dodatkową dawkę heparyny w ilości 50 jednostek na kilogram masy ciała. W żadnym przypadku nie stosowano biwalirudyny ani blokerów receptora GP IIb/IIIa. Do rekanalizacji stosowano prowadniki dedykowane do CTO firmy Asahi oraz Abbott Vascular, które wprowadzano do naczynia z pomocą mikrocewnika Finecross™ (Terumo) lub Corsair™ (Asahi). Wszystkie zabiegi wykonano techniką „antegrade“ (penetracja blaszki zgodnie z kierunkiem przepływu krwi). W większości przypadków stosowano technikę prowadników równoległych (parallel wire technique), często penetrując ścianę naczynia na pewnym odcinku (dissection-reentry technique). W miarę możliwości starano się unikać tworzenia długich kanałów śródściennych. Po skutecznej penetracji prowadnika do dystalnego światła naczynia niedrożny segment poszerzano za pomocą cewników balonowych o narastającej średnicy. Następnie, po uzyskaniu przepływu umożliwiającego

ocenę średnicy naczynia implantowano stenty. Stosowano wyłącznie stenty nowej generacji uwalniające leki antyproliferacyjne.

Za zabieg skuteczny uznawano uzyskanie końcowego przepływu TIMI 3 i brak zwężenia rezydualnego przekraczającego 30% średnicy światła naczynia w ocenie wizualnej.

Chorzy po niepowikłanym zabiegu wypisywani byli do domu w kolejnej dobie hospitalizacji, z zaleceniem stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez kolejne 12 miesięcy. W skład terapii wchodził kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 – 100 mg na dobę, oraz klopidoogrel, w dawce 75mg dziennie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ESC/PTK. Po upływie roku odstawiano klopidoogrel, pozostawiając pacjentów na samej ASA. Pozostałe leki stosowane były zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Chorzy, u których zabieg był nieskuteczny, leczeni byli farmakologicznie według obowiązujących wytycznych leczenia stabilnej choroby niedokrwiennej serca [2].

3.4 Badanie rezonansu magnetycznego serca (MRI) i echokardiograficzne (ECHO)

Rezonans magnetyczny serca (MRI) wykonywano przed planowaną rewaskularyzacją oraz po 6 miesiącach od zabiegu u pacjentów skąpoobjawowych, bez przeciwwskazań do badania, u których stwierdzono w koronarografii CTO. MRI wykonano przy użyciu 1,5 T aparatu (Magnetom Avanto, Siemens). Rejestracja wszystkich obrazów była bramkowana zapisem ECG oraz wykonywana przy wstrzymanym oddechu. Całkowity czas badania wynosił 45-60 min. Wykonywano rejestrację obrazów typu „cine” w sekwencji SSFP w projekcji 2-, 3- i 4-jamowej oraz w osi krótkiej od podstawy do koniuszka serca. Grubość obrazowanej warstwy wynosiła 8 mm, a rozdzielczość w warstwie 2×2 mm. Rozdzielczość czasowa obrazów wynosiła 25 klatek na cykl pracy serca. Na podstawie zarejestrowanych obrazów w osi krótkiej lewej komory oceniono objętość końcowoskurczową (ESV) i końcoworozkurczową (EDV) lewej komory przy zastosowaniu metody wolumetrycznej. Frakcję wyrzutową (EF) lewej komory wyliczono na podstawie wzoru $EF = [(EDV-ESV)/EDV] \times 100\%$. Dokonano pomiarów wielkości jam serca i grubości ścian w projekcji 3-jamowej w czasie skurczu i rozkurczu. Perfuzję mięśnia sercowego obrazowano przy użyciu techniki pierwszego przejścia (first pass) środka kontrastowego zawierającego gadolin w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała chorego. Rejestrowano obrazy w osi krótkiej, w segmentach podstawnych, środkowych i koniuszkowych lewej komory. Grubość warstwy wynosiła 8 mm, a

rozdzielczość w warstwie < 3 mm. Czas całej sekwencji obejmował 40-50 cykli w celu uwidocznienia procesu przejścia środka kontrastowego przez mięsień. Analizie poddano 16 segmentów lewej komory z wykluczeniem koniuszka. Zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego wyrażono w procentach w odniesieniu do masy lewej komory.

W celu oceny zwłóknienia mięśnia sercowego rejestrowano obrazy późnego wzmocnienia kontrastowego (Late Gadolinium Enhancement – LGE) po 10 min od podania środka. Zastosowano sekwencję T1-zależną typu *turbo flash* z impulsem inwersyjnym. Grubość warstwy wynosiła 10 mm, a rozdzielczość w warstwie $1,5 \times 1,5$ mm. Dokonano pomiarów grubości blizny ściany LV, którą wyrażono w procentach w stosunku do grubości ściany w obszarze CTO (tzw. transmuralność blizny). Segmenty o bliznie, której odsetek grubości nie przekraczał 50% uznawano za żywotne.

Analizę obrazów wykonano przy użyciu komercyjnego oprogramowania QMass (Medis, the Netherlands) przez dwóch niezależnych doświadczonych badaczy.

W badaniu echokardiograficznym, wykonywanym przy użyciu aparatu VIVID GE 7 Medical System przy użyciu głowicy sektorowej o częstotliwości 2,5 MHz.

oceniano następujące parametry:

- wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca, mierzony w projekcji przymostkowej
- obecność zaburzeń kurczliwości ścian LV i frakcję wyrzutową (EF%) LV, oznaczaną dwupłaszczyznową metodą Simpsona, w projekcji koniuszkowej.

3.5 Oceniane parametry kliniczne

Od wszystkich pacjentów przed wykonaniem zabiegu PCI zbierano informacje dotyczące czynników ryzyka CAD oraz chorób współistniejących, takich jak: nadciśnienie tętnicze (HA), cukrzyca (DM), przebyty zawał serca (MI), a także udar mózgu, występowanie hiperlipidemii, niewydolności nerek i migotania przedsionków. U wszystkich chorych, w dniu przyjęcia do szpitala, pobierana była krew do badań laboratoryjnych zgodnie z postępowaniem rutynowym. Wszystkie analizy wykonano w Centralnym Laboratorium Medycznym Nr. 1 i Nr. 2 Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

3.6 Obserwacje

Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji szpitalnej, 30. dniowej, rocznej oraz odległej.

Obserwację prowadzono na podstawie umówionych wizyt lekarskich, ankiet telefonicznych oraz wysyłanych drogą pocztową. Obserwację zakończono 01.05.2013r.

W obserwacjach oceniano częstość występowania zgonów, zawałów serca, udarów mózgu, kolejnych rewaskularyzacji, a także nasilenie dolegliwości dławicowych oraz objawów niewydolności serca.

W podgrupie chorych kwalifikowanych do zabiegu na podstawie oceny żywotności mięśnia, wykonywano dodatkowo kontrolne badanie MRI serca po 6 miesiącach.

Dane dotyczące śmiertelności ogólnej badanej grupy zbierano na podstawie numerów PESEL, z pomocą Urzędu Wojewódzkiego w Poznaniu.

3.7 Definicje zdarzeń klinicznych

Zawał serca

Podczas hospitalizacji, u pacjentów z wyjściowo prawidłowymi wartościami poziomu enzymów martwiczych, rozpoznawano zawał serca wówczas gdy w kontrolnym badaniu krwi, wykonanym nie wcześniej niż 24 godziny po zabiegu obserwowano wzrost poziomu kinazy kreatyniny - MB (CKMB) mass lub troponiny sercowej przynajmniej pięć razy powyżej normy. U pacjentów z wyjściowo podwyższonym poziomem CKMB mass lub

troponiny sercowej zawał serca rozpoznawano w przypadku stwierdzenia wzrostu CKMB mass lub troponiny sercowej przynajmniej o 20% w stosunku do poziomu zmierzonego przed zabiegiem PCI. W każdym przypadku zawał serca rozpoznawano, jeśli po zabiegu PCI stwierdzano w zapisie ECG wytworzenie nowych, patologicznych załamków Q, których nie stwierdzano przy przyjęciu (zawał serca z załamkiem Q). W czasie obserwacji odległych zawał serca rozpoznawano na podstawie kart informacyjnych z hospitalizacji (STEMI lub NSTEMI).

Udar mózgu

W czasie hospitalizacji udar mózgu rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych o typie nagłego ubytku neurologicznego, kończącego się zgonem lub trwającego ponad 24 godziny, potwierdzonego w badaniu tomografii komputerowej. Udary w obserwacji odległej rozpoznawano na podstawie dokumentacji medycznej.

Przejęciowe niedokrwienie mózgu (TIA)

TIA rozpoznawano w przypadku wystąpienia nagłych ubytków neurologicznych ustępujących w ciągu 24 godzin, potwierdzonych przez neurologa.

Zakrzepica w stencie (ST)

Zastosowano definicję wg Academic Research Consortium (ARC) [29]:

- pewna: potwierdzona w badaniu angiograficznym lub badaniem autopsyjnym.
- prawdopodobna: przy wystąpieniu każdego niewyjaśnionego zgonu w pierwszych 30 dniach od zabiegu, lub świeżego zawału serca dotyczącego obszaru zaopatrywanego przez stentowaną tętnicę.
- możliwa: przy wystąpieniu każdego niewyjaśnionego zgonu w okresie > 30 dni od implantacji stentu.

W zależności od czasu wystąpienia zakrzepicę w stencie dzielono na:

- ostrą - w ciągu pierwszych 24 godzin od zabiegu PCI,
- podostrą – między pierwszym a 30 dniem po zabiegu,

- późną – w pierwszym roku po zabiegu, ale powyżej 30 dni,
- bardzo późną – po upływie roku od zabiegu.

Restenoza w implantowanym stencie

Obecność zwężenia w miejscu implantowanego stentu przekraczającego 50% światła naczynia, stwierdzone w odległym badaniu angiograficznym

Przewlekła choroba nerek

Przewlekłą chorobę nerek rozpoznawano, jeśli wyliczona z wzoru Cockcroft-Gault'a wartość GFR była mniejsza niż 60 ml/min/1,73m².

Krwawienia

W czasie obserwacji rejestrowano ciężkie i umiarkowane krwawienia wg klasyfikacji GUSTO (*Tabela 5*) [30].

Tabela 5. Klasyfikacja krwawień wg GUSTO [30]

Ciężkie	Krwotok wewnątrzczaszkowy albo krwawienie wywołujące niestabilność hemodynamiczną, wymagające interwencji
Umiarkowane	Krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi do niestabilności hemodynamicznej
Łagodne	Każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego

TVR (*Target vessel revascularization*)

Ponowny zabieg rewaskularyzacyjny w leczonym naczyniu

MACE (*Major adverse cardiac events*)

Jako poważne niekorzystne zdarzenie sercowe uznano: zgon, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja leczonego naczyniu (TVR).

3.8 Opis zastosowanych metod statystycznych

Analizowane dane pochodziły ze skali interwałowej, porządkowej oraz nominalnej. Dane ze skali interwałowej były analizowane przy pomocy testu t-studenta. W przypadku gdy dane nie spełniały wymaganych założeń, to jest zgodności danych z rozkładem normalnym oraz jednorodności wariancji, porównanie analizowanych grup dokonano przy pomocy testu nieparametrycznego Manna - Whitney'a. Założenie zgodności danych z rozkładem normalnym sprawdzono przy pomocy testu Shapiro - Wilka, a jednorodność wariancji sprawdzano przy pomocy testu Fishera - Snedecora. Dane ze skali porządkowej porównywano także przy pomocy testu Manna - Whitney'a. Porównania parametrów przed i po zabiegu dokonano przy pomocy testu Wilcoxon. Dane ze skali nominalnej analizowano przy pomocy testu niezależności Chi-kwadrat. Analizę krzywych przeżycia przedstawiono przy pomocy estymatora Kaplana - Meiera. Istotność różnicy pomiędzy krzywymi przeżycia analizowano przy pomocy testu Log - rank. Wpływ ocenianych parametrów na ryzyko wystąpienia zgonu analizowano przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Dla istotnych parametrów przedstawiono współczynnik ryzyka wraz z 95% przedziałem ufności. Natomiast wpływ wybranych parametrów na rezultat leczenia (leczenie skuteczne /nieskuteczne) oceniano przy pomocy modelu regresji logistycznej. Dla istotnych parametrów podano iloraz szans wraz w 95% przedziałem ufności. Analizę statystyczną wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10 PL (StatSoft). Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności $p = 0,05$. Dla parametrów nieistotnych statystycznie, mieszczących się w przedziale $p = 0,05 - 0,1$ podano wartości liczbowe, natomiast pozostałe wyniki nieistotne statystycznie oznaczono jako NS.

4.0 Wyniki

4.1 Analiza badanej grupy

Do badania włączono 169 chorych, w tym 132 mężczyzn (78,1%) i 37 kobiet (21,9%), w średnim wieku $62,1 \pm 10,43$ lat, u których stwierdzono CTO przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej. U wszystkich podjęto próbę rekanalizacji niedrożnego naczynia. Zabieg zakończył się powodzeniem u 127 chorych (75,1%). W grupie tej było 96 mężczyzn (75,6%) i 31 kobiet (24,4%). Zabieg nieskuteczny dotyczył 42 chorych; w tym 36 mężczyzn (85,7%) i 6 kobiet (14,3%). Łącznie podczas skutecznych zabiegów wszczepiono 153 stenty DES. W tabeli 6 i 7 przedstawiono parametry demograficzne oraz kliniczne oraz echokardiograficzne, z uwzględnieniem podziału na grupy pacjentów z zabiegiem skutecznym lub nieskutecznym.

Tabela 6. Zestawienie parametrów klinicznych i demograficznych badanej grupy

Parametr	Grupa badana N=169 (\pm SD/%)	PCI skuteczna N=127 (\pm SD/%)	PCI nieskuteczna N= 42 (\pm SD/%)	p*
Wiek (lata)	62,1 (\pm 10,43)	61 (\pm 10,48)	63 (\pm 10,44)	NS
Mężczyźni	132 (78,1%)	96 (75,6%)	36 (85,7%)	NS
HA	149 (88,1%)	110 (86,6%)	39 (92,8%)	NS
DM	56 (33,1%)	40 (31,5%)	16 (38,1%)	NS
Po MI	97 (57,3%)	72 (56,7%)	25 (59,5%)	NS
Po PCI	90 (53,2%)	70 (55,1%)	20 (47,6%)	NS
Po udarze	8 (4,7%)	7 (5,5%)	1 (2,4%)	NS
Po CABG	25 (14,8%)	13 (10,2%)	12 (28,6%)	<u>0,001</u>
FA	9 (5,3%)	7 (5,5%)	2 (4,8%)	NS
CKD	33 (19,5%)	25 (19,7%)	8 (19,0%)	NS
HL	147 (86,9%)	114 (89,8%)	33 (78,6)	NS
Kreatynina (μ mol/l)	91,9 (\pm 31,9)	92,8 (35,6)	88,9 (36,5)	NS
Glukoza (mmol/l)	6,1 (\pm 1,7)	6,1 (\pm 1,7)	6,0 (\pm 0,9)	NS
Q w ECG	46 (27,2%)	34 (26,8%)	12 (28,6%)	NS
nikotynizm	123 (72,7%)	95 (74,8%)	28 (66,7%)	NS

HA – nadciśnienie tętnicze, DM – cukrzyca, MI –zawał serca, PCI –przeżytkowa angioplastyka wieńcowa, CABG – pomostowanie aortalno wieńcowe, CKD- przewlekła choroba nerek, HL – hiperlipidemia, FA – migotanie przedsionków, Q w ECG - patologiczny załamek Q w EKG;

* wartość p dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna

Tabela 7. Zestawienie parametrów echokardiograficznych badanej grupy

Parametr	Grupa badana (±SD)	PCI skuteczna (±SD)	PCI nieskuteczna (±SD)	p*
EF%	52,8 (±10,6)	52,9(±10,7)	52,7 (±10,7)	NS
LVEDD (mm)	49,6 (±10,1)	50,1 (±9,4)	48,2 (±11,9)	NS

EF% - frakcja wyrzutowa lewej komory serca, LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca;
* wartość *p* dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna

Zwraca uwagę częste występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w całej grupie. U 88,1% chorych stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 86,9% hiperlipidemię, 72,7% paliło papierosy. Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory mierzona w badaniu echokardiograficznym wykonywanym przed zabiegiem była nieznacznie obniżona i wynosiła średnio 52,83%, z prawidłowym średnim wymiarem końcowo-rozkurczowym lewej komory serca (49,64 mm). Jak wynika z tabeli 6, skuteczność zabiegów PCI była istotnie mniejsza u pacjentów po przebytych wcześniej zabiegu CABG.

Dane dotyczące nasilenia dolegliwości dławicowych przed zabiegiem PCI uzyskano dla całej badanej populacji. W tabeli 8 przedstawiono średnie wartości klasy CCS nasilenia objawów klinicznych dławicy piersiowej przed zabiegiem PCI z podziałem na grupy. Wykazano wyjściowo istotnie większe nasilenie dolegliwości dławicowych w grupie, w której zabieg PCI CTO był skuteczny ($p < 0,0001$). Średnia wartość klasy CCS przed zabiegiem PCI w całej badanej populacji wynosiła $2,31 \pm 0,60$.

Tabela 8. Średnia wartość klasy CCS dolegliwości dławicowych, przed próbą PCI CTO, z podziałem na grupy (N = 169)

	PCI skuteczna (N = 127) (±SD)	PCI nieskuteczna (N = 42) (±SD)	p
CCS wyjściowo	2,42 ±0,60	1,97 ±0,62	<u>$\leq 0,0001$</u>

Nasilenie objawów klinicznych niewydolności serca przed zabiegiem, ocenianej według klasyfikacji NYHA, można było ustalić u 145 pacjentów. W tabeli 9 przedstawiono średnie wartości klasy NYHA przed zabiegiem PCI z podziałem na grupy. Analiza nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami ($p = NS$). Średnia wartość klasy NYHA przed zabiegiem PCI w całej badanej populacji wynosiła $1,49 \pm 0,6$.

Tabela 9. Średnie wartości klasy NYHA nasilenia objawów klinicznych niewydolności serca wg. klasyfikacji NYHA przed zabiegiem PCI CTO, z podziałem na grupy (N = 145)

Zestawienie średnich wartości NYHA	PCI skuteczna (N = 108) (\pmSD)	PCI nieskuteczna (N = 37) (\pmSD)	p
NYHA wyjściowo	1,48 \pm 0,63	1,53 \pm 0,64	NS

4.2 Analiza wartości prognostycznej parametrów demograficznych i klinicznych w przewidywaniu skuteczności zabiegów PCI CTO

Spośród badanych parametrów klinicznych i demograficznych, jedynie przebyty zabieg CABG wykazał wartość prognostyczną w przewidywaniu skuteczności zabiegu PCI CTO. W grupie chorych po operacji CABG skuteczność PCI była o 76% mniejsza niż u pozostałych chorych (OR = 0,24 95% CI [0,10 - 0,60]).

4.3 Analiza parametrów angiograficznych i ich wpływu na skuteczność zabiegu

W analizie z zastosowaniem testu chi kwadrat, nie wykazano zależności pomiędzy lokalizacją zmiany CTO, zarówno z uwzględnieniem rodzaju naczynia, jak i udrażnianego segmentu naczynia wieńcowego, a skutecznością zabiegu PCI (odpowiednio $p = NS$ i $p = NS$) (Tabele 10 i 11)

*Tabela 10. Lokalizacja CTO z uwzględnieniem zabiegów skutecznych i nieskutecznych
(p = NS dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna)*

Naczynie	Badana populacja N = 169 (%)	PCI skuteczna N = 127 (%)	PCI nieskuteczna N = 42 (%)
LCX	33 (19,5)	25 (19,7)	8 (19,0)
LAD	53 (31,4)	42 (33,1)	11 (26,2)
RCA	83(49,1)	60 (47,2)	23 (54,8)

LCX - tętnica okalająca, LAD- tętnica przednia zstępująca, RCA - prawa tętnica wieńcowa

Tabela 11. Rozkład lokalizacji CTO z uwzględnieniem segmentów naczyń u pacjentów z zabiegiem skutecznym i nieskutecznym ($p = NS$ dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna)

Naczynie	Badana populacja N = 169 (%)	PCI skuteczna N = 127 (%)	PCI nieskuteczna N = 42 (%)
LCX proks.	21 (12,4)	17 (13,4)	4 (9,5)
LCX med.	7 (4,1)	4 (3,1)	3 (7,1)
LAD proks.	16 (9,5)	15 (11,8)	1 (2,4)
LAD med.	37 (21,9)	27 (21,3)	10 (23,8)
RCA proks.	30 (17,7)	21 (16,5)	9 (21,4)
RCA med.	47 (27,8)	35 (27,6)	12 (28,6)
RCA dyst.	6 (3,55)	4 (3,1)	2 (4,8)
OM	5 (2,96)	4 (3,1)	1 (2,4)

LCX - tętnica okalająca, LAD - tętnica przednia zstępująca, RCA - prawa tętnica wieńcowa OM - gałąź marginalna, proks. - część bliższa, med. - część środkowa, dyst. - część dalsza

Nie wykazano także istotnej korelacji między liczbą istotnie zwężonych naczyń a powodzeniem zabiegu ($p = NS$).

Ocena angiograficzna leczonego naczynia uwzględniała także: długość niedroźnego segmentu, obecność kikuta i jego kształt, obecność zwapnień, restenozy w stencie (ISR) jako przyczyny CTO oraz krętość niedroźnego segmentu. Analiza statystyczna pacjentów ze skutecznym i nieskutecznym zabiegiem wykazała istotną

różnicę w następujących parametrach: długość niedrożnego segmentu, obecność kikuta, obecność stożkowatego zakończenia kikuta, krętość naczynia i występowania zwapnień (Tabela 12).

Tabela 12. Analiza cech morfologicznych niedrożnego segmentu z podziałem na grupy

Badana cecha	Badana populacja (N = 169)	PCI skuteczna (N = 127)	PCI nieskuteczna (N = 42)	p*
CTO > 2 cm	40 (23,7%)	21 (16,5%)	19 (45,2%)	<u><0,0001</u>
Kolejna próba PCI	5 (2,9%)	5 (3,9%)	0	<i>NS</i>
Widoczny kikut CTO	120 (71%)	97 (76,3%)	23 (54,8%)	<u>0,019</u>
Kikut CTO w kształcie stożka	62 (36,7%)	56 (44,1%)	6 (14,3%)	<u>0,009</u>
ISR	23 (13,6%)	17 (13,4%)	6 (14,3%)	<i>NS</i>
Krętość naczynia	18 (10,6%)	8 (6,3%)	10 (23,8%)	<u>0,009</u>
Obecność zwapnień w obrębie CTO	47 (27,8%)	27 (21,2%)	20 (47,6%)	<u><0,0001</u>

CTO < 1 cm - długość blaszki miażdżycowej tworzącej CTO mniejsza niż 1cm; CTO 1 - 2 cm - długość blaszki miażdżycowej tworzącej CTO pomiędzy 1 a 2 cm; CTO > 2 cm - długość blaszki miażdżycowej tworzącej CTO powyżej 2 cm; kolejna próba - kolejna próba PCI CTO po nieudanej wcześniejszej próbie PCI CTO tej samej niedrożności naczynia wieńcowego; ISR - restenoza w stencie;

* wartość *p* dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna

Jak wynika z tabeli 11 i 12 oraz dodatkowych obliczeń, szansa na powodzenie zabiegu była istotnie mniejsza dla zmian o długości przekraczającej 2 cm (OR = 0,23 95% CI [0,10 - 0,49]), zmian krętych (OR = 0,205 95% CI [0,075 - 0,56]) i zwapniałych (OR = 0,28 95% CI [0,13 - 0,59]). Natomiast obecność kikuta, a zwłaszcza jego stożkowe zakończenie istotnie zwiększały szansę na powodzenie zabiegu; odpowiednio: OR = 2,37 95% CI [1,14 - 4,95] i OR = 1,13 95% CI [1,08 - 2,42].

4.3.1 Analiza stopnia trudności zabiegu PCI CTO według skali J-CTO

Na podstawie morfologii leczonych zmian, oceniono stopień trudności zabiegu według 5. stopniowej skali J-CTO score (tabela 13). Średnia wartość tego wskaźnika dla całej grupy wyniosła $2,03 \pm 0,96$. Wykazano istotną statystycznie różnicę średniej wartości wskaźnika J - CTO score pomiędzy grupami ze skutecznym i nieskutecznym PCI ($p < 0,0001$) (tabela 14).

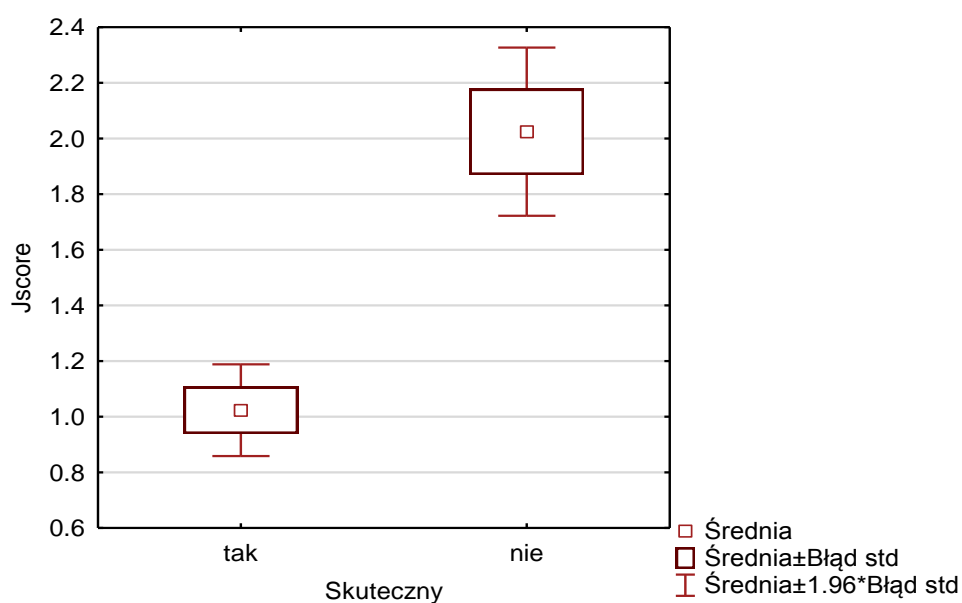
Tabela 13. Rozkład punktacji J-CTO score w badanej populacji, z podziałem na grupy

Punktacja J-CTO score	PCI skuteczna N = 127 (%)	PCI nieskuteczna N = 42 (%)
0	39 (30,7)	2 (4,8)
1	57 (44,9)	9 (21,4)
2	20 (15,7)	14 (33,3)
3	9 (7,1)	14 (33,3)
4	2 (1,6)	3 (7,1)
5	0	0

Tabela 14. Średnia wartość punktacji J-CTO score w grupach ze skuteczną i nieskuteczną PCI

	PCI skuteczna (N = 127)	PCI nieskuteczna (N = 42)	p
J - CTO score	1,04 ±0,95	2,16 ±0,99	<u><0,0001</u>

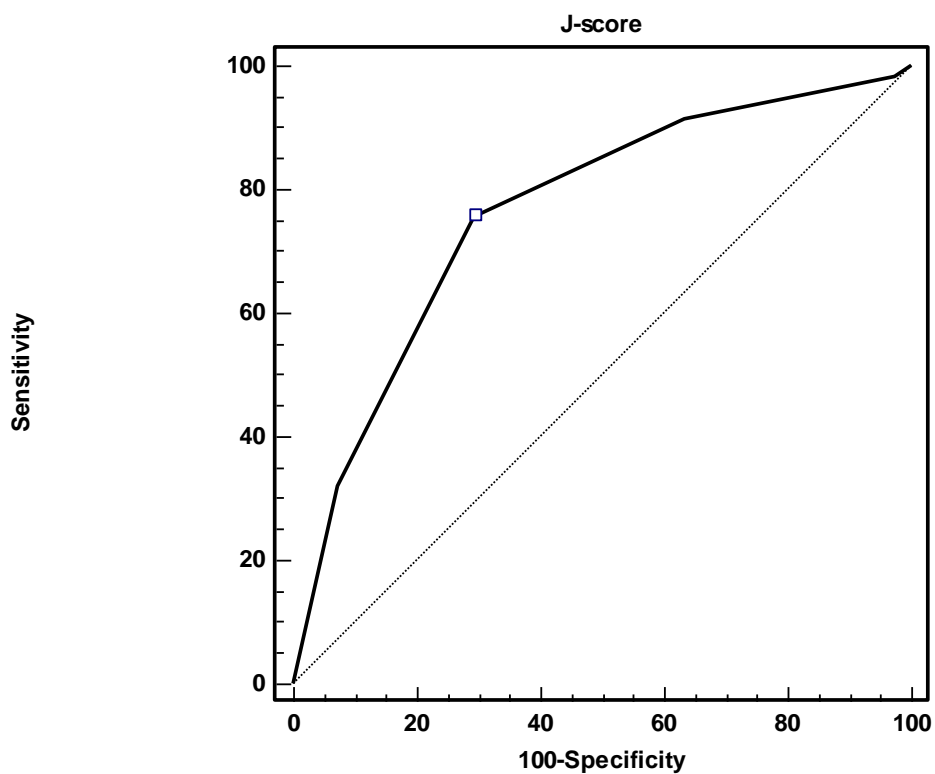
Na rycinie 1 przedstawiono średnie wartości punktacji w skali J-CTO score, z podziałem w zależności od powodzenia zabiegu.



Rycina 1. Średnia wartość punktacji wg. skali J - CTO score w grupach ze skutecznym i nieskutecznym zabiegiem PCI.

W szczegółowej analizie metodą regresji logistycznej wykazano, że wzrost wskaźnika J - CTO score o 1 punkt zmniejsza szansę na powodzenie zabiegu o 62% (OR = 0,38 95% CI [0,25 - 0,56]).

Na podstawie krzywej ROC wykazano największą szansę na powodzenie zabiegu przy punkcie odcięcia J - CTO score ≤ 1 (czułość = 75,7; specyficzność = 70,73; 95% CI [0,69 - 0,83] (Rycina 2).



Rycina 2. Krzywa ROC dla skali trudności zabiegu PCI CTO wg. skali J – CTO score.

4.3.2 Analiza sumarycznego wpływu badanych parametrów angiograficznych na skuteczność zabiegu PCI CTO – model regresji logistycznej

Do analizy wieloczynnikowej włączono następujące parametry angiograficzne:

- długość segmentu objętego niedrożnością,
- obecność zwapnień,
- krętość naczynia,
- obecność kikuta,
- kikut w kształcie stożka,
- stopień trudności zabiegu wg. klasyfikacji J - CTO score.

Analiza metodą modelu regresji logistycznej istotnych statystycznie czynników prognostycznych skuteczności zabiegu PCI CTO wykazała, że jedynym niezależnym czynnikiem wpływającym na skuteczność zabiegu PCI CTO jest stopień trudności zabiegu wg. klasyfikacji J - CTO score (OR = 0,46, 95% CI [0,27 - 0,76]; ***p* = 0,003**).

4.4 Analiza wybranych parametrów mierzonych w badaniu rezonansu magnetycznego

Przed zabiegiem wykonano łącznie 47 badań MRI serca z oceną żywotności mięśnia sercowego zaopatrywanego przez naczynie z CTO. Dziewięciu (19%) chorych, u których stwierdzono bliznę zajmującą ponad 50% grubości ściany LV, zdyskwalifikowano z leczenia inwazyjnego. Grupa ta nie weszła do dalszej analizy. Pozostałych 38 pacjentów (80,8%) poddano próbie PCI. Zabieg był skuteczny u 25, a nieskuteczny u 13 z nich. W analizie całej grupy nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami wyjściowymi, a tymi uzyskanymi po 6 miesiącach (*Tabela 15*).

Tabela 15. Średnie wartości parametrów w badaniu MRI całej grupy (N = 38)

Parametr w MRI serca	Przed PCI (±SD)	6 miesięcy po PCI (±SD)	p
LV (mm)	54,7(±8,3)	53,97(±6,2)	<i>NS</i>
EF (%)	52,02(±13,3)	54,54(±10,7)	<i>0,07</i>
EDV (ml)	176,19(±56,1)	176,34(±46,4)	<i>NS</i>
ESV (ml)	90,7(±61,3)	82,34(±42,8)	<i>NS</i>
IVS (mm)	11,02(±2,1)	10,62(±1,8)	<i>NS</i>
PW (mm)	9,02(±1,5)	8,85(±1,4)	<i>NS</i>
Odsetek grubości blizny ściany LV (%)	32,2(±25,7)	35,17(±24,6)	<i>NS</i>

LV - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, EF - frakcja wyrzutowa, EDV - objętość końcoworozkurczowa, ESV - objętość końcowoskurczowa, IVS przegroda międzykomorowa, PW tylna ściana lewej komory

W tabeli 16 przedstawiono średnie wartości pomiarów uzyskanych przed zabiegiem, z podziałem na grupy, w zależności od wyniku zabiegu. W tabeli 17 przedstawiono wartości pomiarów MRI uzyskane po upływie 6 miesięcy od PCI w obu grupach.

Tabela 16. Zestawienie średnich wartości parametrów ocenianych w MRI serca przed zabiegiem PCI

Parametr w MRI serca	PCI skuteczna (N=25)(±SD)	PCI nieskuteczna (N=13)(±SD)	p
LV (mm)	55,8 (±8,12)	53,6 (±9,04)	<i>NS</i>
EF (%)	49,2 (±13,9)	57,4 (±10,3)	<u>0,04</u>
EDV (ml)	179,5 (±56,2)	169,7 (±57,6)	<i>NS</i>
ESV (ml)	98,2 (±67,1)	76,1 (±47,16)	<i>NS</i>
IVS (mm)	10,5 (±1,8)	11,8 (±2,55)	<i>NS</i>
PW(mm)	9,08 (±1,44)	8,9 (±1,5)	<i>NS</i>
Odsetek grubości blizny ściany LV (%)	33,2 (±22,99)	30,0 (±31,8)	<i>NS</i>

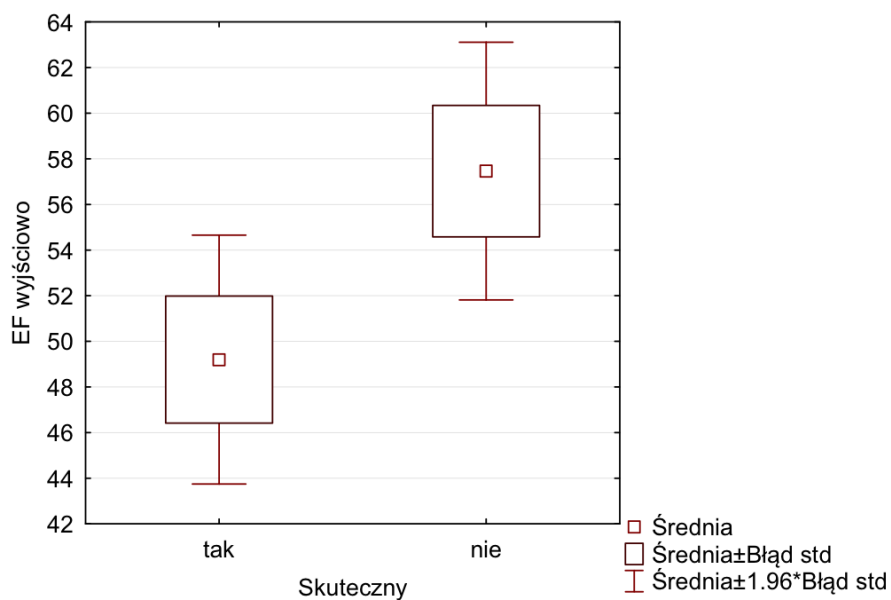
LV - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, EF - frakcja wyrzutowa, EDV - objętość końcoworozkurczowa, ESV - objętość końcowoskurczowa, IVS przegroda międzykomorowa, PW tylna ściana lewej komory

Tabela 17. Zestawienie średnich wartości parametrów ocenianych w MRI serca 6 miesięcy po PCI CTO

Parametr w MRI serca	PCI skuteczna (N=25)(±SD)	PCI nieskuteczna (N=13)(±SD)	p
LV (mm)	55,6 (±5,8)	54,5 (±7,3)	<i>NS</i>
EF (%)	54,9 (±9,8)	53,7 (±12,8)	<i>NS</i>
EDV (ml)	175,2 (±50,3)	178,8 (±38,3)	<i>NS</i>
ESV (ml)	82,29 (±42,9)	82,4 (±44,8)	<i>NS</i>
IVS (mm)	10,45 (±1,7)	11 (±2,04)	<i>NS</i>
PW (mm)	8,7 (±1,3)	9,1 (±1,53)	<i>NS</i>
Odsetek grubości blizny ściany LV (%)	30,5 (±20,3)	45,0 (±30,73)	<i>0,06</i>

LV - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, EF - frakcja wyrzutowa, EDV - objętość końcoworozkurczowa, ESV - objętość końcowoskurczowa, IVS przegroda międzykomorowa, PW tylna ściana lewej komory

Zwraca uwagę, że obie grupy różniły się istotnie wielkością wyjściowej frakcji wyrzucania LV, która była mniejsza u pacjentów, u których zabieg był skuteczny ($p = 0,04$) (Rycina 3).



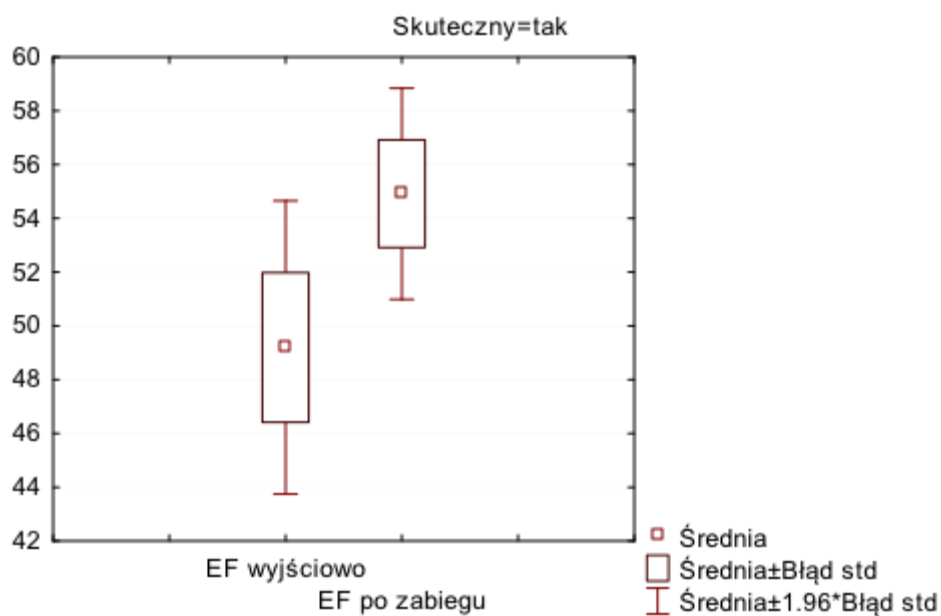
Rycina 3. Wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory serca mierzona w MRI z podziałem na grupy z zabiegiem skutecznym i nieskutecznym ($p = 0,04$).

W grupie chorych, u których zabieg był skuteczny zaobserwowano istotną poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory serca po 6 miesiącach od zabiegu (Tabela 18, Rycina 4), czego nie zaobserwowano u pacjentów po zabiegu nieskutecznym (Rycina 5).

Tabela 18. Średnie wartości parametrów ocenianych w MRI serca przed i 6 miesięcy po skutecznym zabiegu PCI (N = 25)

Parametr w MRI serca	Przed PCI (±SD)	6 miesięcy po PCI (±SD)	p
LV (mm)	55,8 (±8,12)	55,6 (±5,8)	NS
EF (%)	49,2 (±13,9)	54,9 (±9,8)	<u>0,0004</u>
EDV (ml)	179,5 (±56,2)	175,2 (±50,3)	NS
ESV (ml)	98,2 (±67,1)	82,29 (±42,9)	NS
IVS (mm)	10,5 (±1,8)	10,45 (±1,7)	NS
PW (mm)	9,08 (±1,44)	8,7 (±1,3)	0,06
Odsetek grubości blizny ściany LV (%)	33,2 (±22,99)	30,5 (±20,3)	NS

LV - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, EF - frakcja wyrzutowa, EDV - objętość końcoworozkurczowa, ESV - objętość końcowoskurczowa, IVS przegroda międzykomorowa, PW tylna ściana lewej komory



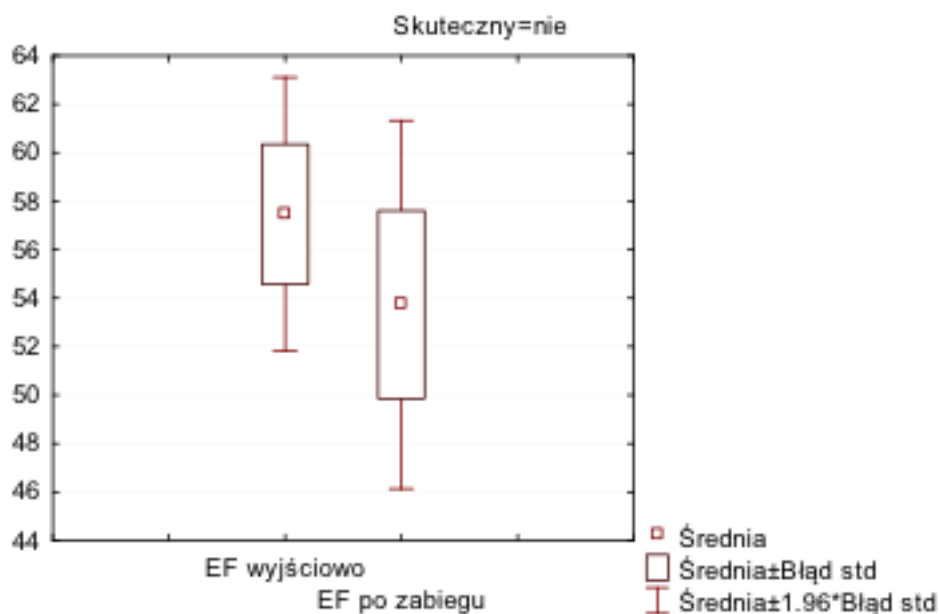
Rycina 4. Porównanie frakcji wyrzucania lewej komory przed i 6 miesięcy po skutecznym zabiegu PCI ($p=0,0004$).

W grupie chorych, u których zabieg PCI CTO był nieskuteczny zaobserwowano istotny wzrost odsetka grubości blizny w stosunku grubości ściany lewej komory (Tabela 19, Rycina 6). Podobnych zmian nie obserwowano u pacjentów, u których zabieg był skuteczny (Rycina 7).

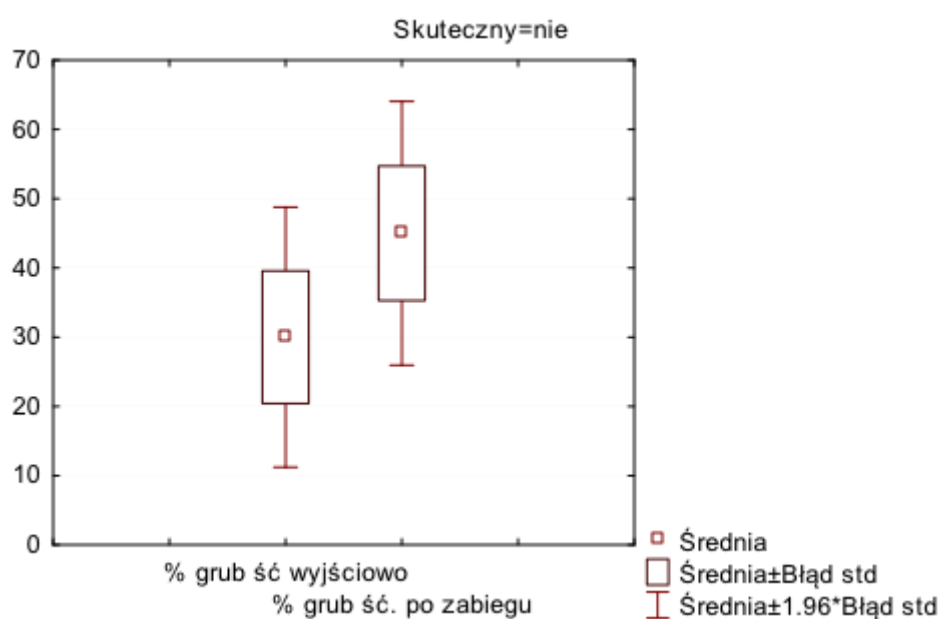
Tabela 19. Parametry oceniane w MRI serca przed i 6 miesięcy po nieskutecznym zabiegu PCI CTO (N = 13)

Parametr w MRI serca	Przed PCI (±SD)	6 miesięcy po PCI (±SD)	p
LV (mm)	53,6 (±9,04)	54,5 (±7,3)	0,08
EF (%)	57,4 (±10,3)	53,7 (±12,8)	0,1
EDV (ml)	169,7 (±57,6)	178,8 (±38,3)	NS
ESV (ml)	76,1 (±47,16)	82,4 (±44,8)	NS
IVS (mm)	11,8 (±2,55)	11 (±2,04)	0,05
PW (mm)	8,9 (±1,5)	9,1 (±1,53)	NS
Odsetek grubości blizny ściany LV (%)	30,0 (±31,8)	45,0 (±30,73)	<u>0,02</u>

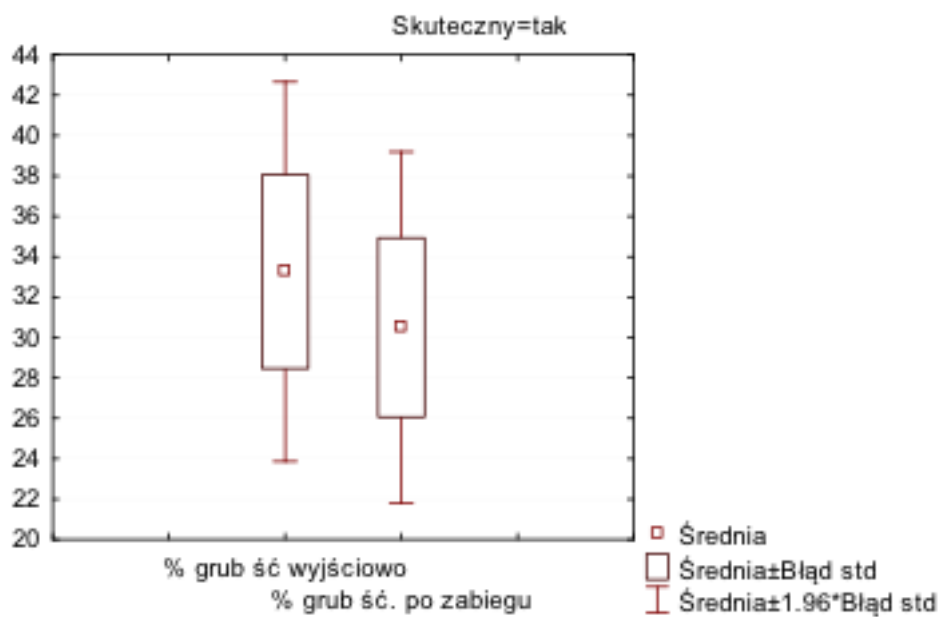
LV - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, EF - frakcja wyrzutowa, EDV - objętość końcoworozkurczowa, ESV - objętość końcowoskurczowa, IVS przegroda międzykomorowa, PW tylna ściana lewej komory



Rycina 5. Porównanie frakcji wyrzucania (EF %) lewej komory przed i 6 miesięcy po nieskutecznym zabiegu PCI CTO ($p = 0,1$)



Rycina 6. Porównanie odsetka grubości martwicy (transmuralności) ocenianej w badaniu MRI u pacjentów z nieskutecznym zabiegiem PCI ($p = 0,02$)



Rycina 7. Porównanie odsetka grubości martwicy (transmuralności) ocenianej w badaniu MRI u pacjentów ze skutecznym zabiegiem PCI ($p = NS$)

5. Obserwacje

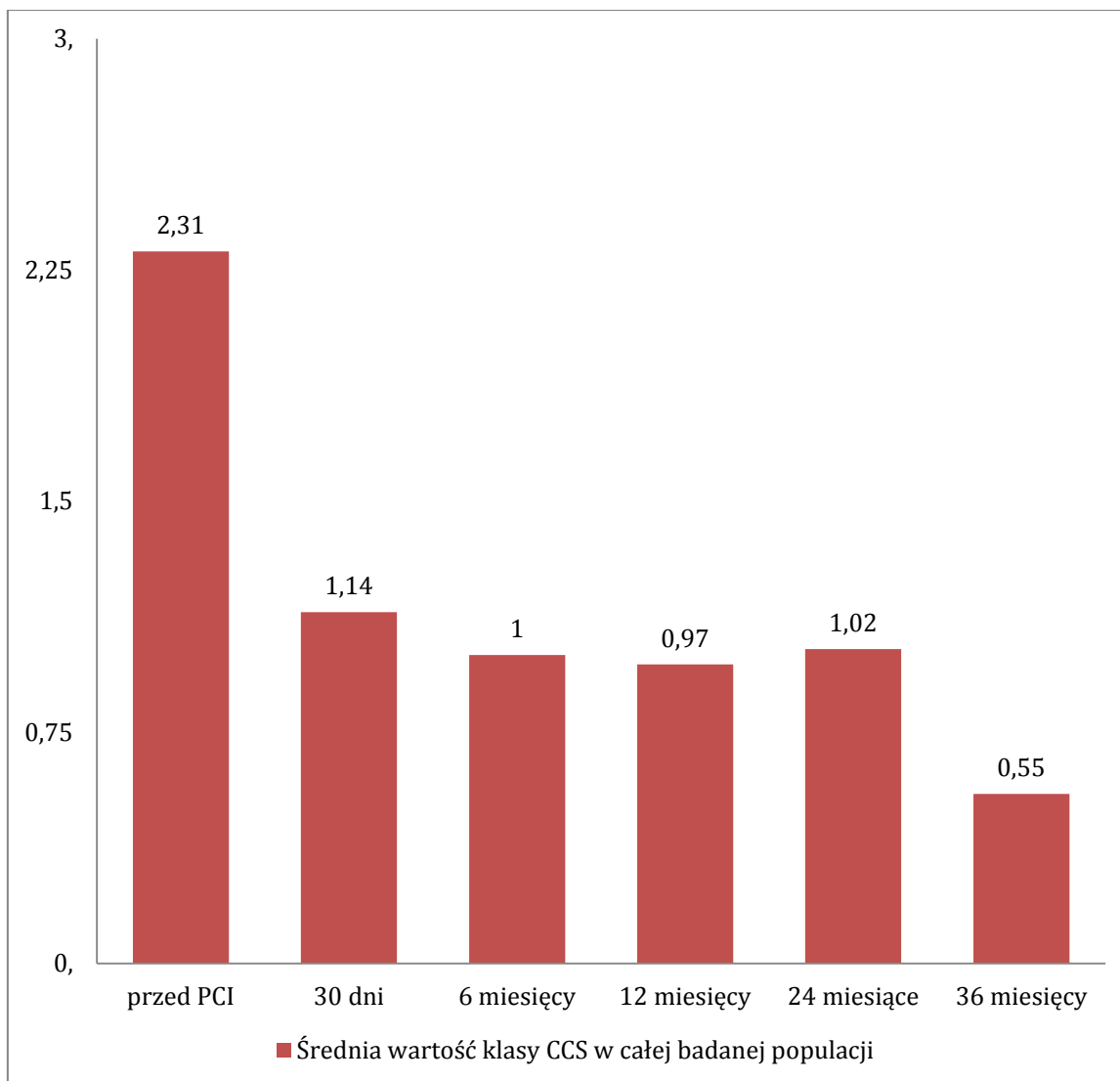
5.1 Analiza kliniczna

Wszystkich badanych pacjentów poddano obserwacji klinicznej: szpitalnej, 30-dniowej, rocznej i odległej. Średni czas obserwacji wynosił 810,5 ($\pm 292,4$) dni, mediana 897,5 dni. Obserwację przeprowadzono na podstawie wizyt kontrolnych, rozmów telefonicznych i ankiet wysyłanych drogą pocztową. Utracono kontakt z 13 (7,6%) pacjentami, jednakże dane dotyczące zgonów uzyskano dla całej grupy na podstawie informacji z Wielkopolskiego Urzędu Wojewódzkiego w Poznaniu. Szczegółowe dane na temat zdarzeń niepożądanych w obserwacji odległej (powyżej jednego roku) udało się zebrać dla 118 (69,8%) pacjentów, w tym 86 (67,8%) po skutecznym i 32 (76,2%) po nieskutecznym zabiegu PCI. Podczas obserwacji wystąpiło 8 (4,7%) zgonów, w tym 5 (3,9%) w grupie po skutecznej PCI i 3 (7,1%) po nieskutecznej PCI.

5.1.1 Ocena występowania objawów choroby niedokrwiennej serca w badanej grupie

Szczegółową analizę zmian nasilenia dolegliwości dławicowych w badanej populacji wykonano u 110 (65,1%) chorych, w tym u 81 (63%) po skutecznym zabiegu PCI i u 29 (69%) po nieskutecznym PCI.

Analiza całej badanej populacji wykazała istotną statystycznie redukcję średniej wartości klasy CCS w czasie obserwacji (*Rycina 8, Tabela 20*).



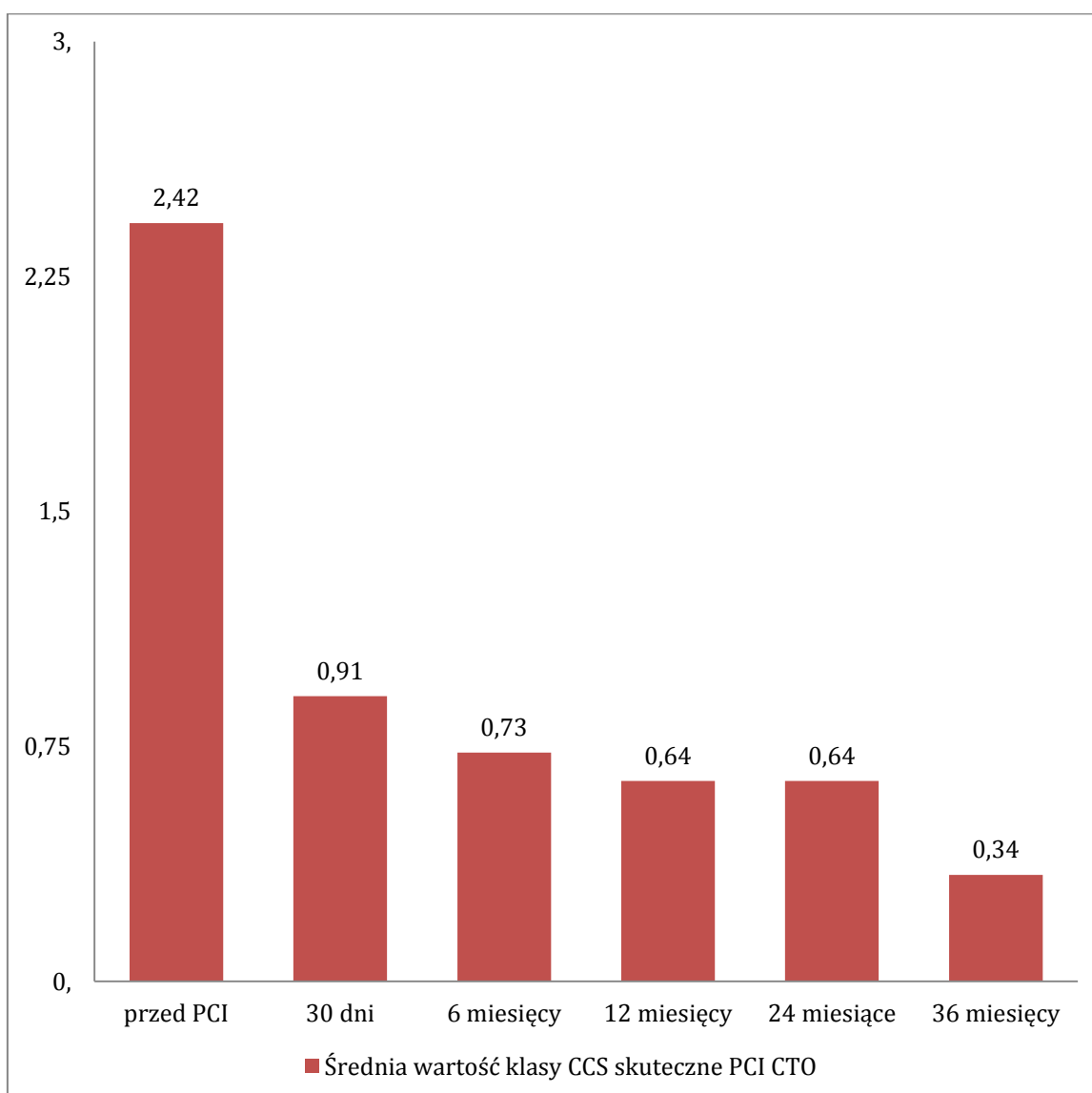
Rycina 8. Porównanie średnich wartości klasy CCS dla całej badanej populacji wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji (N = 110)

Tabela 20. Porównanie średnich wartości klasy CCS dla całej badanej populacji wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji (N = 110)

CCS wyjściowo	CCS po 30 dniach	CCS po 6 miesiącach	CCS po 12 miesiącach	CCS po 24 miesiącach	CCS po 36 miesiącach
2,31 ($\pm 0,60$)	1,14 ($\pm 0,94$)	1,006 ($\pm 0,89$)	0,97 ($\pm 0,89$)	1,02 ($\pm 0,96$)	0,55 ($\pm 0,77$)

Wartość $p < 0,0001$ dla wszystkich okresów obserwacji w stosunku do wartości wyjściowej

Szczegółowa analiza wykazała, że poprawę kliniczną w całym okresie obserwacji uzyskano jedynie w grupie, w której zabieg był skuteczny (Ryciny 9 i 10, Tabele 21 i 22).

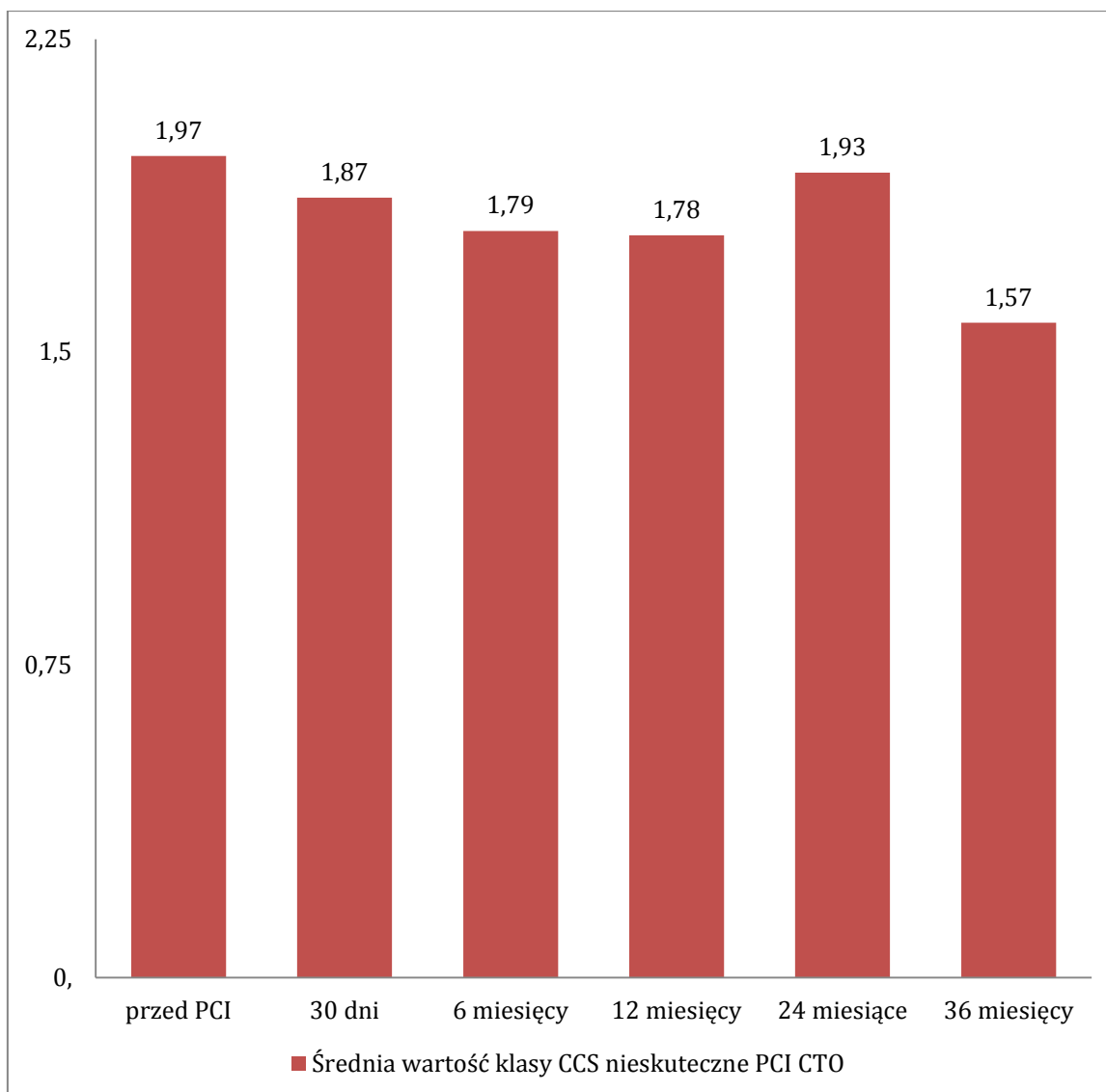


Rycina 9. Porównanie średnich wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów ze skutecznym zabiegiem PCI (N = 81)

Tabela 21. Zmiana nasilenia dławicy wg klasy CCS w poszczególnych miesiącach obserwacji w grupie ze skutecznym wynikiem zabiegu (N = 81)

CCS wyjściowo	CCS po 30 dniach	CCS po 6 miesiącach	CCS po 12 miesiącach	CCS po 24 miesiącach	CCS po 36 miesiącach
2,42 (±0,6)	0,91 (±0,89)	0,73 (±0,79)	0,64 (±0,75)	0,64 (±0,79)	0,34 (±0,56)

Wartość $p < 0,0001$ dla wszystkich okresów obserwacji w stosunku do wartości wyjściowej



Rycina 10. Porównanie średnich wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów z nieskutecznym zabiegiem PCI (N = 29)

Tabela 22. Porównanie średnich wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów z nieskutecznym zabiegiem PCI (N = 29)

CCS wyjściowo	CCS po 30 dniach	CCS po 6 miesiącach	CCS po 12 miesiącach	CCS po 24 miesiącach	CCS po 36 miesiącach
1,97 (±0,62)	1,87 (±0,73)	1,79 (±0,65)	1,78 (±0,67)	1,93 (±0,71)	1,57 (±0,97)

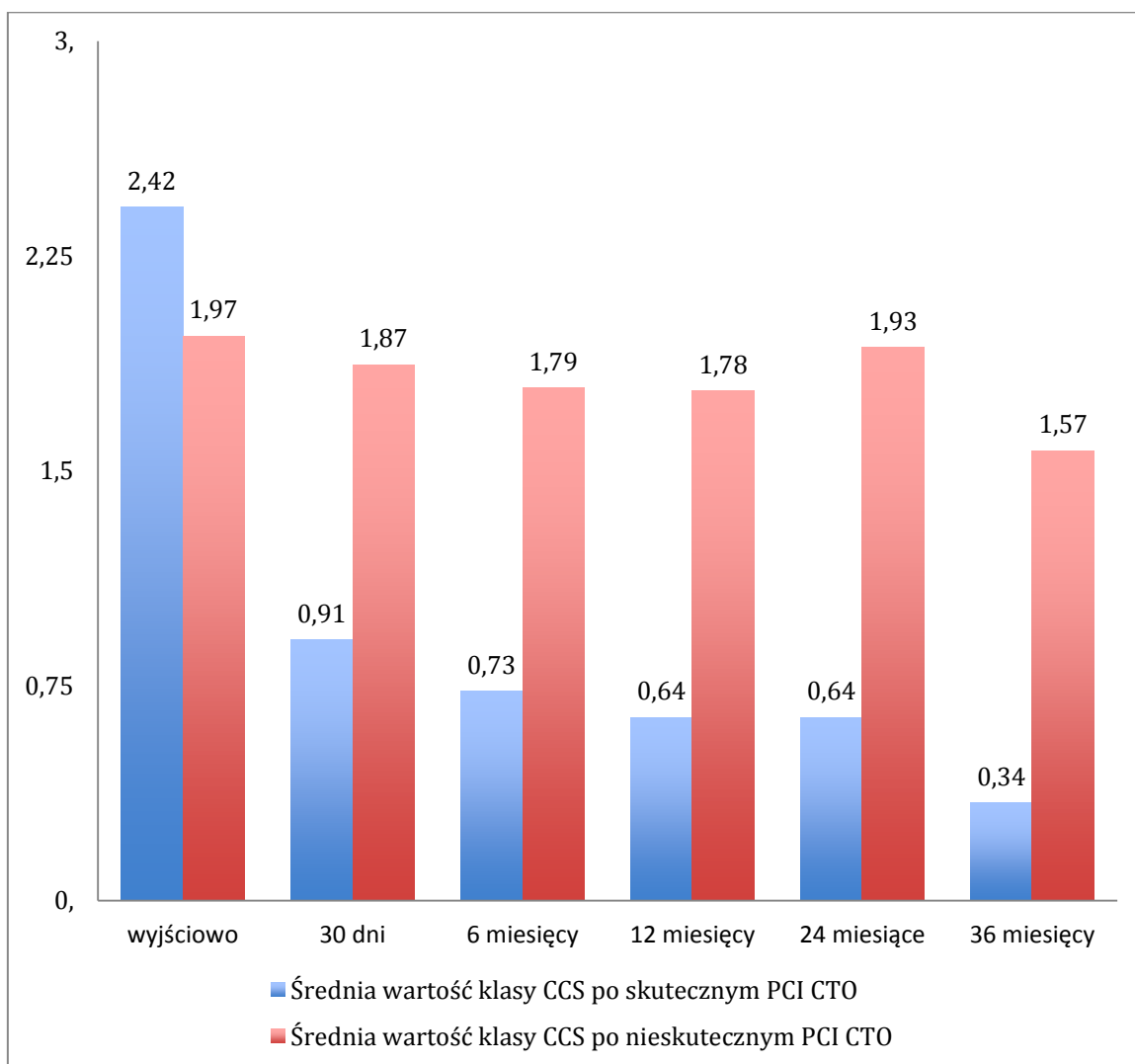
Wartość $p > 0,05$ dla wszystkich okresów obserwacji w stosunku do wartości wyjściowej

Tabela 23 i rycina 11 przedstawiają porównanie dolegliwości dławicowych pacjentów ze skutecznym i nieskutecznym zabiegiem PCI. Zwraca uwagę wyjściowo wyższa klasa CCS oraz znamienna redukcja dolegliwości w czasie obserwacji w grupie, w której zabieg był skuteczny.

Tabela 23. Porównanie średnich wartości klasy CCS wyjściowo i po zabiegu w grupach ze skutecznym (N = 81) i nieskutecznym (N = 29) zabiegiem PCI CTO

Średnie wartości wg klasy CCS	Zabieg skuteczny (±SD)	Zabieg nieskuteczny (±SD)	P
wyjściowo	2,42 (±0,6)	1,97 (±0,62)	<u><0,0001</u>
30 dni	0,91 (±0,89)	1,87 (±0,73)	<u><0,0001</u>
6 miesięcy	0,73 (±0,79)	1,79 (±0,65)	<u><0,0001</u>
12 miesięcy	0,64 (± 0,75)	1,78 (±0,67)	<u><0,0001</u>
24 miesiące	0,64 (±0,79)	1,93 (±0,71)	<u><0,0001</u>
36 miesięcy	0,34 (± 0,54)	1,57 (±0,97)	<u><0,0001</u>

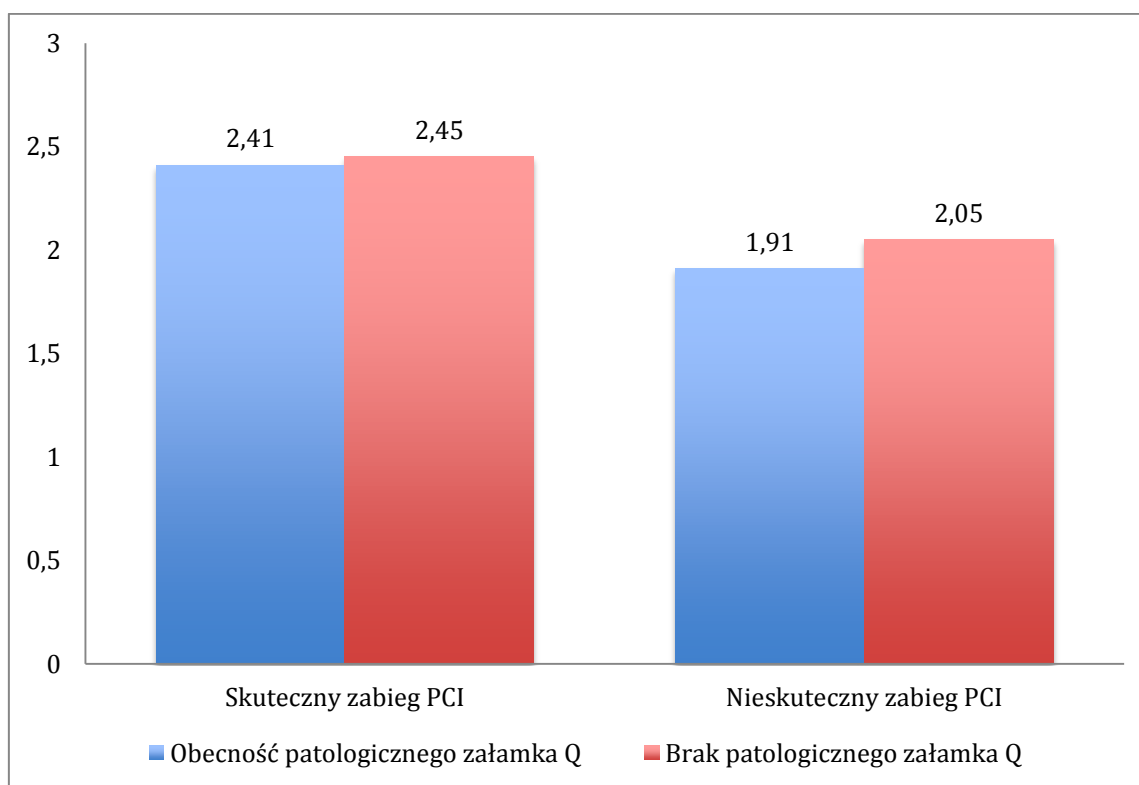
CCS - nasilenie dolegliwości dławicowych choroby niedokrwiennej serca wg. klasyfikacji Canadian Cardiovascular Society



Rycina 11. Zestawienie średnich wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów w zależności od wyniku zabiegu PCI.

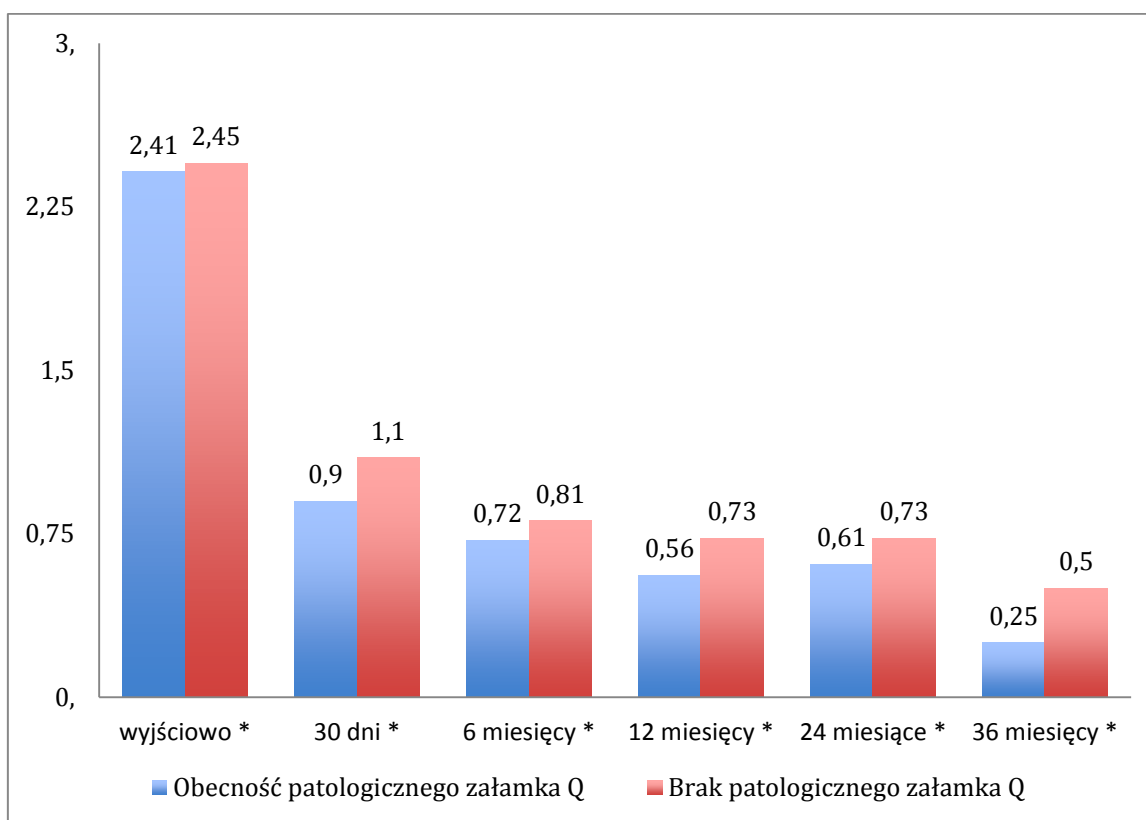
5.1.2 Ocena nasilenia dolegliwości dławicowych, w zależności od występowania załamka Q w ECG

Analizę występowania patologicznego załamka Q w ECG przeprowadzono łącznie u 110 (65,1%) chorych, w tym u 81 (63%) ze skutecznym zabiegu PCI i u 29 (69%) z nieskutecznym PCI. Patologiczny załamek Q występował łącznie u 46 (41,8%) pacjentów, w tym u 34 (42%) ze skutecznym PCI i 12 (41,4%) z nieskutecznym PCI. Wyjściowo nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stopniem nasilenia dolegliwości dławicowych wg średniej wartości klasy CCS, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG, zarówno w grupie ze skutecznym ($p = NS$), jak i nieskutecznym zabiegiem PCI ($p = NS$) (Rycina 12).

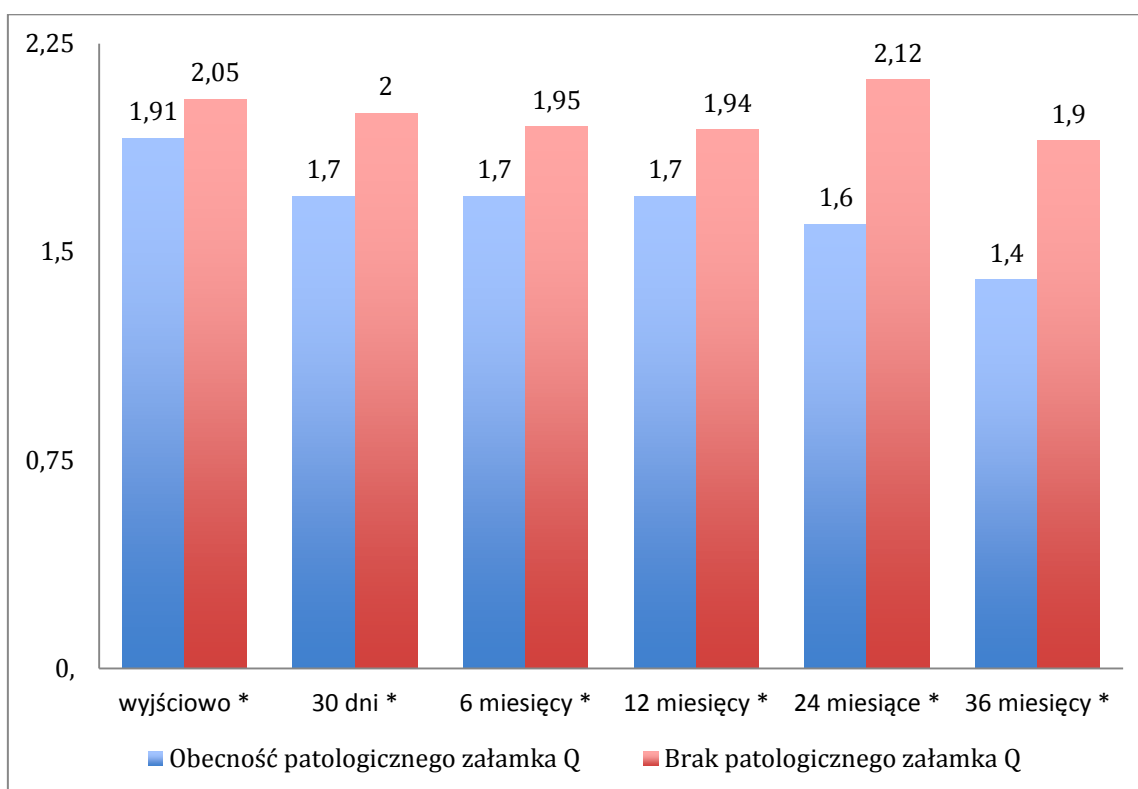


Rycina 12. Średnia wyjściowa wartość klasy CCS w obu grupach, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG.

Następnie porównano stopień nasilenia dolegliwości dławicowych wg CCS, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG, osobno w grupie po skutecznym (*Rycina 13*) i nieskutecznym PCI (*Rycina 14*), w kolejnych okresach obserwacji. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu nasilenia dolegliwości dławicowych, w zależności od występowania załamka Q w ECG, w żadnym przedziale czasowym (wszystkie wartości $p > 0,05$).



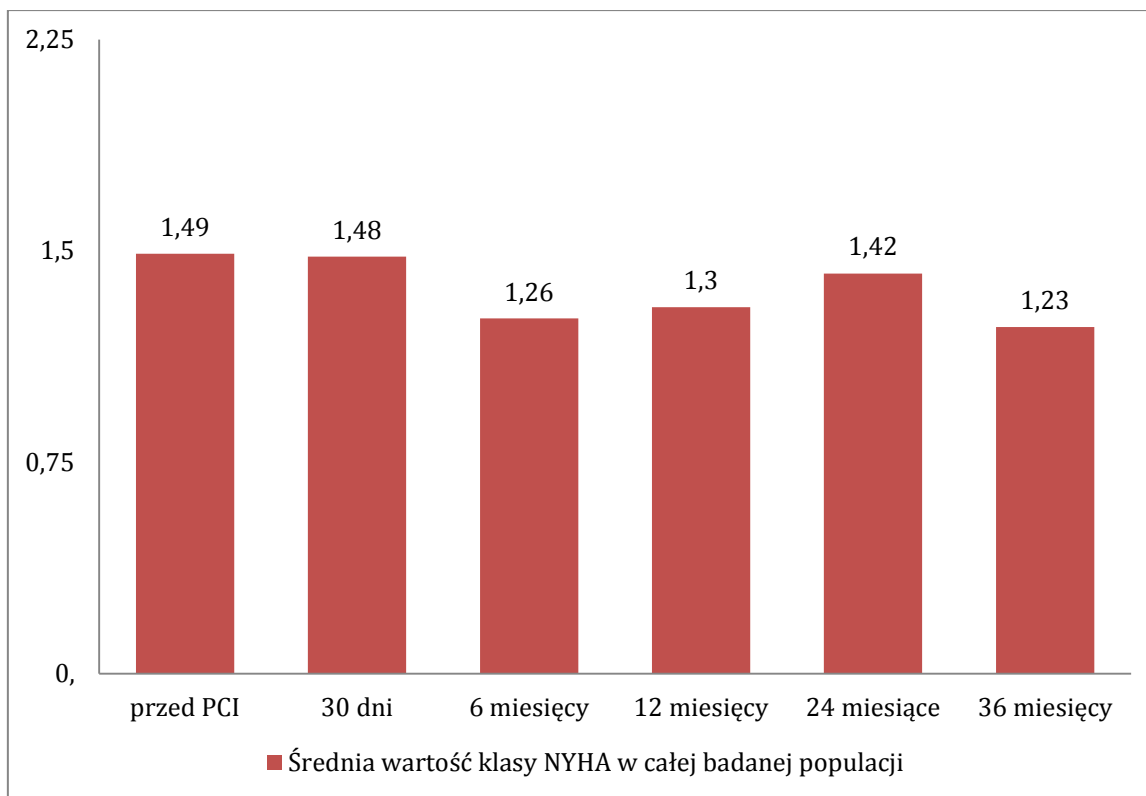
Rycina 13. Porównanie stopnia nasilenia dolegliwości dławicowych wg średniej wartości klasy CCS, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG, w grupie ze skutecznym zabiegiem PCI w kolejnych okresach obserwacji (* $p > 0,05$)



Rycina 14. Porównanie stopnia nasilenia dolegliwości dławicowych wg średniej wartości klasy CCS, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG, w grupie z nieskutecznym zabiegiem PCI w kolejnych przedziałach czasowych obserwacji (* $p > 0,05$)

5.1.3 Ocena występowania objawów niewydolności serca w badanej grupie

Szczegółową analizę zmian nasilenia objawów niewydolności serca w badanej populacji wykonano u 110 (65,1%) chorych, w tym u 81 (63%) po skutecznym zabiegu PCI i u 29 (69%) po nieskutecznym PCI. Analiza zmian średniej wartości klasy NYHA przeprowadzona w kolejnych okresach obserwacji wykazała istotną statystycznie redukcję w całej populacji w stosunku do wartości wyjściowych w obserwacji 6 miesięcznej, rocznej i odległej ($p < 0,05$ dla każdego z tych okresów obserwacji) (Rycina 15 i Tabela 24).



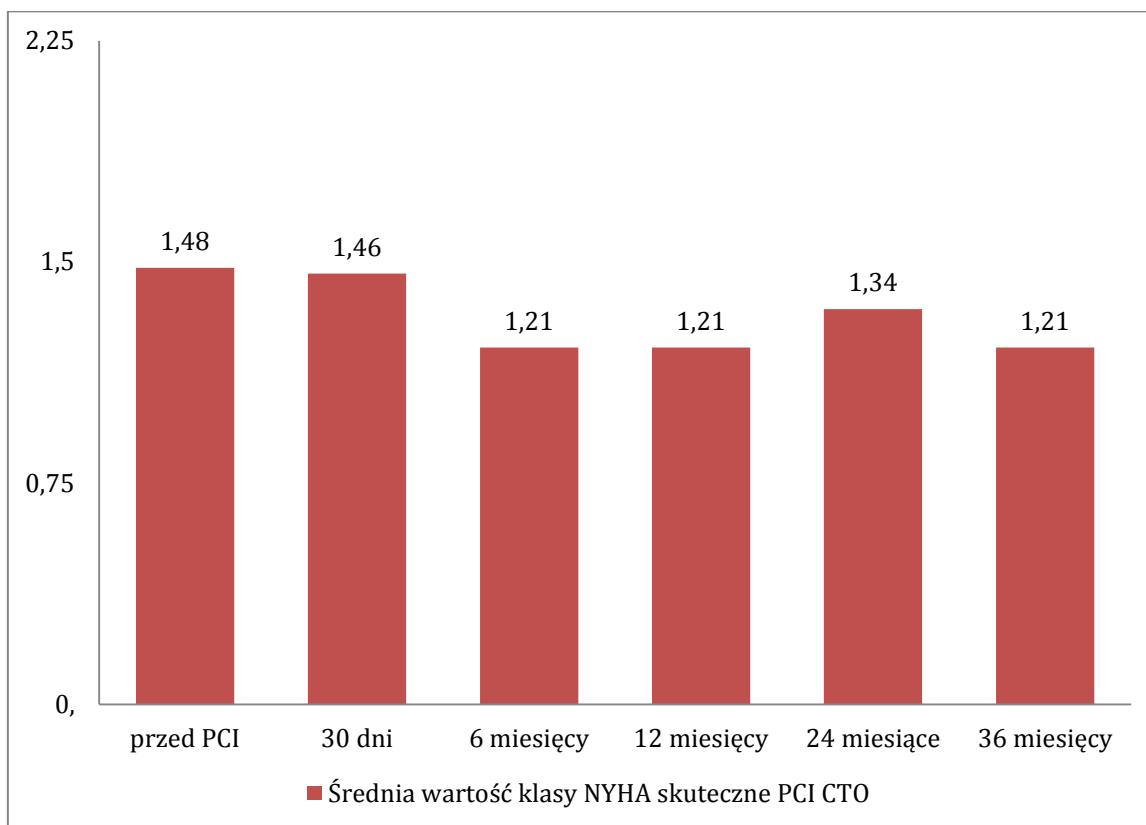
Rycina 15. Porównanie średnich wartości klasy NYHA, wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji w całej badanej populacji (N = 110)

Tabela 24. Porównanie średnich wartości klasy NYHA, wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji w całej badanej populacji (N = 110)

NYHA wyjściowo	NYHA po dniach	NYHA po 6 miesiącach	NYHA po 12 miesiącach	NYHA po 24 miesiącach	NYHA po 36 miesiącach
1,49 ($\pm 0,6$)	1,48 ($\pm 0,63$)	1,26 ($\pm 0,51$)*	1,30 ($\pm 0,53$)*	1,42 ($\pm 0,59$)	1,23 ($\pm 0,43$)*

*Wartość $p < 0,05$ po 6, 12 i 36 miesiącach obserwacji w stosunku wartości wyjściowej klasy NYHA

Analiza szczegółowa wykazała istotną statystycznie redukcję wartości w klasie NYHA po 6, 12 i 36 miesiącach jedynie w grupie z zabiegiem skutecznym ($p < 0,05$). W grupie, gdzie zabieg był nieskuteczny nie obserwowano poprawy w żadnym okresie obserwacji (Ryciny 16 i 17, Tabele 25 i 26).

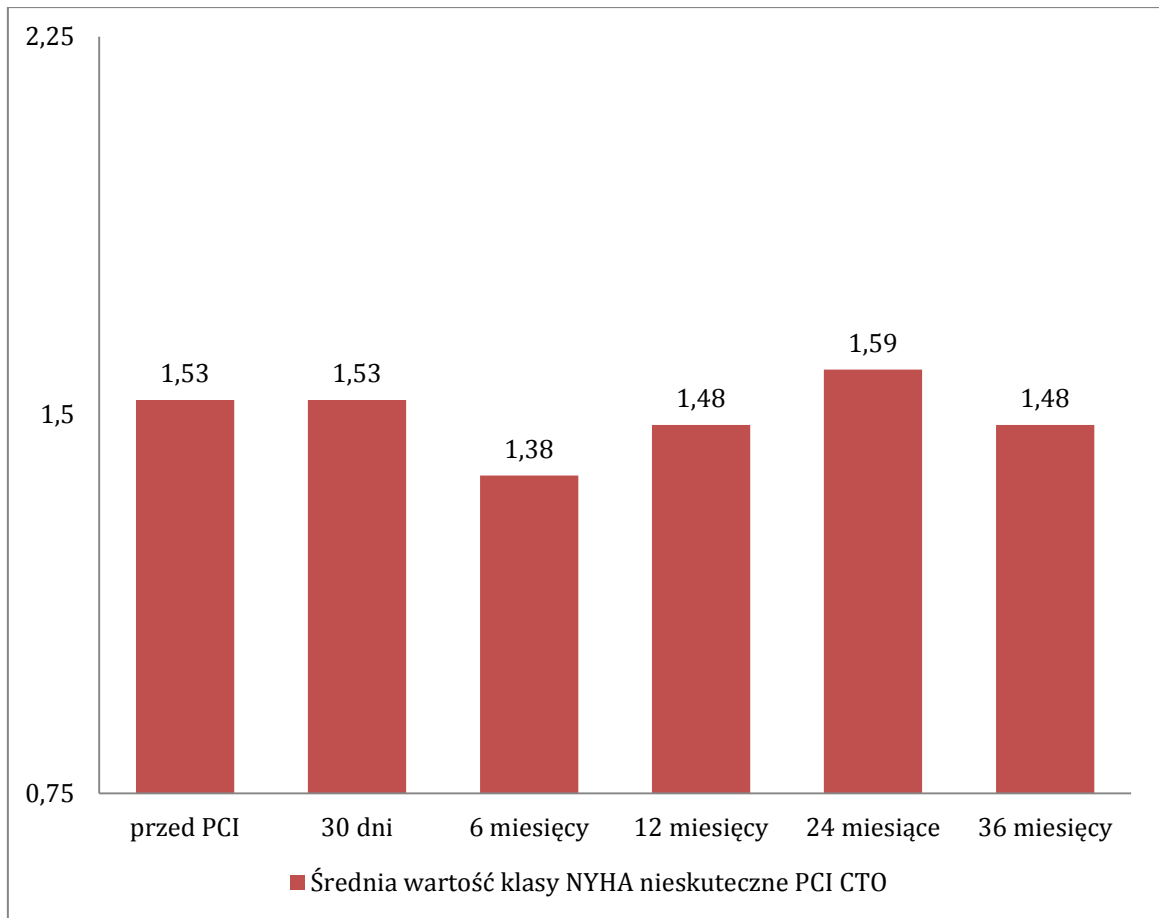


Rycina 16. Porównanie średnich wartości klasy NYHA, wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji u chorych po skutecznym PCI CTO (N = 81)

Tabela 25. Porównanie średnich wartości klasy NYHA, wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji u chorych po skutecznym PCI CTO (N = 81)

NYHA wyjściowo	NYHA po dniach	NYHA po 6 miesiącach	NYHA po 12 miesiącach	NYHA po 24 miesiącach	NYHA po 36 miesiącach
1,48 (±0,63)	1,46 (±0,63)	1,21 (±0,43)*	1,21 (±0,44)*	1,34 (±0,51)	1,21 (±0,42)*

*Wartość $p < 0,05$ po 6,12 i 36 miesiącach obserwacji w stosunku wartości wyjściowej klasy NYHA



Rycina 17. Porównanie średnich wartości klasy NYHA, wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji u chorych po nieskutecznym PCI CTO (N = 29)

Tabela 26. Porównanie średnich wartości klasy NYHA, wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji u chorych po nieskutecznym PCI CTO (N = 29)

NYHA wyjściowo	NYHA po dniach	NYHA po 6 miesiącach	NYHA po 12 miesiącach	NYHA po 24 miesiącach	NYHA po 36 miesiącach
1,53 ($\pm 0,64$)	1,53 ($\pm 0,64$)	1,38 ($\pm 0,63$)	1,48 ($\pm 0,65$)	1,59 ($\pm 0,71$)	1,48 ($\pm 0,48$)

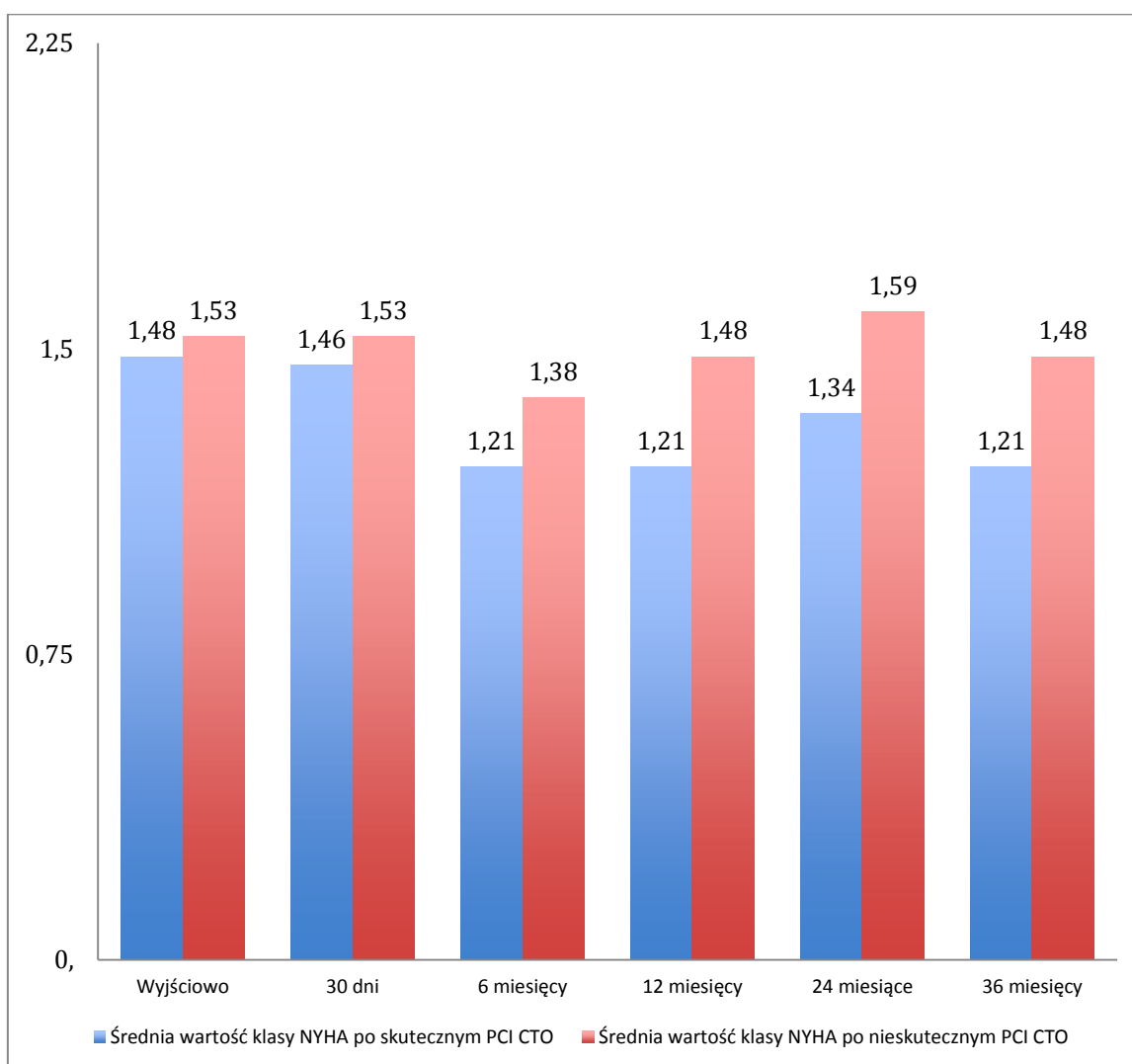
Wartość $p > 0,05$ przez cały okres obserwacji w stosunku do wyjściowej klasy NYHA

Porównanie objawów niewydolności serca obu grup wykazało mniejsze wartości średniej klasy NYHA u chorych ze skutecznym zabiegiem PCI, jednakże w żadnym okresie różnice nie były istotne statystycznie. Utrzymywał się natomiast trend niższej średniej wartości klasy NYHA w grupie po zabiegu skutecznym (*Tabela 27, Rycina 18*).

Tabela 27. Porównanie średnich wartości klasy NYHA pomiędzy grupami ze skutecznym (N = 81) i nieskutecznym (N = 29) zabiegiem PCI CTO w czasie obserwacji

Czas obserwacji	PCI CTO skuteczna (±SD)	PCI CTO nieskuteczna (±SD)	P
NYHA wyjściowo	1,48 (±0,63)	1,53 (±0,64)	<i>NS</i>
NYHA 30 dni	1,46 (±0,63)	1,53 (±0,64)	<i>NS</i>
NYHA 6 miesięcy	1,21 (±0,43)	1,38 (±0,63)	<i>NS</i>
NYHA 12 miesięcy	1,21 (±0,44)	1,48 (±0,65)	<i>0,06</i>
NYHA 24 miesiące	1,34 (±0,51)	1,59 (±0,71)	<i>NS</i>
NYHA 36 miesięcy	1,21 (±0,42)	1,48 (±0,48)	<i>NS</i>

NYHA - klasa nasilenia objawów niewydolności serca wg. New York Heart Association



Rycina 18. Porównanie średnich wartości klasy NYHA pomiędzy grupami z zabiegiem skutecznym i nieskutecznym wyjściowo i w czasie obserwacji.

Analiza objawów niewydolności serca wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo poprawy tolerancji wysiłku jeśli zabieg PCI był skuteczny (OR = 3,73 95% CI [1,57 - 8,87]).

5.2 Wpływ skuteczności zabiegu PCI oraz czynników klinicznych i demograficznych na czas przeżycia w badanej populacji

Czas obserwacji odległej badanej populacji wynosił średnio 810,5 ($\pm 292,4$) dni (maksymalny czas obserwacji wynosił 36,7 miesięcy, mediana 897,5 dni). W czasie obserwacji zmarło łącznie 8 (4,7%) chorych, w tym 5 (3,9%) po skutecznym i 3 (7,1%) po nieskutecznym zabiegu PCI. Na rycinie 19 przedstawiono krzywe przeżycia leczonych pacjentów. Mimo, że częstość zgonów w grupie z nieskutecznym zabiegiem była blisko dwa razy większa, różnica nie była istotna statystycznie (Test log - rank WW = - 1,31; Suma = 7,9; War = 1,3; Statystyka testu - 1,15; $p = 0,24$).



Rycina 19. Krzywe przeżycia Kaplana – Meiera dla grup ze skutecznym i nieskutecznym PCI CTO

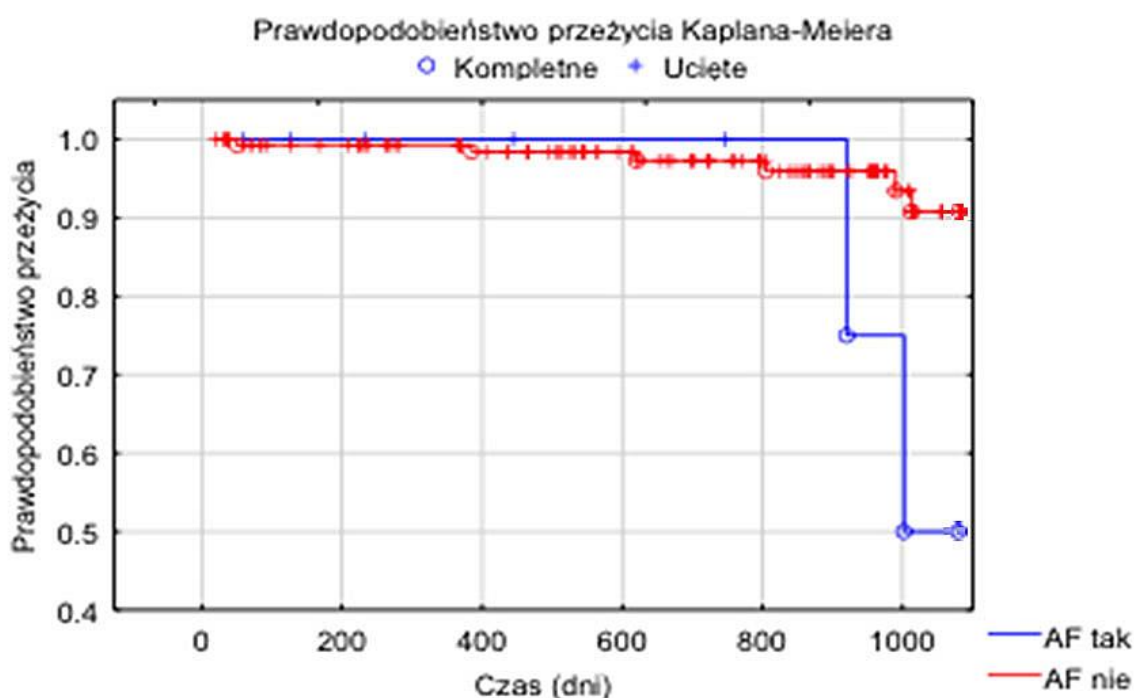
W dalszej analizie oceniano wpływ parametrów demograficznych, klinicznych oraz laboratoryjnych na przeżycie odległe pacjentów całej populacji.

Nie wykazano istotnego wpływu na przeżycie pacjentów w badanej populacji poniższych parametrów:

- płci (Test log - rank WW = 1,95 Suma = 7,9 War = 1,35 Statystyka testu 1,67, $p = 0,09$),
- cukrzycy (Test log - rank WW = 1,19 Suma = 7,9 War = 1,77 Statystyka testu - 0,89, $p = NS$),
- nadciśnienia tętniczego (Test log - rank WW = 1,27; Suma = 7,9; War = 0,79; Statystyka testu 1,43; $p = NS$)
- hiperlipidemii (Test log - rank WW = - 0,1; Suma = 7,9; War = 0,87; Statystyka testu - 0,11; $p = NS$)
- obecności załamka Q w ECG w odprowadzeniach odpowiadających obszarowi mięśnia sercowego zaopatrywanego przez przewlekle niedrożną tętnicę wieńcową (Test log - rank WW = 1,56; Suma= 7,9; War = 1,56; Statystyka testu = 1,24; $p = NS$),
- przebytego udaru mózgu (Test log - rank WW = - 0,51; Suma = 7,9; War = 0,38; Statystyka testu 0,82; $p = NS$),
- przebytego zawału serca (Test log - rank WW = 1,83; Suma = 7,9; War = 1,93; Statystyka testu 1,31; $p = NS$),
- przebytej przezskórnej angioplastyki wieńcowej (Test log - rank WW = 0,59; Suma = 7,9; War = 1,96; Statystyka testu 0,42; $p = NS$)
- przebytej operacji CABG (Test log - rank WW = - 0,18; Suma= 7,9; War = 1,1; Statystyka testu - 0,18; $p = NS$),
- wymiaru końcowo - rozkurczowego LV (HR= 1,05; $p = NS$) i EF (HR = 0,96; $p = NS$) w echokardiografii,
- poziomu cholesterolu LDL (HR = 0,96; $p = NS$),
- poziomu glukozy na czczo we krwi (HR = 1,15; $p = NS$).

Wykazano natomiast istotny, niekorzystny wpływ na przeżycie całej populacji następujących czynników:

- wieku (HR = 1,08 [1,0-1,17]; **$p = 0,04$**),
- migotania przedsionków (Test log - rank WW = 1,51; Suma = 7,9; War = 0,44; Statystyka testu 2,27; **$p = 0,02$**) (Rycina 20),



Rycina 20. Krzywe Kaplana - Meiera wpływu występowania migotania przedsionków na czas przeżycia chorych w badanej populacji. AF – migotanie przedsionków

- poziomu kreatyniny we krwi (HR = 1,02 [1,002-1,05]; **$p = 0,01$**).

W ocenie metodą regresji krokowej, wykazano iż największy wpływ na przeżycie w badanej populacji miały kolejno: wiek (HR 1,11; **$p = 0,019$**), następnie poziom kreatyniny we krwi (HR 1,02; **$p = 0,03$**) i występowanie migotania przedsionków (HR = 5,15; **$p = 0,04$**).

5.3 Analiza wpływu czynników angiograficznych na czas przeżycia w badanej populacji

W badanej populacji nie wykazano istotnego statystycznie wpływu zarówno samej skuteczności zabiegu PCI CTO, jak i ocenianych parametrów angiograficznych na czas przeżycia chorych, w tym:

- lokalizacji CTO, z podziałem na LAD, LCx i RCA ($p = NS$),
- obecności stożkowatego zakończenia kikuta niedrożnego naczynia (Test log - rank WW = - 2,4; Suma = 7,9; War = 1,86; Statystyka testu - 1,81; $p = 0,07$),
- długości niedrożnego segmentu powyżej 2 cm (Test log - rank WW = 2,21; Suma = 7,9; War = 1,41; Statystyka testu 1,86; $p = 0,06$),
- krętości naczynia (Test log - rank WW = 0,07; Suma = 7,9; War = 0,75; Statystyka testu 0,08; $p = NS$),
- obecności zwapnień (Test log - rank WW = 1,42; Suma = 7,9; War = 1,06; Statystyka testu 1,12; $p = NS$)
- wartości punktacji wg. skali J - CTO score ($p = NS$),
- liczby naczyń objętych istotnymi zwężeniami ($p = NS$).

5.4 Analiza występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowych

Obserwacja zdarzeń niepożądanych w badanej populacji została podzielona na: krótkoterminową – 30. dniową, roczną i odległą. Obserwacja została przeprowadzona na podstawie wizyt kontrolnych, rozmów telefonicznych, ankiet wysyłanych drogą pocztową i informacji uzyskanych z Wielkopolskiego Urzędu Wojewódzkiego w Poznaniu.

Maksymalny czas obserwacji badanej populacji wynosił 36,7 miesięcy, średni czas obserwacji wynosił 810,5 ($\pm 292,4$) dni, a mediana 897,5 dni. Obserwacja 30 dniowa objęła 100% pacjentów, roczna - 156 (92,3%), natomiast obserwację odległą (powyżej roku) ukończyło 118 chorych (69,8%). Utracono kontakt z 13 pacjentami (7,6%). Dane dotyczące zgonów uzyskano dla całej badanej populacji na podstawie informacji z Wielkopolskiego Urzędu Wojewódzkiego w Poznaniu.

Podwójną terapię przeciwplatek stosowało przez rok 96 chorych (82%), którym implantowano stenty. W czasie obserwacji, w całej badanej grupie wystąpiło: 8 zgonów (4,7%), 4 zawały serca, 17 kolejnych zabiegów PCI, z czego 13 na innych, nieleczonych wcześniej naczyniach, oraz 2 operacje CABG. Ponadto stwierdzono dwa przypadki

umiarkowanych krwawień (wg klasyfikacji GUSTO). U żadnego chorego nie stwierdzono udaru mózgu.

W obserwacji wewnątrzszpitalnej stwierdzono łącznie 10 (5,9%) zdarzeń niepożądanych. W grupie, w której zabieg był skuteczny, stwierdzono następujące zdarzenia niepożądane (łącznie 7 – 5,5%):

- 1 (0,8%) przetoka tętniczo żylna w prawej pachwinie po nakłuciu tętnicy udowej,
- 1 (0,8%) tętniak rzekomy w prawej pachwinie po nakłuciu tętnicy udowej,
- 1 (0,8%) bezobjawowy wzrost poziomu troponiny I i CKMB we krwi,
- 1 (0,8%) NZK w mechanizmie migotania komór kilka godzin po zabiegu, przerwane skuteczną defibrylacją,
- 1 (0,8%) ostra niewydolność lewokomorowa z obrzękiem płuc w czasie zabiegu,
- 1 (0,8%) ostra tamponada serca wymagająca zaopatrzenia kardiochirurgicznego.
- 1 (0,8%) ostra zakrzepica w stencie

W grupie, w której zabieg PCI był nieskuteczny, spośród zdarzeń niepożądanych w obserwacji wewnątrzszpitalnej stwierdzono (łącznie 3 – 7,1%):

- 1 (2,4%) perforację naczynia wieńcowego z wynaczynieniem krwi do worka osierdziowego, chorego leczono następnie zachowawczo,
- 2 (4,8%) tętniaki rzekome w okolicy pachwinowej w miejscu nakłucia tętnicy udowej.

W populacji, w której zabieg był skuteczny, podczas obserwacji odległej wystąpiło 5 zgonów (3,9%), w tym 2 zgony w okresie pierwszych 30 dni po zabiegu, które traktowano jako prawdopodobne ST, 4 zawały serca (4,6%) oraz 6 przypadków TVR: cztery planowe PCI z powodu restenozy w stencie, jedna pilna PCI z powodu ostrej ST, w pierwszej dobie po zabiegu oraz jedna operacja CABG, wykonana z powodu restenozy stencie u pacjenta z wielonaczyniową CAD. Spośród czterech zabiegów PCI wykonanych z powodu restenozy w stencie, jeden przeprowadzono po 12 miesiącach, 2 po 24 i jeden po 36 miesiącach. Rozpoznano jedną pewną zakrzepicę w stencie (ostrą) oraz dwie prawdopodobne (podostre, zgony w pierwszych 30 dniach po zabiegu). Nie obserwowano żadnych przypadków późnej, ani bardzo późnej ST. Łącznie zatem odsetek ST (pewna i prawdopodobna) wyniósł 2,4%. Wykonano łącznie 15 powtórnych zabiegów PCI, z czego 10 na nieleczonych wcześniej naczyniach i jedną operację CABG, z powodu restenozy w stencie z istotnymi zwężeniami w pozostałych dwóch tętnic wieńcowych. Ponadto u dwóch pacjentów wystąpiły umiarkowane krwawienia (1,6%).

W populacji, w której zabieg PCI był nieskuteczny (42 chorych), wystąpiły 3 (7,1%) zgony, wykonano 2 zabiegi PCI na kolejnych naczyniach oraz jedną operację CABG, 30 dni po nieudanej PCI, z powodu objawowej choroby trójnaczyniowej. Nie obserwowano zawałów serca, ani istotnych krwawień.

Analizy statystyczne nie wykazały istotnej różnicy występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Szczegóły analizy zestawiono w tabelach 28, 29 i 30.

Tabela 28. Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji 30. dniowej

Zdarzenia	Cała populacja N=169 (%)	PCI skuteczna N=127 (%)	PCI nieskuteczna N=42 (%)	P**
Zgon	3 (1,8)	2 (1,6)	1(2,4)	NS
Zawał serca	1 (0,6)	1 (0,8)	0	NS
TVR*	1(0,6)	1(0,8)	nie dotyczy	-
MACE	4 (2,4)	3 (2,4)	1 (2,4)	NS
Pewna ST	1 (0,6)	1 (0,8)	nie dotyczy	-
Prawdopodobna ST	2 (1,2)	2 (1,6)	nie dotyczy	-
Udar mózgu	0	0	0	-
CABG	1 (0,6)	0	1 (2,4)	0,08
PCI (każda)	2 (1,2)	1(0,8)	1 (2,4)	NS
Krwawienia	0	0	0	-

TVR- ponowna rewaskularyzacja leczonego naczynia, MACE- niepożądane zdarzenia sercowe (wystąpienie zgonu lub zawału serca lub TVR), CABG- operacja pomostowania aortalno - wieńcowego, PCI-przezskórna angioplastyka wieńcowa, ST – zakrzepica w stencie

*Pilny zabieg PCI z powodu zakrzepicy w stencie, zakończonej zawałem serca

** wartość *p* dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna

Tabela 29. Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji rocznej

Zdarzenia	Cała populacja N=156 (%)	PCI skuteczna N=117 (%)	PCI nieskuteczna N=39 (%)	P*
Zgon	6 (3,5)	4 (3,1)	2 (4,8)	NS
Zawał serca	3 (1,9)	3 (2,6)	0	NS
TVR	3 (1,9)	3 (2,6)	nie dotyczy	-
MACE	11 (7,1)	9 (7,7)	2 (5,1)	NS
Pewna ST	1	1	nie dotyczy	-
Prawdopodobna ST	2	2 (1,7)	nie dotyczy	-
Udar mózgu	0	0	0	-
CABG	2 (1,3)	1 (0,8)	1 (2,6)	NS
PCI	12 (7,7)	11 (9,4)	1 (2,6)	NS
Krwawienia	2 (1,3)	2 (1,7)	0	NS

TVR- ponowna rewaskularyzacja leczonego naczynia, MACE- niepożądane zdarzenia sercowe (wystąpienie zgonu lub zawału serca lub TVR), CABG- operacja pomostowania aortalno - wieńcowego, PCI-przezskórna angioplastyka wieńcowa, ST – zakrzepica w stencie

* wartość *p* dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna

Tabela 30. Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej

Zdarzenia	Cała populacja N=118 (%)	PCI skuteczna N=86 (%)	PCI nieskuteczna N=32 (%)	P*
Zgon	8 (4,7)	5 (3,9)	3 (7,1)	NS
Zawał	4 (3,4)	4 (4,6)	0	NS
TVR	6 (5,1)	6 (5,8)	nie dotyczy	-
MACE	17 (14,4)	14 (16,3)	3 (9,3)	NS
Pewna ST	1(0,8)	1 (1,2)	nie dotyczy	-
Prawdopodobna ST	2 (1,7)	2 (2,3)	nie dotyczy	-
Udar	0	0	0	-
CABG	2 (1,7)	1 (1,2)	1 (3,1)	NS
PCI	17 (14,4)	15 (17,4)	2 (6,2)	0,1
Krwawienia	2 (1,7)	2 (2,3)	0	NS

TVR- ponowna rewaskularyzacja leczonego naczynia, MACE- niepożądane zdarzenia sercowe (wystąpienie zgonu lub zawału serca lub TVR), CABG- operacja pomostowania aortalno - wieńcowego, PCI-przezskórna angioplastyka wieńcowa, ST – zakrzepica w stencie

* wartość *p* dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna

6. Dyskusja

W ostatnich latach doszło do znacznego rozwoju przezskórnych zabiegów rekanalizacji przewlekle niedrożnych tętnic wieńcowych. Dysponujemy coraz doskonalszym sprzętem [31,32], takim jak specjalne przewodniki, mikrocewniki, niskoprofilowe cewniki balonowe i inne. Dodatkowo ewoluują same metody zabiegowe [33-37], takie jak technika przewodników równoległych (parallel wire technique), technika dyssekcji i powrotu do światła (dissection-re-entry technique), czy wreszcie technika dostępu wstecznego (*retrograde*) [38,39]. Nowe metody charakteryzujące się wysoką skutecznością, sięgającą w bardzo doświadczonych ośrodkach 90%, a jednocześnie zapewniają akceptowalne ryzyko okołozabiegowe [40,41]. Ponadto, w czasie zabiegów wszczepiane są nowoczesne stenty uwalniające leki antyproliferacyjne, których zastosowanie poprawia rokowanie odległe, poprzez redukcję ryzyka restenozy i powtórnych interwencji [42-50].

Szacuje się, że przewlekle niedrożne tętnice wieńcowe występują u około 15-20% chorych z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową [51-53]. U ponad połowy z nich zachowana jest prawidłowa funkcja skurczowa lewej komory [54]. Według aktualnych zaleceń ESC dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [4] przezskórna angioplastyka wieńcowa powinna być rozważona u chorych ze spodziewanym istotnym zmniejszeniem niedokrwienia mięśnia sercowego i/lub zmniejszenia dolegliwości dławicowych (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B), przy szacowanej szansie na powodzenie zabiegu powyżej 80%. Pomimo coraz większej skuteczności PCI w leczeniu CTO, ich wpływ na rokowanie odległe leczonych pacjentów jest niejednoznaczny [54-56]. Dotychczasowe publikacje wskazują na zmniejszenie konieczności wykonywania zabiegów CABG [57], zmniejszenie dolegliwości dławicowych [22,58] oraz możliwą poprawę funkcji LV u chorych, u których zabieg był skuteczny [25,59,60]. Sprzeczne są jednak doniesienia dotyczące przeżycia tej grupy pacjentów. Pojedynczy autorzy wskazują, że skuteczny zabieg przekłada się na zmniejszenie liczby zgonów [61] z przyczyn sercowo-naczyniowych, i na poprawę przeżycia odległego [62,63]. Z drugiej strony należy pamiętać, że zabiegi rekanalizacji CTO obarczone są nieco wyższym ryzykiem powikłań okołozabiegowych, w porównaniu do zabiegów w obrębie naczyń wieńcowych z zachowanym przepływem [13,14,16,64,65]. Konieczna jest więc właściwa

kwalfikacja do zabiegu tak, by poddawać leczeniu inwazyjnemu pacjentów mających możliwie największą szansę na powodzenie, przy możliwie najniższym ryzyku okołozabiegowym [66-70]. Właściwa wyjściowa ocena stanu klinicznego oraz chorób towarzyszących u pacjentów z CTO niezbędna jest do oceny wskazań do PCI, ryzyka oraz potencjalnych korzyści rokowniczych, które mogą odnieść po skutecznej rekanalizacji. W pracy Luigi Di Serafino [71] przedstawione są zalety skali ACEF (age, creatinine and ejection fraction score), bazującej na wyjściowych parametrach klinicznych, która służy do prognozowania rokowania chorych po skutecznym PCI CTO. Jest ona pomocna w wyodrębnieniu grupy chorych, którzy odniosą z zabiegu największą korzyść kliniczną. Zatem odpowiedni wybór leczenia chorych z CTO, to z jednej strony obiektywna stratyfikacja ryzyka, np. z pomocą skal takich jak SYNTAX, EuroSCORE II i ACEF [70], z drugiej strony właściwa ocena szansy na powodzenie zabiegu, np. z pomocą skali J-CTO score [28]. Chorych, u których szansa na skuteczne udrożnienie naczynia jest niska, należy kwalifikować do PCI szczególnie ostrożnie, a w przypadku współistnienia istotnych zmian w innych naczyniach wieńcowych, rozważyć leczenie kardiochirurgiczne.

Uwagi na temat badanej populacji

Wyniki leczenia oraz rokowanie odległe pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym zależą przede wszystkim od wyjściowego ryzyka leczonej grupy. Chorzy, u których stwierdza się obecność CTO, to zazwyczaj populacja o dużej liczbie czynników ryzyka występowania choroby niedokrwiennej serca. W prezentowanej grupie przeważali mężczyźni (78,1%), średni wiek wynosił $62,1 \pm 10,43$ lat; 72,7% chorych paliło wyroby tytoniowe. Spośród innych czynników ryzyka w istotnym odsetku występowały: nadciśnienie tętnicze (88,1%), hiperlipidemia (86,9%), cukrzyca (33,1%) i przewlekła niewydolność nerek (19,5%). Średnia wartość frakcji wyrzutowej LV była tylko nieznacznie obniżona i wyniosła $52,8 \pm 10,6\%$, mimo że u 41% chorych stwierdzono obecność patologicznego załamka Q w ECG, w odprowadzeniach odpowiadających przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej.

Czynniki kliniczne i parametry angiograficzne, a skuteczność zabiegu PCI CTO

W badanej populacji wyodrębniono zespół czynników klinicznych mających wpływ na skuteczność zabiegów PCI CTO, celem późniejszej kwalifikacji chorych do leczenia zabiegowego lub zachowawczego. Spośród badanych parametrów, grupa chorych, u których zabieg PCI CTO był skuteczny, różniła się jedynie większym nasileniem dolegliwości dławicowych przed zabiegiem ($p < 0,0001$). Poza tym zaobserwowano, że skuteczność zabiegu była 4-krotnie mniejsza u chorych po przebytym CABG (OR=0,24 95% CI [0,10 - 0,60], $p = 0,0013$). Prawdopodobnie, w związku z małą liczebnością badanej grupy nie udało się wyłonić innych klinicznych czynników ryzyka niepowodzenia zabiegu. Podobne wnioski zostały przedstawione przez Teramoto i wsp. w dużym rejestrze z udziałem ponad 1200 chorych [72]. Autorzy stwierdzili, że zabieg PCI CTO u chorych poddawanych wcześniej CABG ma istotnie mniejszy odsetek powodzeń (71% vs. 83%). W badanej grupie stwierdzono również, że CTO występowało istotnie częściej w tętnicy przedniej zstępującej w stosunku do pozostałych tętnic wieńcowych. Analiza wykazała, że użycie IVUS (*intravascular ultrasound*) oraz stosowanie techniki *parallel wire* zwiększały szansę na powodzenie zabiegu, natomiast złożoność anatomiczna, szczególnie krętość naczynia, zmniejszały jego skuteczność. Od dawna wiadomo, że czynniki anatomiczne należą do najważniejszych wskaźników prognostycznych powodzenia zabiegu rekanalizacji CTO [67]. W badanej grupie lokalizacja zmiany CTO, zarówno w odniesieniu do rodzaju naczynia jak i do zajętego segmentu nie miała wpływu na powodzenie zabiegu. W literaturze znajdują się jednak doniesienia o różnej skuteczności PCI, zależnej od lokalizacji zmiany [73]. W pracy Hasegawa, wykazano najmniejszą skuteczność zabiegu u chorych z niedrożnością RCA, natomiast najwyższą przy umiejscowieniu zmiany w LCx. Przyczynami mniejszej skuteczności zabiegów w RCA było większe uwapnienie zmian, duża krętość naczynia oraz większa długość niedrożnego segmentu, z jednocześnie dobrze wykształconym, własnym krążeniem obocznym (tzw. *bridging collaterals*). Dane te są zgodne poczynionymi obserwacjami, które wykazały, że morfologia zmiany CTO ma istotny wpływ na skuteczność zabiegu. Szansa na powodzenie była mniejsza dla zmian o długości przekraczającej 2 cm (OR = 0,23 95% CI [0,10 - 0,49]) ($p < 0,0001$), zmian krętych (OR = 0,205 95% CI [0,075 - 0,56]) ($p = 0,009$) i bogato uwapnionych (OR = 0,28 95% CI [0,13 - 0,59]) $p < 0,0001$). Ponadto, obecność kikuta (OR = 2,37 95% CI [1,14 - 4,95]) ($p = 0,019$), zwłaszcza ze stożkowym zakończeniem

(OR = 1,13 95% CI [1,08 - 2,42] ($p = 0,009$), istotnie zwiększały szansę na powodzenie PCI. Na podstawie morfologii zmian obliczyłem wskaźnik trudności zabiegu wg japońskiej skali J - CTO score [28]. Populacja, w której zabieg był skuteczny, miała istotnie niższą średnią wartość wskaźnika, w stosunku do pacjentów, u których zabieg był nieskuteczny ($1,023 \pm 0,95$ vs. $2,02 \pm 0,99$, $p < 0,0001$). Wzrost wartości J - CTO score o 1 jednostkę zmniejszał skuteczność PCI ponad 2 razy (OR = 0,38 95% CI [0,25 - 0,56]). Na podstawie wykreślonej krzywej ROC wykazałem, że największą szansę na powodzenie PCI CTO mają chorzy, u których wartość punktowa J - CTO score jest mniejsza lub równa 1 (czułość = 75,78, specyficzność = 70,73 95% CI [0,69 - 0,83]). Wskaźnik J - CTO score wykazał najwyższą wartość prognostyczną, w stosunku do pojedynczych parametrów angiograficznych ocenianych odrębnie. W mojej populacji, największą szansę na powodzenie zabiegu udrożnienia CTO mieli chorzy z niską wartością wskaźnika J - CTO score, którzy nie przebyli wcześniej operacji CABG – w tej grupie skuteczność zabiegu wyniosła aż 96%!

Rola badania MRI serca w kwalifikacji do zabiegu przezskórnej rekanalizacji CTO

Segmenty mięśnia sercowego LV zaopatrywane przez niedrożną tętnicę wieńcową mogą wykazywać funkcję skurczową prawidłową, upośledzoną, lub jej brak [23,24]. Mięsień z zachowaną żywotnością, nawet z upośledzoną odcinkową funkcją skurczową, wykazuje potencjalną możliwość poprawy kurczliwości po skutecznym udrożnieniu zaopatrującej go tętnicy [74-77]. Baks i wsp. wykazali, że 6 miesięcy po skutecznej angioplastyce CTO z implantacją stentu DES, w badaniu MRI można stwierdzić istotną poprawę regionalnej funkcji skurczowej LV oraz zmniejszenie objętości końcowo-skurczowej i rozkurczowej LV [75]. Podobnie Kirschbaum i wsp. w szczegółowej analizie wyników badania MRI udowadniają, że w populacji chorych z zachowaną żywotnością mięśnia sercowego, po skutecznym PCI CTO występuje poprawa regionalnej funkcji skurczowej lewej komory, zarówno w obserwacji 5. miesięcznej jak i odległej [26]. Poprawa mierzona była jako istotne zmniejszenie średniej objętości końcowo-rozkurczowej i skurczowej, zwiększenie frakcji wyrzutowej LV oraz wzrost segmentowego grubienia ściany mięśniówki LV. Wczesna i odległa poprawa funkcji LV, występująca w obszarze zaopatrywanym przez zrekanalizowaną tętnicę wieńcową, zależała od stopnia rozległości transmuralnej blizny ocenianej metodą perfuzji w MRI. Im wyższy był odsetek grubości transmuralnej żywotnego mięśnia sercowego LV w obszarze

zaopatrywanym przez tętnicę wieńcową z CTO, tym większa była poprawa funkcji skurczowej LV. Ten sam autor w kolejnej pracy [78] podaje, że kluczową rolę we właściwej ocenie obszarów mięśnia sercowego, które wykazują potencjał poprawy funkcji skurczowej, jest ocena żywotności i grubości ściany mięśnia LV zajmowanej przez bliznę, wraz z oceną grubienia ściany brzegu blizny (bez późnego wzmocnienia pokontrastowego), rezerwy skurczowej w teście z dobutaminą oraz końcowo rozkurczowej grubości mięśnia sercowego. Według Kuhla i wsp. ocena żywotności metodą rezonansu magnetycznego ma istotną przewagę nad badaniem PET/SPECT w prognozowaniu poprawy funkcji skurczowej mięśnia sercowego po skutecznej rewaskularyzacji [74].

Wielu autorów wskazuje, że poprawa regionalnej funkcji skurczowej po skutecznym PCI CTO przekłada się bezpośrednio na zwiększenie globalnej frakcji wyrzutowej lewej komory [25,26,75,76]. Poprawa funkcji skurczowej lewej komory serca związana jest bezpośrednio z obecnością hibernowanych kardiomiocytów występujących w mięśniówce nie wykazującej cech martwicy w MRI serca. Segmenty mięśnia lewej komory, które rokują poprawę funkcji skurczowej po zabiegu muszą zawierać odpowiednio dużą liczbę żywych miocytów. W praktyce, określa się tzw. wskaźnik transmuralności martwicy, który powinien być mniejszy niż 50%. Takie też kryterium przyjąłem kwalifikując pacjentów do zabiegu. Ponadto, w badaniu MRI były oceniane były parametry funkcji skurczowej lewej komory serca, wyjściowo oraz 6 miesięcy po zabiegu. W badanej populacji, spośród 47 pacjentów zakwalifikowanych do badania MRI, u 38 (81%) stwierdzono bliznę zajmującą mniej niż 50% grubości ściany (transmuralność < 50%) w segmentach zaopatrywanych przez przewlekle niedrożne naczynie. Chorych tych, jako rokujących możliwą poprawę funkcji skurczowej lewej komory po skutecznej rewaskularyzacji, zakwalifikowano do zabiegu PCI. Grupy, w których zabieg PCI CTO był skuteczny lub nieskuteczny różniły się wyjściowo frakcją wyrzucania LV – odpowiednio: $49,2 \pm 13,9$ vs. $57,4 \pm 10,3\%$ ($p=0,04$). W badaniu MRI, powtórzonym po 6 miesiącach po zabiegu, zgodnie z wynikami przedstawionymi w literaturze [25,26,75, 76-78] u pacjentów, u których zabieg był skuteczny, obserwowano istotną statystycznie poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory LV – $54,9 \pm 9,8\%$ vs. $49,2 \pm 13,9\%$ ($p = 0,0004$). Takiej poprawy nie obserwowano w grupie 13 chorych, u których zabieg był nieskuteczny (LV EF $53,7 \pm 12,8\%$ vs. $57,4 \pm 10,3\%$ $p = 0,1$). Co ciekawe, w tej drugiej grupie, zaobserwowano zwiększenie odsetka transmuralności martwicy w stosunku do grubości ściany LV, w obszarze zaopatrywanym przez niedrożne

naczynie $45,0 \pm 30,73\%$ vs $30,0 \pm 31,8\%$ ($p = 0,02$), czego nie stwierdzono u pacjentów po zabiegu skutecznym – odpowiednio $30,5 \pm 20,3\%$ vs. $33,2 \pm 22,99\%$ ($p = NS$). Patomechanizm wzrostu odsetka grubości martwicy w stosunku do grubości ściany LV po nieskutecznym zabiegu PCI CTO nie jest do końca jasny. U żadnego chorego w podgrupie z nieskutecznym PCI CTO, u których badano żywotność mięśnia sercowego, nie stwierdzono istotnego wzrostu poziomu enzymów martwiczych, pozwalającego na rozpoznanie zawału okołozabiegowego. Być może zjawisko to związane jest ze wzrostem objętości końcowo - rozkurczowej i - skurczowej LV w wyniku wzrostu ciśnień w LV, z wtórnym ścięciem jej ścian i relatywnym wzrostem odsetka transmurality błony w stosunku do ścięzłej ściany LV. Podobne zjawisko zaobserwowano w badaniu Williamsa dotyczącym oceny żywotności mięśnia sercowego, w którym nieskuteczna rewaskularyzacja związana była z niewielkim nieistotnym statystycznie relatywnym wzrostem odsetka rozległości martwicy w stosunku do grubości ściany LV w kontrolnym badaniu MRI, wykonanym po zabiegu (odpowiednio $11,1 \pm 8,1\%$ vs $14,6 \pm 8,1$, $p = 0,09$), przy zachowanej niezmiętej globalnej frakcji wyrzutowej LV [79]. Trzeba zaznaczyć, że analizowana populacja jest na tyle mała, że powyższa obserwacja może wynikać z niedokładności metody i nie można na jej podstawie wyciągać konkretnych wniosków. Niemniej jednak, badanie MRI serca z oceną żywotności, pomijając stosunkowo wysoki koszt, wydaje się być bardzo przydatnym narzędziem we właściwej kwalifikacji pacjentów z przewlekłe niedrożnymi tętnicami wieńcowymi do zabiegów rewaskularyzacji. Pozwala ono na wiarygodne wyodrębnienie grupy, w której można się spodziewać poprawy funkcji skurczowej lewej komory serca po skutecznym zabiegu, a co za tym idzie, chorych, którzy prawdopodobnie odniosą największą korzyść kliniczną.

Wpływ PCI CTO na nasilenie dolegliwości klinicznych choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca

Obecność przewlekle niedrożnego naczynia, zaopatrującego miokardium z zachowaną żywotnością i funkcją skurczową, zazwyczaj prowadzi do wystąpienia dolegliwości dławicowych w czasie wysiłku. Podczas wykonywanego wysiłku fizycznego dochodzi do przyspieszenia czynności serca i zwiększenia jego zapotrzebowania na tlen, przy jednoczesnym spadku perfuzji mięśnia zaopatrywanego przez niedrożną tętnicę wieńcową, co wywołuje objawy niedokrwienia. Szacuje się, że jedynie 10 - 15% chorych z CTO jest asymptomatycznych, podczas gdy u 85 - 90% występują objawy dławicy piersiowej [22]. W badanej przez mnie grupie wyjściowe nasilenie dolegliwości dławicowych było istotnie większe u osób, u których późniejszy zabieg PCI CTO był skuteczny (średnia wartość klasy CCS $2,42 \pm 0,6$ vs. $1,97 \pm 0,62$ ($p < 0,0001$)). Analiza całej populacji wykazała zmniejszenie nasilenia dolegliwości dławicowych po zabiegu przez cały czas trwania obserwacji (średnia klasa CCS 2,31 przed zabiegiem vs. 0,55 po 36 miesiącach od zabiegu; $p < 0,0001$)). Szczegółowa analiza wykazała jednak, że istotna poprawa miała miejsce jedynie w grupie, w której zabieg był skuteczny. Wartość średnia klasy CCS po 30 dniach, 6, 12, 24 miesiącach i w obserwacji odległej, ulegała stopniowemu istotnemu zmniejszaniu. Należy podkreślić, że istotną poprawę stwierdzono już po 30 dniach od zabiegu ($2,42 \pm 0,60$ vs. $0,91 \pm 0,89$ ($p < 0,0001$)). Zwraca również uwagę fakt, że średnia klasa CCS w obserwacji odległej była mniejsza < 1 , gdyż u znacznej większości chorych objawy dławicowe ustąpiły całkowicie. Jednocześnie w populacji, w której zabieg był nieskuteczny, nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji średniej klasy CCS, zarówno 30 dni po zabiegu ($1,97 \pm 0,62$ vs. $1,87 \pm 0,73$ ($p > 0,05$)), jak i w obserwacji odległej (średnia wartość CCS $1,57 \pm 0,97$). Z analizy wynika, że w czasie całej obserwacji pacjenci po skutecznej rewaskularyzacji byli w niższej klasie CCS, w porównaniu z pacjentami, u których zabieg się nie powiódł (średnia klasa CCS po 36 miesiącach odpowiednio: $0,34 \pm 0,54$ vs. $1,57 \pm 0,97$ ($p = 0,0009$)). Widać zatem, że nawet optymalne leczenie farmakologiczne nie przynosi poprawy klinicznej porównywalnej z tą uzyskaną po skutecznej rekanalizacji niedrożnej tętnicy wieńcowej. Uzyskane wyniki potwierdzają doniesienia z dużych badań i rejestrów (TOAST - GISE, GISSOC), w

których dolegliwości dławicowe ustępowały u ponad 95% chorych po skutecznym PCI CTO, a efekt ten obserwowano już we wczesnej obserwacji po zabiegu [12,17,21,22].

Udrożnienie przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej, związane jest nie tylko ze zwiększeniem perfuzji mięśnia sercowego, ale może też prowadzić do poprawy funkcji skurczowej lewej komory, ze zwiększeniem frakcji wyrzutowej włącznie. Może to wiązać się ze zmniejszeniem nasilenia objawów niewydolności serca po zabiegu [12,17,22]. W całej badanej populacji stwierdziłem istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów niewydolności serca po 6, 12 i 36 miesiącach obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych (klasa NYHA odpowiednio $1,49 \pm 0,6$ vs. $1,23 \pm 0,43$ ($p < 0,05$) dla obserwacji odległej w stosunku wartości wyjściowej). Podział na podgrupy w zależności od skuteczności zabiegu, nie wykazał jednak istotnych różnic. Po 36 miesiącach obserwacji klasa NYHA w grupie skutecznej i nieskutecznej PCI wynosiła odpowiednio: $1,21 \pm 0,42$ vs. $1,48 \pm 0,48$ ($p = NS$). W obserwacji odległej, wykonanej oddzielnie dla obu grup, wykazano istotną statystycznie poprawę jedynie w grupie, w której zabieg był skuteczny. Średnia wartość klasy NYHA wyjściowo wynosiła tu $1,48 \pm 0,63$, zaś po 36 miesiącach $1,21 \pm 0,42$ ($p < 0,05$). U pacjentów, u których zabieg zakończył się niepowodzeniem, nie obserwowano poprawy, a średnia wartość klasy NYHA nie zmieniła się istotnie w czasie obserwacji. Moje obserwacje potwierdzają zatem dane z literatury mówiące o przewadze leczenia interwencyjnego nad optymalnym leczeniem farmakologicznym pacjentów z CTO, jeśli chodzi o ustąpienie objawów klinicznych. Pacjenci po skutecznym zabiegu mają mniej dolegliwości dławicowych i lepszą tolerancję wysiłku od chorych leczonych zachowawczo.

Nadal nierozstrzygniętą kwestią pozostaje wpływ obecności przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej na przeżycie. Tym samym nie wiadomo jaka jest rola zabiegów rewaskularyzacji. W literaturze znajdziemy wiele danych na temat znaczenia CTO jako czynnika prognostycznego nagłej śmierci sercowej i przeżycia długoterminowego. [16,80] W metaanalizie 23 badań obserwacyjnych, Khan i wsp. wykazali, że skuteczna rekanalizacja CTO zmniejsza śmiertelność ogólną oraz obniża liczbę niepożądanych zdarzeń sercowych [81]. Różnica przeżycia odległego pacjentów po udanej PCI CTO, w porównaniu do grupy leczonej zachowawczo pozostawała istotna, nawet po uwzględnieniu czynników ryzyka, powikłań i zgonów okołozabiegowych. Jednym z możliwych wyjaśnień może być korzystne działanie antyarytmiczne udanego udrożnienia CTO. W niedawno opublikowanej pracy Cetin i wsp. wykazali, że po skutecznym otwarciu przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej, w zapisach ECG ustępują cechy niehomogennej

repolaryzacji komórek stwierdzone przed zabiegiem [82]. Innym mechanizmem niekorzystnego wpływu obecności CTO może być wystąpienie zawału serca, spowodowane nagłym zamknięciem innej tętnicy, do której krążenie oboczne mogłoby dostarczyć przewlekle niedrożne naczynie. Gorsze rokowanie pacjentów z ostrym zawałem serca i obecnością CTO zostało opisane przez wielu autorów, także z naszego ośrodka [19,20,83-85]. Obecnie zatem nikt nie kwestionuje znaczenia otwartego naczynia w rokowaniu pacjentów z chorobą niedokrwioną serca. Należy jednak pamiętać, że sam zabieg rewaskularyzacji, zarówno przezskórnej jak i chirurgicznej niesie w sobie ryzyko powikłań. W naszej populacji 169 pacjentów nie obserwowaliśmy zgonów okołozabiegowych, jednakże wystąpiło kilka powikłań bezpośrednio zagrażających życiu. Były to: perforacja tętnicy wieńcowej z tamponadą worka osierdziowego (2 przypadki), nagłe zatrzymanie krążenia kilka godzin po zabiegu, wymagające trzykrotnej defibrylacji (1 przypadek), wystąpienie ostrej niewydolności lewokomorowej z obrzękiem płuc w czasie zabiegu (1 przypadek), ostra zakrzepica w stencie (1 przypadek). Daje to niemały odsetek (3%) groźnych dla życia powikłań okołozabiegowych. Ponadto, dwóch pacjentów zmarło nagle w pierwszym miesiącu po skutecznym zabiegu, co należy uznać za prawdopodobną zakrzepicę w stencie. Jak widać zabiegi PCI w obrębie przewlekle niedrożnych tętnic obarczone są większym ryzykiem powikłań niż interwencje na naczyniach z zachowanym przepływem [13,14,16]. Mimo to, przeżycie naszych pacjentów po skutecznej rekanalizacji CTO było zadowalające. Śmiertelność 3. letnia wyniosła 3,9% i była niemalże dwukrotnie niższa niż w grupie, w której zabieg się nie powiódł (7,1%). Różnica ta nie okazała się istotna statystycznie, na co mogło się złożyć kilka czynników. Po pierwsze mała liczebność grupy badanej i mała liczba zdarzeń, po drugie włączenie do analizy śmiertelności ogólnej, a nie sercowej, z powodu braku informacji o przyczynach zgonu. Wreszcie niebagatelną rolę odegrały inne czynniki ryzyka, znacznie silniej wpływające na wystąpienie zgonu takie jak wiek, niewydolność nerek oraz, co nieco zaskakuje przy tak małej grupie i stosunkowo krótkiej obserwacji, migotanie przedsionków. Wpływ wieku i niewydolności nerek na przeżycie jest faktem powszechnie znanym, natomiast duże badania przesiewowe i rejestry, w wieloletniej obserwacji także wykazały istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z migotaniem przedsionków [86-88]. Obserwacje odległe wykazały, że rokowanie pacjentów po skutecznym zabiegu PCI jest dobre. Niepożądane zdarzenia sercowe stwierdzano rzadko. W ciągu trzech lat obserwowano cztery zawały serca, z czego jeden w przebiegu ostrej zakrzepicy w stencie w pierwszych godzinach po zabiegu i pięć przypadków restenozy w stencie wymagające

powtórnej interwencji (TVR). Nie można wykluczyć większego odsetka restenozy, ponieważ nie wykonywano rutynowo kontrolnej koronarografii. W wielu przypadkach restenoza mogła być bezobjawowa, o czym świadczy jej późne rozpoznanie, powyżej 12 miesięcy po zabiegu, u trzech pacjentów. Nie obserwowano żadnych przypadków późnej, ani bardzo późnej zakrzepicy w stencie, mimo że aż 18% leczonych zaprzestała przyjmowania kłopidogrelu przed upływem 12 miesięcy. Ten stosunkowo dobry wynik odległy można tłumaczyć stosowaniem nowoczesnych stentów DES. W ostatnich badaniach wykazano, że nie tylko zmniejszają one istotnie ryzyko wystąpienia restenozy, ale także znacząco redukują ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie, nawet w porównaniu do stentów BMS [89,90].

7. Wnioski

1. Pacjenci po skutecznym zabiegu rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej mają dobre rokowanie co do przeżycia odległego, z niskim odsetkiem niepożądanych zdarzeń sercowych.
2. Jedynym istotnym czynnikiem klinicznym korelującym ujemnie ze skutecznością zabiegu PCI CTO, jest przebyty zabieg pomostowania tętnic wieńcowych.
3. Do najważniejszych czynników klinicznych wpływających niekorzystnie na przeżycie pacjentów poddawanych zabiegom rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej należą wiek, przewlekła choroba nerek oraz migotanie przedsionków.
4. Skuteczny zabieg rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej istotnie zmniejsza nasilenie dolegliwości dławicowych i poprawia tolerancję wysiłku leczonych pacjentów.
5. Skuteczna rekanalizacja przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej, u pacjentów z żywotnym mięśniem sercowym, poprawia funkcję skurczową lewej komory serca w badaniu rezonansu magnetycznego po 6 miesiącach od zabiegu, czego się nie obserwuje po zabiegu nieskutecznym.
6. Skuteczność przezskórnej rewaskularyzacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej zależy przede wszystkim od anatomii zmiany. Obecność zwapnień, krętości oraz długość niedrożnego segmentu przekraczająca 2 cm istotnie zmniejsza szansę na powodzenie zabiegu.

8. Wykaz rycin i tabel

8.1 Wykaz rycin

Rycina 1. Średnia wartość punktacji wg. skali J - CTO score trudności zabiegu PCI w grupach skuteczny i nieskuteczny.

Rycina 2. Krzywa ROC dla skali trudności zabiegu PCI CTO wg. skali J - CTO score.

Rycina 3. Wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory mierzona w MRI serca z podziałem na grupę z zabiegiem skutecznym i nieskutecznym ($p = 0,04$).

Rycina 4. Porównanie frakcji wyrzucania lewej komory przed i 6 miesięcy po skutecznym zabiegu PCI ($p=0,0004$).

Rycina 5. Porównanie frakcji wyrzucania lewej komory przed i 6 miesięcy po nieskutecznym zabiegu PCI CTO ($p = 0,1$).

Rycina 6. Porównanie odsetka transmuralności obszaru martwicy ocenianej w badaniu MRI u pacjentów z nieskutecznym zabiegiem PCI ($p = 0,02$).

Rycina 7. Porównanie odsetka transmuralności obszaru martwicy ocenianej w badaniu MRI u pacjentów ze skutecznym zabiegiem PCI ($p = NS$).

Rycina 8. Porównanie średnich wartości klasy CCS dla całej badanej populacji wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji (N = 110)

Rycina 9. Porównanie wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów ze skutecznym zabiegiem PCI (N = 81)

Rycina 10. Porównanie średniej wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów z nie skutecznym zabiegiem PCI (N = 29)

Rycina 11. Zestawienie średniej wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów w zależności od wyniku zabiegu PCI.

Rycina 12. Średnia wyjściowa wartość klasy CCS w obu grupach, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG.

Rycina 13. Porównanie stopnia nasilenia dolegliwości dławicowych wg średniej wartości klasy CCS, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG, w grupie ze skutecznym zabiegiem PCI w kolejnych okresach obserwacji (* $p > 0,05$)

Rycina 14. Porównanie stopnia nasilenia dolegliwości dławicowych wg średniej wartości klasy CCS, w zależności od występowania patologicznego załamka Q w ECG, w grupie z nieskutecznym zabiegiem PCI w kolejnych przedziałach czasowych obserwacji (* $p > 0,05$)

Rycina 15. Porównanie średniej wartości klasy NYHA wyjściowo i w przedziałach czasowych obserwacji w całej badanej populacji (N = 110)

Rycina 16. Porównanie średniej wartości klasy NYHA wyjściowo i w czasie obserwacji u chorych po skutecznym PCI CTO (N = 81)

Rycina 17. Porównanie średniej wartości klasy NYHA wyjściowo i w czasie obserwacji u chorych z nieskutecznym PCI CTO (N = 29)

Rycina 18. Porównanie średnich wartości klasy NYHA pomiędzy grupami z zabiegiem skutecznym i nieskutecznym wyjściowo i w czasie obserwacji.

Rycina 19. Krzywe Kaplana - Meiera dla grup ze skutecznym i nieskutecznym PCI CTO.

Rycina 20. Krzywe Kaplana - Meiera wpływu występowania migotania przedsionków na przeżycie chorych w badanej populacji.

8.2 Wykaz tabel

Tabela 1. Typy blaszek miażdżycowych [1]

Tabela 2. Klasyfikacja objawów choroby niedokrwiennej serca wg. Canadian Cardiovascular Society (CCS) [2]

Tabela 3. Klasyfikacja objawów niewydolności serca wg New York Heart Association (NYHA) [3]

Tabela 4. Skala J - CTO score oceny trudności zabiegu PCI CTO [28]

Tabela 5. Klasyfikacja krwawień wg GUSTO [30]

Tabela 6. Zestawienie parametrów klinicznych i demograficznych badanej grupy

Tabela 7. Zestawienie parametrów echokardiograficznych badanej grupy

Tabela 8. Nasilenie dolegliwości dławicowych, przed próbą PCI CTO, z podziałem na grupy (N = 169)

Tabela 9. Nasilenie klinicznych objawów niewydolności serca wg. klasyfikacji NYHA przed próbą PCI CTO, z podziałem na grupy (N = 145)

Tabela 10. Lokalizacja CTO z uwzględnieniem zabiegów skutecznych i nieskutecznych ($p = NS$ dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna)

Tabela 11. Rozkład lokalizacji CTO z uwzględnieniem segmentów naczyń u pacjentów z zabiegiem skutecznym i nieskutecznym ($p = NS$ dla PCI skuteczna vs. PCI nieskuteczna)

Tabela 12. Analiza cech morfologicznych niedroźnego segmentu z podziałem na grupy

Tabela 13. Rozkład punktacji J - CTO score w badanej populacji, z podziałem na grupy

Tabela 14. Średnia wartość punktacji J - CTO score w grupach ze skuteczną i nieskuteczną PCI

Tabela 15. Średnie wartości parametrów w badaniu MRI serca bez podziału na grupy

Tabela 16. Zestawienie średnich wartości parametrów mierzonych w MRI serca przed PCI CTO

Tabela 17. Zestawienie średnich wartości parametrów mierzonych w MRI serca 6 miesięcy po PCI CTO

Tabela 18. Zestawienie średnich wartości parametrów mierzonych w MRI serca przed i 6 miesięcy po skutecznym zabiegu PCI CTO

Tabela 19. Parametry oceniane w MRI serca przed i 6 miesięcy po nieskutecznym zabiegu PCI CTO

Tabela 20. Porównanie średnich wartości klasy CCS dla całej badanej populacji wyjściowo i w kolejnych okresach obserwacji (N = 110)

Tabela 21. Zmiana dolegliwości dławicowych wg klasy CCS w poszczególnych miesiącach obserwacji w grupie ze skutecznym wynikiem zabiegu (N = 81)

Tabela 22. Porównanie średniej wartości klasy CCS w obserwacji pacjentów z nieskutecznym zabiegiem PCI (N = 29)

Tabela 23. Porównanie średnich wartości klasy CCS wyjściowo i po zabiegu w grupach ze skutecznym (N = 81) i nieskutecznym (N = 29) zabiegiem PCI CTO

Tabela 24. Porównanie średniej wartości klasy NYHA wyjściowo i w przedziałach czasowych obserwacji w całej badanej populacji (N = 110)

Tabela 25. Porównanie średniej wartości klasy NYHA wyjściowo i w czasie obserwacji u chorych po skutecznym PCI CTO (N = 81)

Tabela 26. Porównanie średniej średnich wartości klasy NYHA wyjściowo i w czasie obserwacji u chorych z nieskutecznym PCI CTO (N = 29)

Tabela 27. Porównanie średnich wartości klasy NYHA pomiędzy grupami z zabiegiem skutecznym (N = 81) i nieskutecznym (N = 29) zabiegiem PCI CTO w czasie obserwacji

Tabela 28. Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji 30. dniowej

Tabela 29. Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji rocznej

Tabela 30. Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej

9. Streszczenie

Wstęp

Przewlekle niedrożne tętnice wieńcowe (CTO) występują u około 20 - 30% chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Udrożnienie CTO za pomocą przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI), zmniejsza konieczność wykonania rewaskularyzacji chirurgicznej (CABG), zmniejsza dolegliwości dławicowe oraz może poprawić funkcję skurczową lewej komory serca (LV). Mimo, że w ciągu ostatnich lat doszło do znacznego rozwoju technik zabiegowych oraz wzrostu ich skuteczności, nadal nie wiemy jaki jest wpływ skutecznej rekanalizacji CTO na przeżycie.

Cel Pracy

Głównym celem pracy jest ocena wpływu skutecznej rekanalizacji CTO z implantacją stentu uwalniającego lek antyproliferacyjny (DES), na rokowanie wczesne i odległe pacjentów. Ponadto oceniono wpływ wybranych czynników klinicznych i angiograficznych na skuteczność zabiegu.

Materiał i metody

Do badania włączono 169 pacjentów leczonych planowym zabiegiem PCI przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej w okresie od stycznia 2010 do grudnia 2012 w I Klinice Kardiologii w Poznaniu. CTO zdefiniowano jako zmianę całkowicie zamykającą naczynie, bez widocznego przepływu, z czasem trwania niedrożności wynoszącym przynajmniej trzy miesiące lub niemożliwym do ustalenia. Do zabiegu kwalifikowano pacjentów, u których stwierdzono obecność zmian o charakterze CTO w przynajmniej jednym głównym naczyniu wieńcowym oraz obecność typowych objawów dławicy piersiowej, lub innych cech niedokrwienia. Z badania wyłączono chorych, u których stwierdzono brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niedokrwienia mięśnia sercowego oraz brak kurczliwości całego segmentu zaopatrywanego przez naczynie CTO w badaniu echokardiograficznym lub braku żywotności $\geq 50\%$ grubości ściany mięśnia sercowego lewej komory w tym obszarze w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI). Przed zabiegiem zbierano informacje dotyczące występowania czynników ryzyka i chorób współistniejących, takich jak hiperlipidemia nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyte zawał serca, niewydolności nerek, migotanie przedsionków, udar mózgu. Oznaczano

wybrane parametry laboratoryjne, wykonywano ECG oraz badanie echokardiograficzne lub MRI serca. W badaniu angiograficznym oceniono wybrane parametry angiograficzne, a na ich podstawie obliczono stopień trudności PCI CTO wg. J - CTO score. Ponadto oceniano korelacje między wybranymi parametrami klinicznymi i angiograficznymi a skutecznością zabiegu PCI CTO. Badaną populację poddano obserwacji szpitalnej, 30. dniowej, rocznej oraz odległej (trzyletniej). W obserwacjach oceniano częstość występowania zgonów, zawałów serca, udarów mózgu, kolejnych rewaskularyzacji, nasilenie dolegliwości dławicowych i niewydolności serca oraz wybrane parametry w badaniu MRI. W celu znalezienia niezależnych czynników ryzyka wpływających na zgon pacjenta budowano szereg modeli regresji logistycznej. Analizę przeżycia zilustrowano krzywymi przeżycia Kaplana - Meiera, różnice pomiędzy krzywymi porównano w teście log - rank.

Wyniki

Grupy ze skuteczną i nieskuteczną PCI nie różniły się między sobą parametrami demograficznymi i klinicznymi, z wyjątkiem większego nasilenie dolegliwości dławicowych w grupie chorych ze skutecznym PCI CTO. Na niepowodzenie zabiegu istotny wpływ miały następujące parametry angiograficzne i kliniczne: długość CTO > 2 cm (OR = 0,23 95% CI [0,10 - 0,49]) ($p < 0,0001$), krętość niedrożnego segmentu (OR = 0,205 95% CI [0,075 - 0,56] ($p = 0,009$), uwapnienie (OR = 0,28 95% CI [0,13 - 0,59]) ($p < 0,0001$) oraz wcześniej przebyte CABG (OR = 0,24 95% CI [0,10 - 0,60] ($p = 0,0013$). Obecność widocznego kikuta CTO (OR = 2,37 95% CI [1,14 - 4,95]) ($p = 0,019$), jego stożkowate zakończenie (OR = 1,13 95% CI [1,08 - 2,42]) ($p = 0,009$), oraz niższa średnia wartość punktacji wg J - CTO score istotnie zwiększały szansę na skuteczność zabiegu. Wzrost wartości J - CTO score o 1 jednostkę zmniejszał skuteczność PCI CTO ponad 2 razy (OR = 0,38 95% CI [0,25 - 0,56]), z największą szansą na powodzenie PCI CTO z wartością punktową wg J-CTO score ≤ 1 wg. analizy ROC (czułość = 75,78, specyficzność = 70,73; 95% CI [0,69 - 0,83]. W obserwacji 6. miesięcznej, po skutecznym PCI CTO, w badaniu MRI stwierdzono istotną statystycznie poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory LV EF $54,9 \pm 9,8\%$ vs. $49,2 \pm 13,9\%$ ($p = 0,0004$). W obserwacji odległej obserwowano istotną statystycznie redukcję objawów klinicznych dławicy piersiowej (średnia klasa CCS $2,42 \pm 0,60$ vs. $0,34 \pm 0,56$; $p < 0,0001$) i niewydolności serca (średnia klasa NYHA $1,48 \pm 0,63$ vs. $1,21 \pm 0,42$; $p < 0,05$). U pacjentów z nieskuteczną próbą PCI CTO nie

stwierdzono poprawy funkcji LV w badaniu MRI (frakcja wyrzutowa wyjściowa $53,7 \pm 12,8\%$ vs. $57,4 \pm 10,3\%$ po 6 miesiącach; $p = 0,1$). Podobnie, nie stwierdzono istotnej poprawy klinicznej w postaci redukcji klasy CCS ($1,97 \pm 0,62$ vs. $1,57 \pm 0,97$; $p > 0,05$) oraz NYHA ($1,53 \pm 0,64$ vs. $1,48 \pm 0,48$; $p > 0,05$). W czasie trzech lat obserwacji zmarło 8 pacjentów, z czego 5 w grupie ze skuteczną PCI (3,9%) i 3 w grupie z nieskutecznym zabiegiem (7,1%). Różnica nie była istotna statystycznie. Do czynników klinicznych istotnie korelujących z przeżyciem należały: wiek (HR = 1,08 [1,0 - 1,17]; $p = 0,04$), poziomu kreatyniny we krwi (HR = 1,02 [1,002-1,05]; $p = 0,01$) oraz obecność migotania przedsionków (Test log - rank WW = 1,51 Suma = 7,9; War = 0,44; Statystyka testu 2,27; $p = 0,02$). W analizie występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE) zarówno w obserwacji 30 dniowej, rocznej jak i odległej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W obserwacji odległej stwierdzono łącznie 17 (14,4%) zdarzeń w całej badanej populacji, w tym 14 (16,3%) w grupie ze skutecznym PCI i 3 (9,3%) w grupie z nieskutecznym zabiegiem. W obserwacji odległej nie wykazano istotnego wpływu skuteczności PCI CTO na czas przeżycia chorych w badanej populacji (Test log - rank WW = -1,31; Suma = 7,9; War = 1,3; Statystyka testu -1,15; $p = 0,24$).

Wnioski

1. Pacjenci po skutecznym zabiegu rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej mają dobre rokowanie co do przeżycia odległego, z niskim odsetkiem niepożądanych zdarzeń sercowych.
2. Jedynym istotnym czynnikiem klinicznym korelującym ujemnie ze skutecznością zabiegu PCI CTO, jest przebyty zabieg pomostowania tętnic wieńcowych.
3. Do najważniejszych czynników klinicznych wpływających niekorzystnie na przeżycie pacjentów poddawanych zabiegom rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej należą wiek, przewlekła choroba nerek oraz migotanie przedsionków.
4. Skuteczny zabieg rekanalizacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej istotnie zmniejsza nasilenie dolegliwości dławicowych i poprawia tolerancję wysiłku leczonych pacjentów.

5. Skuteczna rekanalizacja przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej, u pacjentów z żywotnym mięśniem sercowym, poprawia funkcję skurczową lewej komory serca w badaniu rezonansu magnetycznego po 6 miesiącach od zabiegu, czego się nie obserwuje po zabiegu nieskutecznym.

6. Skuteczność przezskórnej rewaskularyzacji przewlekle niedrożnej tętnicy wieńcowej zależy przede wszystkim od anatomii zmiany. Obecność zwapnień, krętości oraz długość niedrożnego segmentu przekraczająca 2 cm istotnie zmniejsza szansę na powodzenie zabiegu.

10. Abstract

Introduction

Chronically occluded coronary arteries (CTO) are found on coronary angiography in 20 - 30% of patients with stable coronary artery disease (CAD). Successful revascularization of such lesions with percutaneous coronary intervention (PCI), decreases the need for coronary artery bypass surgery (CABG) and improves patients' clinical symptoms. Furthermore, an improvement in systolic function of the left ventricle (LV) also has been reported. Although in recent years the success rate of PCI of CTO lesions was significantly increased, the impact of successful procedure on long-term outcome of treated patients is still unknown.

Aim of the study

The main purpose of this study was to assess the effect of successful recanalization of CTO lesion, with the implantation of new-generation drug-eluting stents (DES) on early and long-term prognosis of treated patients. Additionally, the impact of successful procedure on the LV function was evaluated in magnetic resonance imaging (MRI). Furthermore, the influence of selected clinical and angiographic factors on the success rate of the index procedure was analyzed.

Materials and methods

The study population consisted of 169 patients undergoing elective PCI of CTO between January 2010 and December 2012 in the Ist Department of Cardiology in Poznan. CTO was defined as a complete occlusion of the vessel with no antegrade flow, of at least three months duration. All CTO patients were eligible if they had typical symptoms of CAD or documented silent ischemia. The main exclusion criteria were the presence of a

scar in the entire segment of myocardium supplied by the occluded vessel on echocardiography, or the lack of viability in $\geq 50\%$ of transmural thickness of the left ventricular myocardium in this region, assessed in MRI. In all patients, the detailed clinical data were obtained at baseline and during follow-up. Electrocardiography (ECG), echocardiography and/or cardiac MRI were performed before PCI. In selected patients MRI was repeated 6 months after the procedure. The impact of clinical and angiographic parameters on the success rate of the procedure was further evaluated. In-hospital, 30-day, one-year, and long-term (three years) observation of the study group was performed. The incidence of death, myocardial infarction, stroke, revascularization, severity of angina and heart failure symptoms, as well as selected MRI parameters were analyzed. In order to find independent risk factors of patient's death, the series of logistic regression models were built. Survival analysis was presented as Kaplan - Meier curves, and the differences were compared in log-rank test.

Results

At baseline the groups with successful (n=127), and failed procedure (n=42) did not differ clinically, with the exception of the severity of angina, which was more severe in the first group ($p < 0,0001$). The following angiographic parameters revealed the negative influence on the procedure outcome: the length of CTO lesion > 2 cm (OR = 0,23 95% CI [0,10 - 0,49]; $p < 0,0001$), tortuosity of the CTO segment (OR = 0,20 95% CI [0,075 - 0,56]; $p = 0,009$) and the presence of calcifications (OR = 0,28 95% CI [0,13 - 0,59]; $p < 0,0001$). The only significant clinical factor was by - pass graft procedure in patient's history (OR = 0,24 95% CI [0,10 - 0,60]; $p = 0,001$). The following angiographic parameters were predictors of PCI success: the presence of the visible stump (OR = 2,37 95% CI [1,14 - 4,95]), a tapered tip of a stump (OR = 1,13 95% CI [1,08 - 2,42]); $p = 0,009$) and low J - CTO score. On MRI, performed 6 months

after successful PCI of CTO, a statistically significant improvement of the LV ejection fraction (EF) was observed ($54,9 \pm 9,8\%$ vs. $49,2 \pm 13,9\%$; $p = 0,0004$). In the long-term follow-up of this group, statistically significant reduction of angina, and heart failure symptoms were observed. The mean CCS class was reduced from $2,42 \pm 0,6$, to $0,34 \pm 0,56$; ($p < 0,0001$), and the mean NYHA class from $1,48 \pm 0,63$, to $1,21 \pm 0,42$ ($p < 0,05$). In the PCI-failure group no significant improvement of symptoms, nor of the LV function in the MRI was observed. In the long-term follow-up the mean CCS and NYHA class remained unchanged: CCS $1,97 \pm 0,62$ vs. $1,57 \pm 0,97$ ($p = NS$), NYHA $1,48 \pm 0,48$ vs. $1,53 \pm 0,64$ ($p = NS$). During the follow-up 8 deaths occurred, of which 5 in the PCI-success group (3,9%), and 3 in the PCI-failure group (7,9%). This difference was not statistically significant. The only clinical factors that correlated with long-term survival were the patients' age, the presence of chronic kidney disease and atrial fibrillation. The total major adverse event rate was low, similar in both groups. In the long-term follow-up, in the PCI-success group 4 cases of myocardial infarction, six cases of repeat target-vessel revascularization and 3 cases of stent thrombosis (one acute definite, two subacute probable) were reported.

Conclusions

1. Patients after successful recanalization of chronically occluded coronary artery have a good prognosis for long-term survival, with a low rate of adverse cardiac events.
2. The only clinical factor negatively correlating with the success of the PCI of CTO is previous CABG.

3. The most important clinical factors negatively influencing the survival of patients undergoing recanalization of chronically occluded coronary artery include age, chronic kidney disease, and atrial fibrillation.

4. Successful recanalization of chronically occluded coronary artery significantly reduces the severity of angina and improves exercise tolerance of treated patients.

5. Successful recanalization of chronically occluded coronary artery in patients with viable myocardium improves systolic function of the left ventricle in MRI after 6 months post PCI, which is not observed after PCI failure.

6. The success rate of percutaneous revascularization of chronically occluded coronary artery depends primarily on the anatomical factors. The presence of calcification, tortuosity, and the length of occlusion exceeding 2 cm significantly reduces the chances of success of the procedure.

11. Piśmiennictwo:

1. Szczeklik A, Tendera M. Miażdżycza. Rozdz w: Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM tom I. Red Undas A, Szczeklik A, Medycyna Praktyczna Kraków 2009, 321-328
2. Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary disease. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1787-1847
3. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2949-3003
4. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 1; 35(37): 2541-2619. Epub 2014 Aug 29.
5. Stone GW, Kandzari DW, Mehran R, et al. Percutaneous recanalisation of chronically occluded coronary arteries. A consensus document. Part I. *Circulation* 2006; 112; 2364-2372.
6. Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: Part II. *Circulation* 2005; 112: 2530–2537.

7. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, et al. European perspective in the recanalisation of chronic total occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *Eurointervention* 2007; 3: 30-43.
8. Delacrétaz E, Meier B. Therapeutic strategy with total coronary artery occlusions. *Am J Cardiol.* 1997 Jan 15; 79(2): 185-187.
9. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010,; 5; CD004587.
10. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7; 355(23): 2395-2407. Epub 2006 Nov 14.
11. Werner GS, Surber R, Ferrari M, et al. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2406-2412.
12. Pujadas S, Martin , Rosselló X, et al. Improvement of myocardial function and perfusion after successful percutaneous revascularization in patients with chronic total coronary occlusion. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 30; 169(2): 147-152.
13. de Labriolle A, Bonello L, Roy P, et al. Comparison of safety, efficacy, and outcome of successful versus unsuccessful percutaneous coronary intervention in “true” chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1175–1181.
14. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1611–1618.

15. Safley DM, House JA, Marso SP, et al. Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2008; 1: 295–302.
16. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 409–414.
17. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2010 Jul; 160(1):179-187.
18. Aziz S, Stables RH, Grayson AD, Perry RA, Ramsdale DR. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: Improved survival for patients with successful revascularization compared to a failed procedure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70: 15-20.
19. Cugowska M. Wpływ przewlekłej niedrożności tętnicy wieńcowej na rokowanie pacjentów z ostrym zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową. Praca doktorska 2010r.
20. Van der Schaaf RJ, Vis MM, Sjauw KD, et al. 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. *J Am Cardiol.* 2006; 98: 1165-1169.
21. He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS. Myocardial perfusion in patients with total occlusion of a single coronary artery with and without collateral circulation. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8: 452–457.

22. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multi-center, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Cardiol* 2003; 41(10): 1672-1678.
23. Kramer CM., Rogers WJ Jr, Mankad S, et al. Contractile reserve and contrast uptake pattern by magnetic resonance imaging and functional recovery after reperfused myocardial infarction . *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1835-1840.
24. Isbell DC, Kramer CM. Magnetic resonance for the assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21: 469-472.
25. Danchin N, Angioi M, Cador R, et al. Effect of late percutaneous angioplastic recanalization of total coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, ejection fraction, and regional wall motion. *Am J Cardiol*. 1996 Oct 1; 78(7): 729-735.
26. Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, et al. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 179–185.
27. Tumirkaynak T, Ciftci H, Cemri M. Coronary artery perforation: a rare complication of coronary angiography. *Acta Cardiol*. 2001; 56 (5): 323-325.
28. Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al. Predicting Successful Guidewire Crossing Through Chronic Total Occlusion of Native Coronary Lesions Within 30 Minutes. The J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) Score as a Difficulty Grading and Time Assessment Tool. *Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 213–221.

29. Cutlip D, Windecker S, Mehran R, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115 (17): 2344-2351.
30. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 673–682.
31. Nishida T, Di Mario C, Briguori C, et al. Characterization of total occlusions with intracoronary ultrasound: the importance of the duration of occlusion. *J Invasive Cardiol.* 2001 Jan; 13(1): 1-8.
32. Park Y, Park HS, Jang GL, et al. Intravascular ultrasound guided recanalization of stumpless chronic total occlusion. *Int J Cardiol.* 2011 Apr 14; 148(2): 174-178.
33. Hamburger JN, Gijssbers GH, Ozaki Y, et al. Recanalization of chronic total coronary occlusions using a laser guide wire: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Sep; 30(3):649-656.
34. Reifart N, Enayat D, Giokoglu K. A novel penetration catheter (Tornus) as bail-out device after balloon failure to recanalise long, old calcified chronic occlusions. *EuroIntervention.* 2008 Mar; 3(5): 617-621.
35. Grube E, Sütsch G, Lim VY, et al. High-frequency mechanical vibration to recanalize chronic total occlusions after failure to cross with conventional guidewires. *J Invasive Cardiol.* 2006 Mar; 18(3): 85-91.
36. Baim DS, Braden G, Heuser R, et al. Utility of the Safe-Cross-guided radiofrequency total occlusion crossing system in chronic coronary total occlusions (results from the Guided Radio Frequency Energy Ablation of Total Occlusions Registry Study). *Guided Radio Frequency Energy Ablation of Total Occlusions Registry Study.* *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1; 94(7): 853-858.

37. Morales PA, Heuser RR. Chronic total occlusions: experience with fiber-optic guidance technology--optical coherence reflectometry. *J Interv Cardiol.* 2001 Dec; 14(6):611-616.
38. Surmely JF, Tsuchikane E, Katoh O, et al. New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: the CART technique. *J Invasive Cardiol.* 2006 Jul; 18(7):334-338.
39. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, et al. Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2009; 2: 489–97.
40. Jacobs DL, Motaganahalli RL, Cox DE, et al. True lumen re-entry devices facilitate subintimal angioplasty and stenting of total chronic occlusions: Initial report. *J Vasc Surg.* 2006 Jun; 43(6): 1291-1296.
41. Di Mario C. Ars longa, vita brevis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2(6): 487-488.
42. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:1444–1451.
43. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 90–96.
44. Mori M, Kurogane H, Hayashi T, et al. Comparison of results of intracoronary implantation of the Plamaz-Schatz stent with conventional balloon angioplasty in chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 985–989.

45. Hoher M, Wohrle J, Grebe OC, et al. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 722–729.
46. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; 100: 236–242.
47. Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J.* 2000; 21: 1960–1966.
48. Rahel BM, Suttorp MJ, Laarman GJ, et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J.* 2004; 147: e16–20.
49. Hoye A, Tanabe K, Lemos P.A, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 2; 43(11): 1954-1958.
50. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006 Aug 29;114(9):921-928. Epub 2006 Aug 14.

51. Han YL, Wang SL, Jing QM, et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in 1263 patients: a single-center report. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Jul 20; 119(14): 1165-1170.
52. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1096– 1103.
53. Tamburino C, Capranzano P, Capodanno D, et al. Percutaneous Recanalization of Chronic Total Occlusions. *Am Heart J*. 2013; 165(2): 133-142.
54. Ruogu L, Shuansuo Y, Lei T, et al. Metaanalysis of the effect of percutaneous coronary intervention on chronic total coronary occlusions. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014, 9:41.
55. Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. Multinational Chronic Total Occlusion Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Sep; 4(9): 952-961.
56. Yoshihiro M, Takeshi K, Yasuhiko H, et al. In-Hospital Outcomes of Contemporary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Chronic Total Occlusion *J Am Coll Cardiol Intv*. 2010; 3(2): 143-151.
57. Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J*. 2005 Dec; 26(24): 2630-2636. Epub 2005 Sep 23.
58. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 284-290.

59. Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, et al. Predictors of improvement in left ventricular function after percutaneous revascularization of occluded coronary arteries: a report from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Am Heart J* 2001; 142: 301–308.
60. Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J* 1998; 19: 273 - 281.
61. Behar JM, Jones DA, Weerackody R, et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with increased long term survival. *Heart* 2011; 97: A25.
62. Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011 ;4: 952-961.
63. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 380 - 388.
64. Sabbagh A, Patel VG, Jeroudi OM, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing retrograde percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: A weighted meta-analysis of 3482 patients from 26 studies. *Int J Cardiol.* 2014 Jun 15; 174(2): 243- 248.
65. Dippel EJ, Kereiakes DJ, Tramuta DA et al. Coronary perforation during percutaneous coronary intervention in the era of abciximab platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade: an

algorithm for percutaneous management. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001 Mar; 52(3):279-286.

66. Drozd J, Opalińska E, Zapolski T, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total coronary occlusion in patients with stable angina. Relationship between lesion anatomy, procedure technique and efficacy. *Kardiol Pol.* 2005 Apr; 62(4):332-342; discussion 343.

67. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J.* 1993; 126: 561–564.

68. Garcia S, Brilakis S. Optimal Stenting Strategy for Coronary Chronic Total Occlusion Interventions: What is Next? *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013; 81:800–801 Editorial Comment.

69. Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985– 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. *Circulation* 2000; 102: 2945–2951.

70. Mollet NR, Hoye A, Lemos PA. Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 15; 95(2): 240-243.

71. Di Serafino L, Borgia F, Maeremans J, et al. The Age, Creatinine, and Ejection Fraction Score to Risk Stratify Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Chronic Total Occlusion *Am J Cardiol* 2014 Oct 15; 114(8):1158 - 1164.

72. Teramoto T, Tsuchikane E, Matsuo H, et al. Initial Success Rate of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion in a Native Coronary Artery Is Decreased in Patients Who Underwent Previous Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jan; 7(1): 39-46.
73. Hasegawa T, Godino C, Basavarajaiah S, et al. Differences in the Clinical and Angiographic Characteristics of Chronic Total Occlusion Lesions in the Three Major Coronary Arteries. *J Interv Cardiol.* 2014 Feb; 27(1): 44 - 49.
74. Kühl HP, Lipke CS, Krombach GA, et al. Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography–single photon emission computed tomography imaging protocol. *Eur Heart J.* 2006 Apr; 27(7):846-583. Epub 2006 Jan 24.
75. Baks T, vanGeuns RJ, Duncker DJ, et al. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 721–725.
76. Rambaldi R, Hamburger JN, Geleijnse ML, et al. Early recovery of wall motion abnormalities after recanalization of chronic totally occluded coronary arteries: a dobutamine echocardiographic, prospective, single-center experience. *Am Heart J* 1998; 136: 831– 836.
77. Paul GA, Connelly K, Dick AJ et al. Assessment of left ventricular function with cardiac MRI after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *Heart* 2011; 97: A22-A23 .

78. Kirschbaum S, Rossi A, Boersma E, et al. Combining magnetic resonance viability variables better predicts improvement of myocardial function prior to percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2012 Sep 6;159(3): 192-197.
79. Williams LK, Paul GA, Roifman I, et al.: Failure to successfully open a chronic total coronary occlusion is associated with preserved global, but impaired regional myocardial function. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013; 15(Suppl 1): P224.
80. Godino C, Bassanelli G, Economou FI, et al. Predictors of cardiac death in patients with coronary chronic total occlusion not revascularized by PCI. *Int J Cardiol.* 2013; 168:1402-1409.
81. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, et al. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: a meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 82: 95-107.
82. Cetin M, Zencir C, Cakici M, et al. Effect of a successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion on parameters of ventricular repolarization. *Coron Artery Dis.* 2014 Jun 25. [Epub ahead of print].
83. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2: 1128-1134.
84. Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, et al. Comparison of five-year outcomes of patients with and without chronic total occlusion of no infarct coronary artery after primary coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 208-213.
85. Lesiak M, Cugowska M, Araszkiwicz A, et al. Impact of the presence of chronically occluded coronary artery on long-term prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheterization Cardiovascular Interventions.* Submitted.

86. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
87. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation. A 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(9): 986-992.
88. Dries D, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(3): 695-703.
89. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011 Apr 5; 123(13): 1400-1409.
90. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Jun 23; 348: g3859.

